

¿EL ESTUDIO DE LOS NEUROFILAMENTOS PUEDE SER UN BIOMARCADOR EN LA FIBROMIALGIA?

Alan Juárez y Antonio Collado

**Sociedad Española de Fibromialgia y Síndrome de Fatiga Crónica
SEFIFAC**

Introducción

En los últimos años, los neurofilamentos (proteínas que forman parte de la estructura del axón de una neurona) han adquirido un rol destacado como biomarcadores en distintas enfermedades neurológicas. Particularmente, la cadena ligera de neurofilamentos (NfL) ha demostrado ser útil para detectar daño neuroaxonal en diversas patologías del sistema nervioso, como es el caso de la esclerosis múltiple, enfermedad de Alzheimer, ELA y traumatismos craneoencefálicos, entre otros¹. La posibilidad de medir NfL en líquido cefalorraquídeo a través de una punción lumbar y en sangre con mecanismos de alta sensibilidad, representa un gran avance hacia su incorporación en la práctica clínica para evaluar la actividad de la enfermedad, predecir su evolución y monitorear la respuesta a tratamientos.

Neurofilamentos: qué son y para qué sirven

Los neurofilamentos, y en especial la NfL, son proteínas que se liberan al líquido cefalorraquídeo y a la sangre cuando ocurre daño en los axones de las neuronas. Su medición en dichos fluidos corporales ofrece un modo de obtener información objetiva sobre el grado de afectación neuronal en enfermedades del sistema nervioso central e incluso periférico¹.

Las mediciones habitualmente son realizadas con métodos ELISA, aunque los detalles de un ensayo basado en espectrometría de masas por inmunoprecipitación para la medición de NfL, animan a que pueda ser un posible método de referencia para la cuantificación.

El envejecimiento normal implica fenómenos fisiológicos que conducen a la degeneración neuroaxonal y la liberación de neurofilamentos (NfL). En la sangre, las concentraciones de NfL aumentan un 2,2 % al año entre los 18 y los 70 años en individuos de control sanos, aumentando exponencialmente hasta aproximadamente los 50 años, después de lo cual la tasa de aumento se vuelve aún más pronunciada. También pueden verse concentraciones aumentadas en presencia de insuficiencia renal y otras comorbilidades (p. ej. diabetes mellitus). Además de la edad y la presencia de comorbilidades, en su medición se han de tener en cuenta otros factores como el índice de masa corporal (IMC) que es un factor de confusión, ya que un IMC más alto puede conllevar niveles más bajos de para los niveles sanguíneos de NfL, debido al mayor volumen de sangre en el que estos se diluyen. Por estos motivos, la interpretación clínica de los valores obtenidos requiere cuidado y experiencia¹.

Neurofilamentos y Enfermedades Neurológicas

Múltiples estudios han sido realizados en diversos trastornos neurológicos, como la esclerosis múltiple, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Parkinson, la demencia frontotemporal, la esclerosis lateral amiotrófica (ELA), los ictus y los traumatismos craneoencefálicos, analizándose sus posibles aplicaciones potenciales que incluyen la evaluación de la actividad de la enfermedad, la monitorización de la respuesta al tratamiento y la determinación del pronóstico en estos trastornos neurológicos agudos y crónicos.

Como cualquier biomarcador, los niveles de NfL no pueden interpretarse fuera del contexto clínico y deben utilizarse para abordar una pregunta específica. Además, estos niveles indican el daño neuronal y no pueden utilizarse para diagnosticar una enfermedad nosológica debido al grado de superposición de niveles entre enfermedades.

Fibromialgia y neurofilamentos: hallazgos recientes

La fibromialgia ha sido considerada un trastorno de procesamiento central del dolor, sin una evidencia clara de daño estructural cerebral. Sin embargo, múltiples estudios realizados con técnicas de neuroimagen morfométrica, nos muestran la pérdida de volumen en la corteza cerebral de diferentes áreas cerebrales² y también algunos estudios nos han mostrado una pérdida de las fibras finas en las biopsias cutáneas de un porcentaje significativo de pacientes con Fibromialgia³, lo que nos hace reflexionar sobre la presencia de una pérdida estructural neuronal en esta enfermedad.

Un estudio reciente llevado a cabo por Ruggieri y colaboradores en este 2025 ha observado niveles significativamente elevados de NfL en sangre en pacientes con fibromialgia, en comparación con controles sanos (17.28 ± 15.94 vs. 6.19 ± 1.92 pg/mL, $p < 0.002$)⁴. Este hallazgo sugiere la presencia de daño neuronal leve en un subgrupo de pacientes con fibromialgia, particularmente aquellos con alteraciones del sueño asociados y, por ende, déficit en memoria operativa, conocidos síntomas comórbidos en la fibromialgia y otras afectaciones que involucran el síndrome de sensibilización central. Sin embargo, estos hallazgos realizados sobre una pequeña muestra de pacientes y con cierta variabilidad, no han demostrado relación con la severidad ni la duración de la enfermedad en sí. Por otra parte, estos datos complementan estudios previos que habían reportado niveles elevados de proteínas neurodegenerativas como tau y β -amiloide en relación con posible daño estructural microscópico en esta condición⁴, así como, niveles alterados de neuropéptidos y marcadores inflamatorios en relación con la hipótesis de que en su neurofisiopatología⁵ participe un proceso neuroinflamatorio, hallazgos que se enmarcan en un contexto de investigación hasta la fecha.

Utilidad clínica actual y perspectivas futuras

Si bien los neurofilamentos ya se utilizan como herramientas de apoyo diagnóstico y pronóstico en enfermedades como esclerosis múltiple y ELA, su aplicación clínica en la fibromialgia todavía no está validada y desconocemos cómo se comportan los niveles de neurofilamentos en los procesos de dolor crónico que producen cambios volumétricos en nuestro cerebro.

El hallazgo de NfL elevado en fibromialgia es novedoso, pero aún preliminar. Es necesario realizar estudios a mayor escala para comprender su verdadero significado: si representan daño neuronal real, un epifenómeno asociado al trastorno del sueño o un subtipo específico de fibromialgia con componente neurodegenerativo leve.

Por tanto, hoy en día **la medición de neurofilamentos no forma parte de las pruebas diagnósticas de rutina en fibromialgia**, ni permite modificar la estrategia terapéutica. No obstante, abre una vía de investigación para comprobar su utilidad ayudando a individualizar tratamientos y prever riesgos de trastornos del sueño o deterioro cognitivo en ciertos pacientes.

Conclusiones

- Los neurofilamentos, especialmente NfL, son biomarcadores consolidados de daño neuroaxonal en múltiples enfermedades neurológicas.
- Su medición en sangre se ha vuelto viable gracias a tecnologías ultrasensibles, aunque aún está limitada a contextos de investigación para muchas patologías.
- El hallazgo de NfL elevado en pacientes con fibromialgia sugiere un potencial componente neurodegenerativo en algunos casos, particularmente relacionado con alteraciones del sueño y memoria.
- No se recomienda por el momento el uso clínico rutinario de estos biomarcadores en fibromialgia.
- Es necesaria más investigación para establecer su valor diagnóstico, pronóstico o terapéutico en esta condición.

Referencias

1. Khalil M, et al. *Neurofilaments as biomarkers in neurological disorders — towards clinical application*. Nat Rev Neurol. 2024;20:269–287. doi:10.1038/s41582-024-00955-x.
2. Chemin Lin, Shwu-Hua Lee and Hsu-HueiWeng. *Gray Matter Atrophy within the Default Mode Network of Fibromyalgia: A Meta-Analysis of Voxel-Based Morphometry Studies*. BioMed Research International Volume 2016, Article ID 7296125, <http://dx.doi.org/10.1155/2016/7296125>
3. Evdokimov D, Frank J, Klitsch A, Unterecker S, Warrings B, Serra J, et al. *Reduction of skin innervation is associated with a severe fibromyalgia phenotype*. Ann Neurol 2019;86:504–16.
4. Ruggieri M, et al. *Plasma neurofilament light chain in fibromyalgia: A case-control study exploring correlation with clinical and cognitive features*. Eur J Pain. 2025;29:e4752. doi:10.1002/ejp.4752.
5. Bäckryd E, et al. *Evidence of both systemic inflammation and neuroinflammation in fibromyalgia patients, as assessed by multiplex protein panel applied to the cerebrospinal fluid and to plasma*. J Pain Res. 2017;10:515-525.