




QUE ES LA FIBROMIALGIA LA CERTEZA DE LA CIENCIA



- 
- El dolor es una de las primeras causas de consulta en el mundo
 - Asociación Internacional para el estudio del dolor (IASP), una de cada cinco personas (20%) en el mundo sufre dolor moderado o severo¹. La prevalencia en personas mayores es superior al 40%²**
 - Los sujetos con dolor describen limitaciones en el funcionamiento diario, incluidas las actividades sociales, de la vida diaria y más días de trabajo perdidos³
 - Dolor crónico en poblaciones pediátricas de al menos 8%. Los niños con dolor crónico crecen con dolor y disminución de la funcionalidad y la productividad⁴

1. Pain IA for the S of. Unrelieved pain is a major global healthcare problem. Published online 2012.

2. Brain K, Burrows TL, Bruggink L, et al. Diet and Chronic Non-Cancer Pain: The State of the Art and Future Directions. *J Clin Med.* 2021;10(21). doi:10.3390/jcm10215203

3. Yong RJ, Mullins PM, Bhattacharyya N. Prevalence of chronic pain among adults in the United States. *Pain.* 2022;163(2):e328-e332. doi:10.1097/j.pain.0000000000002291

4. Liao ZW, Le C, Kynes JM, et al. Paediatric chronic pain prevalence in low- and middle-income countries: A systematic review and meta-analysis. *eClinicalMedicine.* 2022;45:101296. doi:10.1016/j.eclinm.2022.101296

80 % de los casos de EM/SFC no se diagnostican

La prevalencia de EM/SFC en todo el mundo es del 0,2 % de los diagnosticados clínicamente hasta el 3,48 % de la población autoinformada

Sufren síntomas duraderos, y solo el 6 % de los pacientes experimentan remisión de la enfermedad

La fibromialgia (FM). En la población general, la prevalencia varía del 0,5% al 5% y hasta el 15,7% en un entorno clínico.

En España, la prevalencia estimada es del 4,2% en mujeres y del 0,2% en hombres

Inflamación

Fatiga

Sueño inquieto

Trastornos cognitivo-conductuales

Dolor

Síndromes como el síndrome del intestino irritable o el síndrome de fatiga crónica pueden ser hasta 3 veces más

Presentan una taquicardia ortostática postural

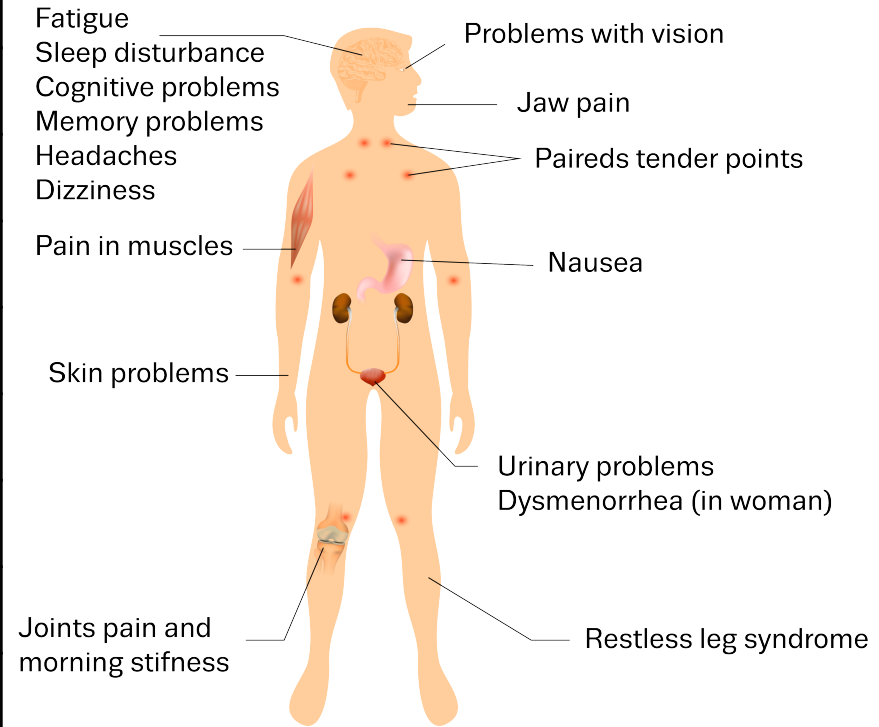
Muestran una respuesta nerviosa simpática más aguda ante

estímulos como el frío, los estímulos auditivos o el estrés mental

Las mujeres con FM tienen un 50 % más de síntomas en el suelo pélvico

1. Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, Navarro F, Ortiz AM, et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):519–26.
2. Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012(June).
3. Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec;46(3):319–29.
4. Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013 Aug;17(8).
5. Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390(10100):1211–59.
6. Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: A mini review. Vol. 33, Clinical Physiology and Functional Imaging. 2013. p. 83–91.
7. Navarro-Ledesma S, Pruijboom L, Lluch E, Dueñas L, Mena del Horno S, Gonzalez-Muñoz A. The Relationship between Daily Physical Activity, Psychological Factors, and Vegetative Symptoms in Women with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Observational Study. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19:11610. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811610>
8. Holstege G. How the Emotional Motor System Controls the Pelvic Organs. Vol. 4, Sexual Medicine Reviews. Elsevier B.V.; 2016. p. 303–28.
9. Navarro-Ledesma S, Gonzalez-Muñoz A, Garcia-Rios MC, de la Serna D, Pruijboom L. Circadian Variation of Blood Pressure in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain : A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 26;19(11).

Síndrome de fatiga serotoninérgico



Síntomas subjetivos	% de incidencia en pacientes de fibromialgia
Dolor	98-100%
Problemas de sueño	80%
Agotamiento, cansancio	91%
Rigidez matutina > 15 min	82%
Cefalea crónica	60%
Problemas intestinales	83%
Del cual SII	42%
Depresión	88%

- Mas AJ, Carmona L, Valverde M, Ribas B, Navarro F, Ortiz AM, et al. Prevalence and impact of fibromyalgia on function and quality of life in individuals from the general population: Results from a nationwide study in Spain. Clin Exp Rheumatol. 2008;26(4):519–26.
- Bellato E, Marini E, Castoldi F, Barbasetti N, Mattei L, Bonasia DE, et al. Fibromyalgia syndrome: Etiology, pathogenesis, diagnosis, and treatment. Pain Res Treat. 2012;2012(June).
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Häuser W, Katz RL, et al. 2016 Revisions to the 2010/2011 fibromyalgia diagnostic criteria. Semin Arthritis Rheum. 2016 Dec;46(3):319–29.
- Queiroz LP. Worldwide epidemiology of fibromyalgia. Curr Pain Headache Rep. 2013 Aug;17(8).
- Vos T, Abajobir AA, Abbafati C, Abbas KM, Abate KH, Abd-Allah F, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990–2016: A systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. The Lancet. 2017;390(10100):1211–59.
- Kulshreshtha P, Deepak KK. Autonomic nervous system profile in fibromyalgia patients and its modulation by exercise: A mini review. Vol. 33, Clinical Physiology and Functional Imaging. 2013. p. 83–91.
- Navarro-Ledesma S, Pruijboom L, Lluch E, Dueñas L, Mena del Horno S, Gonzalez-Muñoz A. The Relationship between Daily Physical Activity, Psychological Factors, and Vegetative Symptoms in Women with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Observational Study. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2022;19:11610. Available from: <https://doi.org/10.3390/ijerph191811610>
- Holstege G. How the Emotional Motor System Controls the Pelvic Organs. Vol. 4, Sexual Medicine Reviews. Elsevier B.V.; 2016. p. 303–28.
- Navarro-Ledesma S, Gonzalez-Muñoz A, Garcia-Rios MC, de la Serna D, Pruijboom L. Circadian Variation of Blood Pressure in Patients with Chronic Musculoskeletal Pain : A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2022 May 26;19(11).

Enfermedades que cursan con fatiga



SFC
Síndrome de
fatiga crónica



EM
Encefalomiелitis
miálgica
Neuropatía postviral

Fibromialgia
Serotonina
Fatiga
Problemas de dolor

Afecciones complejas como EM/SFC, la fibromialgia, la depresión, la migraña y la demencia. Coexistencia de depresión y dolor es del 30-60 %

- Actividad y morfología cerebral alterada
- Alteraciones del eje suprarrenal (HPA)
- Susceptibilidades genéticas
- Señalización inflamatoria
- Especies reactivas de nitrógeno (NRS)
- Quimiocinas
- Funciones alteradas de las células neurogliales (IDO y factores neurotróficos)
- Desregulación en monoaminas, sustancia P, galanina y señalización de opiáceos,
- Transmisión glutamatérgica excitatoria
- Inhibición mediada por GABA comprometida
- Neuroinflamación
- Cambios en el microbioma intestinal
- Permeabilidad intestinal
- Infección viral/reactivación y Bacteriana
- Alteraciones metabólicas (leptina / cortisol / insulina y su sensibilidad)
- Alteraciones en Serotonina / melatonina y el ritmo circadiano.

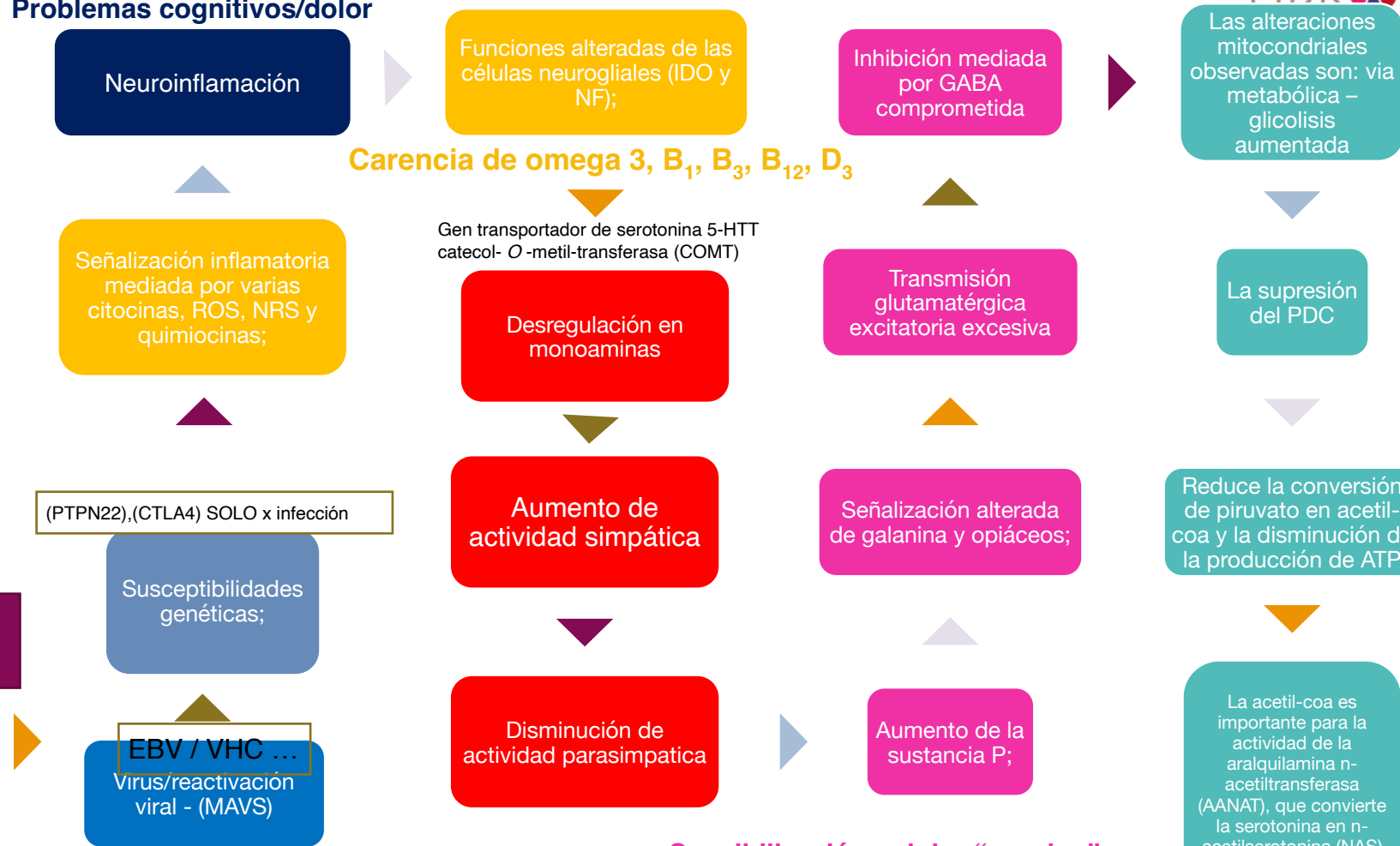
Esto conduce a la sensibilización del sistema nervioso central - DOLOR

Esto detalla los procesos fisiopatológicos relevantes y las opciones de tratamiento

1. Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruijboom L. Mitochondria: It is all about energy. *Front Physiol.* 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.
2. Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, Scheibenbogen C, Murovska M, Prusty BK; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). *J Transl Med.* 2018 Oct 1;16(1):268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y. PMID: 30285773;
3. Anderson G, Maes M. Mitochondria and immunity in chronic fatigue syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2020 Dec 20;103:109976. doi: 10.1016/j.pnpbp.2020.109976. Epub 2020 May 26. PMID: 32470498.
4. Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009 Jun 1;14(14):5291-338. doi: 10.2741/3598. PMID: 19482616.

Alteración del metabolismo del L triptofano / Serotonina

Problemas cognitivos/dolor



FIBROMIALGIA

Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruimboom L. Mitochondria: It is all about energy. Front Physiol. 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.

Sensibilización – dolor “cronico”
Neuropatia - B1, B3, B12 - CH3
Deficiencia de serotonina/melatonina
Alteraciones mitocondriales - alt distribución de energía
DPPIV - CD

Endotoxemia / Infecciones bacterianas/ Inflamación de bajo grado

Alteración del cortisol/resistencia al cortisol
Resistencia a la insulina
Posible alteración HPT



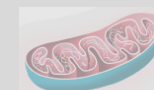
Estrés a edad temprana
Mal comienzo



Activación crónica de: eje HHA, simpático



Barreras más permeables



Neuroinflamación

Inflamación de bajo grado
Desregulación / sobrecarga inmune

Endotoxemia
Infecciones bacterianas
LPS - microbios oportunistas mala respuesta antiviral

Problemas cognitivos

Fatiga - Dolor - FM

Antinutrientes, comida procesada y ultraprocesada, alteración de grasas antiinflamatorias, caseína, gliadinas, antibióticos

FIBROMIALGIA

Susceptibilidad genética en un entorno de inflamación

Infecciones en un entorno de susceptibilidad

Carencia de omega 3, B₁, B₃, B₁₂, D₃

I JORNADAS XOLVENTIA SALUD





DISFUNCION MITOCONDRIAL

Permeabilidad
Infección
Neuroinflamacion
Desregulación del sistema inmune cerebral
Desregulación del sistema neuroendocrino





OXPHOS

GLUCOSE. FATTY ACIDS. AMINO ACIDS.

36 ATP

TEMPERATURE

H2O2

ROS

Excessive food and glucose intake,
sedentary lifestyle, inflammation, loneliness,
chemical agents such as pharmaceutical /drugs, radiation

mTOR1/mTOR2 Cell growth/proliferation.
Anabolic state.

Aerobic glycolysis / Warburg effect

Glucose. Glutamine

Rapid 2
ATP

LACTATE

Fat
synthesis

BIOMASS

Aminoacids/protein synthesis/nucleotides

CHRONIC:

- Proinflammatory immune phenotype/ immune diseases.
- Neurological pathologies. Neurodegeneration.
- Cancer/fibrosis.
- Obesity/diabetes
- Fatigue/pain
- Aging

UPR
ATF6/ATF4
PERK
IRE1
MAMs
MTF
Cl, CII, CIV
SCs
Remodeling architecture of
ETC cristae morphology.

Nutrient deficiencies/
glucose deprivation
requires
shift from
cytosolic glycolysis
to mitochondrial
OXPHOS


Physical activity
Fasting +++
avoiding mitochondrial
toxins/drugs

Glycolytic reprogramming. Fasting anti-warburg effect

Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruijboom L. Mitochondria: It is all about energy. *Front Physiol.* 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.

UD






Las neuronas en el cerebro tienen una densa población de mitocondrias que consumen el 20% del gasto total de energía, mientras que el peso del cerebro es solo el 2% de la masa corporal total. El cerebro humano depende de una demanda continua de energía en forma de glucosa que las células gliales convierten en lactato porque las neuronas utilizan entre el 80 % y el 90 % de la energía en forma de lactato.

Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruijboom L.
Mitochondria: It is all about energy. Front Physiol. 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.

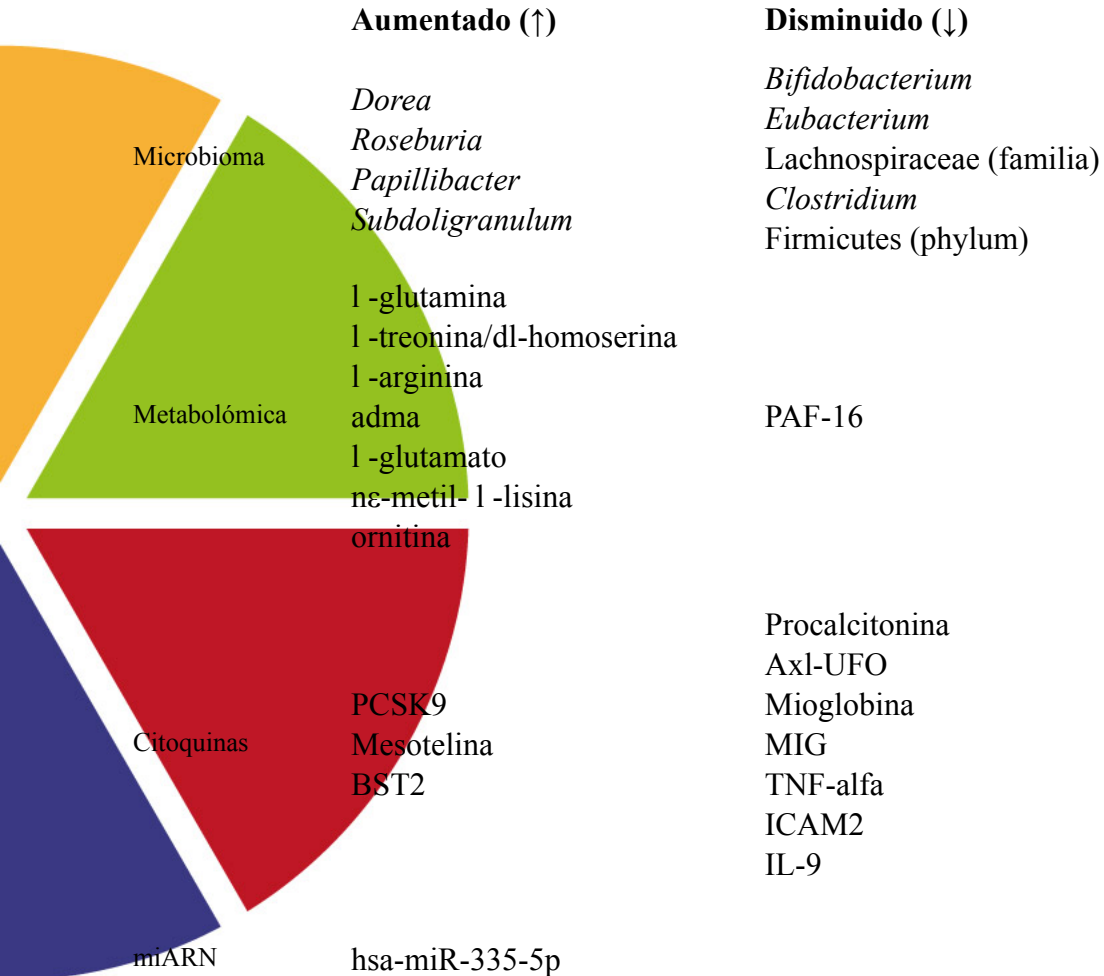
Análisis de microbioma y metabolómica junto con perfiles de citocinas y miARN podrían usarse como biomarcadores potenciales pueden usarse para evaluar los criterios de diagnóstico actuales.



El diagnóstico de fibromialgia actualmente se basa en la evaluación subjetiva del dolor y un conjunto de signos y síntomas asociados
índice de dolor generalizado (WPI), determinado midiendo la sensibilidad a la presión en 18 puntos definidos
Severity Score (SS), que también tiene en cuenta los síntomas asociados y su gravedad

Clos-García M, Andrés-Marín N, Fernández-Eulate G, Abecia L, Lavín JL, van Liempd S, Cabrera D, Royo F, Valero A, Errazquin N, Vega MCG, Govillard L, Tackett MR, Tejada G, González E, Anguita J, Bujanda L, Orcasitas AMC, Aransay AM, Maíz O, López de Munain A, Falcón-Pérez JM. Gut microbiome and serum metabolome analyses identify molecular biomarkers and altered glutamate metabolism in fibromyalgia. EBioMedicine. 2019 Aug;46:499-511. doi: 10.1016/j.ebiom.2019.07.031. Epub 2019 Jul 18. PMID: 31327695; PMCID: PMC6710987.

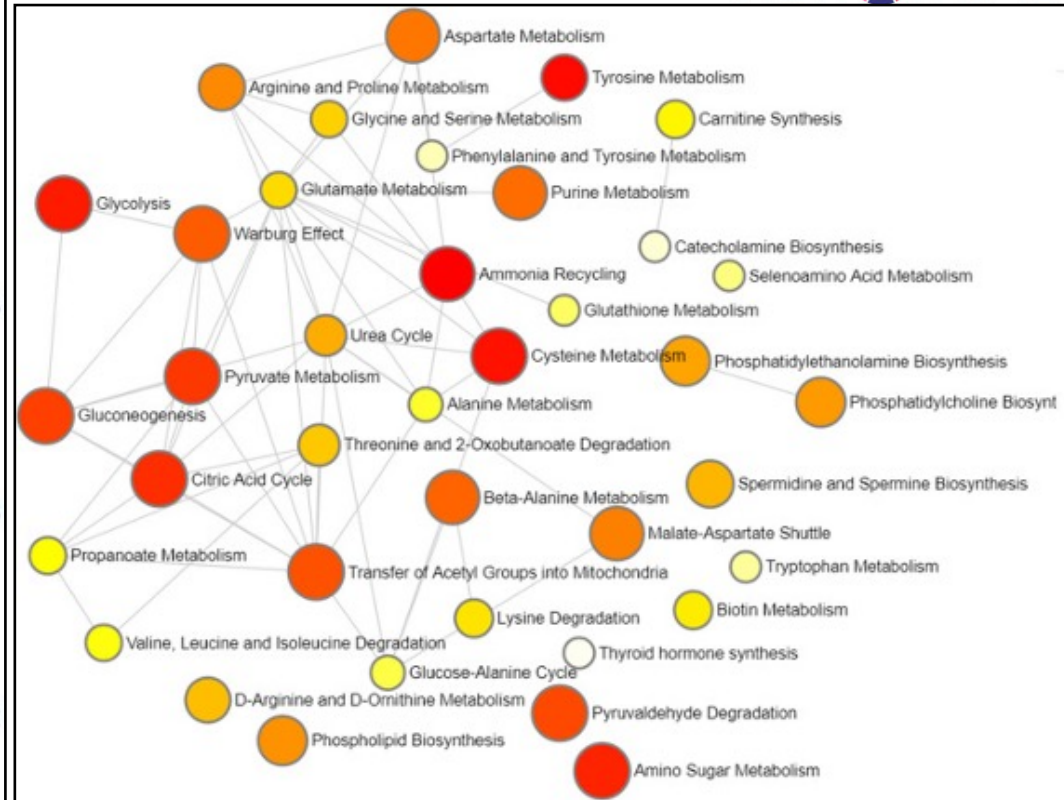
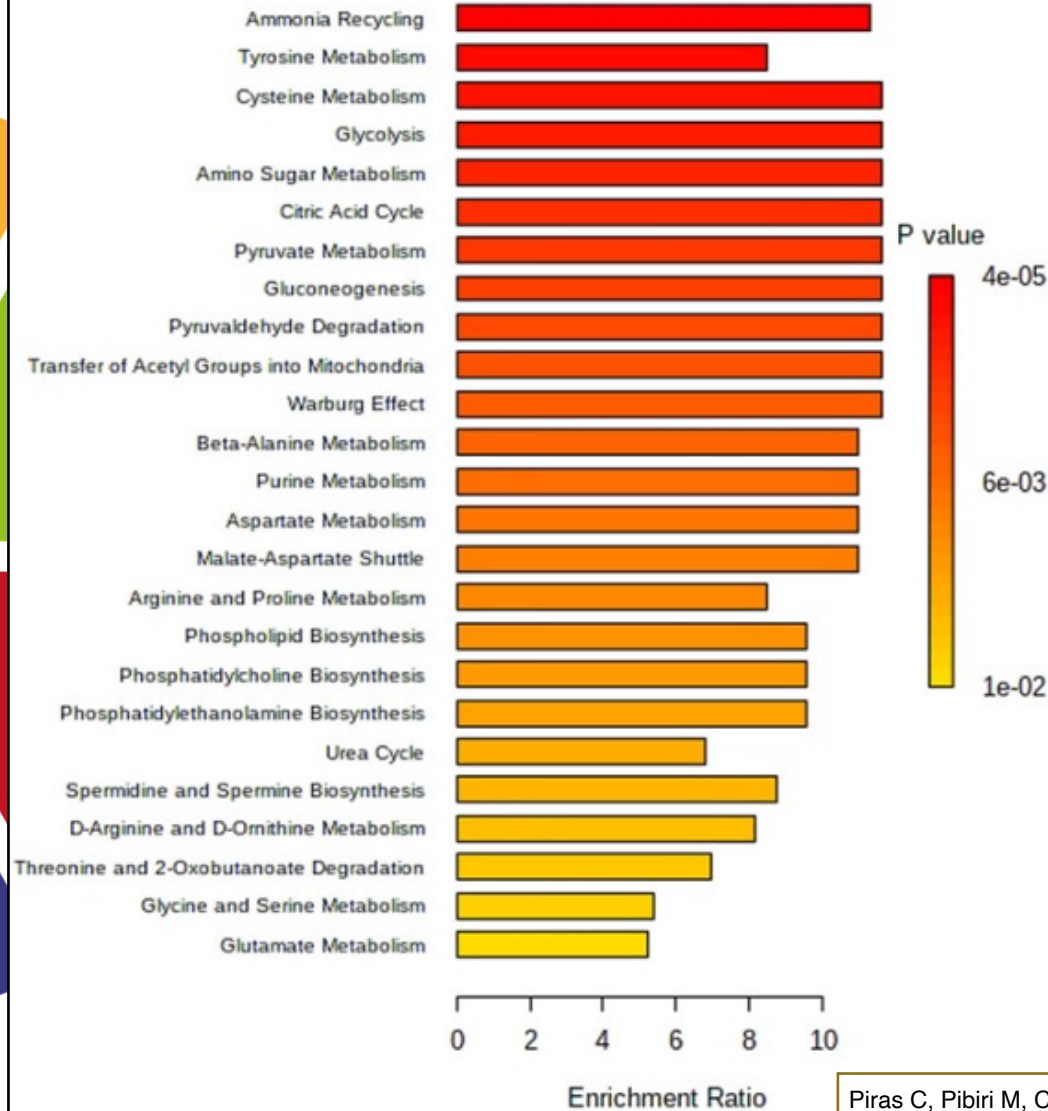
Análisis de microbioma y metabolómica junto con perfiles de citocinas y miARN podrían usarse como biomarcadores potenciales pueden usarse para evaluar los criterios de diagnóstico actuales.



Descubren que la diversidad bacteriana reducida. *Bifidobacterium* y *Eubacterium* (participan en el metabolismo de los neurotransmisores)
El análisis del metaboloma sérico reveló niveles alterados de glutamato y serina, lo que sugiere cambios en el metabolismo de los neurotransmisores

- Estudios han tratado de identificar firmas moleculares de la FM
- Polimorfismos relacionados con el metabolismo y la descomposición de los para el gen transportador de serotonina 5-HTT y el gen de la catecol- O -metil-transferasa (COMT)
- Factores ambientales, como las infecciones virales y bacterianas
- Los factores de estrés psicológico que se sabe que producen alteraciones en el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal (HPA)
- El glutamato está elevado en el líquido cefalorraquídeo FM
- Disminución en los niveles insulares de ácido γ-aminobutírico (GABA)
- IL-6 e IL-8, cuyos niveles están elevados en el suero FM
- El eje intestino-cerebro ha sido propuesto como un sistema de comunicación bidireccional
- El GABA intestinal producido por la bacteria afecta el dolor y comportamiento (ansiedad y la depresión)
- Las interacciones entre las bacterias y el sistema inmunitario intestinal debido a la rotura de la barrera intestinal, favorece la liberación de moléculas proinflamatorias. - citocinas pueden aumentar la permeabilidad de la barrera hematoencefálica
- El microbioma también tiene funciones metabólicas, inmunológicas y de protección intestinal en el huésped. AGCC moléculas son esenciales para el mantenimiento de la integridad de la barrera intestinal y hematoencefálica

Metabolite sets Enrichment Overview

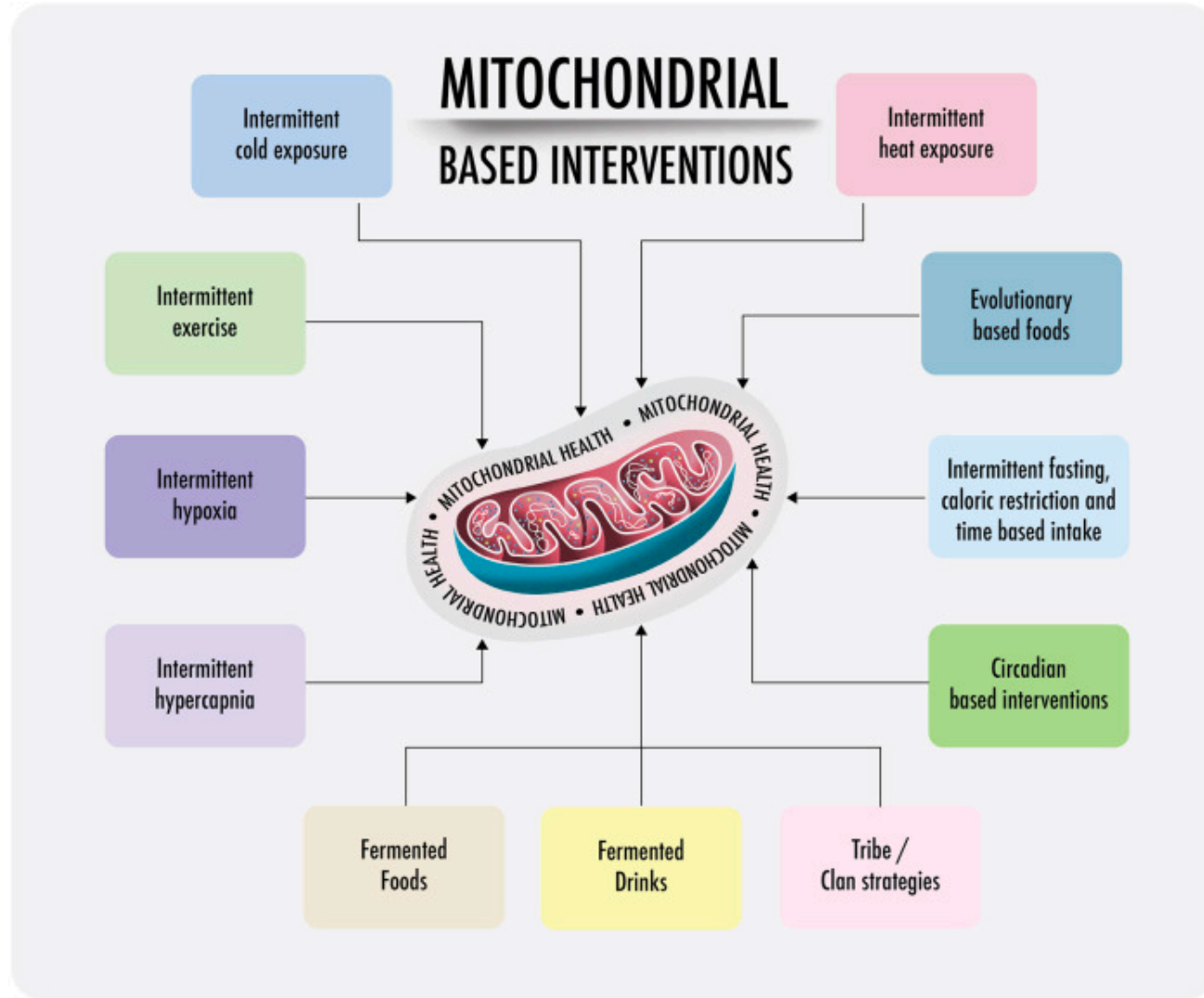


La presencia de niveles elevados de indicadores circulantes de IR (glucosa, leucina y valina) y de gluconeogénesis (treonina, serina y alanina) podría justificar el bajo nivel de ácido pirúvico y los niveles elevados de glucosa
 Niveles alterados de aminoácidos relacionados con la renovación del colágeno (prolina, Hyp, y lisina) y el rendimiento muscular (isoleucina y ácido 2-cetohidroxicaproico). En conjunto, los resultados sugieren una posible alteración metabólica en FM asociada con la electrosensibilidad.

Piras C, Pibiri M, Conte S, Ferranti G, Leoni VP, Liggi S, Spada M, Muntoni S, Caboni P, Atzori L. Metabolomics analysis of plasma samples of patients with fibromyalgia and electromagnetic sensitivity using GC-MS technique. Sci Rep. 2022 Dec 19;12(1):21923. doi: 10.1038/s41598-022-25588-2. PMID: 36535959; PMCID: PMC9763344.



DISFUNCION MITOCONDRIAL



Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruijboom L. Mitochondria: It is all about energy. *Front Physiol.* 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.



PROGRAMACION DEL EJE HPA

PROGRAMACION DE LA RESERVA COGNITIVA

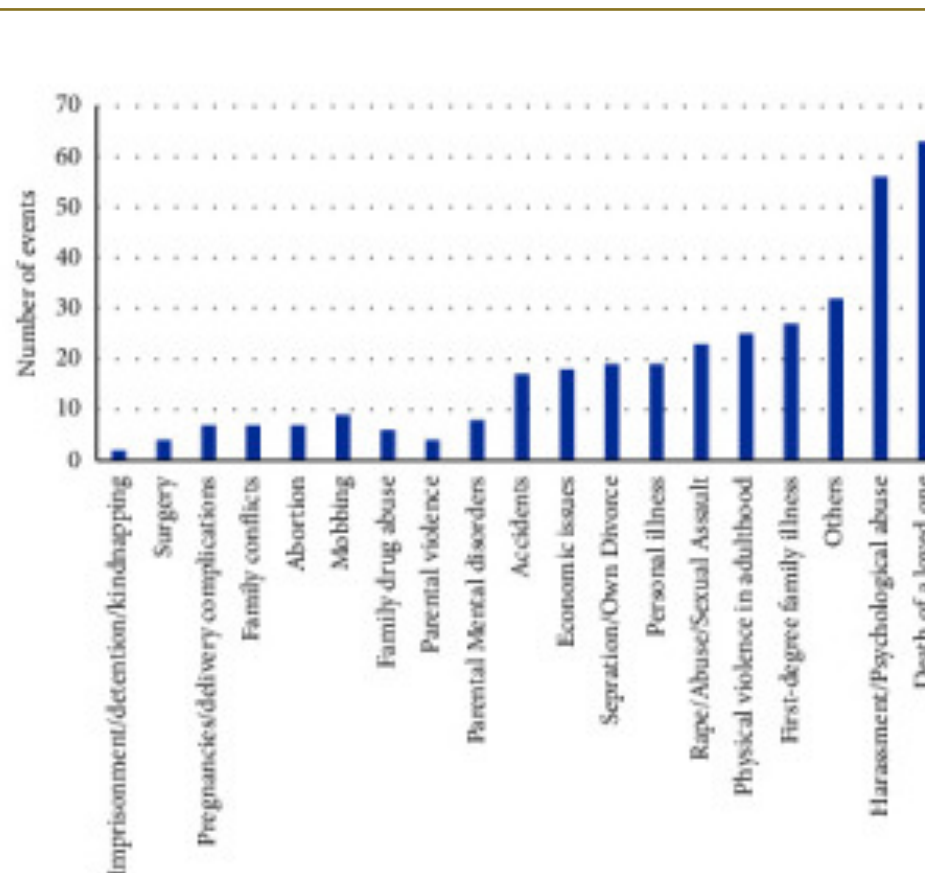
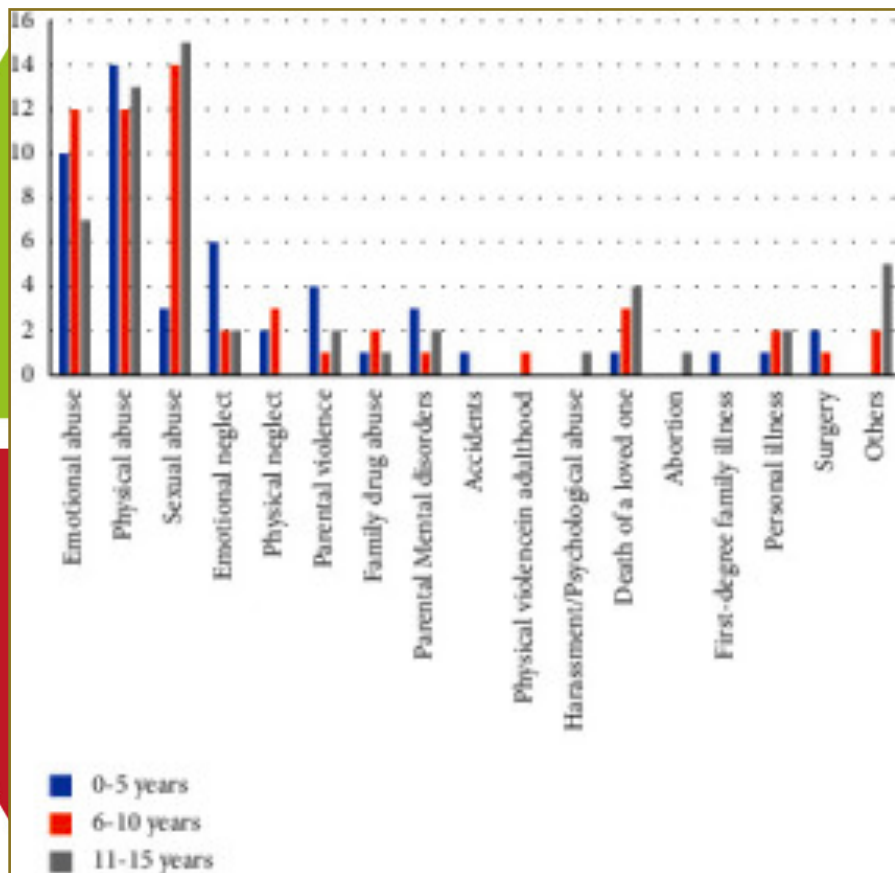
PROGRAMACION DE LA RESERVA ORGANICA



Problemas cognitivos



La mayoría de los participantes (71,5 %) cumplían los criterios diagnósticos de trastorno de estrés postraumático



Gardoki-Souto I, Redolar-Ripoll D, Fontana M, Hogg B, Castro MJ, Blanch JM, Ojeda F, Solanes A, Radua J, Valiente-Gómez A, Cirici R, Pérez V, Amann BL, Moreno-Alcázar A. Prevalence and Characterization of Psychological Trauma in Patients with Fibromyalgia: A Cross-Sectional Study. *Pain Res Manag.* 2022 Nov 30;2022:2114451. doi: 10.1155/2022/2114451. PMID: 36504759; PMCID: PMC9729049.

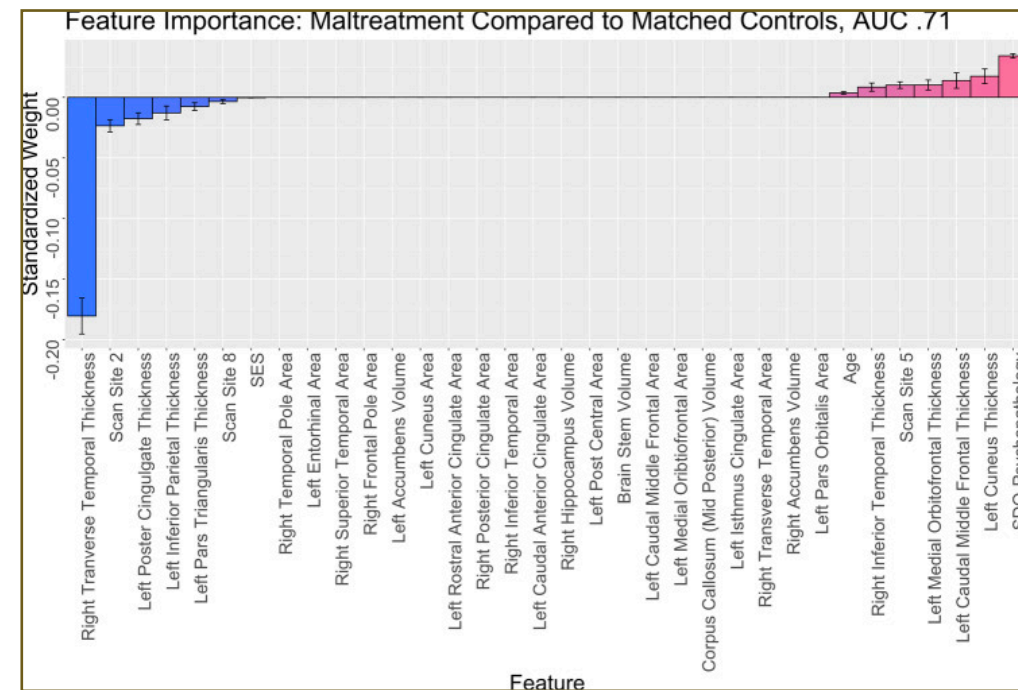
prevalencia muy alta de comorbilidades psiquiátricas como el trastorno de ansiedad generalizada (87,5 %), el trastorno depresivo mayor (76,13 %) y el trastorno de pánico (63,6 %), 82,9% de los participantes en el presente estudio informaron ideación suicida en su historia

Tauma infantil -estructura cerebral - efecto distribuido del maltrato durante la infancia en todo el cerebro

Regiones involucradas en la percepción de información amenazante y la regulación emocional pueden ser las más afectadas por la exposición al maltrato, pero los efectos se extienden mucho más allá de estas áreas



Dirección de la diferencia	Área de la pars orbitalis	Maltrato > controlar
	Grosor frontal medio caudal	Maltrato > controlar
	Grosor de Cuneus	Maltrato > controlar
Maltrato < control	Espesor orbitofrontal medial	Maltrato > controlar
Maltrato < control	Regiones en el hemisferio derecho	
Maltrato < control	Área temporal inferior	Maltrato < control
Maltrato < control	Área cingulada posterior	Maltrato < control
Maltrato < control	Área temporal superior	Maltrato < control
Maltrato < control	Área del polo frontal	Maltrato < control
Maltrato < control	Área del polo temporal	Maltrato < control
Maltrato < control	Grosor temporal transversal	Maltrato < control
Maltrato < control	Volumen del hipocampo	Maltrato < control
Maltrato > controlar	Grosor temporal inferior	Maltrato > controlar
Maltrato > controlar	Área temporal transversal	Maltrato > controlar
Maltrato > controlar	volumen accumbens	Maltrato > controlar





Abuso infantil (ACEs), depresión, suicidio y modificación epigenética

La modificación epigenética de la expresión del gen del receptor de glucocorticoides

En el hipocampo, el GR funciona para regular el eje HPA, mediante la unión de glucocorticoides y mecanismos de retroalimentación negativa, apaga la respuesta HPA a un estresor.

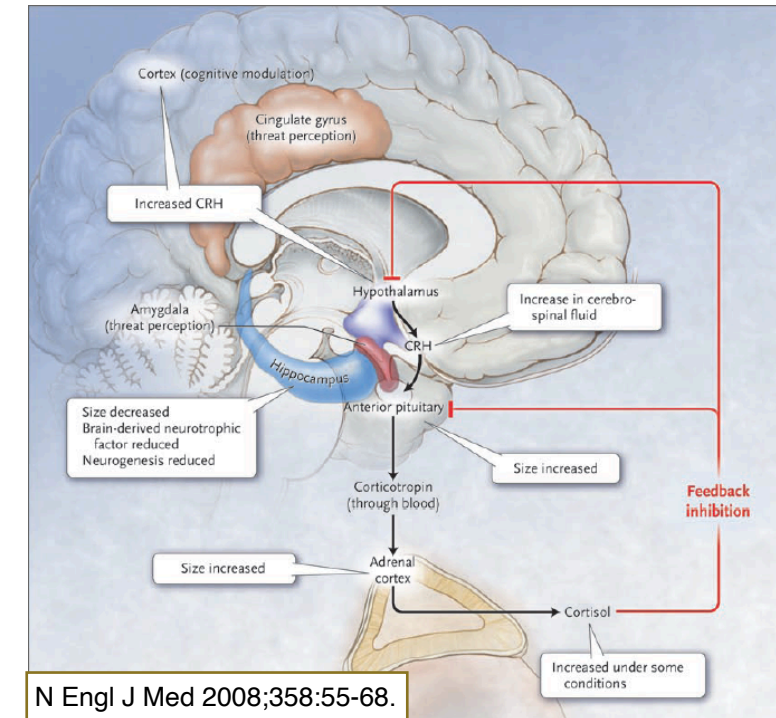
Los niveles de cortisol altos mantenidos en el hipocampo pueden inducir atrofia (volumen reducido del hipocampo) y deteriorar la capacidad cognitiva

La adversidad infantil en humanos está asociada con una respuesta al estrés HPA alterada.

Disminución de la expresión de factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), que es un factor de crecimiento que media la plasticidad neural a través de la formación de nuevas conexiones sinápticas entre las neuronas, y además presentan atrofia hipocampal, todo ello justifica la neuroanatomía para desarrollar enfermedades neuropsiquiátricas producidas por ACEs.

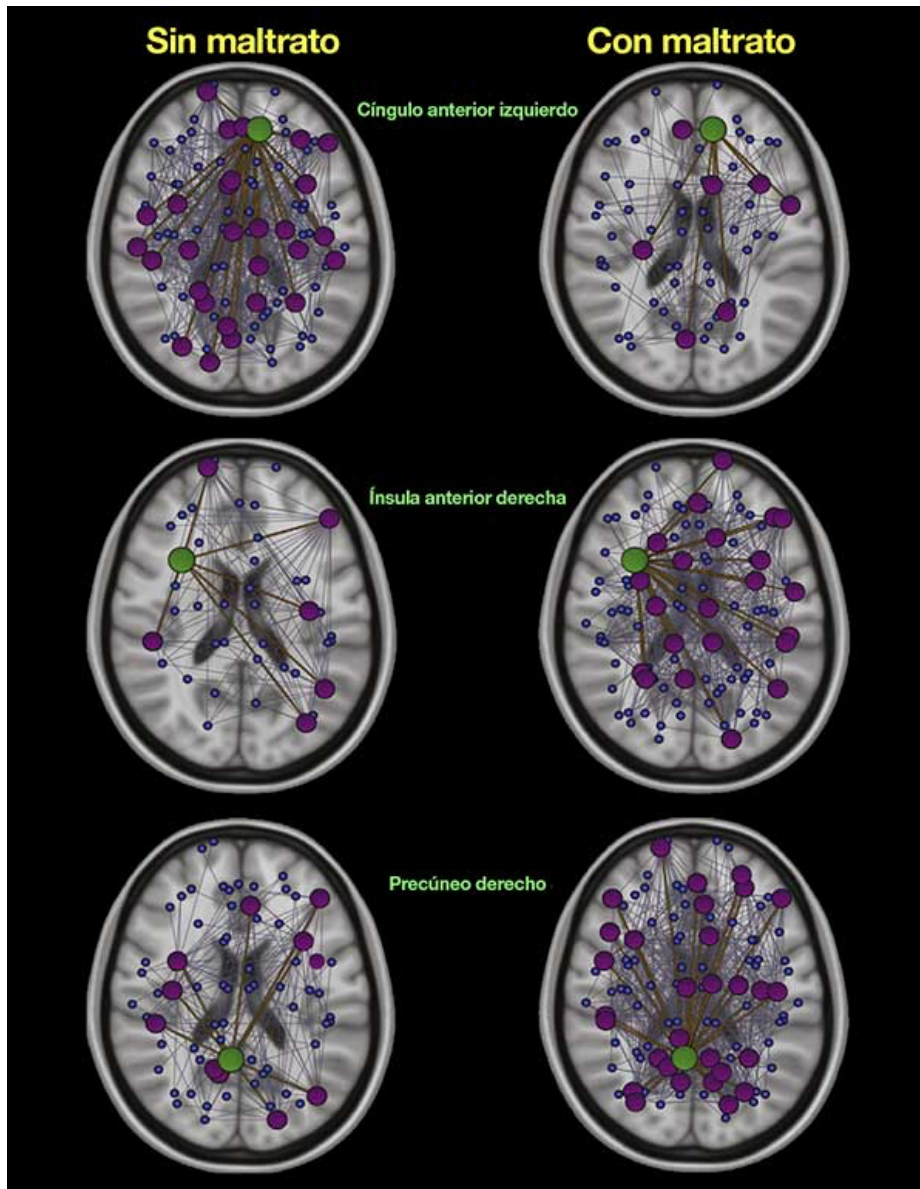
Están bien establecido los ACEs como factor determinante para riesgo de enfermedades

FIBROMIALGIA



1. Felitti VJ, Anda RF, Nordenberg D, et al. Relationship of childhood abuse and household dysfunction to many of the leading causes of death in adults. The Adverse Childhood Experiences (ACE) Study. Am J Prev Med. 1998;14(4):245-258. doi:10.1016/s0749-3797(98)00017-8
2. Hughes K, Bellis MA, Hardcastle KA, et al. The effect of multiple adverse childhood experiences on health: a systematic review and meta-analysis. Lancet Public Heal. 2017;2(8):e356-e366. doi:10.1016/S2468-2667(17)30118-4
3. Karatekin C. Adverse Childhood Experiences (ACEs), Stress and Mental Health in College Students. Stress Heal J Int Soc Investig Stress. 2018;34(1):36-45. doi:10.1002/smi.2761
4. Mathews HL, Janusek LW. Epigenetics and psychoneuroimmunology: Mechanisms and models. Brain Behav Immun. 2011;25(1):25-39. doi:10.1016/j.bbi.2010.08.009
5. Mooney-Leber SM, Brummelte S. Neonatal pain and reduced maternal care: Early-life stressors interacting to impact brain and behavioral development. Neuroscience. 2017;342:21-36. doi:10.1016/j.neuroscience.2016.05.001





”El aumento de centralidad de la ínsula anterior puede causar deseos más intensos de consumir drogas, lo que se suma a una menor comprensión de las consecuencias del consumo. La disminución de la centralidad del cíngulo anterior puede reducir la capacidad de controlar impulsos o tomar decisiones apropiadas basándose en resultados anteriores”

NIDA. 2019, Febrero 27. El maltrato infantil modifica la arquitectura de la red cortical y puede aumentar el riesgo de consumo de drogas . Retrieved from <https://nida.nih.gov/es/news-events/nida-notes/2019/02/el-maltrato-infantil-modifica-la-arquitectura-de-la-red-cortical-y-puede-aumentar-el-riesgo-de-consumo-de-drogas-> en 2022, June 30

Estrés a edad temprana

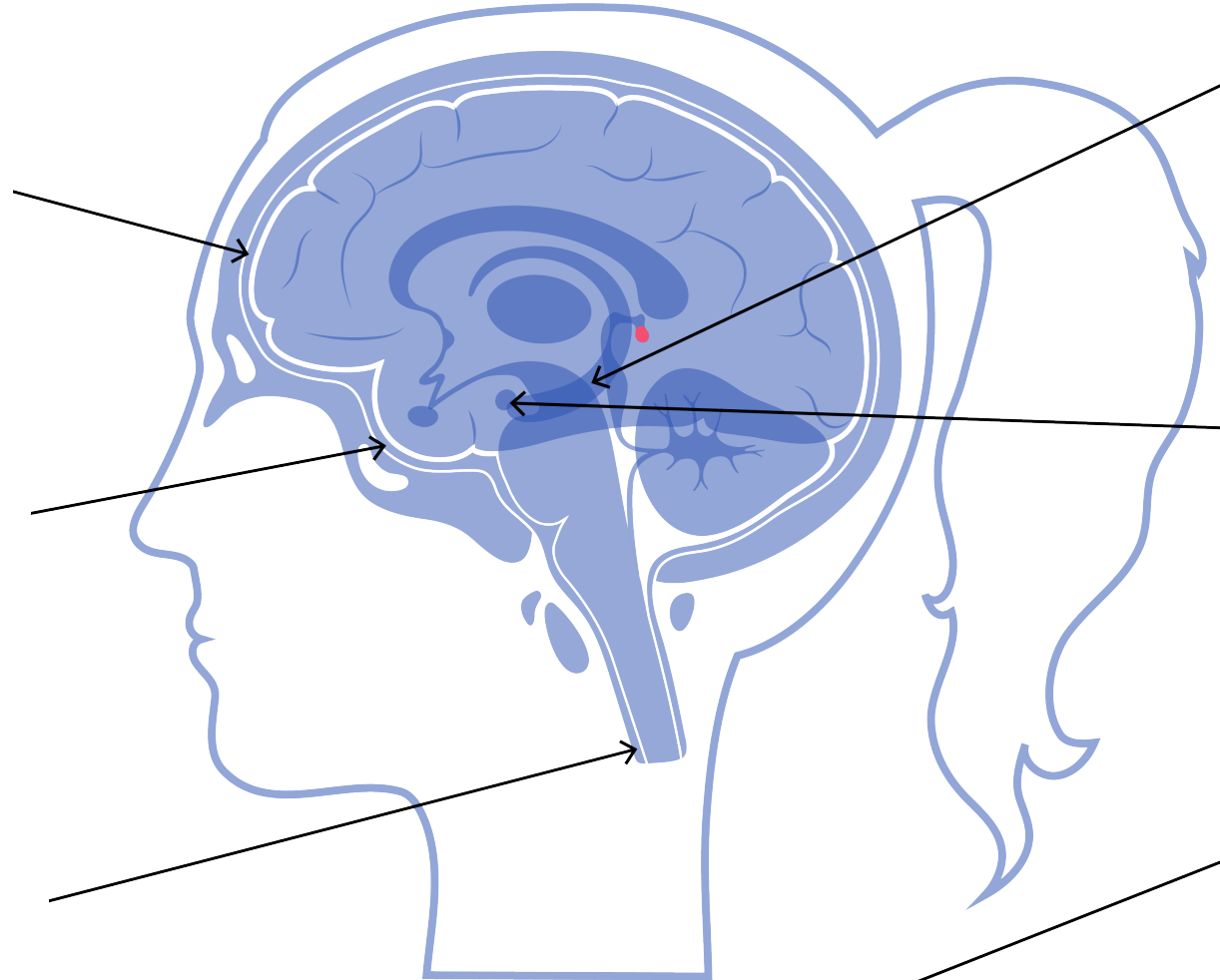
- Menos conectividad entre CPF, amígdala e hipocampo
- Menos memoria operativa
- Más impulsividad



- Hiperactivación del eje HHA
- Menos sensibilidad a glucocorticoides



Hiperactividad del simpático

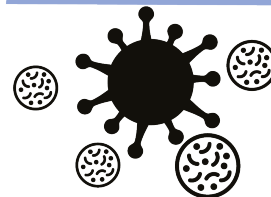


FIBROMIALGIA

- Menos capacidad de aprendizaje, memoria
- Atrofia
- Menos inhibición del eje HHA

- Menos metilación de ADN
- Más ansiedad

- Más reacción inflamatoria
- Resistencia al cortisol



I JORNADAS XOLVENTIA SALUD

Yan Fan et.al., 2014 + McCoy et.al., 2017 + Van Bodegom M. et.al., 2017

Soluciones - mal comienzo/estrés a edad temprana

Restauración de microbioma
Tratamientos psicológicos
Reencuadre

Mejorar la sensibilidad por cortisol, A, NA
Calma, mejorar la oxitocina el contacto y
la seguridad - pertenecer a algo
Dar recursos - estar fuerte - proteger
señalización muscular y resiliencia

Estrés a edad temprana

Mejorar la capacidad de metilación
Omega 3
Adaptógenos
Compuestos fenólicos

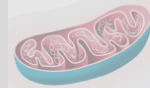


Antinutrientes, comida procesada y ultraprocesada, alteración de grasas antiinflamatorias, caseína, gliadinas, antibióticos

Estrés a edad temprana
Mal comienzo



Activación crónica de eje HHA, simpático



Barreras más permeables



Neuroinflamación

Inflamación de bajo grado
Desregulación / sobrecarga inmune

Endotoxemia
Infecciones bacterianas
LPS - microbios oportunistas mala respuesta antiviral

Problemas cognitivos

Fatiga - Dolor - FM

Susceptibilidad genética en un entorno de inflamación

Infecciones en un entorno de susceptibilidad

Carencia de omega 3, B₁, B₃, B₁₂, D₃

I JORNADAS XOLVENTIA SALUD



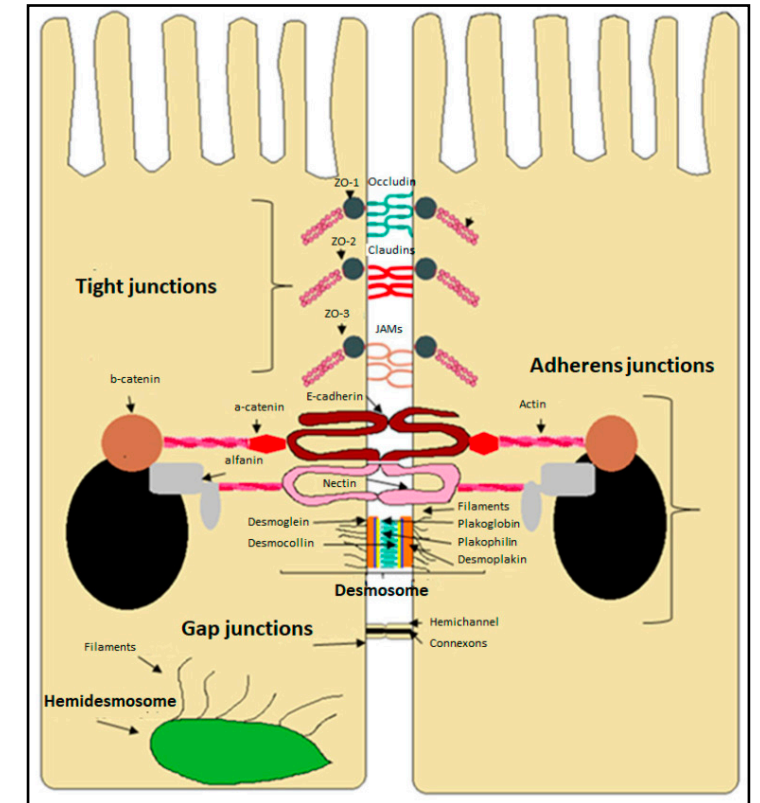
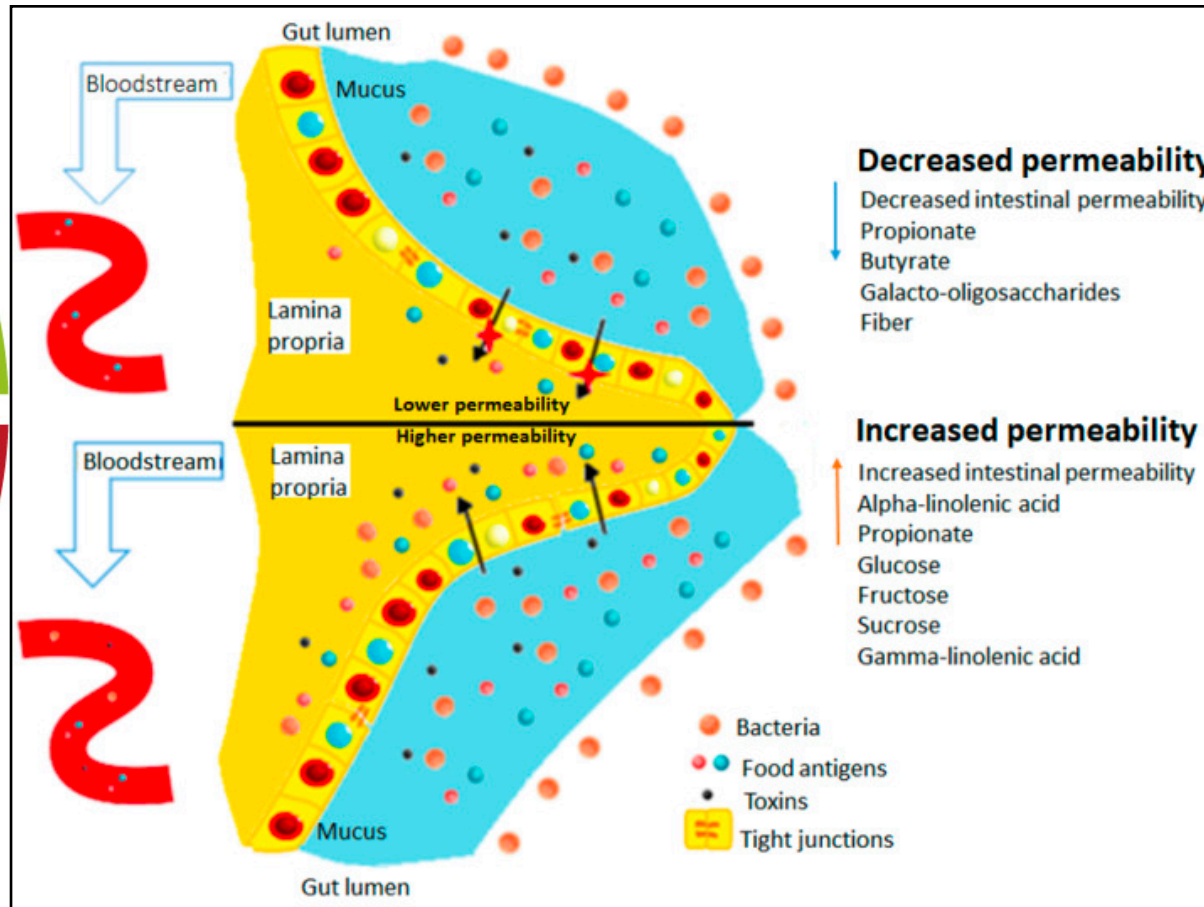
PERMEABILIDAD INTESTINAL

Antinutrientes, comida procesada y ultraprocesada, alteración de grasas antiinflamatorias, caseína, gliadinas, antibióticos

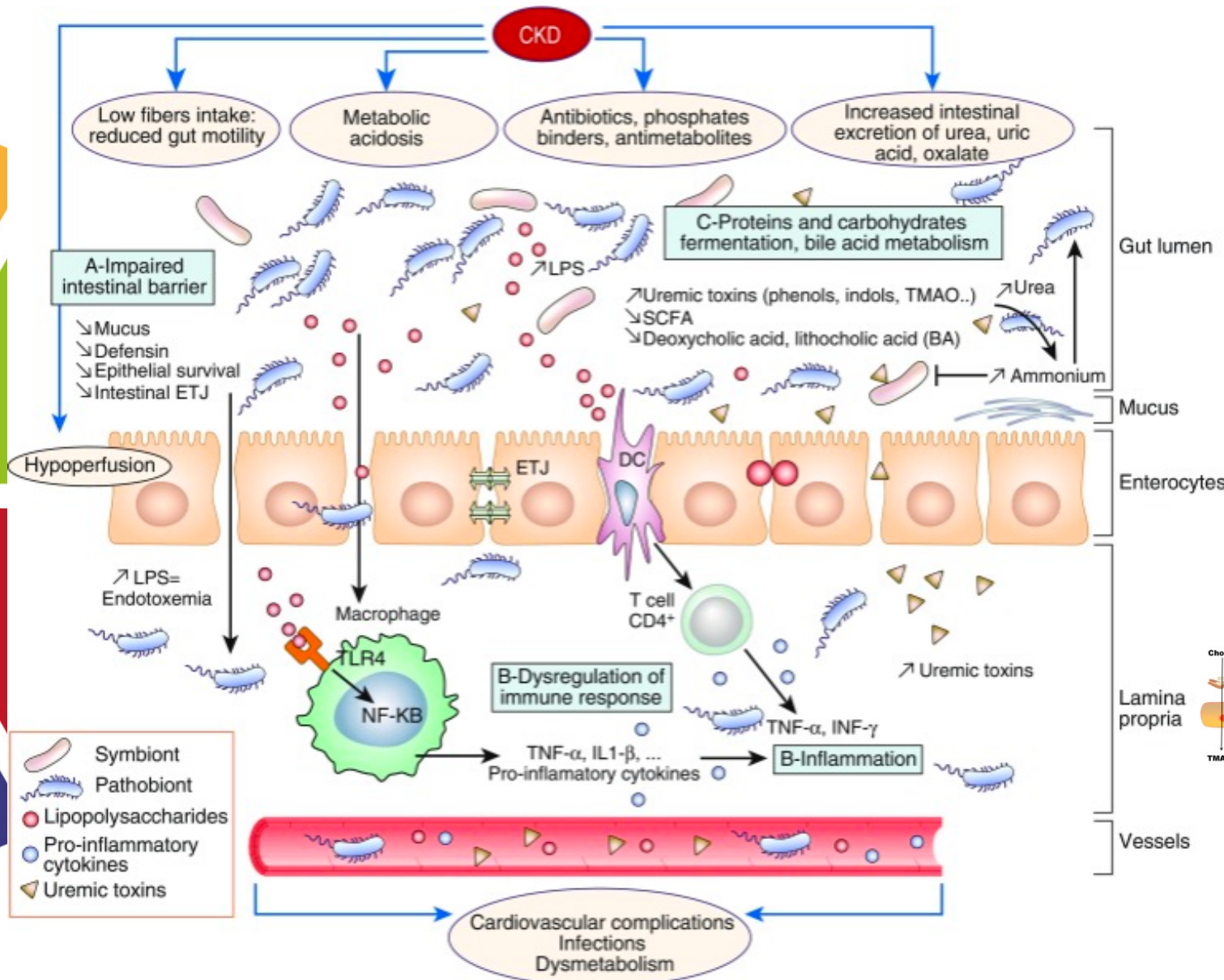
La barrera intestinal es el sistema de defensa más importante del cuerpo humano. La superficie del tracto intestinal es de aproximadamente $7000-8000\text{m}^2$, la interfaz más grande entre el cuerpo humano y el ambiente externo

Liang L, Saunders C, Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. Food Sci Nutr. 2023 Mar 7;11(4):1671-1704. doi: 10.1002/fsn3.3229. PMID: 37051344; PMCID: PMC10084985.

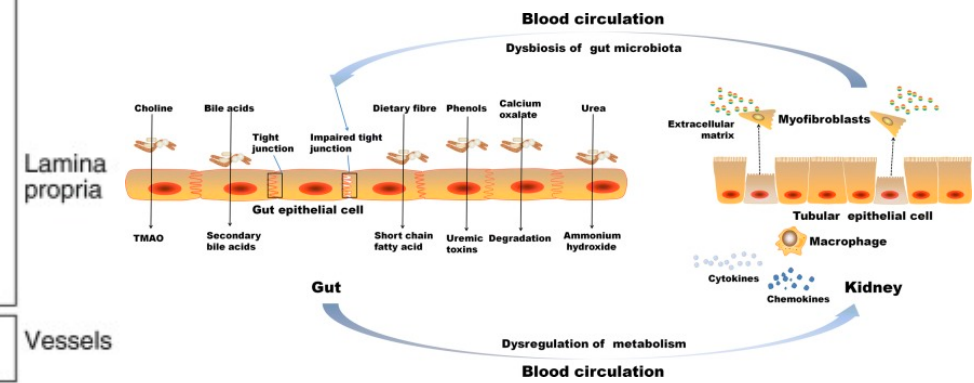
PERMEABILIDAD INTESTINAL



Aleman RS, Moncada M, Aryana KJ. Leaky Gut and the Ingredients That Help Treat It: A Review. *Molecules*. 2023 Jan 7;28(2):619. doi: 10.3390/molecules28020619. PMID: 36677677; PMCID: PMC9862683.

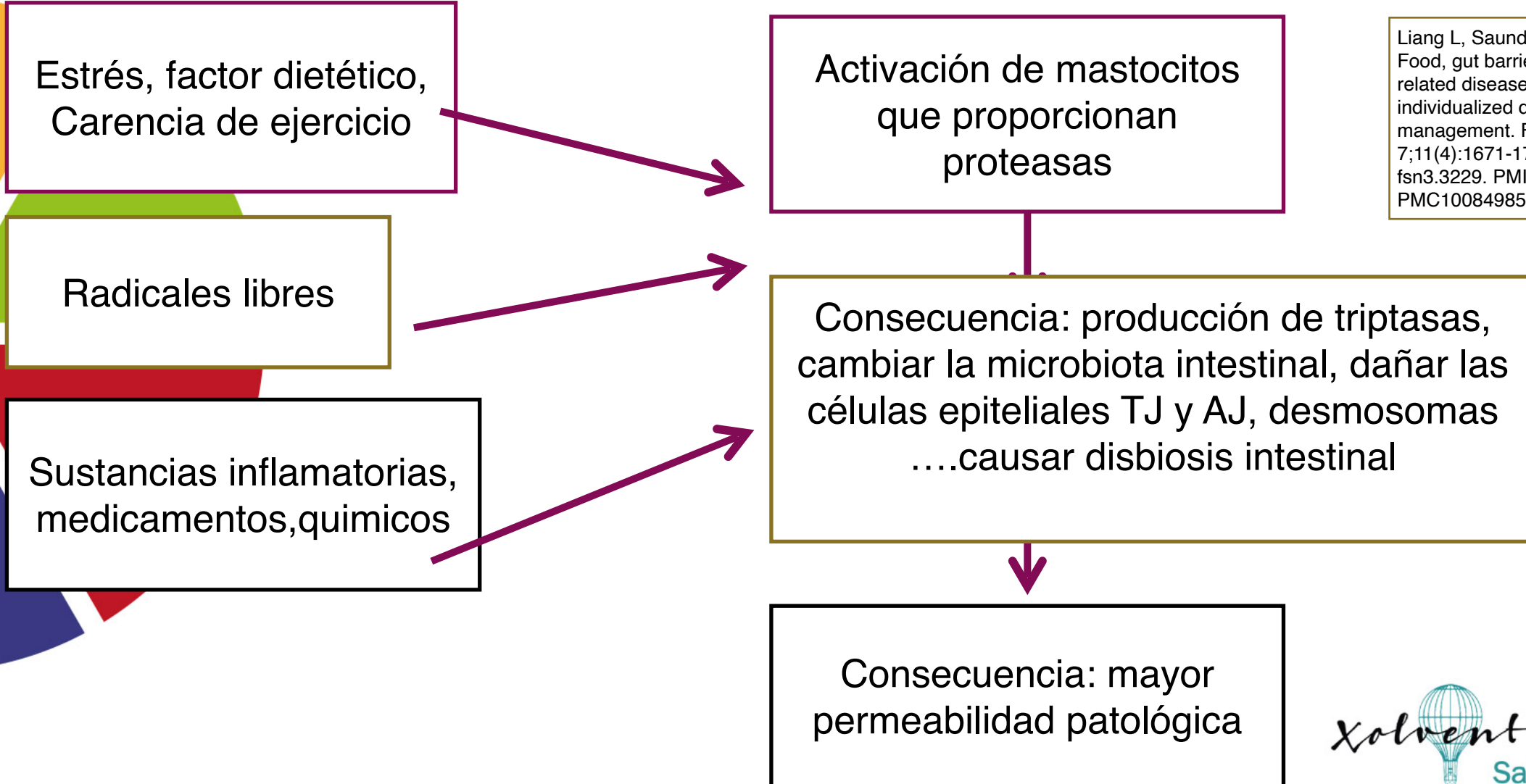


1. Stavropoulou E, Kantartzi K, Tsigalou C, Konstantinidis T, Romanidou G, Voidarou C, Bezirtzoglou E. Focus on the Gut-Kidney Axis in Health and Disease. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jan 21;7:620102. doi: 10.3389/fmed.2020.620102. PMID: 33553216; PMCID: PMC7859267.
2. Chen YY, Chen DQ, Chen L, Liu JR, Vaziri ND, Guo Y, Zhao YY. Microbiome-metabolome reveals the contribution of gut-kidney axis on kidney disease. *J Transl Med*. 2019 Jan 3;17(1):5. doi: 10.1186/s12967-018-1756-4. PMID: 30602367; PMCID: PMC6317198.
3. Al Khodor S, Shatat IF. Gut microbiome and kidney disease: a bidirectional relationship. *Pediatr Nephrol*. 2017 Jun;32(6):921-931. doi: 10.1007/s00467-016-3392-7. Epub 2016 Apr 29. PMID: 27129691; PMCID: PMC5399049.



El estrés y las uniones estrechas, uniones adherentes, desmosomas

responde a través del eje intestino-cerebro, el eje hipotálamo-pituitario-suprarrenal y el sistema nervioso simpático (SNS)



Liang L, Saunders C, Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. Food Sci Nutr. 2023 Mar 7;11(4):1671-1704. doi: 10.1002/fsn3.3229. PMID: 37051344; PMCID: PMC10084985.

PERMEABILIDAD INTESTINAL

Antinutrientes, comida procesada y ultraprocesada, alteración de grasas antiinflamatorias, caseína, gliadinas, antibióticos

FIBROMIALGIA

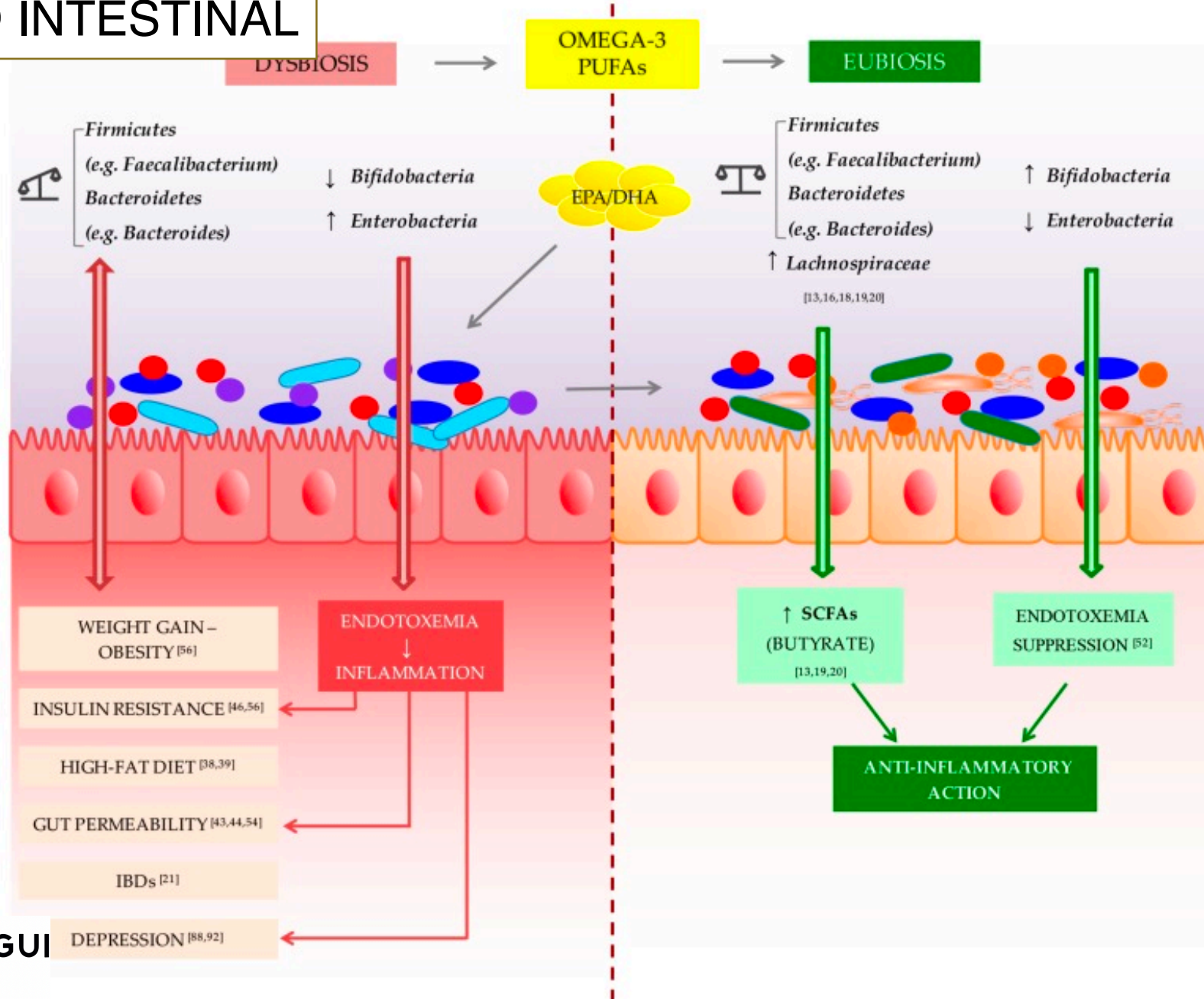
Efectos adversos del gluten a través de la modificación postraduccional de proteínas (PTMP) del intestino humano y los mecanismos disbióticos incluyen los siguientes:

1. Aumento de la inflamación sistémica,
2. Estrés oxidativo,
3. Impacto en la epigenética sistémica,
4. Disminución de la viabilidad celular, diferenciación celular y síntesis de ADN, ARN y glicoproteínas.
5. Aumento la apoptosis en los efectos celulares,
6. Aumentó la inmunogenicidad y la citotoxicidad, la actividad Th17, la migración de neutrófilos, la molécula Coestimuladora del grupo asesino natural 2D (NKG2D), la vía de señalización TLR4
7. Afecta la función del TJ, AJ, DM y la mucosa del colon, transloca bacterias y eleva la permeabilidad intestinal
8. La aglutinina de germen de trigo (WGA) en la dieta induce la producción de TNF α , IL-1 β , IL-12...
9. Las proteínas de trigo también son responsables de la enfermedad celíaca (CD) y otras condiciones de sensibilidad o intolerancia al gluten/trigo como la EII y el SII, y están asociadas con muchas otras enfermedades debido a la inflamación crónica, como las EAC, el síndrome metabólico, el cáncer y las enfermedades autoinmunes. , enfermedades neurológicas como esclerosis múltiple, demencia, esquizofrenia y depresión.

Liang L, Saunders C, Sanossian N. Food, gut barrier dysfunction, and related diseases: A new target for future individualized disease prevention and management. Food Sci Nutr. 2023 Mar 7;11(4):1671-1704. doi: 10.1002/fsn3.3229. PMID: 37051344; PMCID: PMC10084985.

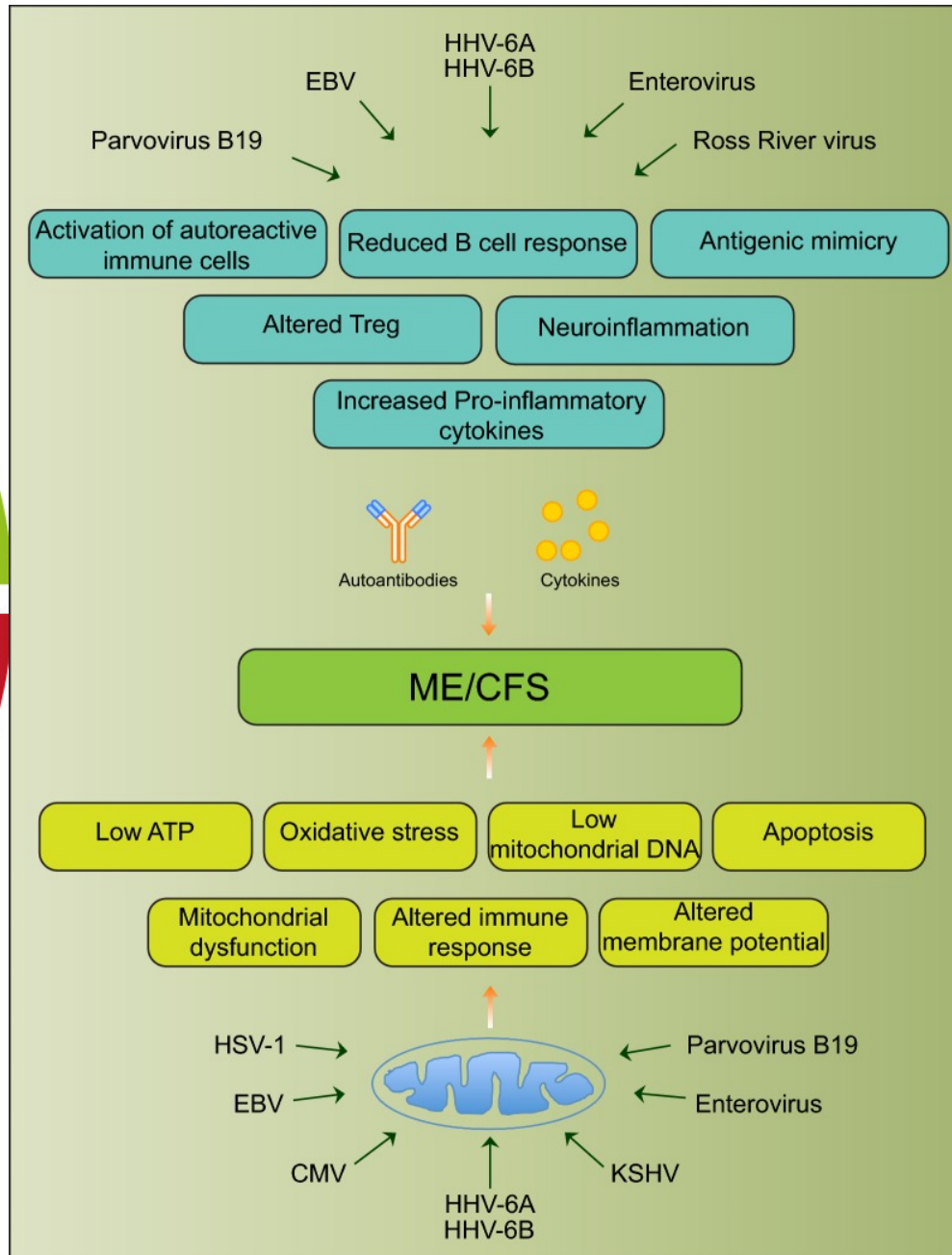
PERMEABILIDAD INTESTINAL

ALGIA



Costantini L, Molinari R, Farinon B, Merendino N. Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota. *Int J Mol Sci.* 2017 Dec 7;18(12):2645. doi: 10.3390/ijms18122645. PMID: 29215589; PMCID: PMC5751248.






Rasa S, Nora-Krukke Z, Henning N, Eliassen E, Shikova E, Harrer T, Scheibenbogen C, Murovska M, Prusty BK; European Network on ME/CFS (EUROMENE). Chronic viral infections in myalgic encephalomyelitis/chronic fatigue syndrome (ME/CFS). J Transl Med. 2018 Oct 1;16(1):268. doi: 10.1186/s12967-018-1644-y. PMID: 30285773; PMCID: PMC6167797.

Posibles contribuciones virales hacia ME/SFC

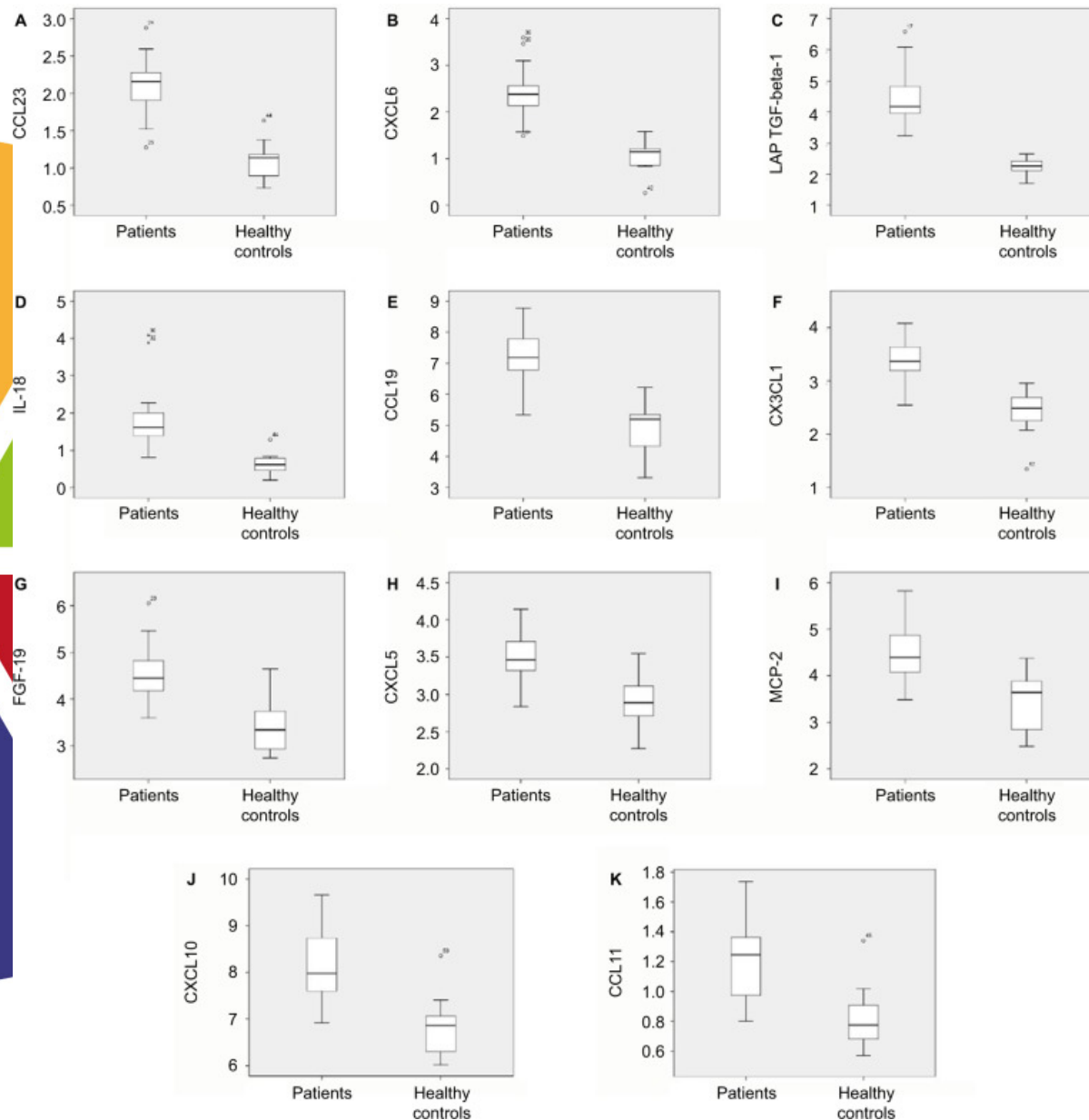


VIRUS	Contribución en EM/SFC
Herpesvirus humanos	<p>Persiste después de la infección primaria en fase latente y puede reactivarse causando la replicación lítica del virus. Las células infectadas son reconocidas por el sistema inmunitario, lo que da como resultado una inflamación crónica Altera las moléculas del complejo principal de histocompatibilidad (MHC) de primera clase que presentan el antígeno del virus. Alterar NK, T y B. función celular Modificar la expresión de transcripciones celulares Activar la desregulación inmunitaria Alterar la producción de citocinas Activar la respuesta inmunitaria humoral por dUTPasas codificadas por herpesvirus Infectar neuronas y células inmunitarias para afectar los capilares del SNC y micro-arterias, lo que lleva a daño cerebral Producen un entorno proinflamatorio y actividad autoinmune Dañan el tejido, conducen a la inflamación y pueden activar las células T y B autorreactivas, lo que contribuye a la autoinmunidad La inflamación local asociada con el virus de las estructuras _ alteración de la señalización del SNC y el SNP Altera la homeostasis del ATP, aumenta ROS, cambia el metabolismo mitocondrial y modula el contenido de ADN mitocondrial</p>
Enterovirus	<p>Infectar diversos tejidos (sangre, gástrico, músculo, cerebro) y heces La persistencia del ARN viral podría contribuir a la disfunción muscular Inducir daño tisular - Desregular los microARN del huésped Inducir un mayor estrés oxidativo, inflamación y actividad proinflamatoria de los macrófagos M1 La inflamación inducida puede resultar en la activación de un espectador de células autorreactivas El virus Coxsackie B4 infecta las células beta y provoca una inflamación no destructiva inducida por las células NK La infección aguda grave por enterovirus 71 disminuye el número de células NK y T e induce la acumulación de ROS</p>
Parvovirus B19	<p>Después de la infección primaria y la fase aguda, puede establecerse una infección persistente y dar lugar a la manifestación de EM/SFC. Interactúa directamente con las células, lo que lleva a una función de fibroblastos más agresiva y a la degradación de la matriz del cartílago. La infección activa está relacionada con una mayor frecuencia de dolor articular. La proteína VP1 afecta la araquidónica. metabolismo ácido que promueve reacciones inflamatorias La proteína NS1 estimula la producción de citoquinas proinflamatorias que causan inflamación local Activa las células NK - Provoca neuroinflamación Contribuye a una mayor expresión de los genes asociados con el SFC humano NHLH1 y GABPA</p>
Virus del río Ross	<p>Infectan macrófagos utilizando un mecanismo de mejora dependiente de anticuerpos Suprime la transcripción y traducción de genes antivirales Generan manifestaciones neurocognitivas afectadas por polimorfismos funcionales en genes de citoquinas Causan dolor articular, cansancio persistente, letargo, mialgia, linfadenopatía, dolor de cabeza y depresión</p>



Genotipados para cinco SNP de genes inmunitarios en tirosina fosfatasa no receptora tipo 22 (PTPN22, rs2476601), proteína 4 asociada a linfocitos T citotóxicos (CTLA4, rs3087243), el factor de necrosis tumoral (TNF, rs1800629 y rs1799724) y el factor regulador de interferón 5 (IRF5, rs3807306), que se encuentran entre las variantes de riesgo más importantes para enfermedades autoinmunes. **El análisis de 305 pacientes con EM/SFC y 201 controles sanos mostró asociaciones significativas de PTPN22 y CTLA4 alelos de riesgo de autoinmunidad con EM/SFC.** Las asociaciones solo se encontraron en pacientes con EM/SFC, **que informaron un inicio agudo de la enfermedad con una infección.** GR Nuclear Receptor Subfamily 3 Group C Member1 (NR3C1).

Steiner S, Becker SC, Hartwig J, Sotzny F, Lorenz S, Bauer S, Löbel M, Stittrich AB, Grabowski P, Scheibenbogen C. Autoimmunity-Related Risk Variants in PTPN22 and CTLA4 Are Associated With ME/CFS With Infectious Onset. Front Immunol. 2020 Apr 9;11:578. doi: 10.3389/fimmu.2020.00578. PMID: 32328064; PMCID: PMC7161310.



Expresión de las 11 proteínas relacionadas con la inflamación en el LCR (pacientes con FM frente a controles sanos).

Notas: Los niveles de proteína (eje Y) se expresan como NPX. (**A**) Expresión en LCR de CCL23. (**B**) Expresión en LCR de CXCL6. (**C**) Expresión en LCR de LAP TGF-beta-1. (**D**) Expresión en LCR de IL-18. (**E**) Expresión en LCR de CCL19. (**F**) Expresión en LCR de CX3CL1 (fractalquina). (**G**) Expresión en LCR de FGF-19. (**H**) Expresión en LCR de CXCL5. (**I**) Expresión en LCR de MCP-2 (CCL8). (**J**) Expresión en LCR de CXCL10. (**K**) Expresión en LCR de CCL11. Los valores medianos están representados por líneas horizontales y los rangos intercuartílicos por cajas. En ausencia de puntos (que representan valores atípicos) y asteriscos (que representan extremos), los extremos de los bigotes representan valores mínimos y máximos. Los números atípicos y extremos se refieren a la identificación del sujeto del estudio. **Abreviaturas:** LCR, líquido cefalorraquídeo; **FM, fibromialgia;** NPX, expresión normalizada de proteínas.

Bäckryd E, Tanum L, Lind AL, Larsson A, Gordh T. Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by a multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma. *J Pain Res.* 2017 Mar 3;10:515-525. doi: 10.2147/JPR.S128508. PMID: 28424559; PMCID: PMC5344444.

Consecuencias de abrir la barrera intestinal

Debilitamiento de la primera línea de defensa



Permite una mayor invasión de bacterias y virus.



Producción de hormonas de estrés, noradrenalina y cortisol



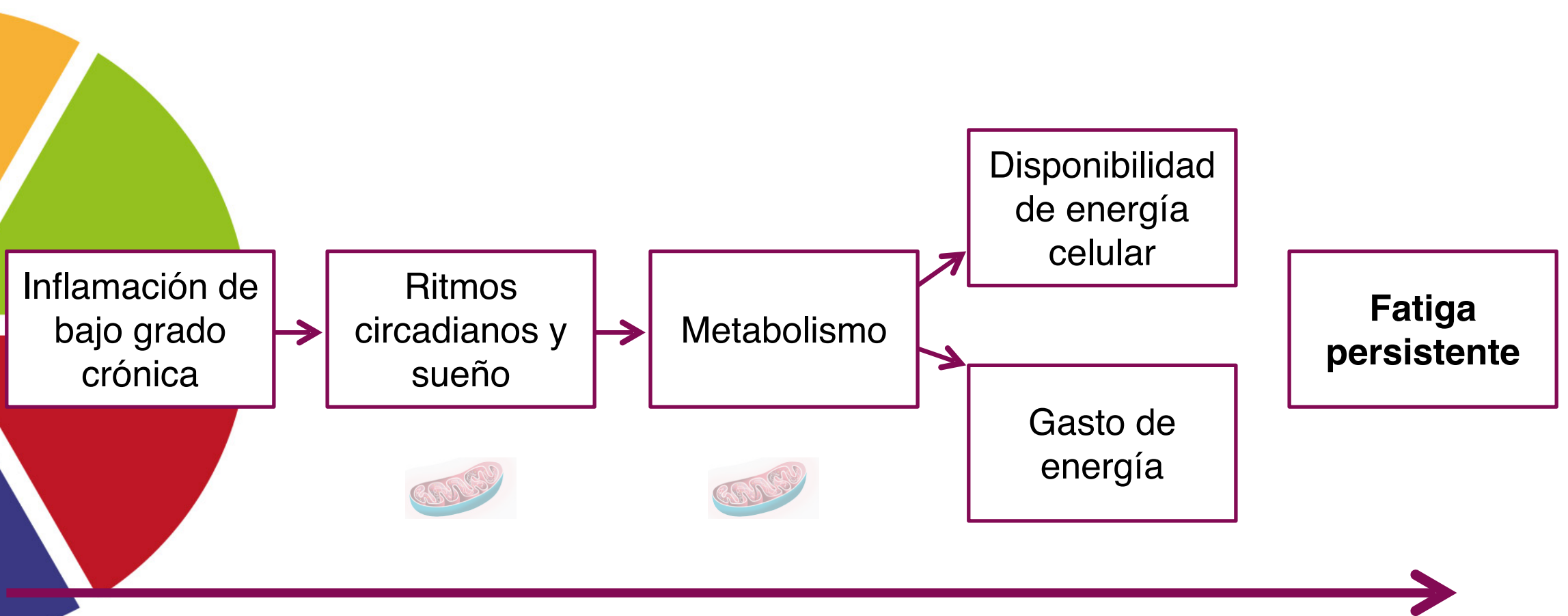
Provoca la apertura fisiológica de las uniones estrechas.

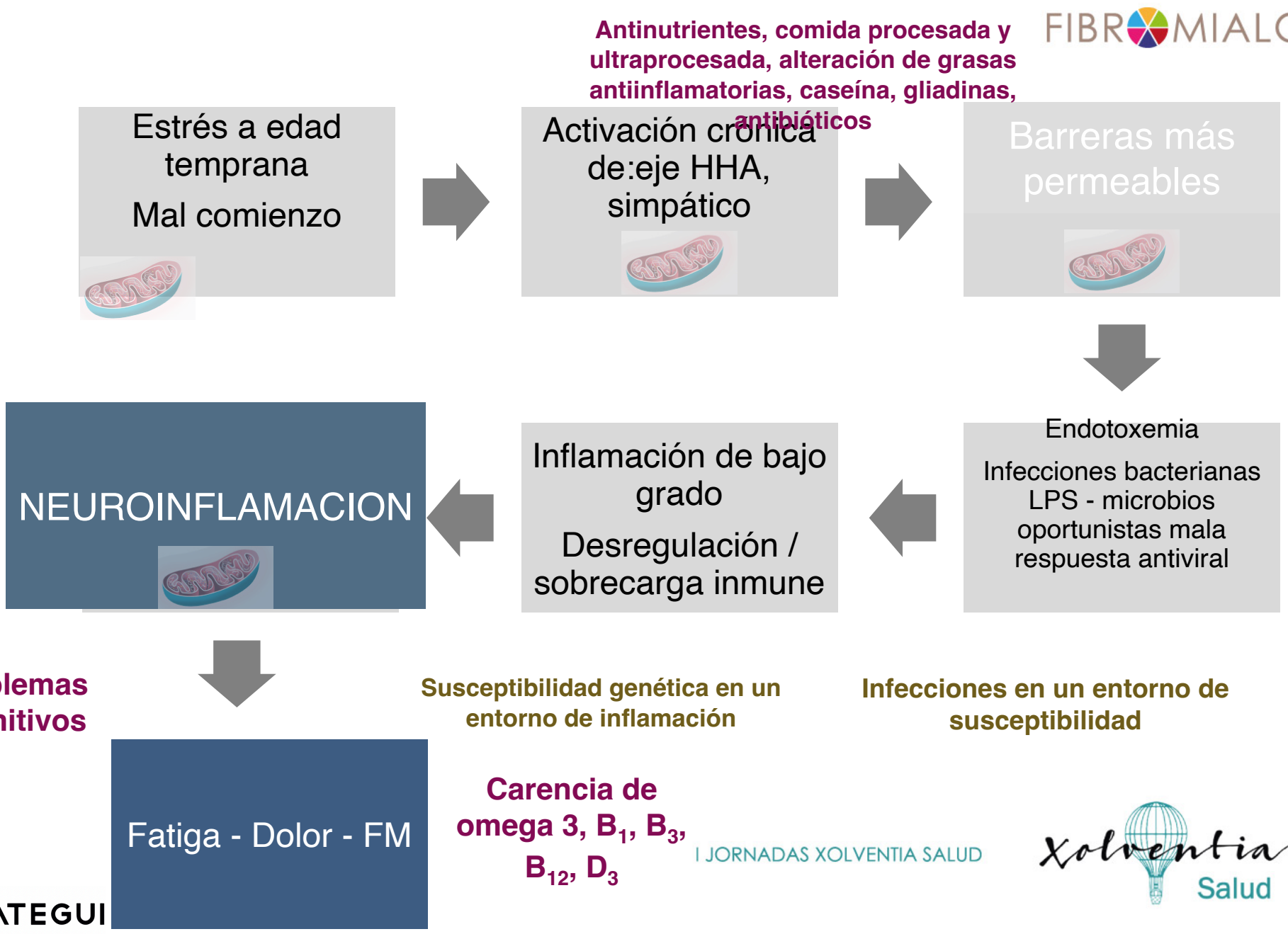


Para poder absorber más energía durante la amenaza

INFLAMACION DE BAJO GRADO

De la IBG a la fatiga crónica





La estación final: FM - DOLOR - fatiga crónica

FIBROMIALGIA



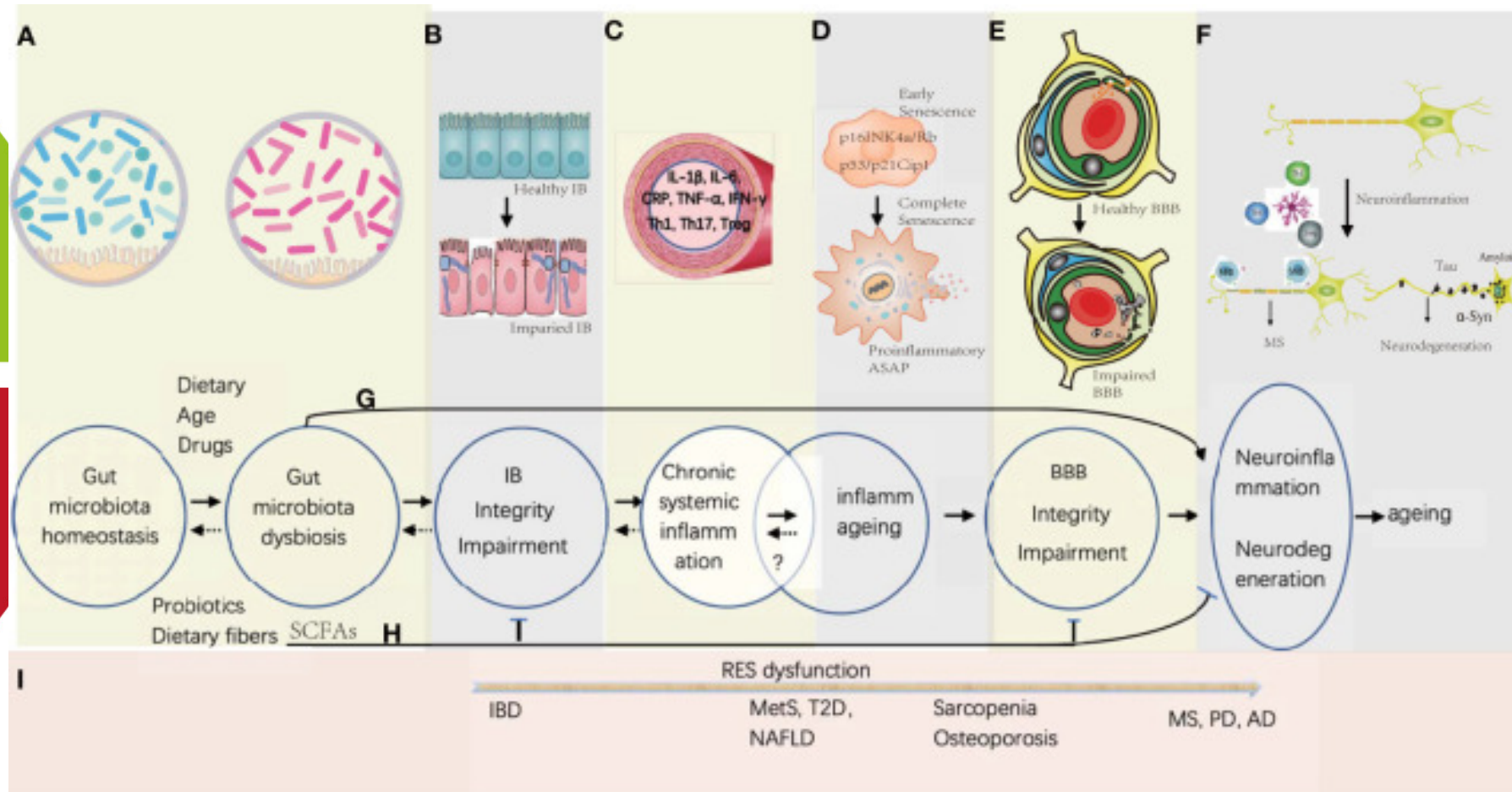
El sistema inmune
obtiene toda la
energía.
INFLAMACION
SISTÉMICA



El cerebro y los demás órganos
reciben cada vez menos energía.
TAMBIEN SE INFLAMAN
PERMEABILIDAD DE LA
BARRERA
HEMATOENCEFALICA

I JORNADAS XOLVENTIA SALUD



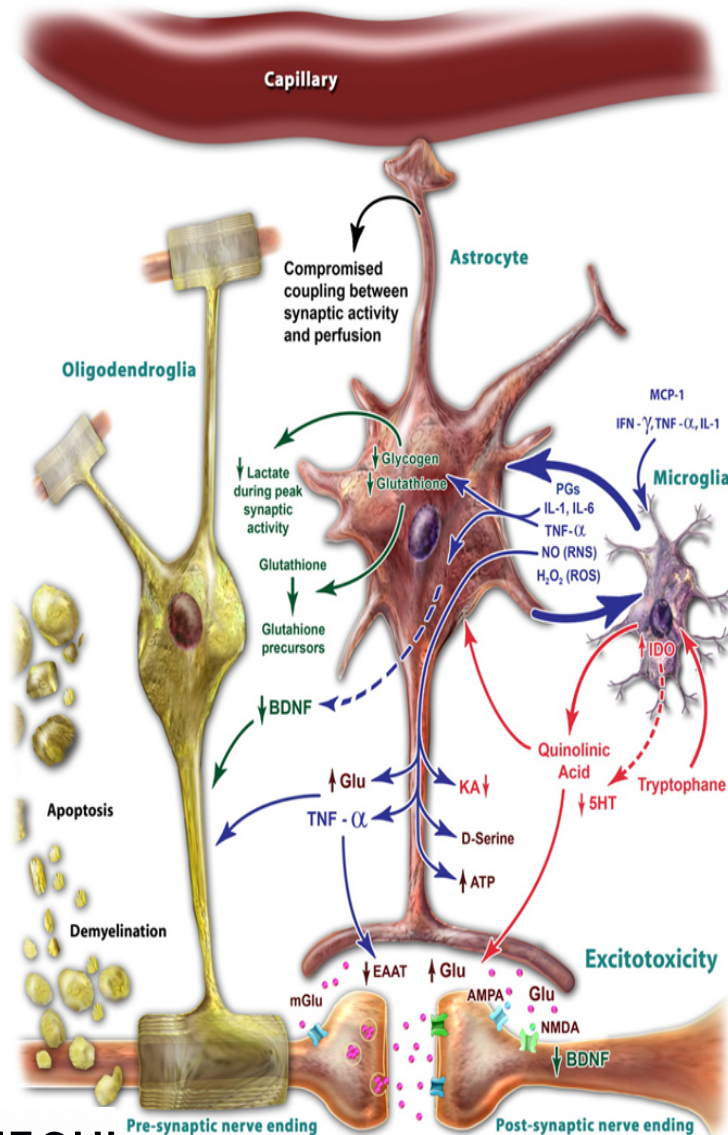


Mou Y, Du Y, Zhou L, Yue J, Hu X, Liu Y, Chen S, Lin X, Zhang G, Xiao H, Dong B. Gut Microbiota Interact With the Brain Through Systemic Chronic Inflammation: Implications on Neuroinflammation, Neurodegeneration, and Aging. *Front Immunol.* 2022 Apr 7;13:796288. doi: 10.3389/fimmu.2022.796288. PMID: 35464431; PMCID: PMC9021448.



Maletic V, Raison CL. Neurobiology of depression, fibromyalgia and neuropathic pain. Front Biosci (Landmark Ed). 2009 Jun 1;14(14):5291-338. doi: 10.2741/3598. PMID: 19482616.

FIBROMIALGIA



Microglía: principales receptores de señales inflamatorias periféricas, ya que llegan al cerebro inician una cascada inflamatoria a través de la liberación de citocinas, quimiocinas, prostaglandinas y especies reactivas de nitrógeno y oxígeno (ROS y RNS). Los intercambios bidireccionales entre microglia y astroglia amplifican las señales inflamatorias en el sistema nervioso central (SNC). Las citocinas, incluidas la interleucina-1, IL-6, TNF-alfa e interferón-gamma, inducen la indolamina 2,3-dioxigenasa (IDO), la enzima responsable de la descomposición del triptófano, el principal precursor de la serotonina (5-HT), en quinurenina, que finalmente se metaboliza a ácido quinolínico (QUIN), un agonista de NMDA y un potente estimulador de la liberación de glutamato.

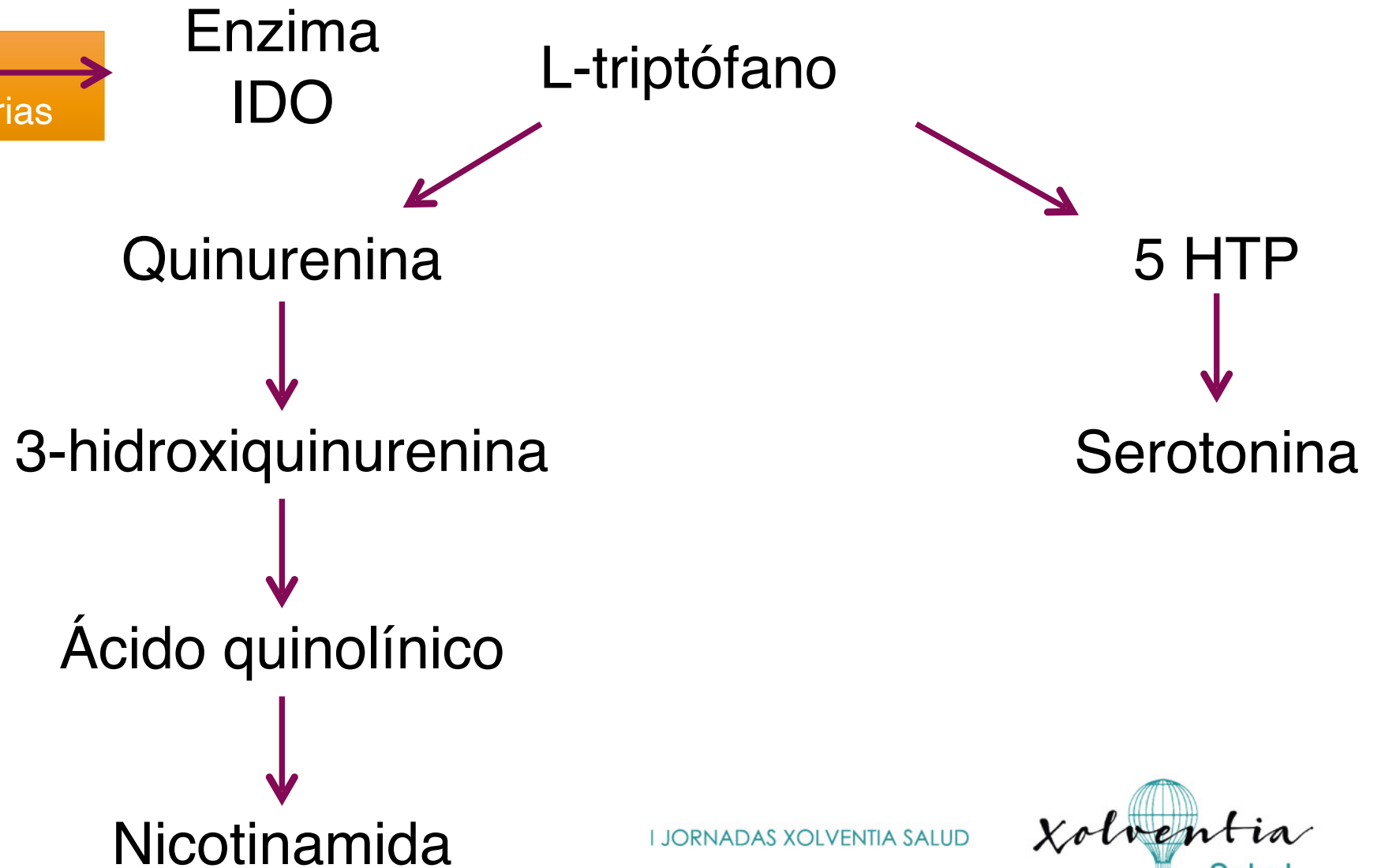
I JORNADAS XOLVENTIA SALUD



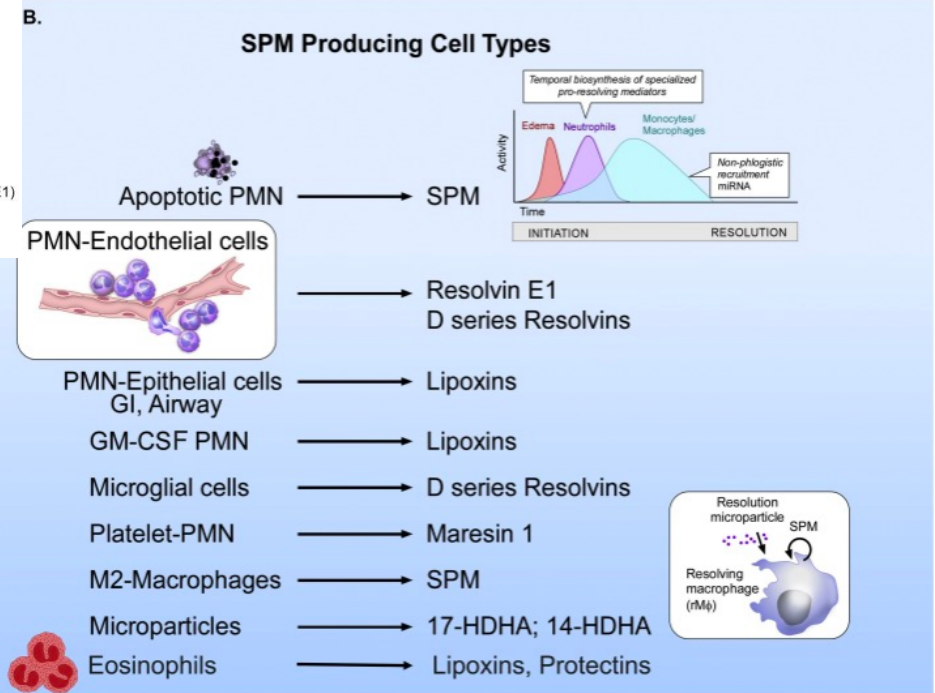
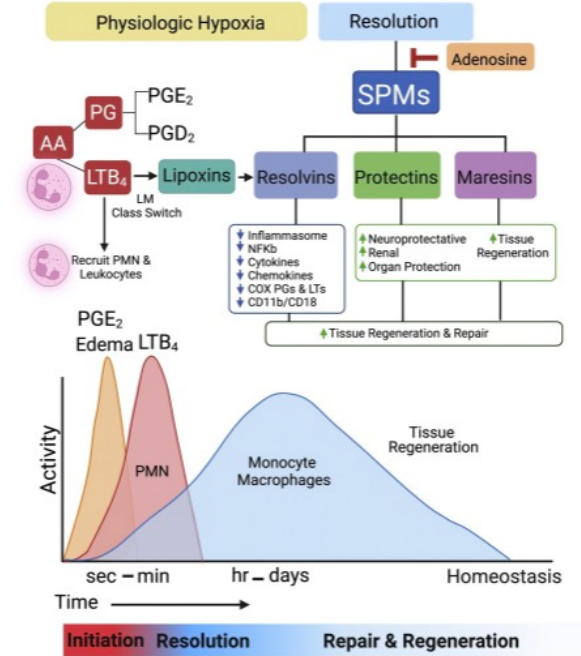
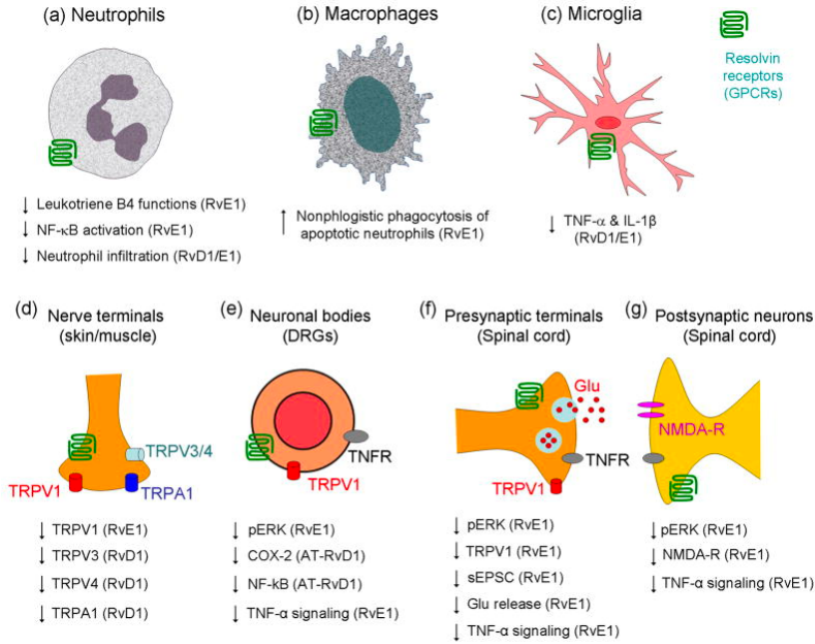
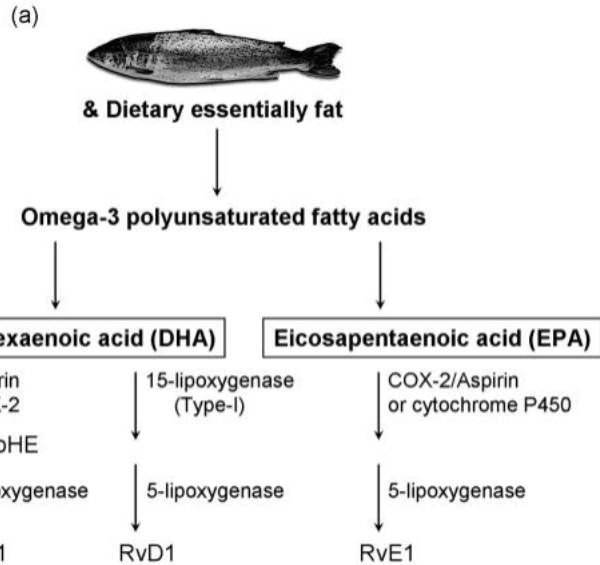
CAMBIOS BIOQUIMICOS
Y ESTRUCTURALES EN EL CEREBRO



Citoquinas proinflamatorias →



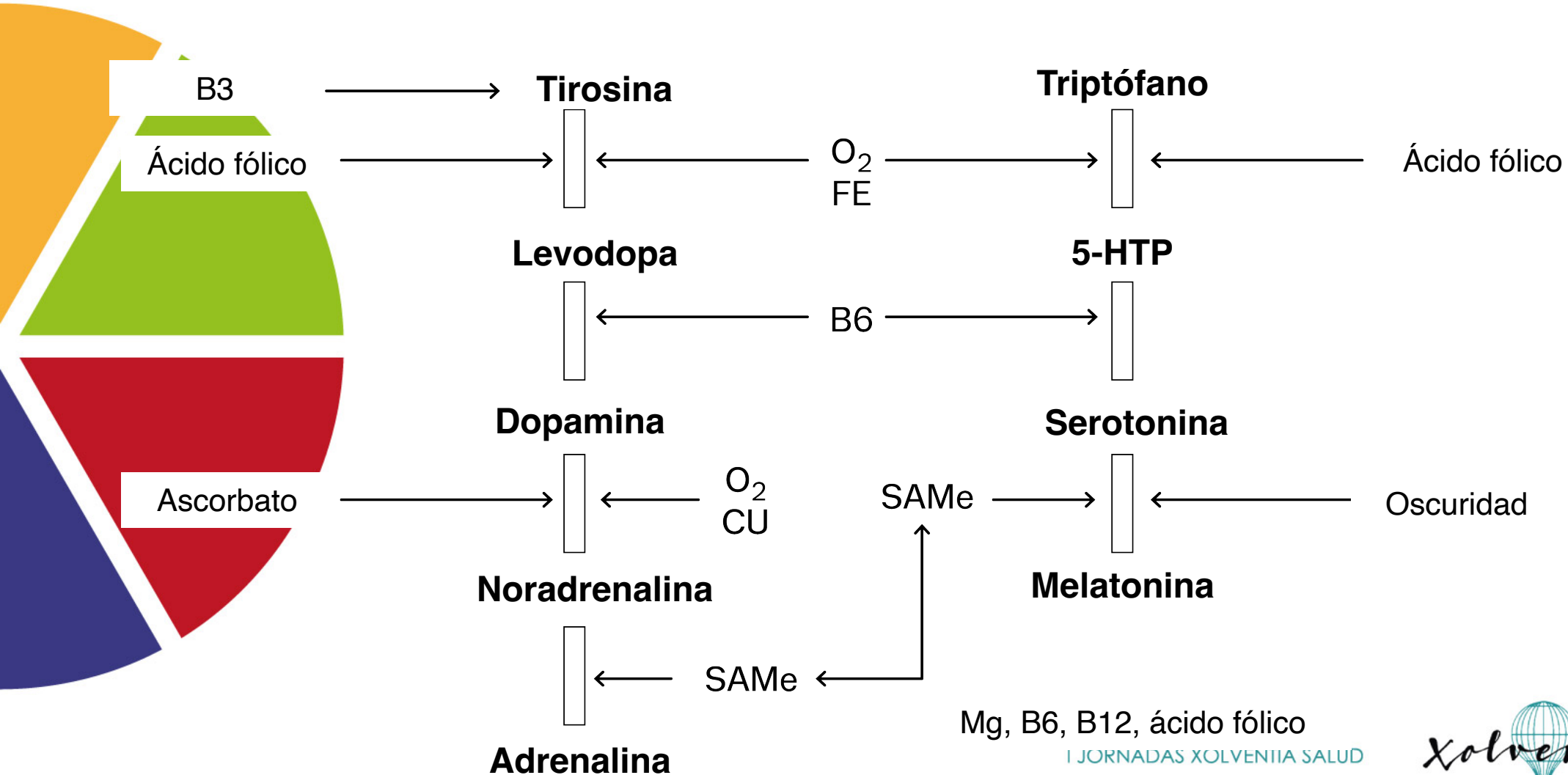
Si la inflamación activa IDO y NMDA habra que bajar la inflamación



1. **Harvard Medical School, Boston** - Ji RR, Xu ZZ, Strichartz G, Serhan CN. Emerging roles of resolvins in the resolution of inflammation and pain. Trends Neurosci. 2011 Nov;34(11):599-609. doi: 10.1016/j.tins.2011.08.005. Epub 2011 Sep 30. PMID: 21963090; PMCID: PMC3200462.
2. Serhan CN, Libreros S, Nshimiyimana R. E-series resolvin metabolome, biosynthesis and critical role of stereochemistry of specialized pro-resolving mediators (SPMs) in inflammation-resolution: Preparing SPMs for long COVID-19, human clinical trials, and targeted precision nutrition. Semin Immunol. 2022 Jan;59:101597. doi: 10.1016/j.smim.2022.101597. Epub 2022 Feb 16. PMID: 35227568; PMCID: PMC8847098.

IJO

Estrés y serotonina - cofactores para restaurar FIBROMIALGIA



Plan de recuperación total

Paso 1

- Restaurar la energía
- Más mitocondrias activas - SALUDABLES
- Flexibilidad metabólica
- Mejorar sensibilidad por insulina - leptina - cortisol
- Calmar el eje del estrés

Paso 2

- Virus de Epstein-Barr (VEB)
- Endotoxemia
- Reparación de la barrera
- Restablecer la capacidad de metilación
- MEJORAR LA FISILOGIA DE NMDA Y METABOLISMO DE LA 5HT



Cambios en el estilo de vida



Alimentación

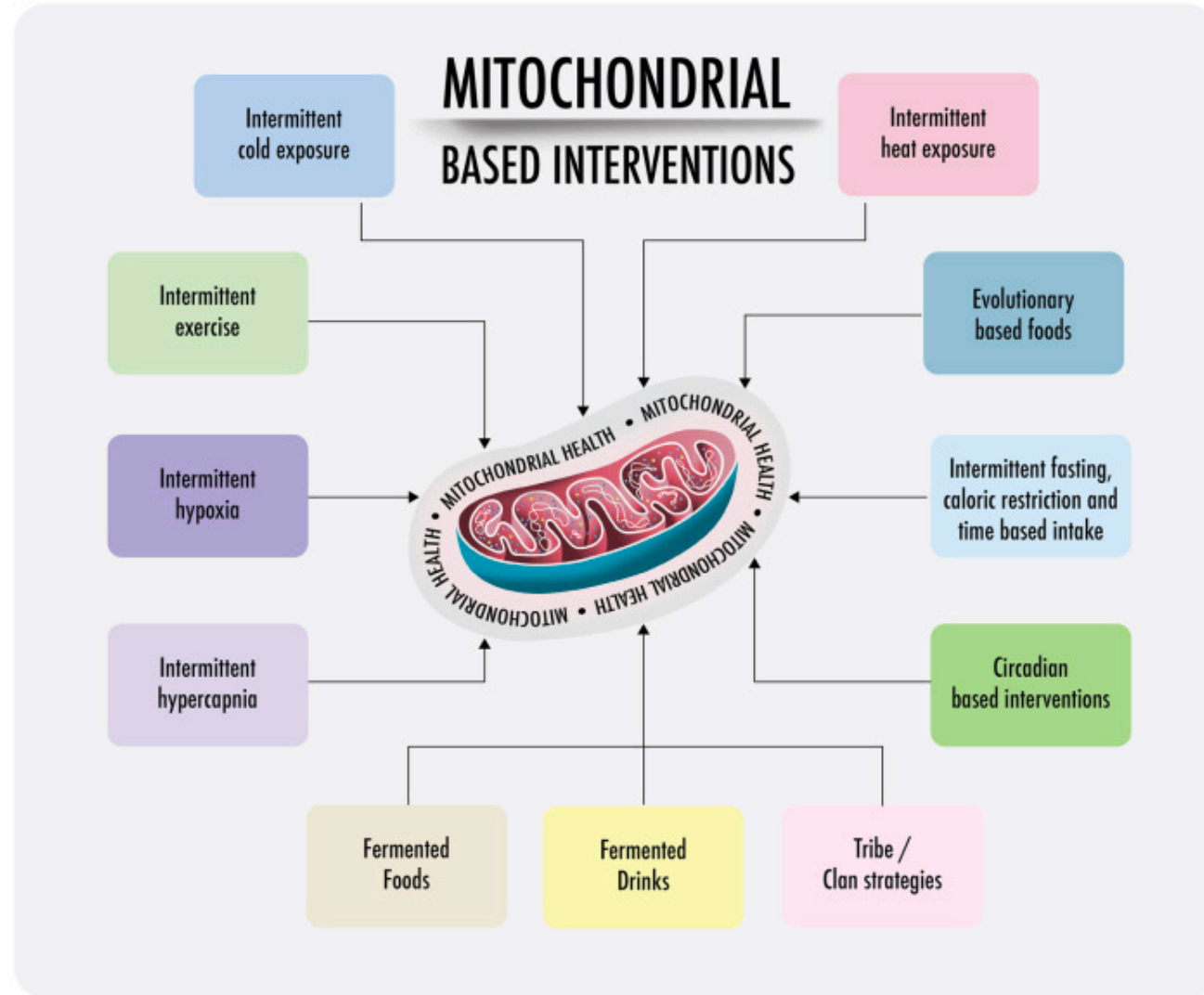
- Menos antinutrientes
- Más ácidos grasos buenos
- Suficiente proteína
- Fibra buena

Ejercicio

- Entrenamiento de fuerza
- Aire libre
- Intentar hacer algo de ejercicio de fuerza cada hora
- Ejercicio en ayunas

Conducta

- Texto- contexto
- Biorritmo
- Explicación: aprendizaje profundo



Casanova A, Wevers A, Navarro-Ledesma S, Pruijboom L. Mitochondria: It is all about energy. Front Physiol. 2023 Apr 25;14:1114231. doi: 10.3389/fphys.2023.1114231. PMID: 37179826; PMCID: PMC10167337.



MUCHAS GRACIAS POR SU ATENCIÓN