

RELACIÓN DE CITOCINAS INFLAMATORIAS CON EL DOLOR Y SÍNTOMAS PRESENTES EN LA FIBROMIALGIA: UNA REVISIÓN SISTEMÁTICA

RELATIONSHIP OF INFLAMMATORY CYTOKINES WITH PAIN AND SYMPTOMS
PRESENT IN FIBROMYALGIA: A SYSTEMATIC REVIEW

Ana Patricia Loya Herrera^{1*}, Raul Eduardo Acosta Carreño¹, Zuliana Paola Benítez Hernández¹, Rosa Patricia Hernández Torres¹, Mónica Sofía Cervantes Borunda¹

¹ Facultad de Ciencias de la Cultura Física, Universidad Autónoma de Chihuahua, México.

Como citar:

Loya-Herrera, A.P., Acosta-Carreño, R.E., Benítez-Hernández, Z.P., Hernández-Torres, R.P., y Cervantes-Borunda, M.S. (2024). Relación de citocinas inflamatorias con el dolor y síntomas presentes en la fibromialgia: una revisión sistemática. *Revista Mexicana de Ciencias de la Cultura Física*, 3(7), 60-70. DOI 10.54167/rmccf.v3i7.1416

Correspondencia: aploya@uach.mx (Ana Patricia Loya Herrera)

Recibido: 21 de noviembre de 2023; Aceptado: 29 de diciembre de 2023

Publicado por la Universidad Autónoma de Chihuahua a través de la Dirección de Investigación y Posgrado



RESUMEN

Introducción: Las citocinas son marcadores bioquímicos relacionados con la inflamación y si bien se sabe que la fibromialgia (FM) no es considerada una enfermedad inflamatoria, las citocinas podrían estar relacionadas con la presencia de algunos síntomas que presentan los pacientes con esta patología, como el dolor, la fatiga y la dificultad para dormir. **Objetivo:** analizar artículos científicos que incluyeran el estudio de la presencia de las citocinas inflamatorias en la fibromialgia y su relación con la inflamación, el dolor y otros síntomas presentes en la enfermedad. **Metodología:** Se realizó una revisión sistemática en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando como criterios de búsqueda las palabras *fibromyalgia*, *cytokines*, *inflammation* e *inflammatory biomarkers*. **Resultados:** Se encontraron un total de 532 artículos, obteniendo como resultado final ocho artículos que correspondieron a los criterios de inclusión. **Discusión y/o conclusiones:** Las citocinas inflamatorias están presentes en mayores niveles en pacientes con FM que en las mujeres sanas teniendo una relación (positiva o negativa) con la presencia de dolor, sin embargo, son necesarias más investigaciones que aporten sustento a esta teoría.

Palabras Clave: Fibromialgia, Citocina, Dolor, Inflamación, Síntoma.

SUMMARY

Introduction: Cytokines are biochemical markers related to inflammation. Although it is known that fibromyalgia (FM) is not considered an inflammatory disease, cytokines could be related to the presence of some symptoms that patients with this pathology present, such as pain, fatigue and difficulty sleeping. **Objective:** Therefore, the objective of this systematic review was to analyze scientific articles that include the study of the presence of inflammatory cytokines in fibromyalgia and their relationship with inflammation, pain and other symptoms present in the disease. **Methodology:** A systematic review was carried out in the PubMed, Scopus and Web of Science databases, using the words fibromyalgia, cytokines, inflammation and inflammatory biomarkers as search criteria. **Results:** A total of 532 articles were found, obtaining as a final result eight articles that corresponded to the inclusion criteria. **Discussion and/or conclusions:** Inflammatory cytokines are present at higher levels in patients with FM than in healthy women, having a relationship with the presence of pain; however, more research is necessary to provide support for this theory.

Keywords: Fibromyalgia, Cytokine, Pain, Inflammation, Symptom.



INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) se ha relacionado con una respuesta inflamatoria caracterizada por una alta concentración de marcadores inflamatorios activos como las citocinas (Ortega et al., 2012; Rodríguez et al., 2013). Estos marcadores son pequeñas glucoproteínas hidrosolubles que se producen en diversas células del sistema inmunológico, como monocitos, linfocitos y mastocitos y también en células endoteliales y fibroblastos; y se relacionan con funciones antiinflamatorias y proinflamatorias (Ernberg et al., 2016; Oliveira et al., 2011; Rodríguez et al., 2014). Particularmente las citocinas son mediadoras de la respuesta inflamatoria al presentarse lesiones o infecciones, sin embargo, su producción puede verse alterada por diversos factores aún desconocidos y causar un efecto distorsionado en el organismo (Rodríguez et al., 2014). De acuerdo con la respuesta inmunológica que generan las citocinas, se clasifican en: Th1 proinflamatorias (IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-12, IL-17, FNT- α e IFN γ) y Th2 antiinflamatorias (IL-4, IL-5, IL-10, IL-13 y TGF- β) y se conforman a su vez por familias de interleucinas (IL), factor de necrosis tumoral (FNT), quimiocinas, interferones (IFN) y factores de crecimiento mesenquimal (Arenas et al., 2018; Oliveira et al., 2011; Rodríguez et al., 2014). Las citocinas Th1 tienen como función ser promotoras de la inflamación cuando el organismo la considere necesaria, mientras que las Th2 se encargan de inhibir la inflamación, lo que consiste en reprimir la liberación de algunas citocinas

proinflamatorias como las IL-6 e IL-8 e impedir que efectúen su función (Arenas et al. 2018).

Hasta la fecha, la FM no tiene una etiología definida, y son diversas las teorías que buscan explicar la causa de esta enfermedad. Una de ellas como origen del dolor puede ser la inflamación y la respuesta inflamatoria, vinculada con la presencia de las citocinas en el organismo de estos pacientes, sin considerar otros marcadores bioquímicos que puedan provocar también una respuesta inflamatoria. (Ortega et al., 2012; Ortega et al., 2013; Sturgill et al., 2018). La literatura establece que las principales citocinas relacionadas con la FM, corresponden a las interleucinas IL-1 β , IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17 y FNT- α Ortega et al. (2013). Ya que se ha observado que los niveles de éstas en los pacientes con FM, ya sean bajos o altos, según correspondan con su función antiinflamatoria o proinflamatoria, se han relacionado con los principales síntomas como el dolor, la fatiga y la ansiedad Banfi et al. (2020). Sin embargo, sigue existiendo controversia en relación con el rol que las citocinas desempeñan en la FM (Mendieta et al., 2016; Ribeiro et al., 2018).

Por lo tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue analizar artículos científicos que incluyeran el estudio de la presencia de las citocinas inflamatorias en la fibromialgia y su relación con la inflamación, el dolor y otros síntomas presentes en la enfermedad.

METODOLOGÍA

La metodología de esta revisión sistemática se llevó a cabo bajo los

lineamientos de la declaración PRISMA (Urrutia y Bonfill, 2010; Page et al., 2021).

Búsqueda bibliográfica

La búsqueda sistemática de documentos científicos se realizó de forma electrónica en las bases de datos PubMed, Scopus y Web of Science de enero a marzo de 2020, utilizando las palabras clave en el idioma inglés, *fibromyalgia*, *cytokines*, *inflammation* e *inflammatory biomarkers*, combinando estas entre sí con el operador booleano AND. En un inicio también se realizó la búsqueda con palabras clave en el idioma español, pero al no obtener resultados en este idioma, se descartó este criterio, se consideraron solo los artículos en inglés. Se utilizaron las mismas palabras clave en cada una de las bases de datos.

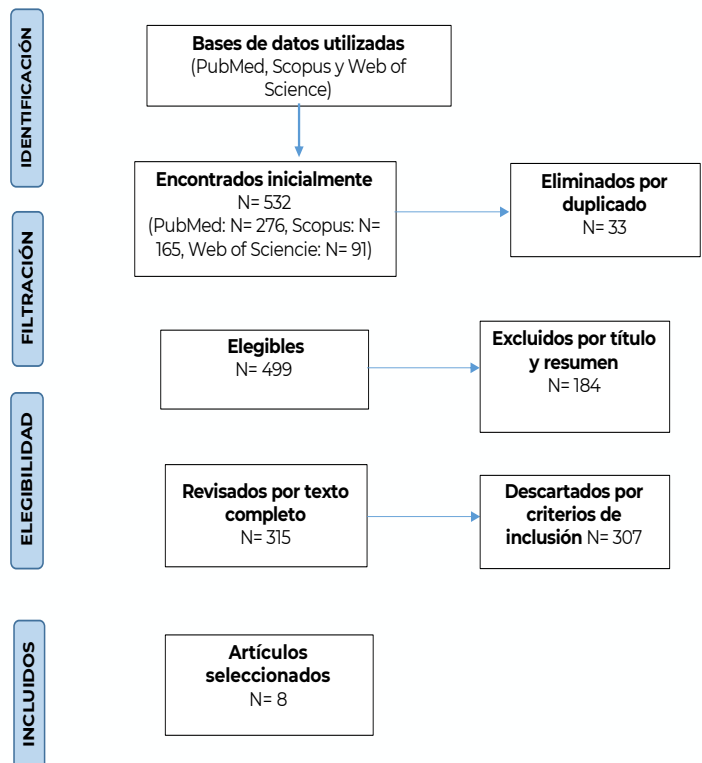
Selección de los estudios

Para la selección de los estudios, los criterios de inclusión, correspondieran a estudios originales, que se hubieran realizado únicamente en mujeres con fibromialgia, considerando que el Colegio Americano de Reumatología (ACR, 2023) por sus siglas en inglés, estipula que el 90% de las personas que padecen FM son mujeres, siendo este el género más común en el que se presenta esta enfermedad, también estudios en donde midieran por lo menos una de las diferentes citocinas proinflamatorias o antiinflamatorias, y que este análisis hubiese sido relacionado con alguno de los síntomas presentes en mujeres con FM como el dolor, la fatiga, la depresión, los trastornos del sueño, entre otros. Se excluyeron los artículos que estudiaron la presencia de citocinas relacionadas

con aspectos de nutrición o alimentación y documentos que utilizaran intervenciones de tipo psicológicas.

Proceso de búsqueda y selección de datos

Figura 1 - Diagrama del proceso de selección de artículos



Se hizo la búsqueda en las diferentes bases de datos por medio de las palabras clave, se seleccionaron todos los títulos de interés para determinar los elegibles. Se descartaron todos los artículos duplicados y se seleccionaron los que correspondían a la primera base de datos donde se encontraron. Posterior a la lectura de los resúmenes y completa, se descartaron los artículos que no cumplieran con los criterios de inclusión y exclusión. Finalmente se seleccionaron los que tuvieron la

información de interés. Estos específicamente fueron: edad de los participantes, número de la muestra, el tipo de citocinas analizadas, el procedimiento utilizado en cuanto a técnica y manipulación de las muestras, así como los resultados que obtuvieron acerca del rol de estos marcadores en relación con el dolor y la inflamación y otros síntomas importantes presentes en la FM (figura 1).

RESULTADOS

Se identificó que los ocho documentos revisados cuentan con un grupo experimental de mujeres con FM y un grupo control de mujeres sanas. En cinco documentos el tamaño de la muestra correspondió a menos de 50 participantes en ambos grupos, mientras que en 6 documentos, la edad de las mujeres fue a partir de los 40 años. Respecto a la técnica empleada para la obtención de muestras sanguíneas y el análisis de estas, se observó que la mayoría de los estudios tomaron una muestra de sangre de la vena cubital a sus pacientes, y utilizaron el ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (ELISA) para la cuantificación de citocinas en sangre (tabla 1).

Un total de ocho citocinas y dos receptores de TNF- α , fueron evaluados dentro de los 8 estudios. Sin embargo, no hubo uniformidad de número de citocinas, ni fueron las mismas en los diferentes trabajos. En seis estudios se analizaron menos de cinco citocinas, de las cuales las más frecuentes fueron las citocinas proinflamatorias, correspondiendo a TNF- α , IL-8 e IL-6. Respecto a las citocinas antiinflamatorias se observa que

únicamente dos estudios las incluyeron en sus análisis, estas citocinas corresponden a la IL-4 e IL-10 (tabla 1).

Cinco de los ocho estudios revisados, mostraron resultados significativos de niveles altos de citocinas proinflamatorias (IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α , TNFR1 y TNFR2) en las pacientes con FM en comparación con los controles sanos. Mientras que en las citocinas antiinflamatorias, únicamente el estudio de Ranzolin et al. (2016) reporta el valor de la IL-10 elevado en los controles sanos (tabla 2).

De los ocho estudios analizados, sólo en cinco se puede observar la significancia estadística de las variaciones de citocinas entre grupo control y grupo FM (tabla 2).

Tabla 1 - Características generales de los estudios analizados

Autor y año	Muestra	Edad	Técnica	Citocinas analizadas
Funda et al. (2019)	FM = 48 CS = 43	25.5 \pm 7.0 23.9 \pm 4.2	MsC, ELISA	TNF- α , IL-1, IL-8.
Ernberg et al. (2018)	FM = 125 CS = 130	51.2 \pm 9.4 48.2 \pm 11.4	MsC, ELISA	IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-17, TNF- α .
Ribeiro et al. (2018)	FM = 20 CS = 20	51.05 \pm 1.90 52.16 \pm 1.81	MsC, CTF	IL-8, TNFR1, TNFR2
Ernberg et al. (2016)	FM = 24 CS = 27	51.05 \pm 1.9 52.16 \pm 1.8	MsC, ELISA	IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α
Ghizal et al. (2016)	FM = 60 CS = 60	37.9 \pm 8.9 36.2 \pm 9.9	MsC, ELISA	TNF- α , IL-6
Mendieta et al. (2016)	FM = 15 CS = 14	41.0 \pm 4.3 43.5 \pm 7.7	MsC, CTF	IL-6, IL8
Ranzolin et al. (2016)	FM = 69 CS = 61	44.5 \pm 6.4 44.0 \pm 6.7	MsC, ELISA	IL-6, IL-10, IL-8, TNF- α
Kosek et al. (2015)	FM = 15 CS = 15	46.2 \pm 11.1 44.4 \pm 10.7	MsPL, ELISA,	IL-1, IL-6, IL-8, TNF- α

FM= fibromialgia; CS= controles sanos; MsC= muestra sanguínea cubital; CTF= citometría de flujo; MsPL= muestra sanguínea de punción lumbar; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas; TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa; IL= interleucinas; TNFR1= receptor uno del factor de necrosis tumoral alfa; TNFR2= receptor dos del factor de necrosis tumoral alfa.

Se reporta relación de los niveles de citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 con el dolor percibido en los sujetos de los grupos de FM y un estudio relaciona la IL-8 con presencia de depresión en FM.

Tabla 2 - Diferencias estadísticas en las citocinas medidas, entre los grupos de estudio (control y fibromialgia)

	IL-1 b	IL-2 b	IL-4 a	IL-6 b	IL-8 b	IL-10 a	IL-17 b	TNF-a b	TNFR1 b	TNFR2 b
Funda et al. (2019)	N.S	N.A	N.A	N.A	N.S	N.A	N.A	N.S	N.A	N.A
Ernberg et al. (2018)	0.001*	N.S	N.S	0.009**	N.S	N.S	N.S	0.013**	N.A	N.A
Ribeiro et al. (2018)	N.A	N.A	N.A	N.A	0.006**	N.A	N.A	N.A	0.048**	0.005*
Ernberg et al. (2016)	N.S	N.A	N.A	N.S	N.S	N.A	N.A	N.S	N.A	N.A
Ghizal et al. (2016)	N.A	N.A	N.A	0.01**	N.A	N.A	N.A	N.S	N.A	N.A
Mendieta et al. (2016)	N.A	N.A	N.A	0.007**	0.006**	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A
Ranzolin et al. (2016)	N.A	N.A	N.A	N.S	N.S	0.006*	N.A	N.S	N.A	N.A
Kosek et al. (2015)	0.001**	N.A	N.A	0.054**	0.001**	N.A	N.A	N.A	N.A	N.A

IL= Interleucinas; a= corresponden a las citocinas antiinflamatorias; b = corresponden a las citocinas proinflamatorias; TNF-a= factor de necrosis tumoral alfa; TNFR1= receptor uno del factor de necrosis tumoral alfa; TNFR2= receptor dos del factor de necrosis tumoral alfa; N.S = no significancia estadística en el estudio; N.A= no analizado en el estudio; *= corresponde al resultado significativamente estadístico en el grupo control del estudio; **= corresponde al resultado significativamente estadístico en el grupo de fibromialgia del estudio; todos los estudios tomaron en cuenta el valor de P <0.05.

Tabla 3 - Citocinas analizadas y su relación respecto al dolor y los síntomas de la FM

Estudio	Principales resultados
Funda et al. (2019)	TNF- α , IL-8 en FM, correlación positiva con EVA
Ernberg et al. (2018)	↑ IL-1, IL-6 y TNF en FM ↑ IL-1 en CS
Ribeiro et al. (2018)	↑ IL-8 en FM y TNFR1 IL-8 relacionada con depresión
Ernberg et al. (2016)	IL-6, IL-8 en FM relacionada con dolor
Ghizal et al. (2016)	↑ IL-6 en FM ↑ FIQ en FM
Mendieta et al. (2016)	↑ IL-6, IL-8 en FM Correlación en SSS y FIQ
Ranzolin et al. (2016)	↑ IL-10 en CS ↑ Depresión en FM
Kosek et al. (2015)	↑ IL-1, IL-8, IL-6 y TNF- α en FM Se relacionan dolor percibido (EVA)


↑ = altos niveles; FM= fibromialgia; IL= interleucinas; TNF- α = factor de necrosis tumoral alfa; TNFR1= receptor uno del factor de necrosis tumoral alfa; CS= controles sanos; SSS= escala de severidad de síntomas; FIQ= cuestionario de impacto de la fibromialgia; EVA= escala visual análoga de dolor.

DISCUSIÓN

La FM se caracteriza por una extensa sintomatología, sobre todo dolor generalizado e hipersensibilidad. Se menciona que dichos síntomas, pueden estar relacionados con las citocinas proinflamatorias principalmente las IL-1b, IL-6 e IL-8 (Ortega et al. 2012).


Diversos investigadores han coincidido en que la inflamación crónica de bajo grado, puede ser un punto relevante del cual partir respecto al estudio de la fisiopatología de condiciones de dolor crónico generalizado, como es la FM (Sturgill et al. 2014).

En los 8 artículos incluidos en esta revisión sistemática, se observa que los niveles de citocinas resultan elevados en las pacientes con FM a diferencia de las participantes de los grupos de controles sanos, a partir de este punto es pertinente discutir, que este dato podría relacionarse con la presencia de los síntomas. Sin embargo, las citocinas presentes en las pacientes con FM muestran resultados variables. Esto refiriéndose a que algunos estudios manifiestan claramente niveles considerablemente altos de citocinas proinflamatorias como IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α (Ernberg et al., 2016; Ernberg et al., 2018; Kosek et al., 2015; Mendieta et al., 2015; Ribeiro et al., 2018). Mientras que otros, tuvieron resultados no significativos en relación con estas citocinas proinflamatorias, aún pensando que normalmente deberían presentarse elevadas (Kutu et al., 2018; Ranzolin et al., 2016; Ribeiro et al., 2018). En relación a esto, es muy importante tener en cuenta que el nivel de citocinas en la sangre, presenta grandes




dificultades como la variabilidad biológica de los pacientes y sus hábitos de vida diaria, el tiempo en que la enfermedad ha estado presente, hasta el uso de los medicamentos que se consumen para el tratamiento de la FM, y que esto puede llevar a que se obtengan concentraciones indetectables de los marcadores, por lo que es importante contar con estrategias que puedan controlar éstas situaciones o evitarlas a fin de evaluar el impacto de la FM en el sistema inflamatorio (Malhorta et al., 2012; Ranzolin et al., 2016).

Se identificó en la mayoría de los estudios (6), que las pacientes con FM presentaron una mayor vinculación con la presencia de dolor, la intensidad de dolor, así como también resultados más altos de hiperalgesia, fatiga, depresión y alteraciones del sueño, en comparación con los controles sanos. Refiriendo los autores que las citocinas asociadas con la presencia de estos síntomas son principalmente proinflamatorias y corresponden a IL-1 β , IL-6, IL-8 y TNF- α . De acuerdo con los artículos incluidos en esta revisión, la interleucina IL-8 es una de las más identificadas en las pacientes con FM, principalmente en relación con el dolor que estas presentan. Se menciona que los altos niveles de IL-8 contribuyen con la aparición de un estado de dolor disfuncional severo de gravedad en conjunto con la hiperalgesia (Ernberg et al., 2016; Kosek et al., 2015; Mendieta et al., 2016; Ribeiro et al., 2018). Zabihyeganeh et al (2019) observaron que la IL-8, efectivamente se liga directamente con la presencia de dolor y que éste se presente con hiperalgesia.



En este trabajo de revisión se observó que, otras citocinas proinflamatorias muestran resultados relevantes respecto al estado de dolor y otros síntomas en FM, estas corresponden a la IL-6, la cual se vinculó fuertemente con la intensidad general del dolor, así como el TNF- α que de igual manera contribuye con la presencia de dolor, pero también se asocia con hiperalgesia, mialgia, fatiga, depresión y trastornos del sueño Rodríguez et al. (2014). Y por último la IL-1 β que también presenta concentraciones altas y coinciden con los síntomas de hiperalgesia, mialgia y fatiga (Wallace et al. 2018).

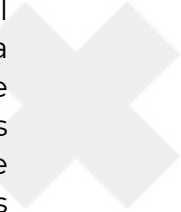
Por otra parte, los niveles bajos de citocinas antiinflamatorias como IL-4 e IL-10 también contribuyen a que se presente un estado de dolor disfuncional en conjunto con hiperalgesia en la FM, debido a las funciones de éstas en relación con la citocinas proinflamatorias (Kosek et al., 2015). Estas interleucinas, principalmente la IL-10 tiene propiedades antialodínicas y antihiperalgésicas al inhibir la liberación de TNF- α e IL-1 β . Por lo que los niveles altos de IL-10 son beneficiosos para los pacientes, mientras que la IL-4 contribuye con la inhibición de las citocinas proinflamatorias IL-6 e IL-8 (Lee et al. 2013). Por lo tanto, la disminución de las citocinas antiinflamatorias IL-4 y IL-10, podría resultar en una intensidad mayor de los síntomas en las pacientes de FM. Aún no se ha determinado el motivo por el cual estas citocinas disminuyan y no efectúen su correcta función sobre las pro inflamatorias.



Existen otras revisiones previas relacionadas con esta temática. A diferencia de esta revisión general de citocinas (Saavedra et al. 2011) documentaron exclusivamente la diversidad de funciones biológicas (con acciones proinflamatorias y antiinflamatorias) que tiene la IL-6. Señalan que, respecto a sus funciones antiinflamatorias, el sistema inmune, actúa inhibiendo el TNF- α y la IL-1. Se resalta también que en estudios clínicos han puesto de manifiesto que el bloqueo de las acciones de la IL-6 puede ser muy benéfico, particularmente en pacientes que sufren de Artritis Reumatoide. Sin embargo, señala que aún falta por descubrir su utilidad en el tratamiento de otras enfermedades.


El estudio de Uceyler et al. (2011) hace una importante revisión del análisis de las citocinas y menciona que diversas citocinas entre ellas IL-1, IL-6 e IL-8 se encontraron en elevados niveles en los pacientes con FM a comparación de los controles, mientras que las citocinas antiinflamatorias IL-4 e IL-10 se observaron disminuidas respectivamente. Este estudio menciona que podría estar ocurriendo un desequilibrio en la producción y secreción de las citocinas, y que esto pudiera estar relacionado con la presencia del dolor en esta enfermedad, sin embargo, no se realizó ningún análisis que muestre la relación de la presencia de estos marcadores inflamatorios con el dolor u otros síntomas presentes en la FM.

Los hallazgos de la revisión de Benlidayi et al. (2019), de manera general, contradicen el conocimiento de que "la fibromialgia es una afección reumática



no inflamatoria". Ellos revisaron la literatura actual sobre el papel potencial de la inflamación en la patogénesis y el tratamiento de la fibromialgia. Revisaron las células que afectan la inflamación, entre ellas las citocinas/quimiocinas, mediadores de lípidos, el estrés oxidativo y varios factores derivados del plasma son la base del estado inflamatorio en la fibromialgia, sin embargo, hacen relevancia en que se requiere más investigación para aclarar el papel de la inflamación en las comorbilidades relacionadas con la fibromialgia, así como para arrojar luz sobre las posibles opciones terapéuticas.


El estudio de Rodriguez et al. (2014) buscó determinar cuáles son las principales citocinas relacionadas con la inflamación y la fibromialgia, observando que entre las más importantes destacan IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α dentro de las proinflamatorias y las IL-4 e IL-10 en las antiinflamatorias. Esta revisión coincide en que los niveles de IL-8 se muestran elevados en pacientes con FM, también menciona una importante relación de la IL-6 con la hiperalgesia, la depresión, el estrés y la fatiga. Menciona que la IL-10 es una importante interleucina por sus propiedades antiinflamatorias, aumentando el umbral del dolor y disminuyendo la producción de IL-1, 6 y TNF tal como menciona el estudio de De Oliveira et al. (2011), indicando también que varias patologías crónicas inflamatorias y autoinmunes se han relacionado con una función deteriorada de la IL-10, sin embargo, en FM no se ha encontrado esta relación. También hacen una interesante revisión de varias investigaciones en relación a



las citocinas y la fibromialgia, exponiendo como principales hallazgos las citocinas que se analizaron en cada uno de los estudios, también presenta en que contribuye específicamente cada una de las citocinas y el resultado particular de cada estudio, sin embargo no se profundiza en observar si la presencia de las citocinas está relacionada con alguno o varios síntomas presentes en la FM. El presente estudio, aporta una profunda revisión de los trabajos en donde se logra observar y describir la presencia de las citocinas tanto proinflamatorias como antiinflamatorias, en que niveles se están observando y si estos niveles se relacionaron con los diversos síntomas de la FM, así mismo, se plasma información específica de los valores estadísticos encontrados en los estudios.


En esta revisión sistemática, se podría sugerir que los pacientes con FM presentan un constante estado de inflamación, el cual podría estar relacionado con altos niveles de marcadores inflamatorios (como las citocinas proinflamatorias), que juegan un papel importante en la gravedad de los síntomas, y en particular con el dolor (Salm et al., 2019; Uçeyler et al., 2011). Éste último, se vincula con el gran esfuerzo físico que requieren realizar estos pacientes en comparación con personas sanas.

Por lo tanto, los resultados de los estudios revisados en este documento, ofrecen importante información para identificar las citocinas que más se relacionan con la FM y cuales síntomas de esta patología están relacionados con tales citocinas,



independientemente de que no todos los artículos hayan medido las mismas. Así mismo, la información recabada de esta revisión podría coincidir con la teoría de que la fisiopatología de la fibromialgia puede estar relacionada con un tipo de inflamación crónica causada por los altos niveles de varias citocinas proinflamatorias, siendo la IL-6, IL-8 y TNF- α las más documentadas en esta revisión (Rodríguez et al. 2019).

CONCLUSIÓN



De acuerdo a los artículos incluidos en esta revisión sistemática, se podría decir que las citocinas proinflamatorias se encuentran elevadas en mayores niveles en las pacientes con FM, que en pacientes sanas. Y que esto pudiera estar relacionado con los síntomas de esta enfermedad, sobre todo con el dolor crónico e intenso. Sin embargo, aún son pocos los datos que reflejan la relación o el rol de estos biomarcadores con la inflamación y el dolor, así como con los demás síntomas como la hiperalgesia, mialgias, fatiga, la depresión y los trastornos del sueño, . Por otro lado, hay pocos trabajos que estudiaron las citocinas antiinflamatorias y su posible rol, en la presencia o disminución de los síntomas en la FM.

Dado todo lo anterior, es necesario considerar el desarrollo de más investigaciones en esta área, que aporten información sustancial que contribuya a esclarecer si estos marcadores biológicos están relacionados directamente con la presencia de signos y síntomas de la FM.

Recomendaciones

Se sugiere continuar con trabajos que den más sustento a la relación de las citocinas proinflamatorias y de su impacto en la severidad del dolor y otros síntomas en la FM. Ya que en los artículos revisados, se encontró poca exploración acerca de citocinas antiinflamatorias, y su rol en los síntomas de estas pacientes, sería conveniente desarrollar investigación futura que incluya también estas citocinas.

REFERENCIAS

American College of Rheumatology. (2023). Fibromialgia. Nota descriptiva. Recuperada el 5 de enero de 2024. Sitio web del American College of Rheumatology.

<https://rheumatology.org/patients/fibromialgia>

Andrés-Rodríguez, L., Borràs, X., Feliu-Soler, A., Pérez-Aranda, A., Rozadilla-Sacanell, A., Arranz, B., y Luciano, J. V. (2019). Machine learning to understand the immune-inflammatory pathways in fibromyalgia. *International journal of molecular sciences*, 20(17), 4231. DOI: 10.3390/ijms20174231

Arenas, Á.Y., Beroíza, A.C., y Sánchez, M. (2018). Actualización del rol de las citoquinas en la etiopatogenia de las aftas orales. Revisión sistemática exploratoria.

<http://dspace.usalca.cl/handle/1950/11887>

Banfi, G., Diani, M., Pigatto, P. D., y Reali, E. (2020). T cell subpopulations in the physiopathology of fibromyalgia: evidence and perspectives. *International journal of*

molecular sciences, 21(4), 1186. doi: 10.3390/ijms21041186

Coskun, I. (2019). Role of inflammation in the pathogenesis and treatment of fibromyalgia. *Rheumatology international*, 39(5), 781-791. DOI: 10.1007/s00296-019-04251-6

Ernberg, M., Christidis, N., Ghafouri, B., Bileviciute-Ljungar, I., Löfgren, M., Larsson, A., y Gerdle, B. (2016). Effects of 15 weeks of resistance exercise on pro-inflammatory cytokine levels in the vastus lateralis muscle of patients with fibromyalgia. *Arthritis research & therapy*, 18(1), 1-13. Doi: 10.1186/s13075-016-1041-y

Ernberg, M., Christidis, N., Ghafouri, B., Bileviciute-Ljungar, I., Löfgren, M., Bjersing, J., y Kosek, E. (2018). Plasma cytokine levels in fibromyalgia and their response to 15 weeks of progressive resistance exercise or relaxation therapy. *Mediators of inflammation*, 2018. DOI: 10.1155/2018/3985154

Ghizal, F., Das, S. K., Verma, N., y Mahdi, A. A. (2016). Evaluating relationship in cytokines level, fibromyalgia impact questionnaire and body mass index in women with fibromyalgia syndrome. *Journal of back and musculoskeletal rehabilitation*, 29(1), 145-149. DOI: 10.3233/BMR-150610

Gür, A., Karakoç, M., Nas, K., Denli, A., y Saraç, J. (2002). Cytokines and depression in cases with fibromyalgia. *The Journal of rheumatology*, 29(2), 358-361. <https://www.jrheum.org/content/29/2/358.short>

Kosek, E., Altawil, R., Kadetoff, D., Finn, A., Westman, M., Le Maître, E., y Lampa, J. (2015). Evidence of different mediators of central inflammation in dysfunctional and inflammatory pain—interleukin-8 in fibromyalgia and interleukin-1 β in rheumatoid arthritis. *Journal of neuroimmunology*, 280, 49-55. DOI: 10.1016/j.jneuroim.2015.02.002

Kutu, F. C., Özdolap, Ş., y Sarikaya, S. (2019). Pro-inflammatory cytokines and oxidized low-density-lipoprotein in patients with fibromyalgia. *Archives of Rheumatology*, 34(2), 123. doi: 10.5606/ArchRheumatol.2019.6733

Lee, B. S., Jun, I. G., Kim, S. H., y Park, J. Y. (2013). Intrathecal gabapentin increases interleukin-10 expression and inhibits pro-inflammatory cytokine in a rat model of neuropathic pain. *Journal of Korean medical science*, 28(2), 308-314. DOI: 10.3346/jkms.2013.28.2.308

Malhotra, D., Saxena, A. K., Dar, S. A., Kumar, V., Nasare, N., Tripathi, A. K., y Banerjee, B. D. (2012). Evaluation of cytokine levels in fibromyalgia syndrome patients and its relationship to the severity of chronic pain. *Journal of Musculoskeletal Pain*, 20(3), 164-169. DOI:10.3109/10582452.2012.704141

Mendieta, D., De la Cruz-Aguilera, D. L., Barrera-Villalpando, M. I., Becerril-Villanueva, E., Arreola, R., Hernández-Ferreira, E., y Pavón, L. (2016). IL-8 and IL-6 primarily mediate the inflammatory response in fibromyalgia patients. *Journal of neuroimmunology*, 290, 22-25. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2015.11.011>

Oliveira, C. M. B. D., Sakata, R. K., Issy, A. M., Gerola, L. R., y Salomão, R. (2011).

Citocinas y dolor. *Revista Brasileira de Anestesiología*, 61, 260-265. <https://doi.org/10.1590/S0034-70942011000200014>

Ortega, E. (2013). Mecanismos de efectividad del ejercicio físico en el tratamiento del síndrome de la fibromialgia: respuestas anti-inflamatorias y anti-estrés. *Arch Med Deporte*, 30(2), 108-113. Arch. med. deporte;30(154):108-113

Ortega, E., Bote, M. E., Giraldo, E., y Garcia, J. J. (2012). Aquatic exercise improves the monocyte pro-and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. *Scandinavian journal of medicine & science in sports*, 22(1), 104-112. DOI: 10.1111/j.1600-0838.2010.01132.x

Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Mulrow, C. D., y Alonso-Fernández, S. (2021). Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Revista española de cardiología*, 74(9), 790-799. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>

Ranzolin, A., Duarte, A. L. B. P., Bredemeier, M., da Costa Neto, C. A., Ascoli, B. M., Wollenhaupt-Aguiar, B., y Xavier, R. M. (2016). Evaluation of cytokines, oxidative stress markers and brain-derived neurotrophic factor in patients with fibromyalgia—A controlled cross-sectional study. *Cytokine*, 84, 25-28. DOI: 10.1016/j.cyto.2016.05.011

Ribeiro, V. G. C., Mendonça, V. A., Souza, A. L. C., Fonseca, S. F., Camargos, A. C. R., Lage, V. K. S., y Lacerda, A. C. R. (2018). Inflammatory biomarkers responses after acute whole body vibration in

fibromyalgia. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research*, 51. <https://doi.org/10.1590/1414-431X20176775>

Rodríguez-Hernández, H., Simental-Mendía, L. E., Rodríguez-Ramírez, G., y Reyes-Romero, M. A. (2013). Obesity and inflammation: epidemiology, risk factors, and markers of inflammation. *International journal of endocrinology*, 2013. DOI: 10.1155/2013/678159

Rodríguez-Pintó, I., Agmon-Levin, N., Howard, A., y Shoenfeld, Y. (2014). Fibromyalgia and cytokines. *Immunology letters*, 161(2), 200-203. DOI: 10.1016/j.imlet.2014.01.009

Sturgill, J., McGee, E., y Menzies, V. (2014). Unique cytokine signature in the plasma of patients with fibromyalgia. *Journal of immunology research*, 2014. DOI: 10.1155/2014/938576

Saavedra, P.G., Vásquez, G. M., y González, L.A. (2011). Interleucina-6: ¿amiga o enemiga? Bases para comprender su utilidad como objetivo terapéutico. *latreia*, 24(2), 157-166. http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0121-07932011000200005&lng=en&tlng=es.

Salm, D. C., Belmonte, L. A. O., Emer, A. A., dos Santos Leonel, L., de Brito, R. N., da Rocha, C. C., y Martins, D. F. (2019). Aquatic exercise and Far Infrared (FIR) modulates pain and blood cytokines in

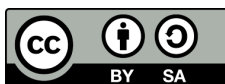
fibromyalgia patients: A double-blind, randomized, placebo-controlled pilot study. *Journal of neuroimmunology*, 337, 577077. <https://doi.org/10.1016/j.jneuroim.2019.577077>

Üçeyler, N., Häuser, W., y Sommer, C. (2011). Systematic review with meta-analysis: cytokines in fibromyalgia syndrome. *BMC musculoskeletal disorders*, 12(1), 1-15. DOI: 10.1186/1471-2474-12-245

Urrútia, G., y Bonfill, X. (2010). Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Medicina clínica*, 135(11), 507-511. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.015

Wallace, D. J., Linker-Israeli, M., Hallegua, D., Silverman, S., Silver, D., y Weisman, M. H. (2001). Cytokines play an aetiopathogenetic role in fibromyalgia: a hypothesis and pilot study. *Rheumatology*, 40(7), 743-749. DOI: 10.1093/rheumatology/40.7.743

Zabihyeganeh, M., Afshar, S. V., Kadijani, A. A., Jafari, D., Bagherifard, A., Janbozorgi, M., y Mirzaei, A. (2019). The effect of cognitive behavioral therapy on the circulating proinflammatory cytokines of fibromyalgia patients: A pilot controlled clinical trial. *General Hospital Psychiatry*, 57, 23-28. DOI: 10.1016/j.genhosppsych.2019.01.003



Copyright (c) 2024 Revista Mexicana de Ciencias de la Cultura Física. Este documento se publica con la política de Acceso Abierto. Distribuido bajo los términos y condiciones de Creative Commons 4.0 Internacional <https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>.