

TÍTULO:

RESPUESTA MOLECULAR AL TRATAMIENTO FISIOTERÁPICO DE PACIENTES DE FIBROMIALGIA

AUTOR:

FRANCISCO JAVIER FALAGUERA VERA

Nº PAGINAS:

283 PÁGINAS

RESUMEN:

La fibromialgia (FM), clasificada con código de diagnóstico CIE-10 M79.7 (Clasificación Internacional de Enfermedades o CIE) y clasificada junto a la fibrositis, miofibrositis o la fibromiositis, podría catalogarse como una enfermedad incapacitante de etiología desconocida que se presenta con dolor generalizado crónico. Estos síntomas son relativamente comunes y no específicos al poder encontrarse en otros trastornos no relacionados, a menudo sin límites claros, dificultando con ello su uso en la definición de la FM y generando controversia sobre los criterios de diagnóstico de la FM.

En cuanto a su etiología, la literatura registra una larga serie de posibles factores desencadenantes entre los que destacan las infecciones, el estrés crónico, exposición a factores ambientales y haber padecido traumas severos tanto físicos como psíquicos.

A pesar de la clara necesidad de atención médica del dolor que se asocia con la fibromialgia (FM), es una dolencia que afecta hasta el 2,1% de la población adulta, y del beneficio que podría aportar la terapia manual (TM) en su tratamiento, en comparación a los actuales fármacos analgésicos, todavía no se dispone de su implementación en la clínica.

El bajo nivel de evidencia que se atribuye a los ensayos clínicos con tratamientos fisioterápicos, dada la falta de rigor de sus protocolos, y la heterogeneidad de los participantes, ha podido condicionar la aparición de resultados conflictivos. Pero el hecho de que la TM mejore el dolor, la ansiedad, la depresión, etc. en pacientes con FM podría sugerir que los tratamientos de fisioterapia basados en maniobras manuales pueden ser utilizados con fines terapéuticos por sí mismos, o en su defecto, en combinación con tratamientos farmacológicos como parte de programas de medicina integrativa u otras terapias.

En los últimos años los estudios con animales de experimentación han evidenciado el papel de factores mecánicos y afectivos de la TM que debieran interrogarse mediante ensayos controlados, y bien definidos, que se monitoricen, cuantitativamente, mediante aproximaciones objetivables.

Por esto, los motivos que llevan a justificar la realización de este trabajo son diversos. En primer lugar, el hecho de que no exista un tratamiento que sea curativo y que los remedios paliativos disponibles más extendidos sean de base farmacológica y alcance limitado, con

cierto riesgo de acentuar los síntomas a empeorar la salud del paciente (efectos secundarios).

En segundo lugar, y en apoyo de la terapia propuesta por este estudio, es que se ha podido comprobar que los tratamientos fisioterápicos de TM, en concreto los masajes de presión moderada, parecen ser efectivos para paliar el dolor que asocia con la FM, aunque se desconoce cuál es el mecanismo molecular subyacente que produce dicha mejora. También se detecta una escasez de registros claros que permitan monitorizar objetivamente la mejora que informa paciente.

Y, por último, hay que destacar que este es el primer ensayo clínico (NCT04174300) en utilizar una combinación de algometría de puntos de umbral del dolor o PPTs (del inglés “pressure point threshold”), una combinación de cuestionarios validados que aborden dolor, fatiga y calidad de vida del paciente, junto con la valoración de perfiles de microARNs en sangre periférica, todo ello con el fin de determinar los efectos de un protocolo de diseño propio de TM, de presión controlada en la paliación del dolor y otros síntomas presentes en la FM.

En concordancia con los hallazgos de estudios fisioterápicos anteriores de la FM y con las observaciones de que los perfiles de microARNs (miARNs o miRs) se encuentran alterados en la FM (en células mononucleares de sangre periférica - CMSPs), se hipotetizó que la TM proporcionaría una disminución del dolor y una mejora en la calidad de vida del paciente que podría documentarse por cambios en los perfiles de miARNs en CMSPs. Es más, se propuso que la TM reestablecería o al menos mejoraría la expresión diferencial de los miARNs alterados en la FM hacia las tendencias de normalidad (niveles de controles sanos).

El hecho de que se conozca la existencia de miARNs cuya expresión (niveles) cambia en respuesta a la presión mecánica (mecanomiRs) podría proporcionar un control de la masoterapia aplicada. En definitiva, se planteó que el tratamiento de fisioterapia basado en la masoterapia, aplicado a los pacientes diagnosticados de FM provocaría cambios en los perfiles de miARNs que podrían detectarse en CMSPs. Por lo que se perseguiría determinar la respuesta molecular basada en perfiles de miARNs y sus genes diana en respuesta al tratamiento fisioterápico basado en TM (masaje) en pacientes con diagnóstico de FM.

En este estudio se diseñó un procedimiento de TM de presión moderada controlada de 4,5 N, de 4 semanas de duración para el tratamiento de la FM basado en evidencias preclínicas. El protocolo incluyó 2 sesiones por semana de TM aplicada sobre 10 de los 18 puntos sensibles descritos para la FM por la “American College Rheumatology” (ACR) en sus criterios diagnósticos originales de 1990 y sus áreas circundantes. También se registraron los resultados del tratamiento mediante el puntaje obtenido en una combinación de cuestionarios validados que se registraron antes de la primera sesión, al finalizar la octava sesión de tratamiento y después de un periodo de descanso de 30 días tras la finalización del tratamiento, llamado periodo “washout” tras el cual se estima que el paciente podría haber perdido los beneficios proporcionados por la terapia. Al mismo tiempo se utilizó un sistema de algometría para medir de forma objetiva y cuantitativa los umbrales de dolor por presión (PPTs) sobre los 18 puntos sensibles de FM. Y finalmente se realizó el análisis de perfiles moleculares en sangre en un grupo de enfermos de FM de afectación moderada a severa (N=40). Estas muestras se recolectaron antes y después

de la primera sesión de tratamiento, al finalizar la cuarta sesión, al finalizar el tratamiento completo de TM, y tras los 30 días de periodo “washout”. Todo ello con el fin de elevar la TM a las exigencias de la experimentación científica cuantitativa objetivable.

Los resultados de este ensayo clínico muestran que el sistema de algometría permite localizar puntos de registro de actuación de la TM en la FM, que así mismo evidencian una relación entre el estado inicial del paciente, la presencia de fatiga crónica comórbida y la efectividad del tratamiento. El puntaje de los diferentes cuestionarios utilizados nos indica una mejoría en la mayoría de los ítems medidos en referencia al estado físico, psicológico, la calidad de vida y la capacidad funcional de los pacientes en cuanto, acorde a las diferencias mostradas entre los valores basales y los registrados al finalizar el tratamiento. Además, también se pudo observar que una vez finalizado el periodo “washout”, los beneficios adquiridos por la TM se veían reducidos y aunque permanecían más elevados que los puntajes basales perdían significancia estadística en su comparativa con los valores post-tratamiento. Indicando, por tanto, que si bien se confirma el efecto transitorio de la terapia, el periodo estimado de “washout” parece extenderse más allá de los 30 días post-terapia.

Este estudio, pionero en la evaluación de perfiles moleculares en sangre como método de medida del efecto de la TM sobre la FM, permite determinar cambios significativos ($p < 0,05$) en los niveles de ciertos microARNs (miARNs) con el tratamiento de TM que pudieran servir como herramientas de futuros ensayos clínicos de validación externa, así como para explicar los beneficios de la TM en la paliación de los síntomas de la FM. También identifica nuevos miARNs de significado desconocido que cambian con la TM. Se estima que los datos obtenidos en este trabajo deben servir de referencia para estudios fisioterápicos de continuación que confirmen los beneficios de la TM acorde al protocolo que aquí se aplica, y sus variantes en cohortes adicionales, en enfermos de FM con distinto grado de afectación y/o estado de cronicidad.

Las conclusiones del estudio nos muestran que el tratamiento fisioterápico basado en presión moderada contralada (4,5N) con duración de 4 semanas y frecuencia de 2 sesiones/semana, proporciona beneficios al paciente de FM que incluyen la reducción del umbral del dolor, la mejora funcional del individuo, y el incremento de la vitalidad y mejora de la calidad de vida. Con una estabilidad de los beneficios adquiridos a través de la TM que abarca, al menos en parte, los 30 días post-terapia, tal como mencionado.

Además, el uso del algómetro como herramienta objetivable y cuantitativa de umbral del dolor en FM resulta fundamental en la monitorización de mejora del paciente, recomendando su uso en investigación. Es más, permitió identificar puntos de dolor “sensores” dentro y fuera de las áreas tratadas, en concreto los puntos cervical bajo y rodilla. Se propone su utilidad como registros efectivos para monitorizar la TM de presión controlada y sus beneficios.

La respuesta a la TM es mayor en los puntos que registran menor umbral de dolor. Es decir, la respuesta parece depender del estado inicial del paciente. Así, los pacientes con afectación severa en esta cohorte manifestaron mayor beneficio de la Tm que aquellos que presentaban dolor moderado. También se observó que la comorbilidad de SFC/EM condiciona la efectividad de la TM. En concreto la TM resulta más efectiva para el alivio del dolor en ausencia de SFC/EM comórbido. Este aspecto completamente novedoso e imprevisto deberá confirmarse por estudios de continuación.

Además, se pudo concluir que la TM induce directa o indirectamente cambios de expresión en miARNs ($p < 0,05$) que afectan el metabolismo de las grasas y de compuestos nitrogenados, así como las estructuras extracelulares y de unión intercelular con posibles efectos en los procesos de señalización celular, alteración del riego sanguíneo y transmisión del dolor. Además, se identificaron 6 secuencias nuevas de miARN que responden a la TM con significado actualmente desconocido. Entre los mecanomiRs y los inmunomiRs evaluados, solamente se observaron cambios con tendencias ($p < 0,1$) en dos de ellos. Dado el tamaño reducido de la cohorte es posible que la extensión de este protocolo a cohortes más numerosas pueda validar la participación de estos dos mecanomiRs con impacto en el sistema inmune con el proceso de mecanotransducción de la TM.

Los miARNs diferencialmente expresados ($p < 0,05$) tras el tratamiento que además se validaron por la técnica alternativa de RT-qPCR (retrotranscripción seguida de PCR cuantitativa) en la cohorte completa podrán servir como herramienta coste-efectiva para estudios futuros de TM con presión moderada.