



---

# ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN FIBROMIALGIA

---



---

**Universidad de Valladolid**  
**TFG 2025**

*Autor: Miguel Casado Neira*

*Tutora: Marita Hernández Garrido*

*Departamento de Bioquímica y Biología Molecular y Fisiología*

*Facultad de Medicina*

*Universidad de Valladolid*



## **ÍNDICE**

- 1. Resumen**
- 2. Introducción**
  - 2.1 Fibromialgia**
  - 2.2 Biomarcadores**
- 3. Objetivos**
- 4. Métodos**
- 5. Resultados**
  - 5.1 Biomarcadores**
  - 5.2 Tablas**
- 6. Discusión**
- 7. Conclusiones**
- 8. Agradecimientos**
- 9. Bibliografía**
- 10. Anexos**

## **RESUMEN**

Una enfermedad donde se ha vuelto imperativo el hallazgo de biomarcadores para su diagnóstico y manejo es la fibromialgia, un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor generalizado, fatiga, sueño no reparador, rigidez matutina, depresión y alteraciones cognitivo-conductuales.

Sólo unos pocos años han pasado desde que se la considera una enfermedad propiamente dicha, con biomarcadores que presentan limitaciones como baja sensibilidad o especificidad, que pueden impedir un correcto manejo de la Fibromialgia. Quienes la padecen, llevan la carga añadida de la escasa literatura con relación a su enfermedad.

Tras una revisión sistemática de la literatura reciente, en este trabajo se recopila e integra toda la información acerca de los marcadores empleados o estudiados para el manejo de la fibromialgia desde el punto de vista diagnóstico y terapéutico.

El resultado final permite la elaboración de unas tablas para el fácil manejo de la información para el clínico.

## **INTRODUCCIÓN**

La FM es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado por más de 3 meses en ausencia de daño tisular observable. Además del dolor, los pacientes suelen presentar fatiga persistente, alteraciones del sueño no reparador, rigidez matutina, ansiedad (13-68%) y depresión (20-80%) así como déficits cognitivos como fallos de memoria o concentración lo que en su conjunto contribuye a una pérdida funcional y de la calidad de vida que agrava el cuadro de los pacientes(1,2)

Con una prevalencia mundial del 2-8%, la gran mayoría de pacientes mujeres (poseen más puntos dolorosos que los hombres) con un pico de edad en torno a los 55-65 años. Se estima que supone un coste de más de 20 mil millones de dólares anuales por costes directos (visitas médicas, prescripciones médicas...) e indirectos (absentismo y pérdidas laborales)(2)

El diagnóstico clínico históricamente se ha visto dificultado por la ausencia de pruebas objetivas. Inicialmente, los criterios diagnósticos de la *American College of Rheumatology (ACR)* se basaban en la presencia de dolor a la presión en 11 de 18 puntos sensibles. Posteriormente, en 2010 y 2016, estos criterios se actualizaron para incluir síntomas como fatiga, trastornos del sueño y déficits cognitivos buscando una mayor precisión diagnóstica (3), por lo que el diagnóstico actual se basa en:

- Dolor musculoesquelético generalizado en al menos 4 de las 5 regiones corporales
- Persistencia de síntomas durante más de 3 meses
- Puntuación en la escala WPI  $\geq 7$  y SSS  $\geq 5$

Pese a los actuales esfuerzos por desarrollar criterios más objetivos para diagnosticar la enfermedad, dichos criterios aún son subjetivos y la inespecificidad de los síntomas hace que se entrecrucen con los de otras enfermedades reumatológicas. Hoy en día, no existe un marcador o test de laboratorio que con certeza diagnostique la FM y los clínicos se valen únicamente de cuestionarios y exámenes que se correlacionan con la severidad de la enfermedad como las escalas FIQ (*fibromyalgia impact questionnaire*), PSQI (*Pittsburgh sleep quality index*), VAS (*Visual analogue scale*), HADS (*Hospital anxiety and depression scale*) DVPRS (*Defense and Veterans Pain Rating Scale*) y FSS (*fatigue severity scale*)(1)

En este contexto son frecuentes los diagnósticos erróneos o tardíos lo que contribuye al estigma de enfermedad “invisible” o “psicosomática”

Es por esto que resulta de vital importancia encontrar una herramienta diagnóstica más fiable y precisa que ayude a diagnosticar de forma más objetiva la enfermedad reduciendo el coste emocional y económico de los pacientes(1,3)

La OMS define biomarcador como “Cualquier sustancia, estructura o proceso, que pueda ser medido en el cuerpo o sus productos y que influencia o predice la incidencia de un resultado clínico de una enfermedad”.

Los biomarcadores pueden utilizarse con distintos fines; entre ellos, como ayuda diagnóstica, como predictor de respuesta a un tratamiento o para el seguimiento y monitorización de una determinada enfermedad. Un buen biomarcador debe cumplir algunos requisitos: debe ser lo suficientemente sensible y específico para la función que cumple, económico, estable y fácil de obtener. Bajo esta premisa se cree que el problema respecto al hallazgo de biomarcadores no se puede resolver con un único biomarcador, sino con la interacción de múltiples biomarcadores diagnósticos, para lo que ayuda el conocimiento del curso y características(1)

No se conoce del todo la fisiopatología de la enfermedad, sin embargo, se cree que diversos mecanismos de sensibilización periférica y central contribuyen a la génesis de la FM(2).

Esto se refleja por cambios anatomo-funcionales cerebrales y de la ME, desbalances neuroquímicos y neuroplásticos, alteraciones del eje H-H, hiperactividad simpática y de células inmunes todo ello resultando en un estatus proinflamatorio crónico y una capacidad antioxidante comprometida(4). Sin embargo, estos cambios son difíciles de evaluar por ser inespecíficos o poco sensibles, y ahí radica la importancia de entender la fisiopatología de la enfermedad y cómo los mecanismos que la originan son la base del desarrollo de biomarcadores diagnósticos. Por ello, se proponen dos grandes

campos de estudio para facilitar el estudio de los biomarcadores y su implicación fisiopatológica en la enfermedad:

➤ Alteraciones neuroquímicas y de expresión molecular:

El sistema inmune, por su relación con sistema opioide endógeno juega un rol clave en la patogénesis de la enfermedad. Ambos sistemas poseen múltiples receptores y ligandos en común, y la compleja comunicación de dichos sistemas con el SNC permite el estudio de muchas de las bases fisiopatológicas de la enfermedad. Un ejemplo de esto son los receptores de células mieloides tipo 1, los cuáles segregan citoquinas proinflamatorias mediante interacción con receptores tipo toll-4(5). Otros receptores opioides endógenos como el tipo Mu, se expresan en la membrana de linfocitos B y regulan procesos de analgesia y fagocitosis(1).

En esta misma línea, parece que la activación periférica de células inmunes conduce a la secreción de citoquinas proinflamatorias (IL-1, IL-2, IL-8, IL-12, IL-17a, TNF-Alfa) que, mediante interacción con receptores nociceptivos o neuronas de las raíces espinales de ganglios dorsales, amplifican la respuesta a estímulos dolorosos por cambios en la excitabilidad y conductividad de las vías moduladoras de la información nociceptiva.

A su vez, también parece existir una reducción de citoquinas antiinflamatorias (IL-4, IL-10) y analgésicas (IL-13) lo que explicaría directamente una mayor percepción del dolor en individuos con FM (2,6).

Alteraciones en la expresión de proteínas implicadas en procesos de coagulación y fibrinólisis también parecen asociarse a procesos de neuro inflamación que conduce a una disrupción de la señalización por vías descendentes, amplificando así la respuesta a estímulos dolorosos(4).

De esta forma el análisis proteómico en diversos fluidos biológicos puede aportar información crucial acerca de la fisiopatología de la enfermedad, así como revelar distintos marcadores biológicos diagnósticos o dianas terapéuticas(7).

➤ Alteraciones estructurales y funcionales cerebrales:

Las alteraciones relacionadas con la neuro inflamación central se asocian a cambios neuroplásticos maladaptativos que conducen a una desvinculación cortical crónica de los sistemas de modulación de la información nociceptiva. Esto se traduce en una excitabilidad aumentada de los sistemas ascendentes y una disrupción de la señalización por vías descendentes lo que, en su conjunto, amplifica las señales dolorosas. En este contexto, el estudio de mediadores neuroplásticos como el BDNF o el NGF parece revelar una fuerte implicación de dichos neuropéptidos en la perpetuación de esta sensibilización central. Más concretamente el BDNF se trata de una neurotrofina implicada en procesos de plasticidad sináptica, memoria, aprendizaje, crecimiento y supervivencia neuronal. Parece estar implicada en la modulación del dolor al promover la excitabilidad y sinapsis glutamatérgicas al mismo tiempo que inhibe la actividad gabaérgica, lo que genera una excitabilidad cortical anómala induciendo hiperalgnesia mediada por NMARDS(8,9).(10)

Esta neuroplasticidad maladaptativa también se ha puesto de manifiesto con estudios de EEG, los cuáles revelan la existencia de arritmias talamocorticales responsables de esa excitabilidad cortical anómala, y explicarían las alteraciones de los estados de reposo-actividad corticales y los déficits cognitivos presentes en la enfermedad(10,11).

La rs-fcMRI, es una herramienta que ha evolucionado para reducir la variabilidad en el análisis de diferentes parámetros asociados al dolor crónico. Es capaz de indexar la conectividad funcional entre distintas regiones cerebrales reflejando los cambios que se dan en ellas, aportando información diagnóstica, así como pronósticoterpéutica.

Estudios de rs-fcMRI, revelan que los pacientes con FM se ven afectados por una conectividad anómala entre diversas áreas cerebrales implicadas en el procesamiento y modulación de la información nociceptiva y que dichas alteraciones son específicas del dolor fibromiálgico. Esto abriría un campo de estudio para la búsqueda de biomarcadores basados en conexiones funcionales cerebrales y el desarrollo de nuevas técnicas diagnósticas(12,13).

Esta gran heterogeneidad clínico-patológica supone un reto para el manejo y seguimiento de la FM. Como ya se ha comentado, la relación entre las bases biológicas de la enfermedad y los perfiles clínicos de los pacientes no se comprende del todo, por lo que los tratamientos actuales son principalmente sintomáticos y muchas veces insuficientes(3). El estudio de potenciales biomarcadores que se correlacione con los perfiles clínicos de los pacientes abriría las puertas no solo a un diagnóstico más preciso, sino también un mejor manejo y seguimiento terapéutico de los pacientes.

Con esta información, cobra especial relevancia la necesidad de una revisión que integre y sistematice la información más actual y relevante con relación a la presencia de biomarcadores diagnósticos y terapéuticos en la FM.

## **OBJETIVOS**

- 1- Realizar una revisión sistemática de los biomarcadores actuales en la fibromialgia.
- 2- Confeccionar una tabla donde se agrupen dichos biomarcadores y tablas secundarias organizadas para ser utilizadas como herramienta para el facultativo.

## **MÉTODOS**

Se ha realizado una revisión sistemática en la base de datos Pubmed, donde se llevó a cabo la siguiente búsqueda: *Fibromyalgia (all fields) + biomarker\*(all fields), clinical trials, last 10 years, FFT*, obteniendo de esta forma 23 artículos completamente gratuitos y disponibles que serán incluidos en el modelo de acuerdo con el diagrama de flujo presentado en la figura 1.

De los 23 artículos obtenidos tras la búsqueda de Pubmed, no todos eran válidos para la revisión que se propuso hacer, ya que hubo que descartar algunos artículos como se expone en el diagrama de flujo, por los siguientes motivos:

- 1- Resultados no publicados(14).
- 2- Trata otras enfermedades, no la Fibromialgia(15).

Por estos motivos se han utilizado 21 artículos para esta revisión que cumplen los criterios requeridos para el objetivo del estudio.

La búsqueda se cierra el 25/02/2025.

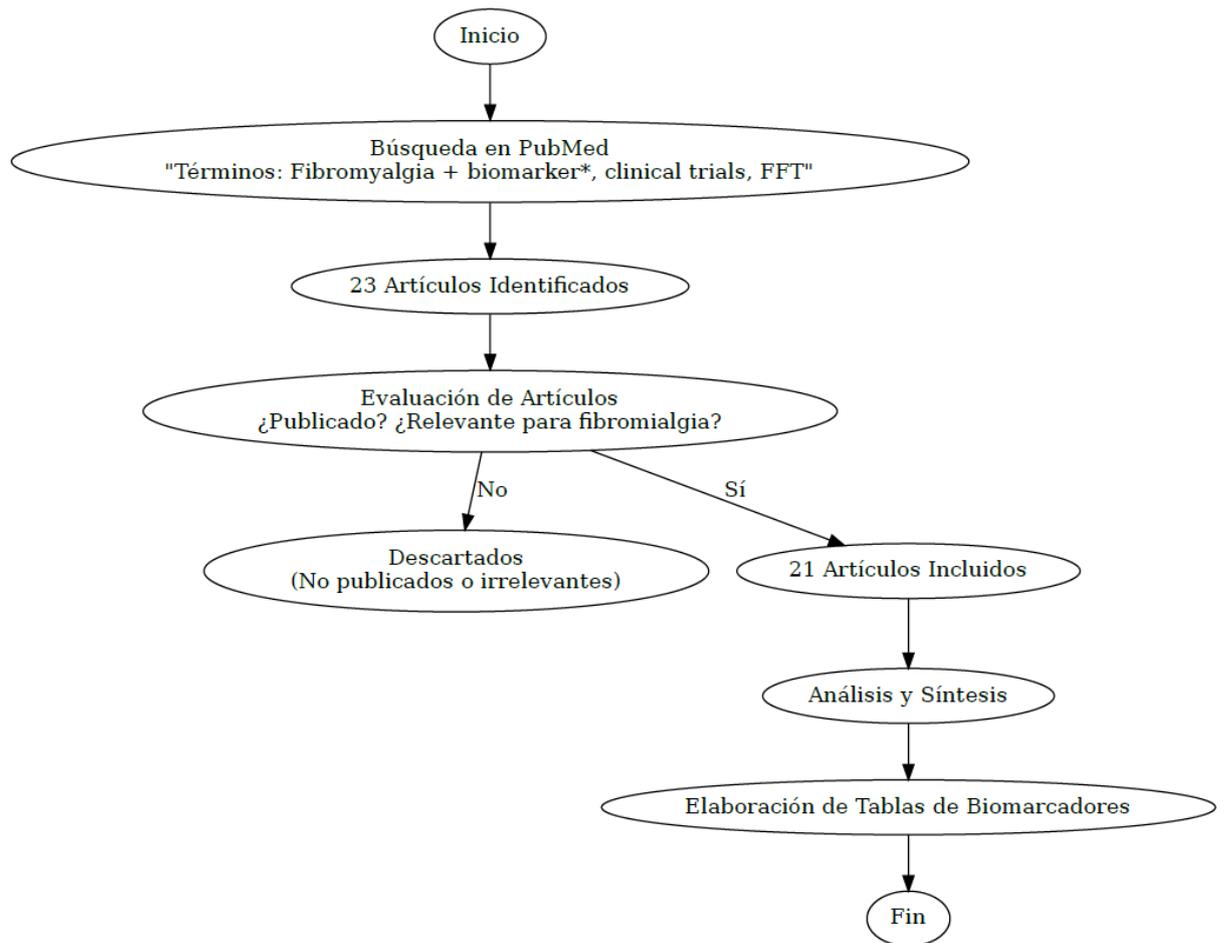


Figura 1. Diagrama de flujo del estudio realizado

## **RESULTADOS – BIOMARCADORES**

Tras la lectura de los artículos seleccionados siguiendo los criterios mencionados en el apartado de Métodos, se realiza un trabajo de análisis y síntesis de la información de todos los biomarcadores que se han encontrado. Estos resultados se reflejan en la tabla 1 cuyo objetivo es servir como herramienta para el facultativo para encontrar la información de una manera directa y concisa.

Se han confeccionado a su vez unas tablas secundarias a modo de agrupar los biomarcadores de una forma más específica en relación con sus propiedades diagnósticas o de respuesta a diversos tratamientos.

A continuación se enumeran alfabéticamente los biomarcadores que ha encontrado la revisión con una breve descripción de su implicación en la enfermedad.

- 1- 2-Araquidonoilglicerol (2-AG): Mediador lipídico del sistema endocannabinoide con propiedades analgésicas y antiinflamatorias cuyos niveles plasmáticos están elevados en la FM respecto de los controles. Se ha encontrado que su expresión se asocia positivamente con la duración de la enfermedad y el IMC, y negativamente con estados de fatiga, ansiedad y dolor. Se trata de uno de los biomarcadores diagnósticos más relevantes del sistema endocannabinoide por su capacidad para diferenciar entre pacientes con FM y pacientes sanos(16).

- 2- 3-Hidroxiquinurenina: Metabolito neurotóxico del triptófano cuyos niveles séricos se hallan elevados en pacientes con FM actuando como marcador de neurodegeneración. La terapia con GHB demuestra una reducción de sus niveles(17).
- 3- Ácido quinolínico: Metabolito neurotóxico del triptófano cuyos niveles séricos se hallan elevados en pacientes con FM actuando como marcador de neurodegeneración. La terapia con GHB demuestra una reducción de sus niveles(17).
- 4- Ácido quinurénico: Metabolito del triptófano con propiedades neuro protectoras. Sus niveles séricos se ven reducidos tras el tratamiento con GHB (17).
- 5- ADIP: Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven aumentados tras un período de ejercicio de resistencia en pacientes con FM(7).
- 6- AEA: Mediador lipídico del sistema endocannabinoide con propiedades analgésicas y antiinflamatorias cuyos niveles plasmáticos se hallan elevados en pacientes con FM respecto de los controles(16).
- 7- APCS: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 8- BASP1: Proteína que interviene en el desarrollo y metabolismo muscular cuyos niveles plasmáticos se elevan tras un periodo de 15 semanas de ejercicio de resistencia en pacientes con FM, destacando su rol como factor predictor de respuesta a la terapia no farmacológica(7)
- 9- BDNF: Neuropéptido implicado en procesos de neuro plasticidad, desarrollo muscular, memoria y aprendizaje que modula la transducción de las respuestas nociceptivas cuyos niveles plasmáticos se hallan elevados en pacientes con FM(9).  
Diversas terapias no consiguieron tener un impacto en su expresión (8,9,17) mientras que si responde a otras terapias de distinta naturaleza (6,8)
- 10- C4A: Proteína implicada en la neuro inflamación central que forma parte del sistema del complemento y se relaciona con la formación del complejo de la membrana de ataque encargada de la lisis celular. Sus niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 11- CAC Córtex prefrontal dorsolateral derecho-cíngulo posterior izquierdo: Una conectividad **disminuida** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 12- CAC córtex prefrontal medial-lóbulo 6 cerebelo izquierdo: Una conectividad **disminuida** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 13- CAC córtex sensoriomotor izquierdo-lóbulo cerebeloso 6 izquierdo: Una conectividad **aumentada** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 14- CAC LSM1---L-PCC: La conectividad entre áreas cerebrales pertenecientes a la matriz del dolor como la red neuronal por defecto (lóbulo parietal inferior, córtex dorsolateral prefrontal derecho, córtex cíngulo dorsal anterior, unión temporoparietal derecha, córtex prefrontal

medial) y la red somato sensitiva o ejecutiva de control se ha demostrado alterada por estudios de neuroimagen con rs-fcMRI basados en el análisis de balizas. Una hiperreactividad cerebral (conectividad **umentada**) entre estas áreas, se asocia a una mayor percepción del dolor(13,18).

- 15- CAC ínsula posterior derecha- Córtex cingulado posterior izquierdo: Una conectividad **disminuida** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia convencional (Farmacoterapia + Acupuntura + Fisioterapia). Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 16- CAC ínsula posterior derecha-Cruceta cerebelosa bilateral: Una conectividad **disminuida** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia convencional (Farmacoterapia + Acupuntura + Fisioterapia). Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 17- CAC ínsula posterior derecha-Girus occipital medio derecho: Una conectividad **umentada** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia con PENFS en adición a la terapia convencional. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 18- CAC ínsula posterior derecha-hemisferio izquierdo: Una conectividad **umentada** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia con PENFS en adición a la terapia convencional. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 19- CAC Ínsula posterior derecha-ínsula anterior izquierda: Una conectividad **umentada** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia con PENFS en adición a la terapia convencional. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 20- CAC ínsula posterior derecha-ínsula posterior izquierda: Una conectividad **disminuida** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 21- CAC Ínsula posterior derecha-Lóbulo 8 cerebeloso bilateral Una conectividad **disminuida** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia convencional (Farmacoterapia + Acupuntura + Fisioterapia). Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 22- CAC ínsula posterior derecha-lóbulo 9 cerebelo derecho: Una conectividad **umentada** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia con PENFS en adición a la terapia convencional. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 23- CAC ínsula posterior derecha- Lóbulo parietal inferior: Una conectividad **disminuida** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia convencional (Farmacoterapia + Acupuntura + Fisioterapia). Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 24- CAC ínsula posterior derecha-putamen izquierdo: Una conectividad **disminuida** en estas áreas se ha observado en el grupo de pacientes tras la terapia convencional (Farmacoterapia + Acupuntura + Fisioterapia). Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).

- 25- CAC Ínsula posterior izquierda-cíngulo dorsal anterior: Una conectividad **disminuida** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 26- CAC ínsula posterior izquierda-lóbulo 6 cerebelo izquierdo: Una conectividad **aumentada** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 27- CAC Putamen derecho-cíngulo posterior derecho: Una conectividad **disminuida** entre estas áreas cerebrales observada mediante rs-fcMRI se asocia a la terapia PENFS de neuroestimulación vagal. Esto se correlacionó con una menor intensidad del dolor según la escala DVPRS(13).
- 28- Conectividad funcional cerebral base Córtex cingulado posterior izquierdo- ---Precúneo, lóbulo parietal inferior y córtex ínsular izquierdo: Una conectividad cerebral **aumentada** en reposo entre estas regiones, permite predecir o clasificar a los respondedores a Milnacipram con una sensibilidad del 86% y a la pregabalina con una sensibilidad del 67%(12).
- 29- Conectividad funcional cerebral base Córtex dorsolateral prefrontal derecho-----Lóbulo parietal superior, Precúneo, córtex somatosensorial primario, córtex ínsular izquierdo: Una conectividad cerebral **aumentada** en reposo entre estas regiones, permite predecir o clasificar a los respondedores a Milnacipram con una sensibilidad del 86% y a la pregabalina con una sensibilidad del 67%(12).
- 30- Conectividad funcional cerebral base Córtex cingulado posterior izquierdo y Córtex dorsolateral prefrontal derecho: Una conectividad cerebral **aumentada** en reposo entre estas regiones, permite predecir o clasificar a los respondedores a Milnacipram con una sensibilidad del 100% y a la pregabalina con una sensibilidad del 83%(12).  
Al conseguir una mayor sensibilidad de predicción a la respuesta farmacológica, se observa que existen aspectos únicos aún desconocidos de la fisiopatología del dolor.
- 31- Cortisol: Hormona segregada por el eje H-H cuya concentración puede usarse como proxy de estados de estrés-bienestar del SNC.  
No responde a terapias de relajación con animales(19).  
Se halla una reducción en la secreción matinal de cortisol tras el tratamiento con GHB(17).
- 32- CXCL8: Citoquina proinflamatoria cuya expresión en suero se ha encontrado aumentada en pacientes con FM. Estudios han demostrado que niveles aumentados de la molécula pre-TTO atenúan o incluso inhiben los efectos beneficiosos de diversas terapias(6).
- 33- DPF3: Proteína implicada en procesos de estabilidad de mRNA cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de controles(7).
- 34- Eotaxina: Citoquina proinflamatoria cuya expresión en plasma se ha encontrado aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9).
- 35- EV Aminoácidos cíclicos: La energía vibracional de diferentes moléculas en una muestra de sangre observada con luz UV genera un patrón de bandas característico en pacientes con FM. Se identificaron ciertos picos o bandas únicos ( $840-1515\text{ cm}^{-1}$ ) en el espectro de personas con FM, que indicaban la presencia de aminoácidos (triptófano y tirosina)(3).
- 36- EV Compuestos aromáticos con heterociclos: La energía vibracional de diferentes moléculas en una muestra de sangre observada con luz UV

- genera un patrón de bandas característico en pacientes con FM. Se identificaron ciertos picos o bandas únicos ( $660\text{-}1580\text{ cm}^{-1}$ ) en el espectro de personas con FM, que indicaban la presencia de grupos aromáticos (piridina e imidazol)(3).
- 37- EV Proteínas con amidas: La energía vibracional de diferentes moléculas en una muestra de sangre observada con luz UV genera un patrón de bandas característico en pacientes con FM. Se identificaron ciertos picos o bandas únicos ( $1640\text{-}1555\text{ cm}^{-1}$ ) en el espectro de personas con FM, que indicaban la presencia de proteínas (amida I/II)(3).
  - 38- F2: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 39- FCGR3: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 40- FCGR3B: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 41- FGA: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 42- Frecuencia cardíaca: La FC cardíaca puede usarse como medidor de bienestar y estado emocional. Una sesión de 20 min basado en terapia animal consiguió una reducción de la FC que se entiende como un estado más relajado y de tranquilidad de los pacientes. Fc -1.07. Intervalo R-R +14.57. LF/HF ratio (+1.17). RMSSD (+1.50) y PNN50 (+2.85)(19)
  - 43- FUBP2: Proteína implicada en procesos de estabilidad de mRNA cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de controles(7).
  - 44- GP1BA: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 45- GP5: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 46- H2B1K: Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven reducidos tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia(7).
  - 47- H4 (Histona 4) Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven reducidos tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia(7).
  - 48- Hornerina: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 49- IFN- $\gamma$ : Citoquina proinflamatoria cuya expresión en plasma se ha encontrado aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9).
  - 50- IGF-1: Factor metabólico que actúa en el SNC modulando la información nociceptiva y la neurogénesis hipocámpal y en el músculo regulando el metabolismo y la adaptación al ejercicio. Sus niveles séricos se ven reducidos en pacientes delgadas tras diversos programas de ejercicio lo

que se asocia a una mejoría del estatus clínico-funcional de las pacientes(20,21).

- 51- IGFBP3: proteína de unión del IGF1 que actúa modulando la información nociceptiva y la adaptación al ejercicio. Sus niveles séricos se ven reducidos en pacientes delgadas tras diversos programas de ejercicio lo que se asocia a una mejoría del estatus clínico-funcional de las pacientes(20,21)
- 52- IGHV1-46: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 53- IGHV1OR15-1: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 54- IGHV1OR21-1: Proteína relacionada con las alteraciones coagulatvas e inflamatorias que se suceden en la FM. Forma parte de un panel de metiltransferasas confeccionado para servir como herramienta diagnóstica para diferenciar pacientes con FM de pacientes sanos(4).
- 55- IGLC2: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 56- IGLV3-25: Proteína relacionada con las alteraciones coagulatvas e inflamatorias que se suceden en la FM. Forma parte de un panel de metiltransferasas confeccionado para servir como herramienta diagnóstica para diferenciar pacientes con FM de pacientes sanos(4).
- 57- IL-1B: Quimiocina con propiedades proinflamatorias y antiinflamatorias cuya expresión plasmática está reducida en pacientes con FM respecto de controles(9).
- 58- IL-2: Quimiocina proinflamatoria cuya expresión plasmática está reducida en pacientes con FM respecto de controles(9).
- 59- IL-4 Citoquina antiinflamatoria cuya expresión plasmática está reducida en pacientes con FM respecto de controles(9). Diversas terapias demuestran una reducción de sus niveles séricos lo que se asocia a una normalización funcional del sistema inmune de los pacientes con el TTO(6).
- 60- IL-6: Citoquina con propiedades antiinflamatorias cuya expresión plasmática está aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9).  
Diversas terapias basadas en meditación, mindfulness y ejercicio demuestran una reducción significativa de sus niveles séricos(2,6,8)
- 61- IL-8: Citoquina proinflamatoria cuya expresión plasmática se halla aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9).  
Diversos protocolos de ejercicio, mindfulness y meditación demuestran una reducción significativa de sus niveles séricos(2).
- 62- IL-10: Citoquina antiinflamatoria cuya expresión plasmática está reducida en pacientes con FM respecto de controles(9). Diversas terapias basadas en la meditación, mindfulness y el ejercicio demuestran una reducción de sus niveles séricos lo que se asocia a una normalización funcional del sistema inmune de los pacientes con el TTO(2,6,8)
- 63- IL-12 Citoquina proinflamatoria cuya expresión en plasma se ha encontrado aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9).
- 64- IL-17-A: Quimiocina proinflamatoria cuya expresión plasmática está aumentada en pacientes con FM respecto de controles(9). Diversos

- protocolos de ejercicio y mindfulness demuestran una reducción de sus niveles séricos(6).
- 65- IL1RAP: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles. Forma parte de un panel de metiltransferasas con potencial rol como herramienta diagnóstica para diferenciar pacientes con FM de pacientes sanos(4).
  - 66- KRT80: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4).
  - 67- Lactato ventricular: Neurotransmisor proxy del estatus inflamatorio central, el cual por medio de estudios con H MRSI, se ha observado elevado constitutivamente en pacientes con Fibromialgia. El tratamiento farmacológico con Milnacipran demuestra una reducción de sus niveles(22).
  - 68- Leptina: Factor metabólico que regula los mecanismos de saciedad y regulación del peso corporal por sus receptores hipocampales, talámicos e hipotalámicos en el SNC, donde también se asocia a la regulación emocional y respuesta al estrés. Sus niveles séricos se ven reducidos en pacientes delgadas tras diversos programas de ejercicio lo que se asocia a una mejoría del estatus clínico-funcional de las pacientes(20,21)
  - 69- LRP1: Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven aumentados tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia. Los cambios observados tras el período de ejercicio se relacionan con un rol neuro protector en los pacientes con FM(7).
  - 70- LVX54 Proteína implicada en procesos de estabilidad de mRNA cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de controles(7).
  - 71- MBL2 Proteína implicada en procesos de estabilidad de mRNA cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de controles(7).
  - 72- MBP: Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven reducidos tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia(7).
  - 73- MCP1: Proteína proinflamatoria cuya expresión en plasma se ha encontrado disminuida en pacientes con FM respecto de controles(9). Diversas terapias basadas en sesiones de educación psicológica sobre la enfermedad, la aceptación de esta y la autocompasión demostraron una reducción significativa de sus niveles séricos (23).
  - 74- METTL18: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles. Forma parte de un panel de metiltransferasas con potencial rol como herramienta diagnóstica para diferenciar pacientes con FM de pacientes sanos(4).
  - 75- MYL9: Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven reducidos tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia(7).
  - 76- NGF: Neurotrofina implicada en procesos de sensibilización periférica e inflamación tisular. Sus niveles plasmáticos se hallan disminuidos en pacientes con FM. Su expresión se ve inalterada tras un programa de ejercicio(9).
  - 77- OEA: Mediador lipídico del grupo N-Aciletanolaminas cuyos niveles plasmáticos se hallan elevados en pacientes con FM respecto de los controles. A través de la activación del receptor alfa activado por

- proliferación peroxisomal regula acciones analgésicas y controla el peso corporal y la saciedad(16).
- 78- Oscilaciones Alfa: Estudios de EEG en reposo revelan una disminución de las ondas predominantes alfa en pacientes con FM. El cambio del ritmo del EEG hacia unas frecuencias más lentas es resultado de una respuesta neuroplástica maladaptativa. Se ha correlacionado con los déficits cognitivos que aparecen en la FM. Estudios han demostrado que intervenciones como la neuroestimulación no invasiva son capaces de reducir estas arritmias talamocorticales y devolver el EEG a ritmos fisiológicos (Ondas alfa), así como lograr una mejoría clínico-funcional de los pacientes(11).
- 79- Oscilaciones B: Estudios de EEG en reposo revelan una disminución de las oscilaciones corticales B en pacientes con FM. Parece que es resultado de la disrupción Gabaérgica que conlleva a una desvinculación cortical de los sistemas descendentes de modulación el dolor. Pueden utilizarse por tanto como marcador de la excitabilidad cortical anómala con tendencia a la sobreexcitación(10).
- 80- Oscilaciones Delta: Estudios de EEG en reposo revelan la existencia de arritmias talamocorticales en pacientes con FM. Esto es un cambio en las frecuencias predominantes (alfa) hacia unos ritmos más lentos (delta y Theta). Esto es consecuencia de una respuesta neuroplástica maladaptativa siendo la base de la excitabilidad cortical alterada. La revisión de estudios demuestra que intervenciones como la neuroestimulación transcraneal no invasiva logran reducir estas oscilaciones aberrantes, así como efectos beneficiosos sobre el dolor y los déficits cognitivos(10,11).
- 81- Oscilaciones Theta: Estudios de EEG en reposo revelan la existencia de arritmias talamocorticales en pacientes con FM. Esto es un cambio en las frecuencias predominantes (alfa) hacia unos ritmos más lentos (delta y Theta). Esto es consecuencia de una respuesta neuroplástica maladaptativa siendo la base de la excitabilidad cortical alterada. La revisión de estudios demuestra que intervenciones como la neuroestimulación transcraneal no invasiva logran reducir estas oscilaciones aberrantes así como efectos beneficiosos sobre el dolor y los déficits cognitivos(10,11).
- 82- Oxitocina: Neuropeptido producido por el hipotálamo y segregado por la pituitaria que se asocia a interacciones sociales y puede utilizarse como marcador de estrés y bienestar. Sus niveles en saliva se hallaron elevados tras una sesión de 20 min con animales demostrándose que los pacientes se hallaban en un estado de tranquilidad y bienestar tras el tratamiento(19).
- 83- PCR: Proteína de fase aguda cuya expresión plasmática esta elevada en pacientes con FM como resultado del estímulo por parte de otras citoquinas proinflamatorias. Diversas terapias basadas en la meditación, mindfulness y ejercicio demuestran una reducción significativa de sus niveles(2,6,8,23)
- 84- PEA: Mediador lipídico del grupo N-Aciletanolaminas cuyos niveles plasmáticos se hallan elevados en pacientes con FM respecto de los controles. A través del receptor alfa activado por proliferación peroxisomal regula acciones antiinflamatorias, analgésicas y neuroprotectivas(16).
- 85- PFN1: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Regula el ensamblaje de los filamentos de actina en las células siendo esencial para el movimiento y mantenimiento de la estructura celular. Sus niveles

- séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 86- Pico 13 UV (280–294 nm): Pico de absorción de luz UV de diferentes metabolitos. Estudios de espectroscopía UV-visible, demostraron que éste se hallaba disminuido en pacientes con FM, y que guarda relación con el metabolismo alterado del triptófano(3).
  - 87- PR40B Proteína implicada en procesos de estabilidad de mRNA cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de controles(7).
  - 88- Quinurenina: Metabolito del triptófano que en condiciones fisiológicas se degrada a ácido quinurénico, siendo esta la rama neuroprotectora de la quinurenina. En pacientes con FM, se activa la rama neurotóxica de la quinurenina con secreción de metabolitos neurotóxicos del triptófano que inducen excitotoxicidad glutamatérgica e hiperalgesia mediada por NMARDS. El tratamiento con GHB demuestra una reducción de los niveles séricos de la molécula(17).
  - 89- RARR2: Proteína cuyos niveles plasmáticos se elevan tras un periodo de 15 semanas de ejercicio de resistencia en pacientes con FM, destacando su rol como factor predictor de respuesta a la terapia no farmacológica. Interviene en procesos de desarrollo muscular, respuesta al estrés y regulación inmune (defensa frente a gram +, opsonización y activación del complemento)(7).
  - 90- Receptor opioide Mu: Receptor opioide asociado a las membranas de linfocitos B cuya expresión esta disminuida en la FM. Es de especial relevancia por su relación con el sistema inmune. Los hallazgos de su reducida expresión demuestran una capacidad analgésica comprometida en quienes padecen la enfermedad, reforzando la idea de la presencia de una verdadera sensación dolorosa(1).
  - 91- Receptor transmembrana células mieloides-1(TREM-1): Receptor transmembrana asociada a las células mieloides tipo 1 cuya expresión está aumentada en pacientes con FM en comparación con pacientes sanos. Mediante la interacción con receptores tipo toll-4 promueve la secreción de citoquinas proinflamatorias amplificando la respuesta inflamatoria. Está relacionado con los síntomas de fatiga, dolor, insomnio, depresión, ansiedad e intensidad de la enfermedad y parece que su expresión se asocia a la de otros marcadores hematológicos inflamatorios(5).
  - 92- SAA4: Proteína de fase aguda que interviene en la formación del coágulo cuyos niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de controles(4).
  - 93- SEA: Mediador lipídico del grupo de las N-Aciletanolaminas cuyos niveles plasmáticos se hallan elevados en pacientes con FM. A través de la activación del receptor gamma activado por proliferación peroxisomal, regula acciones antiinflamatorias, y participa en el procesamiento cognitivo y emocional(16).
  - 94- Tª Timpánica: Las experiencias emocionales positivas aumentan la actividad de los hemisferios cerebrales y dicha actividad se puede registrar midiendo la Tª timpánica, como marcador de la actividad cerebral del hemisferio ipsilateral, pudiéndose utilizar como marcador de respuesta a diferentes terapias. Se realizó un estudio en el que se trató de estudiar sus cambios tras una sesión de 20 min con animales. Tras la terapia, la Tª de la membrana timpánica derecha se halló aumentada (+0.007º), al igual que en el lado izquierdo (+0.10º). Esto da a entender que la terapia animal tuvo efectos beneficiosos sobre el estado de relajación de los pacientes(19).

- 95- THBS1: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 96- THBS2: Proteína relacionada con los procesos de fibrinólisis y coagulación alterados que contribuyen a la neuro inflamación central. Sus niveles séricos se hallan disminuidos en pacientes con FM respecto de los controles(4).
- 97- TMPRSS13: Proteína implicada en la neuro inflamación central cuyos niveles séricos se encuentran elevados en pacientes con FM respecto de los controles(4). TNF-A: Neurotrofina que participa en los procesos de inflamación central y periférica, modulación del dolor por vías descendentes y respuestas emocionales. Citoquina proinflamatoria cuyos niveles plasmáticos se encuentran elevados en pacientes con FM. Es segregada por los linfocitos Th y NK y por medio de interacción con la enzima triptófano dioxigenasa, activa la vía neurotóxica de la quinurenina degradando el triptófano a sus metabolitos neurotóxicos con efectos neurodegenerativos También se ha observado que una activación anormal y desmedida de la microglía ejercía una hipersensibilidad e hipersecreción del TNF-a. También se ha observado que la inflamación asociada a los receptores x hepáticos y retinoides (RXR-LXR) vinculada a la vía del IL-1 y Nf-kb esta activada de forma aberrante en pacientes con FM.
- 98- TNF-alfa: Citoquina proinflamatoria cuya expresión en plasma se ha encontrado aumentada en pacientes con FM respecto de los controles(9). Diversos protocolos de ejercicio y mindfulness demuestran una reducción de sus niveles séricos(6).
- 99- ZFHX3 :Proteína implicada en procesos de desarrollo muscular cuyos niveles plasmáticos se ven reducidos tras un programa de 15 semanas de ejercicio de resistencia(7).

A continuación, se muestra la tabla 1 en la que se organizan los biomarcadores encontrados en resultados. De esta tabla principal, nacen unas tablas secundarias que integran la información de dicha tabla de forma más esquemática y centrada en distintos criterios para un mejor manejo de la información.

La tabla 2 (tabla 1 del anexo) permite la consulta de los biomarcadores con utilidad terapéutica. La tabla 3 (tabla 2 del anexo) permite la consulta de los biomarcadores de utilidad de seguimiento terapéutico y, por último, la tabla 4 (tabla 3 del anexo) agrupa los biomarcadores útiles tanto en el diagnóstico como en la respuesta a la terapia.

En dichas tablas la información de los biomarcadores ordenados alfabéticamente se presenta con las pruebas empleadas en su detección, su utilidad (diagnóstica o terapéutica), la variación de expresión de los biomarcadores, así como una breve descripción de su rol en la enfermedad.

A su vez, se han elaborado unos diagramas que exponen la distribución por porcentajes de los biomarcadores expuestos en las tablas en función de su utilidad diagnóstica o de seguimiento de la terapia (figura 1 de anexos) y en función de la prueba de detección utilizadas para el estudio de dichos biomarcadores (figura 2 de anexos).

BIOMARCADOR	PRUEBA	UTILIDAD	VARIACIÓN	ACCIÓN-VIAS	REFERENCIA
2-AG	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Analgesia y antiinflamación	16
3-Hidroxiquinurenina	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
Ácido quinolínico	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroprotección	17
Ácido quinurenico	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
ADIP	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
AEA	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Analgesia y antiinflamación	16
APCS	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
BASPI	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BDNF	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Sensibilización central	6,8,9,17
C4A	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
CAC Cortex prefrontal dorsolateral derecho-cingulo posterior izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Cortex prefrontal medial-lóbulo 6 cerebelo izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Cortex sensoriomotor izquierdo-lobulos 6 izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha- Cortex cingulado posterior izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha- Lóbulos parietal inferior	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Girus occipital medio derecho	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Hemisferio izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Insula anterior izquierda	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Insula posterior izquierda	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Lóbulo 9 cerebelo derecho	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Lobulo 8 cerebeloso bilateral	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Cruceta cerebelosa bilateral	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior izquierda-cingulo dorsal anterior	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior izquierda-lobulos 6 cerebelo izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC LSM1---L-PCC	rs-fcMRI	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Modulación descendente dolor	13,18
CAC Putamen derecho-Cingulo posterior derecho	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC-Insula posterior derecha-Putamen izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CFC Corteza cingulado posterior izquierdo y Corteza dorsolateral prefrontal derecho	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Procesamiento dolor	12
CFC Corteza cingulado posterior izquierdo---Pecúneo, lóbulo parietal inferior y corteza insular izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Procesamiento dolor	12
CFC Corteza dorsolateral prefrontal derecha-----Lóbulo parietal superior, Pecúneo, corteza somatosensorial primaria, corteza insular izquierdo	rs-fcMRI	Tratamiento	Aumento	Procesamiento dolor	12
Cortisol	Test (saliva)	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés-bienestar	19
CXCL8	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	6
DFP3	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
Eotaxina	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	9
EV aminoácidos cíclicos	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	3
EV compuestos aromáticos con heterociclos	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	3
EV proteínas con amidas	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	3
F2	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
FCGR3	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
FCGR3B	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
FGA	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
Frecuencia cardiaca	CTES (Fc)	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés y bienestar	19
FUBP2	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Desarrollo muscular	7
GP1BA	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
GP5	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
H2B1K	Analítica	Tratamiento	Disminución	Desarrollo muscular	7
H4	Analítica	Tratamiento	Disminución	Desarrollo muscular	7
Homerina	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación y coagulación	4
IFN-Y	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	9
IGF1	Analítica	Tratamiento	Disminución	Adaptación al ejercicio	20,21
IGFBP3	Analítica	Tratamiento	Disminución	Adaptación al ejercicio	20,21
IGHV1-46	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
IGHV1OR15-1	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
IGHV1OR21-1	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
IGLC2	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
IGLV3-25	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
IL-10	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	2,6,8,9
IL-12	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Estatus inflamatorio crónico	9
IL-17A	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
IL-1B	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación central y periférica	9
IL1RAP	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	4
IL-2	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación central y periférica	9
IL-4	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	6,9
IL-6	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,9
IL-8	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,9
KRT80	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
Lactato ventricular	H MRSI	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroinflamación glial	22

Leptina	Analítica	Tratamiento	Disminución	Adaptación al ejercicio	20,21
LRP1	Analítica	Tratamiento	Aumento	Neuroprotección	7
LVX54	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
MBL2	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
MBP	Analítica	Tratamiento	Disminución	Desarrollo muscular	7
MCP1	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	9,23
METTL18	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación	4
MYL9	Analítica	Tratamiento	Disminución	Desarrollo muscular	7
NGF	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	9
OEA	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Saciedad, peso corporal y analgesia	16
Oscilaciones Alfa	EEG	Diagnóstico / Tratamiento	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Desempeño cognitivo	11
Oscilaciones Beta	EEG	Diagnóstico	Disminución	Vías descendentes inhibitorias	10
Oscilaciones Delta	EEG	Diagnóstico	Aumento	Arritmias talamocorticales	10,11
Oscilaciones Theta	EEG	Diagnóstico	Aumento	Arritmias talamocorticales	10,11
Oxitocina	Test (saliva)	Tratamiento	Aumento	Estrés-Bienestar	19
PCR	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,23
PEA	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Antiinflamación, analgesia y neuroprotección	16
PFN1	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
Pico 13 UV (280–294 nm)	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Metabolismo triptófano	3
PRO40B	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Estabilidad de mRNA, respuesta al estrés y modulación inmune	7
Quinurenina	Analítica	Tratamiento	Disminución	Neuroprotección	17
RARR2	Analítica	Tratamiento	Aumento	Desarrollo muscular	7
Receptor opioide Mu	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Analgesia, fagocitosis, inmunidad	1
Receptor transmembrana células mieloides-1T(REM-1)	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Neuroinflamación	5
SAA4	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación periférica	4
SEA	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Analgesia, procesamiento emocional y cognitivo	16
Tª Membrana Timpánica	CTES (Tª Tímpano)	Tratamiento	Aumento	Experiencia emocional	19
THBS1	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
THBS2	Analítica	Diagnóstico	Disminución	Inflamación y coagulación	4
TMPRSS13	Analítica	Diagnóstico	Aumento	Inflamación periférica	4
TNF-a	Analítica	Diagnóstico / Tratamiento	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
ZFH3	Analítica	Tratamiento	Disminución	Desarrollo muscular	7

## **DISCUSIÓN**

Durante décadas, la FM ha sido una enfermedad infraestimada, considerada incluso como una entidad psicósomática o de diagnóstico de exclusión. Sin embargo, el hallazgo consistente de alteraciones objetivables a nivel inmunológico, bioquímico y neurológico, en pacientes con FM apoya la consideración de dicha enfermedad como una patología per se con una base biológica definida. Así lo respalda su inclusión en la ICD-11 como un tipo de “dolor primario crónico”(1).

Tras la revisión sistemática de los ensayos clínicos recientes y la lectura y extracción de la información, este trabajo concluye con la generación de tablas en las que se recopilan y organizan los resultados obtenidos. Estas tablas permiten al profesional de la salud un acceso rápido a la investigación reciente para diseñar una estrategia para el paciente ante la sospecha de FM.

Las tablas generadas se disponen de forma que los biomarcadores expuestos en el apartado de resultados se agrupan de acuerdo con criterios como utilidad diagnóstica o de seguimiento de la terapia para permitir una lectura rápida, así como una posible aplicación clínica directa.

Los biomarcadores encontrados se engloban alrededor de las bases fisiopatológicas de la enfermedad: Expresión molecular, conectividad funcional cerebral alterada, marcadores de neuroimagen.

Uno de los hallazgos más consistentes en esta revisión es la implicación de la sensibilización central como eje fisiopatológico en la FM(4).

La mayoría de los biomarcadores identificados por la revisión son de naturaleza proteica. Se han identificado múltiples citoquinas proinflamatorias (IL-2, IL-8, IL-17a...) y antiinflamatorias (IL-4, IL-10) así como receptores (MOR-B, TREM-1) cuya expresión está alterada en la FM lo que sugiere un desequilibrio inmunológico persistente. Estas alteraciones contribuyen a la excitabilidad neuronal por vías nociceptivas descendentes apoyando la teoría de la sensibilización central(4).

Esta “firma inflamatoria” no solo permite distinguir a pacientes con FM de pacientes sanos, sino que se ha asociado con la gravedad de los síntomas, la disfunción cognitiva y el dolor percibido(24).

Más interesante aún es la utilidad de estas moléculas como biomarcadores de respuesta terapéutica. Algunas terapias como las llevadas a cabo por Sonia Ferres et al. en 2024, han demostrado regular el perfil inflamatorio, con acciones sobre la expresión de estas citoquinas lo que se asoció a una mejoría clínica(6).

Por otro lado, las alteraciones en proteínas implicadas en procesos de coagulación y fibrinólisis (FGA, THBS1, SAA4) y en reguladores del citoesqueleto (PFN1) podrían indicar un componente vascular e inmunológico menos explorado, donde la formación de micro trombos y cambios en la permeabilidad endotelial potencian la inflamación periférica(4). Estos hallazgos potencian trabajos previos centrados en el análisis proteómico de la FM(25), aportando una visión integradora que combina inmunología y hemostasia.

El sistema endocannabinoide, representado por moléculas como 2-AG, PEA, OEA, AEA Y SEA, aparece como una vía relevante en la FM. Estas sustancias muestran alteraciones significativas en los pacientes y se relacionan con parámetros de relevancia clínica como el dolor, la ansiedad, la depresión o la duración de la enfermedad(16). El estudio de los lípidos tiene mucho que decir en un futuro, con el desarrollo de terapias basadas en análogos cannabinoides o moduladores enzimáticos.

Así mismo, metabolitos del triptófano (ácido quinolínico, 3-hidroxiquinurenina) cuya vía está alterada en pacientes con FM, se postulan como marcadores de neurotoxicidad y estrés oxidativo, lo que se ha asociado a los síntomas neuropsiquiátricos. La respuesta de estos metabolitos al tratamiento con GHB, refuerza su rol como marcadores terapéuticos(17).

La revisión también ha revelado marcadores en el terreno de la neuroimagen funcional, con estudios de rs-fcMRI destacando el hallazgo de patrones de conectividad cerebrales alterados en áreas relacionadas con el procesamiento y modulación del dolor (ínsula, red somatosensorial y la red neuronal por defecto) así como cambios en las oscilaciones cerebrales reveladas por EEG (arritmias talamocorticales definidas por un aumento de oscilaciones lentas: theta y delta)(10,11). Estas alteraciones constituyen una huella neurológica, y estarían relacionadas con los déficits cognitivos (el llamado *fibro-fog*) así como con el desbalance entre excitabilidad e inhibición cortical.

La posibilidad de revertir estos patrones mediante terapias como la neuroestimulación vagal no invasiva o la CES, respalda su uso como biomarcadores no solo diagnósticos sino de seguimiento y respuesta a terapias.

Uno de los hallazgos más relevantes de la revisión, es la facultad de algunos biomarcadores para predecir la respuesta a diversas terapias(12).

Además, la posibilidad de integrar estos biomarcadores en modelos de aprendizaje con máquinas abre nuevas perspectivas en medicina de precisión, al permitir una estratificación de pacientes según su perfil neurobiológico.

El conocimiento de qué paciente responderá mejor a un fármaco o a una intervención no farmacológica puede reducir significativamente los periodos de ensayo, evitando tratamientos innecesarios o ineficaces. Así lo hicieron Chia-Li Han et al. (2020) (4) quienes utilizaron estos modelos de aprendizaje con máquinas para explorar el perfil proteómico de los pacientes, creando un panel de metiltransferasas (METTL18,

IGLV3-25, IL1RAP...) capaz de diferenciar pacientes con FM de pacientes sanos con elevada sensibilidad y especificidad.

Otro estudio que se enfocó en el desarrollo de una herramienta capaz de diagnosticar pacientes con FM es el realizado por Kevin V. Hackshaw et al. basado en la espectroscopia vibracional(3). El hallazgo de que diferentes moléculas vibraban de forma diferente en función de sus grupos funcionales (compuestos aromáticos, heterociclos, amidas...) y de esta forma se generaba un patrón espectral que era único en pacientes con FM, abrió las puertas a un nuevo campo de estudio sobre el que desarrollar herramientas de diagnóstico rápido basado en la energía vibracional de los metabolitos.

Asimismo, el estudio realizado por Ichesco et al. (2021) (12) merece especial mención por su aplicabilidad clínica. La conectividad funcional base de los pacientes medida con rs-fcMRI, podía predecir quienes responderían mejor al Milnacipran o quienes lo harían a la pregabalina lo que sentaría las bases para una medicina orientada y personalizada. Rara vez se usan estos modelos en la práctica clínica habitual, sin embargo, recientemente está creciendo la demanda por unos modelos de aprendizaje que permitan dar respuestas o previsiones sobre el transcurso de la enfermedad, que permita aliviar la carga emocional de los pacientes. Por eso es importante destacar su utilidad como posible herramienta futura en la predicción de respuesta terapéutica y el diagnóstico precoz.

Es importante destacar una serie de limitaciones en la revisión:

- La heterogeneidad de los estudios obtenidos en la revisión: tamaños muestrales variables, diferentes medios o fluidos (suero, plasma, saliva), diferentes técnicas de análisis de biomarcadores, todo ello limita la comparabilidad directa entre estudios.
- Existe un sesgo de selección por años, pudiéndose haber perdido información de biomarcadores previos u otros que estén tan establecidos que hayan podido pasar desapercibidos, así como una limitación de artículos al incluir solo aquellos totalmente gratis por lo que se puede haber perdido información de otros artículos.
- Para algunos biomarcadores, no existe un punto de corte o valores normales estandarizados, lo que limita su aplicación clínica inmediata.

Asimismo, el estudio presenta una serie de fortalezas:

- Enfoque integrador: El trabajo proporciona una visión multidimensional de la fisiopatología de la fibromialgia, incluyendo biomarcadores inmunológicos, neurológicos y bioquímicos lo que ofrece una panorámica global poco abordada en revisiones anteriores.
- Asimismo, la elaboración de tablas de fácil consulta aporta una herramienta útil para el profesional clínico u otros investigadores.

De cara al futuro, se recomienda validar los biomarcadores identificados en cohortes prospectivas multicéntricas, con homogeneidad en los protocolos de análisis y la metodología de estudio. Así, sería posible la adquisición de información unificada de los biomarcadores, pudiendo salir a la luz aspectos clave pasados por alto en esta revisión.

También se recomiendan estudios longitudinales que midan la dinámica de los biomarcadores antes, durante y después del tratamiento, lo que proporcionaría más información sobre su utilidad como indicadores del progreso clínico.

La elaboración de paneles multibiomarcador que combinen datos inmunológicos, neurofuncionales, y clínicos sería esencial para mejorar el diagnóstico y seguimiento de los pacientes. De igual manera, sería deseable establecer estándares de medida y corte para su interpretación en la práctica clínica.

En resumen, los datos analizados permiten concluir que la búsqueda de biomarcadores no es simplemente una cuestión académica, sino una necesidad clínica. La falta de herramientas objetivas para el diagnóstico contribuye a retrasos, errores y tratamientos ineficaces, con consecuencias directas sobre la calidad de vida del paciente y el coste sanitario global.

## **CONCLUSIONES**

Esta revisión ha encontrado evidencia que apoya el estatus de la fibromialgia como un verdadero síndrome de dolor crónico, en el que están implicados múltiples mecanismos neuroinflamatorios, inmunológicos, hemostáticos, y lipídicos. Integrar los biomarcadores estudiados en un panel multimodal podría mejorar el diagnóstico y personalizar tratamientos, reduciendo la carga clínica y socioeconómica. Este trabajo unifica hallazgos dispersos y sienta las bases para investigaciones futuras que validen y apliquen estos marcadores en la práctica médica.

## **AGRADECIMIENTOS**

A mis padres quienes como siempre, me han apoyado en todo lo que he necesitado y me han sabido dar los más sabios consejos, por ser mi fortaleza y mi lugar al que acudir en los tiempos difíciles.

A mis amigos Javi y Emilio por apoyarme siempre y sacarme unas carcajadas cuando más lo necesitaba.

A mi tutora Dña. Marita Hernández, por guiarme a lo largo del trabajo quien siempre me recordaba el orgullo de haber realizado este proyecto.

Muchas gracias.

## **BIBLIOGRAFÍA**

1. Raffaelli W, Malafoglia V, Bonci A, Tenti M, Ilari S, Gremigni P, et al. Identification of MOR-Positive B Cell as Possible Innovative Biomarker (Mu Lympho-Marker) for Chronic Pain Diagnosis in Patients with Fibromyalgia and Osteoarthritis Diseases. *Int J Mol Sci* [Internet]. 22 de febrero de 2020 [citado 19 de mayo de 2025];21(4):1499. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1422-0067/21/4/1499>
2. Feliu-Soler A, Borràs X, Peñarrubia-María MT, Rozadilla-Sacanell A, D'Amico F, Moss-Morris R, et al. Cost-utility and biological underpinnings of Mindfulness-Based Stress Reduction (MBSR) versus a psychoeducational programme (FibroQoL) for fibromyalgia: a 12-month randomised controlled trial (EUDAIMON study). *BMC Complement Altern Med* [Internet]. diciembre de 2016 [citado 19 de mayo de 2025];16(1):81. Disponible en: <http://bmccomplementalternmed.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12906-016-1068-2>
3. Hackshaw KV, Aykas DP, Sigurdson GT, Plans M, Madiat F, Yu L, et al. Metabolic fingerprinting for diagnosis of fibromyalgia and other rheumatologic disorders. *J Biol Chem* [Internet]. febrero de 2019 [citado 19 de mayo de 2025];294(7):2555-68. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0021925820400067>
4. Han CL, Sheng YC, Wang SY, Chen YH, Kang JH. Serum proteome profiles revealed dysregulated proteins and mechanisms associated with fibromyalgia syndrome in women. *Sci Rep* [Internet]. 23 de julio de 2020 [citado 19 de mayo de 2025];10(1):12347. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-020-69271-w>

5. Aydogan Baykara R, Kiran TR, Otlu Ö, Erdem M, Pihtili Taş N. Could TREM-1 be a novel marker in the diagnosis of fibromyalgia?: A cross-sectional study. *Medicine (Baltimore)* [Internet]. 12 de julio de 2024 [citado 19 de mayo de 2025];103(28):e38806. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/MD.00000000000038806>
6. Ferrés S, Serrat M, Auer W, Royuela-Colomer E, Almirall M, Lizama-Lefno A, et al. Immune-inflammatory effects of the multicomponent intervention FIBROWALK in outdoor and online formats for patients with fibromyalgia. *Brain Behav Immun* [Internet]. marzo de 2025 [citado 19 de mayo de 2025];125:184-97. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S088915912400878X>
7. Wåhlén K, Yan H, Welinder C, Ernberg M, Kosek E, Mannerkorpi K, et al. Proteomic Investigation in Plasma from Women with Fibromyalgia in Response to a 15-wk Resistance Exercise Intervention. *Med Sci Sports Exerc* [Internet]. febrero de 2022 [citado 19 de mayo de 2025];54(2):232-46. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1249/MSS.0000000000002790>
8. Montero-Marin J, Andrés-Rodríguez L, Tops M, Luciano JV, Navarro-Gil M, Feliu-Soler A, et al. Effects of attachment-based compassion therapy (ABCT) on brain-derived neurotrophic factor and low-grade inflammation among fibromyalgia patients: A randomized controlled trial. *Sci Rep* [Internet]. 30 de octubre de 2019 [citado 19 de mayo de 2025];9(1):15639. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41598-019-52260-z>
9. Jablochkova A, Bäckryd E, Kosek E, Mannerkorpi K, Ernberg M, Gerdle B, et al. Unaltered low nerve growth factor and high brain-derived neurotrophic factor levels in plasma from patients with fibromyalgia after a 15-week progressive resistance exercise. *J Rehabil Med* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2025];51(10):779-87. Disponible en: <https://medicaljournalssweden.se/jrm/article/view/9442>
10. Uygur-Kucukseymen E, Castelo-Branco L, Pacheco-Barrios K, Luna-Cuadros MA, Cardenas-Rojas A, Giannoni-Luza S, et al. Decreased neural inhibitory state in fibromyalgia pain: A cross-sectional study. *Neurophysiol Clin* [Internet]. septiembre de 2020 [citado 19 de mayo de 2025];50(4):279-88. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0987705320300587>
11. Bernardi L, Bertuccelli M, Formaggio E, Rubega M, Bosco G, Tenconi E, et al. Beyond physiotherapy and pharmacological treatment for fibromyalgia syndrome: tailored tACS as a new therapeutic tool. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* [Internet]. febrero de 2021 [citado 19 de mayo de 2025];271(1):199-210. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s00406-020-01214-y>
12. Ichesco E, Peltier SJ, Mawla I, Harper DE, Pauer L, Harte SE, et al. Prediction of Differential Pharmacologic Response in Chronic Pain Using Functional Neuroimaging Biomarkers and a Support Vector Machine Algorithm: An Exploratory Study. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. noviembre de 2021 [citado 19 de mayo de 2025];73(11):2127-37. Disponible en: <https://acrjournals.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/art.41781>
13. Woodbury A, Krishnamurthy V, Gebre M, Napadow V, Bicknese C, Liu M, et al. Feasibility of Auricular Field Stimulation in Fibromyalgia: Evaluation by Functional Magnetic Resonance Imaging, Randomized Trial. *Pain Med* [Internet]. 18 de marzo de 2021 [citado 19 de mayo de 2025];22(3):715-26. Disponible en: <https://academic.oup.com/painmedicine/article/22/3/715/5961459>

14. Da Silva MM, Albertini R, Leal-Junior ECP, De Tarso Camillo De Carvalho P, Silva JA, Bussadori SK, et al. Effects of exercise training and photobiomodulation therapy (EXTRAPHOTO) on pain in women with fibromyalgia and temporomandibular disorder: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. diciembre de 2015 [citado 19 de mayo de 2025];16(1):252. Disponible en: <https://trialsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13063-015-0765-3>
15. Weber li KA, Wager TD, Mackey S, Elliott JM, Liu WC, Sparks CL. Evidence for decreased Neurologic Pain Signature activation following thoracic spinal manipulation in healthy volunteers and participants with neck pain. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019 [citado 19 de mayo de 2025];24:102042. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2213158219303894>
16. Stensson N, Ghafouri N, Ernberg M, Mannerkorpi K, Kosek E, Gerdle B, et al. The Relationship of Endocannabinoidome Lipid Mediators With Pain and Psychological Stress in Women With Fibromyalgia: A Case-Control Study. *J Pain* [Internet]. noviembre de 2018 [citado 19 de mayo de 2025];19(11):1318-28. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1526590018301974>
17. Dornbierer DA, Boxler M, Voegel CD, Stucky B, Steuer AE, Binz TM, et al. Nocturnal Gamma-Hydroxybutyrate Reduces Cortisol-Awakening Response and Morning Kynurenine Pathway Metabolites in Healthy Volunteers. *Int J Neuropsychopharmacol* [Internet]. 1 de octubre de 2019 [citado 19 de mayo de 2025];22(10):631-9. Disponible en: <https://academic.oup.com/ijnp/article/22/10/631/5559465>
18. Ree A, Rapsas B, Denmon C, Vernon M, Rauch SA, Guo Y, et al. A Randomized, Sham-Controlled Trial of Cranial Electrical Stimulation for Fibromyalgia Pain and Physical Function, Using Brain Imaging Biomarkers. *J Vis Exp* [Internet]. 5 de enero de 2024 [citado 19 de mayo de 2025];(203):65790. Disponible en: <https://app.jove.com/t/65790>
19. Clark S, Martin F, McGowan RTS, Smidt J, Anderson R, Wang L, et al. The Impact of a 20-Minute Animal-Assisted Activity Session on the Physiological and Emotional States in Patients With Fibromyalgia. *Mayo Clin Proc* [Internet]. noviembre de 2020 [citado 19 de mayo de 2025];95(11):2442-61. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S002561962030519X>
20. Mannerkorpi K, Landin-Wilhelmsen K, Larsson A, Cider Å, Arodell O, Bjersing JL. Acute effects of physical exercise on the serum insulin-like growth factor system in women with fibromyalgia. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 19 de mayo de 2025];18(1):37. Disponible en: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-017-1402-y>
21. Bjersing JL, Larsson A, Palstam A, Ernberg M, Bileviciute-Ljungar I, Löfgren M, et al. Benefits of resistance exercise in lean women with fibromyalgia: involvement of IGF-1 and leptin. *BMC Musculoskelet Disord* [Internet]. diciembre de 2017 [citado 19 de mayo de 2025];18(1):106. Disponible en: <http://bmcmusculoskeletdisord.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12891-017-1477-5>
22. Natelson BH, Vu D, Mao X, Weiduschat N, Togo F, Lange G, et al. Effect of Milnacipran Treatment on Ventricular Lactate in Fibromyalgia: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *J Pain* [Internet]. noviembre de 2015 [citado

19 de mayo de 2025];16(11):1211-9. Disponible en:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S152659001500838X>

23.Kallesøe KH, Schröder A, Wicksell RK, Fink P, Ørnbøl E, Rask CU. Comparing group-based acceptance and commitment therapy (ACT) with enhanced usual care for adolescents with functional somatic syndromes: a study protocol for a randomised trial. *BMJ Open* [Internet]. septiembre de 2016 [citado 19 de mayo de 2025];6(9):e012743. Disponible en:  
<https://bmjopen.bmj.com/lookup/doi/10.1136/bmjopen-2016-012743>

24.O'Mahony LF, Srivastava A, Mehta P, Ciurtin C. Is fibromyalgia associated with a unique cytokine profile? A systematic review and meta-analysis. *Rheumatology* [Internet]. 18 de junio de 2021 [citado 2 de julio de 2025];60(6):2602-14. Disponible en: <https://academic.oup.com/rheumatology/article/60/6/2602/6134095>

25.Gkouvi A, Tsiogkas SG, Bogdanos DP, Gika H, Goulis DG, Grammatikopoulou MG. Proteomics in Patients with Fibromyalgia Syndrome: A Systematic Review of Observational Studies. *Curr Pain Headache Rep* [Internet]. julio de 2024 [citado 6 de julio de 2025];28(7):565-86. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s11916-024-01244-4>

## ANEXOS

### - TABLAS

Tabla 1 de anexos. **Biomarcadores** agrupados según su utilidad en el **diagnóstico** de la enfermedad.

BIOMARCADOR	PRUEBA	VARIACIÓN	ACCIÓN-VIAS	REFERENCIA
2-AG	Analítica	Aumento	Analgesia y antiinflamación	16
3-Hidroxiquinurenina	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
Ácido quinolínico	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroprotección	17
Ácido quinurenico	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
ADIP	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
AEA	Analítica	Aumento	Analgesia y antiinflamación	16
APCS	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
BASP1	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BDNF	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Sensibilización central	6,8,9,17
C4A	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
CAC LSM1---L-PCC	rs-fcMRI	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Modulación descendente dolor	13,18
Cortisol	Test (saliva)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés-bienestar	19
CXCL8	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	6
DFP3	Analítica	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
Eotaxina	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	9

EV aminoácidos cíclicos	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	3
EV compuestos aromáticos con heterociclos	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	3
EV proteínas con amidas	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	3
F2	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
FCGR3	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
FCGR3B	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
FGA	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
Frecuencia cardiaca	CTES (Fc)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés y bienestar	19
FUBP2	Analítica	Aumento	Desarrollo muscular	7
GP1BA	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
GP5	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
Hornerina	Analítica	Aumento	Inflamación y coagulación	4
IFN-Y	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	9
IGHV1-46	Analítica	Disminución	Inflamacion periférica	4
IGHV1OR15-1	Analítica	Disminución	Inflamacion periférica	4
IGHV1OR21-1	Analítica	Disminución	Inflamacion periférica	4
IGLC2	Analítica	Disminución	Inflamacion periférica	4
IGLV3-25	Analítica	Disminución	Inflamacion periférica	4
IL-10	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	2,6,8,9
IL-12	Analítica	Aumento	Estatus inflamatorio crónico	9
IL-17A	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
IL-1B	Analítica	Disminución	Inflamación central y periférica	9
IL1RAP	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	4
IL-2	Analítica	Aumento	Inflamación central y periférica	9
IL-4	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	6,9
IL-6	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,9
IL-8	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,9
KRT80	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
Lactato ventricular	H MRSI	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroinflamación glial	22
LVX54	Analítica	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
MBL2	Analítica	Aumento	Estabilidad de mRNA	7
MCP1	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	9,23
METTL18	Analítica	Aumento	Inflamación	4
NGF	Analítica	Disminución	Inflamación periférica	9
OEA	Analítica	Aumento	Saciedad, peso corporal y analgesia	16
Oscilaciones Alfa	EEG	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Desempeño cognitivo	11
Oscilaciones Beta	EEG	Disminución	Vias descendentes inhibitorias	10
Oscilaciones Delta	EEG	Aumento	Arritmias talamocorticales	10,11
Oscilaciones Theta	EEG	Aumento	Arritmias talamocorticales	10,11
PCR	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,23
PEA	Analítica	Aumento	Antiinflamacion, analgesia y neuroproteccion	16
PFN1	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulacion	4
Pico 13 UV (280–294 nm)	Analítica	Aumento	Metabolismo triptófano	3
PRO40B	Analítica	Aumento	Estabilidad de mRNA, respuesta al estrés y modulación inmune	7
Receptor opioide Mu	Analítica	Disminución	Analgesia, fagocitosis, inmunidad	1

Receptor transmembrana células mieloides-1T(REM-1)	Analítica	Aumento	Neuroinflamación	5
SAA4	Analítica	Disminución	Inflamación periférica	4
SEA	Analítica	Aumento	Analgesia, procesamiento emocional y cognitivo	16
THBS1	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
THBS2	Analítica	Disminución	Inflamación y coagulación	4
TMPRSS13	Analítica	Aumento	Inflamación periférica	4
TNF-a	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9

Tabla 2 de anexos. **Biomarcadores** agrupados según su utilidad en el seguimiento de la **terapia**.

BIOMARCADOR	PRUEBA	NIVELES	ACCIÓN-VIAS	REFERENCIA
3-Hidroxiquinurenina	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Neurodegeneración	17
Ácido quinolínico	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Neuroprotección	17
Ácido quinurenico	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Neurodegeneración	17
ADIP	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BASP1	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BDNF	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Sensibilización central	6,8,9,17
CAC Cortex prefrontal dorsolateral derecho-cingulo posterior izquierdo	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Cortex prefrontal medial-lóbulo 6 cerebelo izquierdo	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Cortex sensoriomotor izquierdo-lobulo cerebeloso 6 izquierdo	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha- Cortex cingulado posterior izquierdo	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha- Lóbullo parietal inferior	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Girus occipital medio derecho	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Hemisferior izquierdo	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Insula anterior izquierda	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Insula posterior izquierda	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Lóbulo 9 cerebelo derecho	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Lobulo 8 cerebeloso bilateral	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior derecha-Cruceta cerebelosa bilateral	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior izquierda-cingulo dorsal anterior	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC Insula posterior izquierda-lobulo 6 cerebelo izquierdo	rs-fcMRI	Aumento	Modulación descendente dolor	13
CAC LSM1---L-PCC	rs-fcMRI	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Modulación descendente dolor	13,18

CAC Putamen derecho-Cingulo posterior derecho	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CAC-Insula psoterior derecha-Putamen izquierdo	rs-fcMRI	Disminución	Modulación descendente dolor	13
CFC Córtex cingulado posterior izquierdo y Córtex dorsolateral prefrontal derecho	rs-fcMRI	Aumento	Procesamiento dolor	12
CFC Córtex cingulado posterior izquierdo---- Precúneo, lóbulo parietal inferior y córtex insular izquierdo	rs-fcMRI	Aumento	Procesamiento dolor	12
CFC Córtex dorsolateral prefrontal derecho----- Lóbulo parietal superior, Precúneo, córtex somatosensorial primario, córtex insular izquierdo	rs-fcMRI	Aumento	Procesamiento dolor	12
Cortisol	Test (saliva)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés-bienestar	19
Frecuencia cardiaca	CTES (Fc)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés y bienestar	19
H2B1K	Analítica	Disminución	Desarrollo muscular	7
H4	Analítica	Disminución	Desarrollo muscular	7
IGF1	Analítica	Disminución	Adaptacion al ejercicio	20,21
IGFBP3	Analítica	Disminución	Adaptacion al ejercicio	20,21
IL-10	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	2,6,8,9
IL-17A	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
IL-4	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	6,9
IL-6	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,9
IL-8	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,9
Lactato ventricular	H MRSI	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroinflamación glial	22
Leptina	Analítica	Disminución	Adaptacion al ejercicio	20,21
LRP1	Analítica	Aumento	Neuroprotección	7
MBP	Analítica	Disminución	Desarrollo muscular	7
MCP1	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	9,23
MYL9	Analítica	Disminución	Desarrollo muscular	7
Oscilaciones Alfa	EEG	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Desempeño cognitivo	11
Oxitocina	Test (saliva)	Aumento	Estrés-Bienestar	19
PCR	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,23
Quinurenina	Analítica	Disminución	Neuroprotección	17
RARR2	Analítica	Aumento	Desarrollo muscular	7
Tª Membrana Timpánica	CTES (Tª Timpano)	Aumento	Experiencia emocional	19
TNF-a	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
ZFH3	Analítica	Disminución	Desarrollo muscular	7

Tabla 3 de anexos. **Biomarcadores** agrupados según su utilidad tanto **diagnóstica** como de **seguimiento terapéutico**.

BIOMARCADOR	PRUEBA	VARIACIÓN	ACCIÓN-VIAS	REFERENCIA
3-Hidroxiquinurenina	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
Ácido quinolínico	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroprotección	17
Ácido quinurenico	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
ADIP	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BASP1	Analítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BDNF	Analítica	Aumento (Dx) Disminución (TTO)	Sensibilización central	6,8,9,17
CAC LSM1---L-PCC	rs-fcMRI	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Modulación descendente dolor	13,18
Cortisol	Test (saliva)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés-bienestar	19
Frecuencia cardiaca	CTES (Fc)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés y bienestar	19
IL-10	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	2,6,8,9
IL-17A	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
IL-4	Analítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	6,9
IL-6	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,9
IL-8	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,9
Lactato ventricular	H MRSI	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroinflamación glial	22
MCP1	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	9,23
Oscilaciones Alfa	EEG	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Desempeño cognitivo	11
PCR	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	2,6,8,23
TNF-a	Analítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9

## **FIGURAS**



Figura 1. Porcentaje de **biomarcadores** agrupados en función de su **utilidad**.

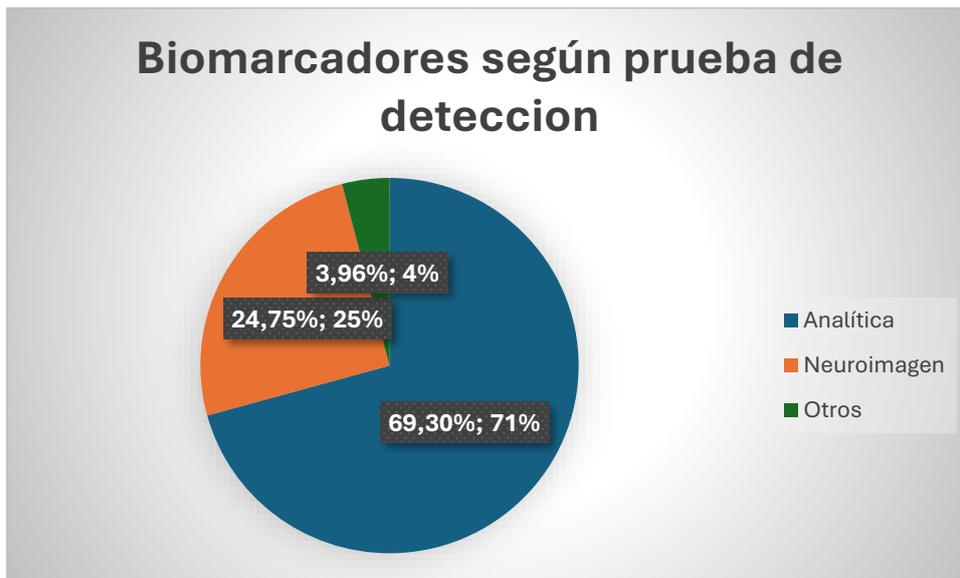


Figura 2. Porcentaje de **biomarcadores** agrupados en función de la **prueba** utilizada para su **detección**.

### LISTADO DE ABREVIATURAS

- 2-AG: 2-Araquidonoilglicerol
- AEA: Anandamida (N-Arachidonylethanolamine)
- ADIP: Adiponectina
- APCS: Serum Amyloid P-Component
- BASP1: Brain Acid-Soluble Protein 1
- BDNF: Brain-Derived Neurotrophic Factor
- C4A: Componente 4A del complemento
- CAC: Conectividad Alterada Cerebral
- CXCL8: Interleucina 8
- DPF3: Zinc Finger Protein DPF3
- DVPRS: Defense and Veterans Pain Rating Scale
- DX: diagnóstico
- EEG: Electroencefalograma
- EV: Energía Vibracional
- FC: Frecuencia Cardíaca
- FCGR3: Receptor Fc Gamma III
- FCGR3B: Receptor Fc Gamma III tipo B
- FGA: Fibrinógeno Alfa
- FIQ: Fibromyalgia Impact Questionnaire
- FM: Fibromialgia
- FSS: Fatigue Severity Scale
- GHB: Ácido Gamma-Hidroxibutírico
- GP1BA: Glycoprotein Ib Alpha
- GP5: Glycoprotein V
- H2B1K: Histona H2B tipo 1-K
- H4: Histona 4
- HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale
- H MRSI: Espectroscopía de Resonancia Magnética por Imagen de Protón

- ICD-11: International Classification of Diseases, 11th Revision
- IFN- $\gamma$ : Interferón gamma
- IGF-1: Insulin-Like Growth Factor 1
- IGFBP3: Insulin-Like Growth Factor Binding Protein 3
- IGHV1-46: Inmunoglobulina Pesada Variable 1-46
- IGHV1OR15-1: Inmunoglobulina Pesada Variable OR15-1
- IGHV1OR21-1: Inmunoglobulina Pesada Variable OR21-1
- IGLC2: Inmunoglobulina Ligera Constante 2
- IGLV3-25: Inmunoglobulina Ligera Variable 3-25
- IL: Interleuquina
- IL1RAP: Interleukin-1 Receptor Accessory Protein
- IASP: International Association for the Study of Pain
- KRT80: Queratina 80
- LF/HF: Low Frequency/High Frequency
- LRP1: Low Density Lipoprotein Receptor-Related Protein 1
- LVX54: Proteína codificada (sinónima de DDX54)
- MBL2: Mannose Binding Lectin 2
- MBP: Myelin Basic Protein
- MCP1: Monocyte Chemoattractant Protein 1
- METTL18: Methyltransferase-Like Protein 18
- MYL9: Myosin Light Chain 9
- NGF: Nerve Growth Factor
- OEA: Oleoylethanolamida
- OMS: Organización Mundial de la Salud
- PCR: Proteína C Reactiva
- PEA: Palmitoylethanolamida
- PFN1: Profilina 1
- PNN50: Porcentaje de intervalos NN sucesivos que difieren en más de 50 ms
- PR40B: Proteína PR40B (estabilidad de ARNm)
- PSQI: Pittsburgh Sleep Quality Index
- uRARR2: Retinoic Acid-Related Orphan Receptor Beta
- rs-fcMRI: Resting-State Functional Connectivity Magnetic Resonance Imaging
- SAA4: Serum Amyloid A4
- SEA: Stearoylethanolamida
- SIMCA: Soft Independent Modeling of Class Analogy
- SSS: Symptom Severity Scale
- T<sup>a</sup> Timpánica: Temperatura Timpánica
- TREM-1: Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1
- THBS1: Trombospondina 1
- THBS2: Trombospondina 2
- TMPRSS13: Transmembrane Protease Serine 13
- TNF- $\alpha$ : Factor de Necrosis Tumoral alfa
- TTO: Tratamiento
- uHPLC-MS/MS: Ultra-High Performance Liquid Chromatography Tandem Mass Spectrometry
- VAS: Visual Analogue Scale
- WPI: Widespread Pain Index

# ESTUDIO DE BIOMARCADORES EN LA FIBROMIALGIA



Miguel Casado Neira  
Tutora: Marita Hernández Garrido  
Departamento de Bioquímica, Biología Molecular y Fisiología

Universidad de Valladolid  
Facultad de Medicina

## INTRODUCCIÓN

La Fibromialgia es un síndrome de dolor crónico caracterizado por dolor musculoesquelético generalizado en ausencia de daño tisular observable acompañado de fatiga, depresión, ansiedad y fallos cognitivos. Se estima que mundialmente, supone un gasto de alrededor de 20 mil millones de dólares anuales entre gastos directos (visitas, prescripciones médicas) e indirectos (absentismo laboral). Los protocolos diagnósticos y terapéuticos son tan escasos como subjetivos y muchas veces no son capaces de dar solución a los problemas de los pacientes, quienes llevan la carga añadida de la escasa literatura acerca de su enfermedad. Bajo esta premisa, este trabajo pretende investigar qué biomarcadores tienen utilidad en el manejo y diagnóstico de la Fibromialgia en los últimos años y compilar la información obtenida en tablas que sean útiles en la práctica clínica.

## OBJETIVOS

- ✓ Realizar una revisión sistemática de los biomarcadores actuales en la Fibromialgia.
- ✓ Confeccionar unas tablas que recojan la información de forma sistemática y ordenada que sirvan de herramienta para el facultativo.

## MÉTODOS

Se realizó una revisión sistemática en la base de datos Pubmed, utilizando los siguientes criterios de búsqueda: "Fibromyalgia (all fields) AND biomarker\* (all fields), aplicando los siguientes filtros:

- > Fecha: 25/02/2015—25/02/2025
- > Clinical Trials
- > FFT

De esta forma se obtuvieron 23 artículos de los cuáles se utilizaron 21 de forma definitiva en la revisión tal y como se expone en el diagrama de flujo.



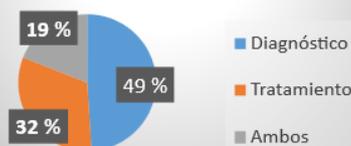
## RESULTADOS

Se identificaron 100 biomarcadores de distinta naturaleza agrupados en tablas en función de su utilidad, prueba de detección, variación de su expresión y su papel en la enfermedad.

La tabla mostrada es una derivada de la tabla principal, que contiene todos los resultados. En esta tabla, se agrupan los biomarcadores con utilidad tanto diagnóstica como de seguimiento terapéutico a modo de facilitar la comprensión del resto de tablas.

El diagrama mostrado representa el porcentaje de biomarcadores según su utilidad (Diagnóstico, tratamiento o ambos)

### Biomarcadores según utilidad



BIOMARCADOR	PRUEBA	VARIACIÓN	ACCIÓN -VIAS	REFERENCIA
3-Hidroxiquinurenina	Análítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
Ácido quinolinico	Análítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neuroprotección	17
Ácido quinurenico	Análítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Neurodegeneración	17
ADIP	Análítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BASP1	Análítica	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Desarrollo muscular	7
BDNF	Análítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Sensibilización central	6,8,9,17
CAC LSM1 ---L-PCC	rs-fcMRI	Aumento (Dx) / Aumento (TTO)	Modulación descendente dolor	13,18
Cortisol	Test (saliva)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés-bienestar	19
Frecuencia cardiaca	CTES (Fc)	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Estrés y bienestar	19
IL-10	Análítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	2,6,8,9
IL-17A	Análítica	Aumento (Dx) Disminucion (TTO)	Inflamación central y periférica	6,9
IL-4	Análítica	Disminución (Dx) / Aumento (TTO)	Antiinflamación y neuroprotección	6,9

## CONCLUSIONES

La fibromialgia continúa siendo un desafío clínico y científico, debido a su sintomatología compleja, su fisiopatología aún no completamente comprendida y la carencia de pruebas diagnosticas objetivas. Esta revisión ha permitido recopilar e integrar lo s principales biomarcadores estudiados en la literatura reciente, proporcionando una herramienta útil tanto para la comprensión de los mecanismos biológicos subyacentes como para la práctica clínica. Se han confeccionado unas tablas y diagramas que agrupan lo biomarcadores encontrados en resultados para ayudar al facultativo en el manejo de la información.