



Editorial

Estrés oxidativo en la fibromialgia: fisiopatología e implicaciones clínicas

Oxidative stress in fibromyalgia: pathophysiology and clinical implications

Mario D. Cordero*

Centro Andaluz de Biología del Desarrollo (CABD). Universidad Pablo de Olavide-CSIC y Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBERER). ISCIII. Sevilla. España

De forma general, se define al estrés oxidativo como el desequilibrio entre la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y especies reactivas de nitrógeno (RNS), y los mecanismos de defensa antioxidante. Estas moléculas tóxicas se vuelven altamente reactivas en su formación debido a su alterado número de electrones de valencia desapareada. Corresponde a la mitocondria el ser la principal productora de ROS, generándose la mayor parte por los complejos de la cadena respiratoria I y III, consecuencia del flujo de electrones entre ambos complejos. Sin embargo, la producción de ROS en condiciones fisiológicas se vuelve esencial para la vida manteniéndose un nivel basal de ROS y están involucradas en numerosos mecanismos como la actividad bactericida de los fagocitos o la transducción de señales, la regulación del crecimiento celular o el estado redox de la células, entre otros¹. Altos niveles de estrés oxidativo han sido involucrados como evento primario y/o secundario en numerosas patologías como artritis reumatoide, Parkinson, Alzheimer, arterosclerosis y patologías cardiovasculares, diabetes mellitus².

El estrés oxidativo en la fibromialgia

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de otros síntomas como depresión, ansiedad, fatiga o alteraciones del sueño. Su diagnóstico se realiza a partir de los criterios de clasificación establecidos por el Colegio Americano de Reumatología de 1990 (ACR). En España presenta una alta prevalencia: el 2,4% de la población mayor de 20 años y con una mayor presencia en mujeres que en hombres, en una relación de 21:1³. A pesar de la alta prevalencia, su etiología resulta aún desconocida y no existen tratamientos efectivos.

En los últimos años, el estrés oxidativo ha adquirido un relevante papel en la fisiopatología de la FM. Peroxidación lipídica (PL) y proteínas carboniladas, productos finales del daño en la membrana inducidos por las ROS, se han observado incrementados en el plasma de pacientes con FM^{4,5}. Por otro lado, la capacidad total antioxidante o enzimas antioxidantes como la superóxido

dismutasa (SOD) o la catalasa se han podido observar disminuidas en el plasma de los pacientes con FM⁴⁻⁶. Todas las investigaciones han sido orientadas al plasma o el suero de pacientes como modelo de estudio, surgiendo la necesidad del uso de modelos celulares, es decir, el lugar donde se activa y controla la maquinaria de producción de ROS. A este respecto, el peróxido de hidrógeno (H₂O₂), como uno de los radiales libres que proviene del oxígeno formando parte de las ROS, se ha encontrado incrementado en neutrófilos de pacientes con FM. Del mismo modo, altos niveles del anión superóxido de origen mitocondrial (O₂⁻) se han observado en células mononucleares de sangre periférica de pacientes con FM⁷. En este mismo modelo, los pacientes presentaron bajos niveles de CoQ₁₀, un elemento de vital importancia en la cadena respiratoria mitocondrial cuya misión principal es el transporte de electrones de los complejos I y II al III, además de regular el acoplamiento de proteínas, el poro de transición mitocondrial y la β-oxidación de ácidos grasos, así como un importante antioxidante de membrana, por lo que una deficiencia del mismo induce en la célula una bajada de la actividad de los complejos II+III, complejo III y complejo IV; además reduce la expresión de proteínas mitocondriales involucradas en la fosforilación oxidativa, disminuye el potencial de membrana mitocondrial e incrementa la producción de ROS⁷.

Pero, desde un punto de vista fisiopatológico, ¿qué relación puede existir entre el estrés oxidativo y los síntomas de la FM? Es sabido que la PL refleja la producción intracelular de las ROS, y se sabe que las ROS están involucradas en la etiología de uno de los síntomas más importantes de la FM: el dolor. El radical superóxido juega un importante papel respecto del desarrollo del dolor; por un lado, mediante sensibilización periférica y central del sistema nervioso y por tanto induciendo una alteración de la nocicepción, y por otro lado, mediante la activación de varias citoquinas como TNF-α, IL-1β e IL-6⁸. El papel de las citoquinas en la FM ha sido ampliamente discutido, si bien, no como mecanismo etiológico, pero sí como un factor relevante en el agravamiento de la sintomatología^{8,9}. Aunque los mecanismos por los cuales el estrés oxidativo puede alterar la sensibilidad muscular aún resultan desconocidos, es posible que el daño oxidativo interfiera en los músculos mediante una disminución de los nociceptores a nivel local, lo que provoca una disminución del umbral del dolor¹⁰. Por otro lado, la PL ha sido relacionada con un

* Autor para correspondencia. Centro Andaluz de Biología del Desarrollo, Universidad Pablo de Olavide-CSIC, Carretera de Utrera, km 1, 41013 Sevilla. España.
Correo electrónico: mdcormor@upo.es

síntoma típico de la FM: la fatiga. Altos niveles de PL, así como una interesante correlación con este síntoma, se han demostrado en el síndrome de fatiga crónica, una patología con un alto porcentaje de comorbilidad con la FM⁸. Otro de los síntomas propios de la FM: la depresión, ha mostrado una alta correlación entre la PL en eritrocitos de pacientes diagnosticados de depresión mayor y los valores obtenidos en la escala Hamilton de depresión⁸, resultado en concordancia con los obtenidos en FM⁴. Es interesante que se hayan observado correlaciones significativas entre los niveles de antioxidantes tanto en plasma como en suero con respecto a la puntuación obtenida en una escala analógica visual de dolor, así como al grado de rigidez matutina presentada por los pacientes^{5,6}. Por otro lado, la PL en suero sí ha demostrado un alto grado de correlación con el nivel de depresión presentado por los pacientes con FM⁴, lo que demuestra la relación existente entre el balance oxidante/antioxidante y la sintomatología de la FM.

Implicaciones clínicas del estrés oxidativo en la fibromialgia

Desde un punto de vista clínico, nos interesa centrarnos en un aspecto de la FM que aún presenta grandes incógnitas y que constituye uno de los principales problemas de esta enfermedad: la carencia de tratamientos efectivos. Esto lleva a los especialistas al tratamiento sintomático de la enfermedad, llevando en ocasiones a un agravamiento del trastorno por los efectos secundarios que acarrea, y es que en muchos casos, estos fármacos inducen un aumento del estrés oxidativo. La CoQ10 ha demostrado en ensayos *in vitro* con células mononucleares de sangre periférica de pacientes con FM, ya sea por su papel antioxidante o por compensación del déficit, reducir significativamente los niveles de ROS, así como la degradación mitocondrial por vía autofágica más conocida como mitofagia⁷. Este resultado, aunque *in vitro*, podría aportar información sobre el efecto beneficioso obtenido en pacientes tras la administración de CoQ10 junto con *Ginkgo biloba* mostrado por un estudio piloto en el que se observó una importante mejora en la calidad de vida de los pacientes¹¹. La fatiga, uno de los síntomas más típicos de la FM, se ha visto reducida por el tratamiento con CoQ10, tanto en modelos animales como en fatiga física en humanos tras el ejercicio^{12,13}. Asimismo, cabe destacar que la CoQ10 ha demostrado reducir el dolor muscular en pacientes inducido por el uso de estatinas¹⁴, y en modelos animales ha demostrado tener cualidades antiinflamatorias y antinociceptivas¹⁵, y es que recientemente se ha observado como la CoQ10 regula la expresión de ciertos genes de citoquinas pro-inflamatorias como el TNF- α ¹⁶, cuyo papel ya ha sido descrito en la FM⁹. Por otro lado, la melatonina, una importante molécula sintetizada de forma endógena por el organismo y con propiedades antioxidantes, ha demostrado reducir los niveles de dolor en FM, así como síntomas más complejos y típicos de esta enfermedad como la depresión, la ansiedad o trastornos del sueño¹⁷.

Las terapias mediante antioxidantes han demostrado ser eficientes en numerosos procesos patológicos en los que el estrés oxidativo juega un papel relevante tanto de forma primaria como secundaria. La CoQ10, la Vitamina E o α -tocopherol, la vitamina C o ácido ascórbico, la melatonina, la SOD, la vitamina A o retinol, el glutatión, la N-acetilcisteína, etc., son algunos de los antioxidantes más usados en ensayos aleatorizados en pacientes de muy diversas patologías o como cotratamiento con fármacos que inducen grandes efectos secundarios como los tratamientos quimioterápicos. La CoQ10 se ha aplicado con éxito en ensayos clínicos en procesos patológicos como Parkinson¹⁸, Alzheimer¹⁹, ataxia de Friedreich²⁰, migraña²¹, trastorno humano por deficiencias de CoQ10²², cardiomiopatías²³ o mitopatías inducidas por uso de estatinas¹⁴. La falta de resultados que muestren aspectos

negativos como efectos secundarios o algún grado de interferencia con otros tratamientos avala de algún modo el uso de terapias antioxidantes. Sin embargo, en el caso de la FM aún no existen ensayos controlados, a doble ciego y con placebo en los que se demuestren los posibles mecanismos beneficiosos de este tipo de terapias en general, y de la CoQ10 en particular. La enorme complejidad de esta enfermedad hace difícil la evaluación de su eficacia como tratamiento único, por lo que requiere un enfoque terapéutico multidisciplinar en el que el uso de antioxidantes adquiriría un papel como cotratamiento. Aunque el estrés oxidativo en la FM es un hecho aceptado, su papel en la enfermedad desde un punto de vista fisiopatológico aún no está claro, desconociéndose el mecanismo por el cual altos niveles de radicales libres, bajos niveles de antioxidantes o ambos procesos a la vez pueden llegar a influir en el agravamiento de los síntomas. Por tanto, son necesarios nuevos estudios en este sentido, así como el diseño de ensayos controlados sobre el efecto terapéutico de los antioxidantes.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Bibliografía

- Davies KJ. Oxidative stress: the paradox of aerobic life. *Biochem Soc Symp.* 1995;61:1–31.
- Valko M, Leibfritz D, Moncol J, Cronin MT, Mazur M, Telser J. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 2007;39:44–84.
- Rivera J, Alegre C, Ballina FJ, Carbonell J, Carmona L, Castel B, et al. Documento de consenso de la Sociedad Española de Reumatología sobre la fibromialgia. *Reumatol Clin.* 2006;2:S55–66.
- Ozgoemlen S, Ozyurt H, Sogut O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006;26:598–603.
- Altindag O, Celik H. Total antioxidant capacity and the severity of the pain in patients with fibromyalgia. *Redox Rep.* 2006;11:131–5.
- Sendur OF, Turan Y, Tastaban E, Yenisey C, Serter M. Serum antioxidants and nitric oxide levels in fibromyalgia: a controlled study. *Rheumatol Int.* 2009;29:629–33.
- Cordero MD, De Miguel M, Moreno Fernández AM, Carmona López IM, Garrido Maraver J, Cotán D, et al. Mitochondrial dysfunction and mitophagy activation in blood mononuclear cells of fibromyalgia patients: implications in the pathogenesis of the disease. *Arthritis Res Ther.* 2010;12:R17.
- Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. Mitochondrial dysfunction in fibromyalgia and its implication in the pathogenesis of disease. *Med Clin (Barc).* 2010 Apr 24 [Epub ahead of print].
- Menzies V, Lyon DE. Integrated review of the association of cytokines with fibromyalgia and fibromyalgia core symptoms. *Biol Res Nurs.* 2010;11:387–94.
- Fulle S, Mecocci P, Fano G, Vecchiet I, Vecchini A, Racciotti D, et al. Specific oxidative alterations in vastus lateralis muscle of patients with the diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Free Radic Biol Med.* 2000;29:1252–9.
- Lister RE. An open, pilot study to evaluate the potential benefits of coenzyme Q10 combined with Ginkgo biloba extract in fibromyalgia syndrome. *J Int Med Res.* 2002;30:195–9.
- Fu X, Ji R, Dam J. Antifatigue effect of coenzyme Q10 in mice. *J Med Food.* 2010;13:211–5.
- Mizuno K, Tanaka M, Nozaki S, Mizuma H, Ataka S, Tahara T, et al. Antifatigue effects of coenzyme Q10 during physical fatigue. *Nutrition.* 2008;24:293–9.
- Caso G, Kelly P, McNurlan MA, Lawson WE. Effect of coenzyme q10 on myopathic symptoms in patients treated with statins. *Am J Cardiol.* 2007;99:1409–12.
- Jung HJ, Park EH, Lim CJ. Evaluation of anti-angiogenic, anti-inflammatory and antinociceptive activity of coenzyme Q(10) in experimental animals. *J Pharm Pharmacol.* 2009;61:1391–5.
- Schmelzer C, Lindner I, Rimbach G, Niklowitz P, Menke T, Döring F. Functions of coenzyme Q10 in inflammation and gene expression. *Biofactors.* 2008;32:179–83.
- Reiter RJ, Acuna-Castroviejo D, Tan DX. Melatonin therapy in fibromyalgia. *Curr Pain Headache Rep.* 2007;11:339–42.
- Shults CW, Oakes D, Kieburtz K, Beal MF, Haas R, Plumb S, et al., Parkinson Study Group. Effects of coenzyme Q10 in early Parkinson disease: evidence of slowing of the functional decline. *Arch Neurol.* 2002;59:1541–50.
- Gutzmann H, Kühl KP, Hadler D, Rapp MA. Safety and efficacy of idebenone versus tacrine in patients with Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, parallel-group multicenter study. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:12–8.

20. Cooper JM, Korlipara LV, Hart PE, Bradley JL, Schapira AH. Coenzyme Q10 and vitamin E deficiency in Friedreich's ataxia: predictor of efficacy of vitamin E and coenzyme Q10 therapy. *Eur J Neurol.* 2008;15:1371–9.
21. Sandor PS, Di Clemente L, Coppola G, Saenger U, Fumal A, Magis D, et al. Efficacy of coenzyme Q10 in migraine prophylaxis: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2005;64:713–5.
22. Montini G, Malaventura C, Salviati L. Early coenzyme Q10 supplementation in primary coenzyme Q10 deficiency. *N Engl J Med.* 2008;358:2849–50.
23. Keogh A, Fenton S, Leslie C, Aboyoun C, Macdonald P, Zhao YC, et al. Randomised double-blind, placebo-controlled trial of coenzyme Q₁₀ therapy in class II and III systolic heart failure. *Heart Lung Circ.* 2003;12:135–41.