

See discussions, stats, and author profiles for this publication at: <https://www.researchgate.net/publication/228769844>

El mecanismo del ciclo vicioso NO/ONOO como causa del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica

Article

CITATIONS

0

READS

806

1 author:



Martin L Pall

Washington State University

113 PUBLICATIONS 3,048 CITATIONS

SEE PROFILE

Some of the authors of this publication are also working on these related projects:



microwave frequency radiation acts via voltage-gated calcium channel activation [View project](#)



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

El mecanismo del ciclo vicioso NO/ONOO como causa del Síndrome de Fatiga Crónica/Encefalomiелitis Miálgica

*Martin L. Pall**

Profesor Emérito de Bioquímica y Ciencias Médicas Básicas, Universidad Estatal de Washington y Director de Investigaciones del grupo "The Tenth Paradigm Research Group"

Abstracto

Se ha informado de casos del síndrome de fatiga crónica/encefalomiелitis miálgica (SFC) que inician con 9 diferentes factores estresantes a corto plazo que aumentan todos el nivel del óxido nítrico del cuerpo. El óxido nítrico elevado, actuando a través de su producto oxidante el peroxinitrito, inicia un ciclo vicioso bioquímico local, el ciclo NO/ONOO, del que se propone es la causa del SFC y de enfermedades relacionadas.

La evidencia que apoya este mecanismo del ciclo en el SFC viene de cada uno de los siguientes tipos de evidencias: iniciación del caso por semejantes factores estresantes, extensa evidencia que apoya la existencia de mecanismos del ciclo individual, evidencia que demuestra que varios elementos del ciclo están elevados en casos de SFC, evidencia de un mecanismo básicamente local en el SFC y en enfermedades relacionadas, evidencia de SFC en modelos animales, evidencia genética de estudios de polimorfismos genéticos y evidencia de estudios clínicos de agentes sabidos que regulan a la baja el ciclo NO/ONOO.

Cada uno de los 5 principios subyacentes al mecanismo del ciclo NO/ONOO es apoyado por uno o más de los tipos de evidencia descritos arriba.

* E-mail: martin_pall@wsu.edu; Tel: 503-232-3883



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

El ciclo implica estrés oxidativo, exceso de actividad de sintasa del óxido nítrico (NOS), disfunción mitocondrial, bioquímica inflamatoria, excitotoxicidad incluyendo un exceso de actividad NMDA y merma de la tetrahidrobiopterina. Hay evidencias, desde extensa a modesta, que apoya los papeles de cada uno de estos en el SFC.

Los estudios clínicos de los protocolos de tratamiento que contienen 14 o más agentes predichos de regular a la baja el ciclo NO/ONOO parecen ser efectivos para tratar el SFC y enfermedades relacionadas. No obstante, todavía no se ha podido demostrar que ninguno de estos sea capaz de curar substanciales cantidades de casos del SFC o de enfermedades relacionadas. El autor discute uno de estos protocolos y sugiere un abordaje, previamente testado como tratamiento con un solo agente, que puede reforzar estos protocolos con múltiples agentes para obtener al menos algunas de las curas necesitadas.

Introducción

Se piensa que el síndrome de fatiga crónico (SFC) y semejantes enfermedades multisistémicas relacionadas como la sensibilidad química múltiple (SQM), la fibromialgia (FM) y el desorden de estrés post-traumático (DSPT) son causadas por un mecanismo vicioso del ciclo bioquímico que ahora se llama el ciclo del NO/ONOO [1-14]. Hay casos de estas enfermedades que son iniciados por alguno de los diversos factores estresantes a corto plazo, de los que tienen la capacidad de incrementar el nivel del óxido nítrico en el cuerpo [1,6,9,13], Tabla 1.

Los casos del SFC son iniciados más frecuentemente por infecciones víricas o bacterianas, incluyendo los virus coxsackie, Epstein-Barr, rubella, varicela, parvovirus, Borna y Ross River [1,4]. Probablemente habrá que añadir el virus West Nile a esta lista, porque se ha informado que substanciales cantidades de severas infecciones con este virus desarrollan síntomas estilo SFC crónico



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

[15]. Tales factores estresantes de inicio, como infecciones virales, bacterianas y protozoicas y también la exposición a radiación con ionización, actúan e incrementan el nivel del óxido nítrico mediante la inducción de la sintasa inducible del óxido nítrico, iNOS [1,4,13], donde cada uno de los factores estresantes que inician casos de la SQM (Tabla 1), y también algunas otras [1,10], actúan mediante el incremento de la actividad NMDA que actúa, a su vez, mediante la estimulación dependiente del calcio de la actividad de nNOS y eNOS. Así la característica común no es la específica isozima implicada sintasa del óxido nítrico (NOS), por no decir la vía de tal estimulación NOS, pero más bien el consecuente incremento del óxido nítrico. Se piensa que la enfermedad crónica consecuente iniciada por estos incrementos del nivel de óxido nítrico, sobre todo a corto plazo, se produce por el ciclo NO/ONOO (Fig. 1), ciclo que puede ser iniciado sobre todo por el peroxinitrito, potente oxidante formado por la reacción limitada por la difusión del óxido nítrico y del superóxido (OO⁻) [1,4,6,10].

Cada una de las flechas en el diagrama de la Fig. 1 representa a uno o más mecanismos mediante los que uno de los elementos del ciclo produce incrementos en otro elemento semejante [1,6]. La combinación de estos mecanismos produce, por esto, una serie de ciclos que interactúan, conocido como el ciclo NO/ONOO, basado en la estructura del óxido nítrico (NO) y del peroxinitrito (ONOO⁻), pronunciado "no, oh no".

Otros elementos del ciclo incluyen el superóxido, el estrés oxidativo (desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes), el nivel intracelular del calcio, la actividad NF- κ B (importante factor de transcripción estimulado por ambos oxidantes, incluyendo peroxinitrito y muchos radicales libres) y por el calcio intracelular, ciertas citoquinas inflamatorias que se muestran en el recuadro arriba a la derecha, actividad iNOS, nNOS y eNOS y varios mecanismos que incrementan el nivel del superóxido (Fig. 1) [ver ref. 1,6].

Se piensa, además, que ciertos receptores que hay en las células neuronales y también en algunas no-neuronales, los receptores vaniloides (TRPV1) y el NMDA, tienen importantes papeles [1-3,6,10,12].



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Se han propuesto 22 distintos mecanismos como implicados en estas flechas, de los cuales 19 están bien aceptados como establecida bioquímica y fisiología [1]. Uno de los otros tres, las acciones del óxido nítrico y del peroxinitrito sobre la cadena de transporte de electrones del mitocondrio y la acción de los oxidantes en el incremento de la actividad de TRPV1. Estos tres están ahora considerablemente mejor documentados [10] que cuando se propuso antes el ciclo de la Fig. 1 [1,6].

Además de esto, otros miembros de la familia de receptores TRP, incluyendo los receptores TRPA1 y TRPM2 también son estimulados por correlaciones del estrés oxidativo [10], lo que sugiere que pueden también jugar papeles similares.

A consecuencia y como se puede ver arriba, hay una masiva cantidad de evidencia que apoya los específicos mecanismos del ciclo de NO/ONOO diagramado en la Fig. 1 y la única cosa que es realmente original es la presunción que estos mecanismos cuadran juntos de manera que se podría suponer cuando se yuxtaponen.

A pesar de la complejidad del diagrama del ciclo en la Fig. 1, hay dos distintas partes del ciclo NO/ONOO que no aparentan ser de él [1,2,10,13]:

1. Hay varios específicos mecanismos que producen la disfunción del metabolismo mitocondrial/energético. Estos incluyen el ataque por el peroxinitrito contra varias importantes proteínas mitocondriales, actuando mediante la disrupción de clústeres hierro-sulfuro y la nitración de residuos de tirosina; la estimulación de poli ADP-ribosilación de proteínas cromosomales por simples strand nicks en el ADN generados por peroxinitrito lo que a su turno lleva a la merma del almacenamiento de NAD/NADH; oxidación de moléculas de cardiolipina en la membrana interna mitocondrial, iniciada por un elevado nivel de superóxido en la mitocondria, llevando a su vez a la disminución de la actividad del complejo I, III y IV; inhibición de la actividad de la oxidasa citocroma (complejo IV) por el óxido nítrico. Cada uno de estos producirá la disminución del uso de oxígeno en los tejidos, lo cual se ha informado que ocurre en el SFC.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Semejante disfunción del metabolismo mitocondrial/energético actuará como parte del ciclo NO/ONOO mediante el incremento de la actividad de la NMDA y probablemente incrementando el nivel del calcio intracelular, siendo esto último consecuencia de la disminución de la actividad de la ATP-calcio, actividad esencial para bajar el nivel intracelular del calcio.

2. El peroxinitrito oxida un compuesto conocido como la tetrahidrobiopterina (BH4), compuesto que actúa como cofactor de la sintasa del óxido nítrico y que también juega un papel en la producción de las catecolaminas y de serotonina/melatonina.

La consecuente deficiencia de BH4 produce un parcial desacoplamiento de la sintasa del óxido nítrico, de tal manera que las enzimas no acopladas generan superóxido en vez de óxido nítrico [13]. Semejante merma de BH4 en los tejidos con una alta actividad NOS producirá adyacentes enzimas NOS generando óxido nítrico y superóxido que reaccionarán rápidamente entre sí para formar más peroxinitrito. Esto puede servir de círculo vicioso interno dentro del ciclo más grande de NO/ONOO, de manera que incrementar el nivel de BH4 y bajar el de peroxinitrito puede ser esencial para tratar de manera efectiva las enfermedades del ciclo NO/ONOO mediante la regulación a la baja del ciclo NO/ONOO.

Se esperaba que la elevada merma de la pareja peroxinitrito/BH4 baje el nivel del óxido nítrico y a la vez incrementa el nivel del peroxinitrito. Resulta que los agentes que bajan esta actividad, pueden en realidad incrementar en nivel del óxido nítrico, produciendo a la vez mejorías clínicas en los pacientes [13]. Es incluso posible que la acción de esta pareja produzca enfermedades del ciclo NO/ONOO, mientras que la total producción corporal del óxido nítrico no está elevada en comparación con los controles. Los dos estudios publicados sobre la producción del óxido nítrico en el SFC apoyan el punto de vista que dicha producción está elevada, pero no ocurre necesariamente en todas las enfermedades del ciclo NO/ONOO.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

En la Fig. 2 se muestra un diagrama que contiene estos aspectos adicionales del ciclo. Tenemos aquí las interacciones recíprocas entre la merma del peroxinitrito (abreviada PRN) y la del BH4. Asimismo está en el diagrama la merma del almacenamiento del ATP y su papel en el ciclo. En la esquina izquierda superior se sugiere que aquí no solo juega un papel el receptor TRPV1 (vaniloide), pero también lo pueden jugar otros miembros de la familia del transfer receptor potencial (TRP), incluyendo TRPA1 y TRPM2 [9,10].

Cinco principios

Hay cinco principios que subyacen al mecanismo del ciclo NO/ONOO, de los cuales los dos primeros ya han sido discutido [tomado de la página web de los autores y también en las referencias 1,6,10]:

1. Los casos pueden ser iniciados por factores estresantes a corto plazo que aumentan el óxido nítrico y/o otros elementos del ciclo.
2. La fase crónica de la enfermedad es producida por el ciclo NO/ONOO. Por esto, se predice que los elementos del ciclo estarán elevados en la fase crónica de la enfermedad.
3. Los síntomas y signos de la enfermedad tienen que ser generados por uno o más elementos del ciclo.
4. El mecanismo básico del ciclo es local y estará localizado en diferentes tejidos en diferentes personas. La razón de esta naturaleza primariamente local es que los tres compuestos implicados, óxido nítrico, superóxido y peroxinitrito, tienen limitada la media vida en los tejidos biológicos. Y los mecanismos del ciclo, las varias flechas, actúan al nivel de las células individuales. Esto hace que hay grandes variaciones en la distribución de tejidos entre un paciente y otro, lo cual produce un enorme espectro de enfermedades. El punto aquí es que no hay cambios sistémicos – una clara merma antioxidante, cambios en los sistemas neuroendocrino e inmune y acciones de ciertas citoquinas inflamatorias serán sistémicas.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Pero esta naturaleza primariamente local dará más bien mucha variación inherente por la localización del tejido del mecanismo básico [ver Capítulo 4 ref.1]. Correlación de la naturaleza básica local del ciclo es que diferentes enfermedades del ciclo NO/ONOO serán diferentes la una de la otra según los tejidos impactados por el ciclo para poder ser diagnosticadas como enfermedad causada por el ciclo específico.

5. Hay que tratar las enfermedades del ciclo NO/ONOO regulando a la baja de la bioquímica del ciclo NO/ONOO, y no por alivio sintomático. En otras palabras, debemos tratar la causa, mejor que los síntomas.

Estos 5 principios son importantes de tres maneras distintas.

Primero producen de forma colectiva un modelo esencialmente completo de cualquier enfermedad del ciclo NO/ONOO.

Segundo, el hecho que una enfermedad particular encaja en cada una de los 5 principios proporciona un distinto tipo de evidencia de la causalidad del ciclo. Semejante evidencia diversa de la causalidad, como puede ser el hecho de encajar en los cinco principios, es esencial para proporcionar una robusta estructura de evidencia lo que sugiere que el ciclo es la causa de una enfermedad específica.

Por esta misma razón, lo tercero importante por lo que los 5 principios son importantes es lo siguiente: el hecho de encajar en cada uno de los 5 sirve como criterio para decidir si una enfermedad/dolencia específica es un buen candidato para ser incluido en el paradigma del ciclo NO/ONOO.

Para esto, los cinco principios funcionan para el ciclo NO/ONOO un poco como el postulado de Koch para posibles enfermedades infecciosas.

El SFC y los dos primeros principios

Ya hemos hablado del primer principio y cómo cuadra bien para el SFC. Cada uno de los 9 factores estresantes a corto plazo implicados



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

en la iniciación de los casos del SFC (Tabla 1) puede incrementar el nivel del óxido nítrico en las zonas del cuerpo impactadas por el. Así que encaja muy bien en el primer principio.

Para averiguar si cuadra el segundo principio, tenemos que buscar los varios elementos del ciclo que han sido estudiados para el SFC. Se ha informado de manera extensa el SFC en 13 diferentes estudios que hay elevados marcadores de estrés oxidativo [revisado en 1,14,16] y 2 estudios adicionales lo han reportado más recientemente [17,18], demostrando claramente que el estrés oxidativo es una de las propiedades documentadas de manera más extensa en el SFC. También hay extensa evidencia de una disfunción mitocondrial [revisado en 1,4], lo cual lleva a un uso menor del oxígeno en los tejidos [19-21] y a una acumulación del lactato en el líquido cerebroespinal [22].

Un mecanismo específico descrito arriba para la disfunción mitocondrial es la generación de oxidación de cardiolipina por un elevado nivel de superóxido en la mitocondria y hay evidencia que esto ocurre en el SFC. Hokama y colegas [23,24] han reportado que ocurre epitope de ciguatera en la sangre de personas con SFC y con algunas otras enfermedades y también han informado que el mismo epitope ocurre en cardiolipina de grado comercial [24]. Es casi seguro que tal cardiolipina de grado comercial está muy oxidada porque la cardiolipina contiene esencialmente residuos muy oxidables del ácido linoleico, lo que sugiere que la epitope de ciguatera no es otra cosa que el producto de peroxidación de la cardiolipina. Se puede deducir de estas observaciones que los pacientes con SFC probablemente tienen altos niveles de superóxido en las mitocondrias lo que lleva a una elevada peroxidación de cardiolipina.

Hay dos estudios, uno de ellos mío, que reportan que el nivel del ácido nítrico está elevado en el SFC [25,26]. La importancia de esto es enfatizada por las aparentes respuestas clínicas al potente destructor del óxido nítrico, la forma de vitamina B₁₂ conocida como hidroxocobalamina [1,11,27].



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Hay múltiples estudios que informan de elevados niveles de citoquinas inflamatorias en el SFC [revisado en refs. 1,4,28]. Discuto más abajo más evidencia del importante papel causal de las respuestas inflamatorias en el SFC en estudios con modelos animales, de la efectividad de un agente terapéutico antiinflamatorio y de estudios de la expresión génica.

Hay observaciones clínicas que sugieren con fuerza que hay una excesiva excitotoxicidad en el SFC, incluyendo un exceso de la actividad NMDA [26,29-31]. En las enfermedades íntimamente relacionadas, FM y SQM, la evidencia de un exceso de actividad NMDA es mucho más extensa [revisada en 1,4,6,10].

Dos estudios recientes han reportado una elevada actividad NF- κ B en el SFC, llamándola erróneamente NF-kappa beta [32,33]. Estos dos estudios adscribieron el incremento de la actividad NF- κ B a la inducción de iNOS y a ciertas citoquinas inflamatorias, tal como yo había hecho mucho antes [4].

Y mientras que la actividad TRPV1 no había sido estudiado en el SFC, se demostró que estaba elevada en la SQM y en el síndrome del colon irritable, enfermedad comórbida [revisada en 1,9,10].

Y finalmente, aunque la merma de BH4 no ha sido estudiada directamente en el SFC, hay evidencia que será discutida más adelante que los agentes conocidos por ayudar a restaurar el almacenamiento de BH4, son útiles en la terapia para el SFC. Es más, se ha demostrado en 3 estudios clínicos que los pacientes con autismo, de los que muchos han argumentado que son similares a los pacientes con SFC, son ayudados con suplementos nutricionales de BH4 [revisado en capítulo 14, ref. 1].

Modelos animales

Son limitados los estudios con modelos animales con SFC y estos también han demostrado una elevación de ciertos elementos del ciclo NO/ONOO.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Se inicia un modelo de tratamiento con un extracto bacteriano para SFC en ratón para una aparente fatiga [34-36], incrementa el nivel del óxido nítrico [37,38]. Es caracterizado por elevadas citoquinas inflamatorias [34,35] y disfunción mitocondrial en zonas del cerebro [36]. Otros aparentes modelos animales con SFC también implicaban incremento de citoquinas inflamatorias [39,40].

En otro modelo de ratón con SFC, la fatiga crónica estaba correlacionada con elevados marcadores de estrés oxidativo [41-43]. Se constató que unos cuantos antioxidantes eran útiles para el tratamiento [41-43], lo cual sugiere que el estrés oxidativo tiene un papel causal substancial.

O sea que los datos disponibles de las propiedades en estos modelos animales parecen ser consistentes con un mecanismo del ciclo NO/ONOO.

Estudios genéticos

Los genes que producen un incremento de la susceptibilidad a una enfermedad pueden a menudo proporcionar información muy útil respecto a un posible mecanismo biológico. Se han publicado varios estudios semejantes sobre el SFC, y por esto es importante comprobarlos para determinar si son consistentes con el mecanismo del ciclo NO/ONOO.

Echemos un vistazo a los varios ejemplos de los papeles genéticos con esta pregunta en mente.

Los estudios en una familia australiana por Torpy y colegas han demostrado que un gen para una defectiva proteína ligando de cortisol causa una fuerte predisposición para desarrollar SFC [44-46]. También estaba asociado con intolerancia ortostática, correlacionado común con SFC y enfermedades relacionadas. Se supone que una proteína ligando de cortisol defectuosa produce una disminuida habilidad para responder al cortisol. Un estudio de genes que influyen en el eje hipotálamo-pituitario adrenal, el cual puede actuar mediante



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

un cambio en la producción de cortisol, también constató que este tiene influencia en la prevalencia de la fatiga crónica inexplicada [47].

Ya que se sabe que el cortisol y otras glucocorticoides bajan la inducción de iNOS [revisado en 4], estos estudios son consistentes con un papel para el óxido nítrico en el iniciar casos de SFC. El papel del cortisol también es apoyado por un estudio reciente de polimorfismos simples de nucleótidos en el gen receptor de glucocorticoide [48], en el que varios semejantes aleles estaban asociados con un aumento del riesgo de tener SFC.

También se encontró que los aleles de un gen transportador de serotonina producen un incremento del transporte de serotonina y por esto también se constató que la disminución de la serotonina extracelular causa un aumento de la susceptibilidad para desarrollar SFC [49]. Los autores sugirieron que este polimorfismo puede actuar produciendo una bajada de la producción de cortisol [49].

El receptor de serotonina HTR2A estaba implicado en el SFC, porque el aumento de la zona promotora del polimorfismo, -1438G/A estaba asociado con un incremento de la prevalencia del SFC y también de la fatiga inexplicada [50]. No obstante es confusa la interpretación de esto porque siguen sin aclarar los datos sobre si este polimorfismo produce un incremento o una disminución de la actividad promotora [50]. O sea que en este momento es difícil interpretar la actividad genética relacionada con la serotonina para el SFC.

Vladutiu y Natelson [51] encontraron un polimorfismo en la enzima que convierte la angiotensina (ACE) asociada con fatiga inexplicada en los veteranos de la Guerra del Golfo. Se sabe que la ACE actúa generando angiotensina II. Se sabe que la angiotensina II actúa produciendo merma de tetrahidrobiopterina (BH4) [52-54], lo que lleva a un desacoplamiento parcial de la sintasa del óxido nítrico y un incremento de la producción del superóxido [52-54]. Por esto este estudio produce cierto apoyo para un papel de dos elementos del ciclo NO/ONOO, la merma de BH4 y superóxido.

Carlo-Stella et al [55] reportaron que las aleles pro-inflamatorias en el gen TNF- α y el FN- α estaban asociadas con el SFC. Metzger et al [56] informaron que un alele pro-inflamatorio en el gen IL-17



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

también estaba asociado con el SFC. Ambas enfermedades, entonces, implican que las respuestas inflamatorias tienen un papel causal en el SFC, y la ref.55 implica que dos citoquinas inflamatorias estén implicadas en el ciclo NO/ONOO.

Boles y colaboradores [57,58] han demostrado que las mutaciones mitocondriales heredadas por vía materna pueden producir SFC o, al menos, síntomas estilo SFC, junto con un espectro mucho más amplio de síntomas. Estos resultados sugieren que la disfunción del metabolismo mitocondrial / energético puede tener un papel causal en el SFC, otra observación compatible con el mecanismo del ciclo NO/ONOO.

Otra observación que también puede ser compatible con un papel del metabolismo de la energía es que el síndrome Ehlers-Danlos puede jugar un papel causal en los casos del SFC y de la intolerancia ortostática [59]. Ehlers-Danlos es un defecto genético en la estructura del colágeno y muchos casos del síndrome de Ehlers-Danlos producen disfunción vascular y, por esto una posible hipoxia tisular y deficiente fosforilación oxidativa [59-61]. Teniendo en cuenta esta observación se podría quizás interpretar como que el metabolismo normal de la energía previene casos de SFC.

Resumiendo, hay varios estudios genéticos que proporcionan evidencia de un papel importante de elementos del ciclo NO/ONOO, tales como bioquímica inflamatoria, disfunción del metabolismo mitocondrial/ energético y merma de BH4 y una consecuencia incrementada producción de superóxido.

El papel del cortisol puede ser interpretado como debido al papel del cortisol en la limitación de la inducción del iNOS y puede actuar de esa manera influenciando en otro elemento del ciclo.

Así que estas observaciones parecen ser bastante compatibles con un mecanismo del ciclo NO/ONOO, aunque claramente precisamos considerablemente más estudio de la genética del SFC.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Generación de síntomas y signos compartidos

El tercer principio del ciclo NO/ONOO es que cada uno de los síntomas o signos de la enfermedad tienen que ser generados por uno o más elementos del ciclo.

Muchos síntomas y signos del SFC también son compartidos por otras enfermedades multisistémicas propuestas como dolencias del ciclo NO/ONOO, notablemente la fibromialgia, la sensibilidad química múltiple y el trastorno de estrés post-traumático. La Tabla 2 muestra una lista de tales síntomas y signos compartidos, junto con los mecanismos plausibles mediante los cuales pueden ser generados por elementos del ciclo. Se debe enfatizar en un punto – son mecanismos plausibles y no establecidos del SFC.

Específicos signos y síntomas del SFC y dónde mirar para un test biomarcador específico

Según el modelo del ciclo NO/ONOO, la diferencia entre una y otra enfermedad del ciclo NO/ONOO, está en el/los tejidos impactados por el ciclo para cumplir los criterios diagnósticos de esta enfermedad específica. Un ejemplo de semejante implicación de tejido específico lo encontramos en la FM, donde parece probable que se impacte el tálamo generando así el dolor generalizado y excesivo que es el síntoma más característico de la FM [1,6].

¿Cuál es el tejido que tiene que ser impactado en el SFC y cuál es el impacto que tiene que tener? No sé la respuesta a la primera parte de esta pregunta, pero creo saber la respuesta a la segunda parte.

Se cree que el síntoma más característico en el SFC es el llamado malestar post-esfuerzo [62-64]. Aquí, todos los síntomas del SFC se aumentan después de un exceso de ejercicio. O sea que lo más característico del SFC es la incapacidad de manejar de manera



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

efectiva el ejercicio y posiblemente ciertos otros factores estresantes. Esto también sugiere que, para desarrollar un test de biomarcador específico, no deberíamos buscar los varios cambios bioquímicos sistémicos que pueden ser comunes con otras muchas enfermedades, pero en vez de ello deberíamos buscar una o más diferencias en respuesta al ejercicio.

Cuando hablé de este asunto con el Dr. Paul Cheney, este sugirió que las diferencias que él constata en sus pacientes con SFC en respuesta al ejercicio, es su respuesta del cortisol. Cuando las personas normales hacen ejercicio su nivel de cortisol sube [65,66]. Esto no es sorprendente, dado que el cuerpo utiliza el cortisol para ajustarse a gran cantidad de factores estresantes.

Lo que Cheney me contó es que, cuando sus pacientes con SFC hacen ejercicio, su nivel de cortisol o sigue igual, o cae. Similares respuestas del cortisol al ejercicio en los pacientes con SFC han sido reportado por Ottenweller et al. [67], sugiriendo que esto puede ser una característica común, posiblemente universal en los pacientes con SFC.

Hay que denotar que hay disfunción del eje hipotálamo-pituitario-adrenal en SFC, FM, SQM y DSPT, que son propuestas como enfermedades del ciclo NO/ONOO, y también en muchas otras enfermedades inflamatorias crónicas [Capítulo 3 en ref. 1], y por esto algunos cambios en el control de la liberación del cortisol no son específicos para el SFC. Estos cambios pueden, en vez de ello, reflejar alguna aberración producida por estrés oxidativo o por alguna otra correlación general en estas enfermedades. No obstante, hay alguna evidencia publicada de que el SFC puede tener un cambio más específico en la regulación del cortisol que no se encuentra en pacientes con FM [68-70].

Se puede argumentar que, debido al papel del cortisol y de otros glucocorticoides en la bajada de la inducción del iNOS, como discutido arriba, el no conseguir regular a lo alto el nivel de cortisol después del ejercicio puede llevar a un inapropiado incremento del nivel de iNOS, llevando a su vez al aumento del nivel del óxido nítrico y de la actividad del ciclo NO/ONOO. De esta manera, el aumento de los síntomas de los pacientes con SFC después del ejercicio ("malestar



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

post-esfuerzo”) se puede explicar como consecuencia de la regulación a lo alto del mecanismo básico que causa el SFC.

Una sobrerregulación de la bioquímica del ciclo NO/ONOO en respuesta al ejercicio puede explicar las observaciones nuevas de Melvin Ramsay sobre el SFC. Ramsay reportó que los que persisten en seguir trabajando después de enfermar de SFC hasta colapsar, tienen el peor pronóstico [71]. En el mismo estilo, Harvey et al [72] sugirieron que “Continuar siendo activo a pesar de tener fatiga que incrementa puede ser un paso crucial en el desarrollo del SFC.”

Una posible relación causal entre la respuesta hipocortisolemia en el SFC y el malestar post-esfuerzo fue propuesta por Baschetti et al [73], quienes revisaron varios estudios del control de cortisol en el SFC. También notaron que muchas personas diagnosticadas según los criterios de Oxford no tienen la respuesta de hipocortisolemia al ejercicio y por esto, puede que no tienen verdadero síndrome de fatiga crónica.

Estas consideraciones sugieren que la búsqueda de un test para un específico biomarcador para el SFC debería concentrarse en los cambios en la respuesta al ejercicio que pueden ser específicos para los pacientes con SFC y que no son compartidos por las personas normales o por gente que sufre de diferentes enfermedades. Hay unos cuantos estudios que demostraron que, además de con el cortisol, los pacientes con SFC responden al ejercicio de manera diferente que los controles normales. Jammes et al [74] reportaron que los marcadores del estrés oxidativo aumentaron más en los pacientes con SFC después del ejercicio que en los controles normales, lo cual es consistente con una elevación del ciclo NO/ONOO.

La Manca et al [75] encontraron déficits cognitivos mucho más grandes después del ejercicio en los pacientes con SFC que en los controles normales. Puede que haya unas cuantas respuestas al ejercicio que sean apropiadas como test de biomarcador específico para el SFC. Desde el punto de vista del mecanismo del ciclo NO/ONOO, los mejores serían los niveles del cortisol o las respuestas de los elementos del ciclo NO/ONOO.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Antes de dejar este tema, no obstante, hay otro asunto que puede comprenderse como posiblemente consecuencia de un cambio del control del cortisol en el SFC. Peckerman et al [77,78] y Cheney [79] han reportado que muchos pacientes con SFC tienen disfunción cardíaca, incluyendo de la función del ventrículo izquierdo. Por lo que sepa yo, no se comprende cómo pueden producirse estos cambios cardíacos a consecuencia de la patofisiología del SFC.

Hay, sin embargo, evidencia que una disminución del nivel de cortisol puede producir disfunción cardíaca, incluyendo la disminución del funcionamiento ventricular izquierdo [80-86]. Parece probable que la necesidad de cortisol en el corazón sea particularmente importante durante e inmediatamente después del ejercicio debido al estrés al que se somete el corazón con el ejercicio. Se puede sugerir, por esto, que la disfunción cardíaca que se ve en muchos pacientes con SFC puede ser causada por su disminuida producción de cortisol durante y después del ejercicio.

La naturaleza local del mecanismo del SFC

La asombrosa variación de síntomas de un paciente con SFC al otro ha creado sustanciales dificultades para conseguir una simple definición de caso/juego de criterios diagnósticos para el SFC [62,63,76]. Es difícil explicar esta variación sin postular en cada paciente una docena o más de "causas", o alternativamente y mucho más simple, un solo mecanismo local sin variación en la distribución de tejidos.

Se ha visto evidencia directa de semejante variación de impacto en tejidos locales en estudios de escáneres cerebrales de pacientes con SFC, donde se puede observar directamente tal variación tisular.

Aquí solamente comentaré dos de estos estudios, ambos estudios con imágenes de resonancia magnética (MRI) del grupo Natelson. En uno de estos [87], los pacientes con SFC tenían con una frecuencia mucho más alta un escáner anormal, pero los patrones del escáner variaban mucho de un paciente a otro. En un segundo estudio [88] había otra



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

vez escáneres altamente variables entre los pacientes. Los con la disfunción cognitiva más severa tenían un impacto substancial del globo frontal.

Ambos estudios proporcionan evidencia substancial para un mecanismo local, y el segundo sugiere que el impacto en una zona específica puede ser responsable de la generación de síntomas específicos. Esto no es el único papel que se sugiere para una zona específica del cerebro en la generación de específicos síntomas en este grupo de enfermedades. Es probable que el impacto del tálamo genere en la fibromialgia el dolor generalizado y excesivo y que los síntomas de ataques de ansiedad y pánico sean síntomas comunes con estas enfermedades que se puedan deber al impacto en la amígdala [1,6].

Similares variaciones en el escáner cerebral también se han podido ver en enfermedades relacionadas como FM, SQM y DSPT [1].

También hay evidencia de variaciones en la expresión de los genes de un paciente con SFC al otro, lo cual sugiere una variable distribución tisular.

El estudio aparentemente más relevante de semejantes estudios de expresión génica es el recientemente publicado de Kerr et al [89]. En este estudio se dividieron los pacientes con SFC en diferentes subtipos en base a sus patrones de expresión génica. También correspondían, al menos hasta cierto punto, con las variaciones en los patrones sintomáticos. Basado en los patrones de expresión génica [89], los pacientes diferían en términos de expresión génica para los genes vinculados con el funcionamiento cognitivo, musculoesquelético, ansioso/depresivo, neurológico, gastrointestinal e hematológico. Se puede interpretar cada uno de estos en términos de expresión génica relacionada con las diferentes zonas del cuerpo.

Mientras que todavía no tengo claro porqué linfocitos y otras células sanguíneas blancas deberían tener aumentada la expresión génica para los genes relacionados con, por ejemplo, la función neurológica, es difícil evitar la presunción del impacto en las zonas corporales que tiene que llevar a un incremento de la expresión de los genes cuyas funciones están vinculadas a dichas zonas del cuerpo.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Así que este estudio apoya la interpretación que parece haber variación entre los pacientes de un mecanismo básicamente local lo cual lleva, a su vez, a la clasificación de diferentes pacientes en diferentes subtipos.

Estudios de expresión génica: Evidencia del papel de los elementos del ciclo

Hay otros cuantos estudios adicionales de la expresión génica en el SFC. Varios de estos proporcionan evidencia substancial de la implicación de mecanismos que forman parte del ciclo NO/ONOO.

Por ejemplo, varios de estos estudios proporcionan evidencias de cambios en la expresión de los genes que funcionan en el metabolismo energético y en la función mitocondrial [89-92], lo cual sugiere un importante papel de la disfunción mitocondrial en el SFC.

Varios estudios también proporcionan evidencia de respuestas inflamatorias crónicas en el SFC [93-95], lo cual apoya otro aspecto del ciclo NO/ONOO. Los datos de Kaushik et al proporcionan evidencia del papel de una disfunción neuronal que incluye una posible excitotoxicidad [90].

Por lo que sepa yo, no se han hecho análisis de datos de la expresión génica para determinar si proporcionan evidencia de una elevada actividad de las NF- κ B, o de otros factores transcripcionales de los que se sabe que son activados por oxidantes y por estrés oxidativo.

Así que tenemos evidencia de los estudios de la expresión génica del SFC que apoya el papel de los elementos del ciclo NO/ONOO, pero todavía estamos en una fase temprana del análisis de los datos disponibles por su consistencia con las predicciones del ciclo NO/ONOO.

Terapia: evitar infecciones, excesivo ejercicio, alérgenos y otros factores estresantes

El quinto principio es que las enfermedades del ciclo NO/ONOO se deberían tratar bajando la bioquímica del ciclo.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Hay dos aspectos respecto este abordaje: evitar los factores estresantes que de otra manera regularían al alza la bioquímica del ciclo NO/ONOO y emplear agentes que bajan la bioquímica del ciclo.

Ambos son importantes y esta sección considera el primero de ellos.

Entre los factores estresantes importantes para la exacerbación del SFC están las infecciones y hay mucha literatura que informa que estas no solo pueden iniciar los casos del SFC, pero que también pueden exacerbar los casos.

Entre los agentes infecciosos implicados en las infecciones crónicas de los casos del SFC están la Borrelia (enfermedad de Lyme) y otros agentes infecciosos causados por garrapatas, micoplasma, los virus Clamidia y herpes que incluyen el HHV-6. En algunos casos estos pueden haber iniciado los casos del SFC, pero en otros, el papel de una infección oportunista puede ser más plausible. La pregunta general es si estas pueden ser tratadas por los tratamientos que ayudan a restaurar la función inmune normal o ¿si es necesario utilizar el tratamiento con antibióticos para tratar de manera efectiva el SFC?

Otros factores estresantes que suelen regular al alza la bioquímica del ciclo NO/ONOO incluyen el ejercicio que desencadena el malestar post-esfuerzo, tal como discutido arriba y la exposición a alimentos u otros alérgenos en los muchos pacientes que sufren de semejantes alergias.

Los factores estresantes que sobrerregulan la bioquímica del ciclo NO/ONOO en las enfermedades relacionadas, como la SQM o el DSPT, notablemente la exposición a químicos o a estrés psicológico, también pueden tener un papel en algunos casos del SFC.

Es claro que hay mucha variación en el impacto de varios factores estresantes entre los casos con SFC y estos también llevan a variaciones en la estrategia óptima para el tratamiento de los casos.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Terapia: agentes que bajan la bioquímica del ciclo NO/ONOO

En el capítulo 15, ref.1, hay una lista de 30 diferentes agentes/clases de agentes que se habían predichos bajaban diferentes aspectos de la bioquímica del ciclo NO/ONOO y otros se han vuelto aparentes después de escribir ese capítulo.

De estos agentes/clases de agentes, disponemos de estudios de pruebas clínicas en dieciséis para SFC y/o FM y de todos los 16 se ha informado que son útiles para el tratamiento (Tabla 3). Estos estudios no solo proporcionan evidencia que apoya el mecanismo del ciclo NO/ONOO en su totalidad, pero también proporcionan evidencia de un papel causal substancial para varios aspectos específicos del mecanismo del ciclo.

Tal como se puede ver en la Tabla 3, de estas 16 clases de agentes, al menos 4 tienen propiedades antioxidantes, lo cual proporciona evidencia que el estrés oxidativo tiene un papel causal importante en la generación de estas enfermedades. Algunos de estos agentes actúan como antagonistas del NMDA, o bajan indirectamente la actividad del NMDA, proporcionando así fuerte evidencia de un papel causal de la excesiva actividad del NMDA.

Es probable que la carnitina/acetilcarnitina, la coenzima Q10 y posiblemente el oxígeno hiperbárico actúe para ayudar a mejorar la función mitocondrial, proporcionando así evidencia de un papel substancial de disfunción del metabolismo mitocondrial/energético.

El potente destructor del óxido nítrico, hidroxocobalamina es una forma de vitamina B₁₂, lo que hace surgir la pregunta si aquí actúa primariamente para destruir el ácido nítrico o para aliviar una deficiencia de B₁₂. En el estudio clínico publicado [27] no había correlación entre en nivel inicial de B₁₂ y la respuesta clínica. Es más, se precisan dosis mucho más altas para conseguir aquí una buena respuesta clínica para tratar una deficiencia de la B₁₂ [Capítulo 6, ref.1]. Parece improbable, por esto, que la hidroxocobalamina está actuando para aliviar una deficiencia de la B₁₂. La potente acción de la hidroxocobalamina como destructor del óxido nítrico está bien establecida, de manera que se ha utilizado hidroxocobalamina en el



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

entorno experimental para establecer el papel del óxido nítrico en procesos biológicos [11, Capítulo 6, ref.1].

También hay evidencia más débil para otros dos aspectos del papel causal del ciclo NO/ONOO.

Los ácidos grasos omega-3 de cadena larga en el aceite de pescado tienen aspectos antiinflamatorios bien establecidos, de manera que la eficacia informada proporciona cierta evidencia de un papel causal inflamatorio.

Altas dosis de vitamina C y una alta dosis de suplementos de folatos ayudan a restaurar el nivel de BH4, lo que sugiere un papel causal de la merma de BH4, pero otra vez, hay otras posibles interpretaciones de su acción, por lo cual tiene que considerarse como relativamente débil la evidencia de la merma de la BH4 como causal en el SFC, en base a los datos de la prueba clínica solamente.

Es interesante que para el autismo, al cual algunas personas vean como similar al SFC, hay tres estudios clínicos que informan que los suplementos de BH4 producen mejorías estadísticamente significativas [Capítulo 14, ref.1].

La evidencia del papel del estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la excitotoxicidad, incluyendo la excesiva actividad NMDA que proviene de los datos de las pruebas clínicas es relativamente fuerte. Tenemos datos más débiles, pero aún así sugestivos del papel del excesivo del óxido nítrico, de la bioquímica inflamatoria y la merma de la BH4 de semejantes datos de pruebas clínicas. Es difícil comprobar solo con estos datos de las pruebas clínicas cómo estos varios elementos del ciclo pueden estar implicados, a no ser que el ciclo NO/ONOO o algo muy similar a ello: el mecanismo central causal en el SFC y la FM.

Cuando sumas los varios otros tipos de evidencia, que apoyan el papel de cada uno de estos elementos del ciclo en el SFC que se revisaron arriba, las pruebas que el ciclo NO/ONOO es el mecanismo central causal en el SFC se hace muy substancial.

Protocolos de tratamiento con múltiples agentes que bajan la bioquímica del ciclo NO/ONOO



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

En el capítulo 15, ref.1, se comentan cinco protocolos de tratamiento que incluyen al menos 14 agentes/clases de agentes que han sido probados con SFC, FM y/o SQM. De ellos, solo dos, los de Teitelbaum y Nicolson, han sido testados en pruebas clínicas y se comprobó que eran efectivos. Los otros tres, con los que trabajaron Cheney, Petrovic y yo junto con la Dra. Grace Ziem, solo tienen observaciones clínicas de la aparente efectividad.

No obstante, parece que son considerablemente más efectivos que los agentes individuales que los componen, lo cual sugiere que un abordaje que emplea múltiples agentes puede ser atractivo para el tratamiento de enfermedades sospechadas de ser del ciclo NO/ONOO. El lector puede tener más información sobre estos protocolos en el capítulo 15, ref.1.

Aquí comentaré un protocolo adicional, uno que contiene 22 diferentes agentes predichos de regular a la baja varios aspectos del ciclo NO/ONOO, siendo cada uno de agentes suplementos nutricionales disponibles para las personas en los EEUU., Canadá y la UE.

Yo he diseñado este protocolo de apoyo nutricional para el grupo "Allergy Research Group", utilizando 4 combinaciones de suplementos que son formulas nuevas y otros tres que ya estaban vendidas por este grupo. Los componentes de este protocolo, y efectivamente el entero protocolo de apoyo nutricional, no se vende para tratar o curar ninguna enfermedad.

De los 22 diferentes tipos de suplementos incluidos, 11 están enumerados en la Tabla 3 y son:

- Trimetilglicina (betaina)
- Coenzima Q10
- RNA
- Ácido fólico (folato)
- Hidroxocobalamina (B₁₂)
- Extracto de ecklonia cava
- Acetil-L-carnitina
- Flavonoides
- Aceite de pescado
- Magnesio
- Vitamina C

Los otros 11 se describen en la Tabla 4.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

El lector tiene que ser escéptico sobre mis descripciones de aparentes respuestas al protocolo de apoyo nutricional proporcionado abajo por tres distintas razones:

1. Todas las descripciones están basadas en feedback de médicos y otros profesionales de la salud y también en informes anecdóticos de personas con estas enfermedades multisistémicas que probaron este protocolo.
2. No hay pruebas clínicas de este protocolo.
3. Yo recibo una pequeña paga por el diseño de estas combinaciones de 4 de estos suplementos, y por esto yo tengo un conflicto de intereses aquí. El lector tiene que acordarse de esto.

Sigue una sugerencia de la dosificación para el PROTOCOLO DE APOYO NUTRICIONAL para el grupo de investigaciones en alergias ("Allergy Research Group nutritional support protocol").

Mi sugerencia es que las personas interesadas en tomar este protocolo introducen una combinación a la vez, durante tres días antes de introducir el siguiente. La idea es que si alguna de las siete combinaciones de suplementos no es bien tolerada la persona la puede dejar. Algunas personas, en particular las del grupo con SQM, no toleran ciertos suplementos individuales y hay al menos un tipo de persona que no tolera la mayoría de ellos.

1. nº 75930 CoQ-Gamma E con Tocotrienoles y Carotenoides: una cápsula por día por la mañana. Si pesas más de 100 lbs., debes añadir una segunda cápsula al mediodía.
2. nº 75780 FlaviNox: una cápsula, 4 veces al día, tres preferiblemente con o después de una comida. Si pesas más de 120 lbs., debes añadir una segunda cápsula con cada una de las 3 comidas.
3. nº 75940 MVM-A Antioxidant Protocol, suplemento de multivitaminas y minerales con acetil L-carnitina añadida: 1 cápsula, 4 veces al día, tres preferiblemente con o después de una comida. Las personas que pesan más de 120 lbs., deben añadir una segunda cápsula, con el desayuno y con la cena.
4. nº 75960 NAC Enhanced Antioxidant Formula: 1 de cada, dos veces al día, con o después de desayuno y cena.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

5. nº 71250 o nº 73870 Super EPA (aceite de pescado): 1 por día después del desayuno. Las personas que pesan más de 100 lbs, deben añadir una segunda cápsula al mediodía, con o después de la comida.

6. nº 75910 FibroBoost (*Ecklonia cava* extracto): una de cada, 2 veces al día, con o después de desayuno y cena.

7. nº 70010 Buffered Vitamina C: 1 cápsula, 4 veces al día, preferiblemente tres con o después de las comidas.

Se sugiere que los tres productos que se toman 4 veces al día, se ingieren al mismo momento, tomando tres veces con o después de las 3 comidas diarias y la cuarta al acostarse.

Hay mucho más información sobre estos productos en la página web del Allergy Research Group: www.allergyresearchgroup.com/

Descripción de las respuestas (y otra vez, ser escépticos):

Más o menos 80 a 85% de las personas que toman este protocolo informan de distintas mejorías, mostrando porcentajes bastante similares para los sufridores de SFC, FM y SQM. Es más bien sorprendente porque la mayoría de profesionales de la salud opinan que los casos con SQM son los más difíciles de tratar y hay informes en la literatura que quizás el 10% de los pacientes con SFC y FM ven una completa recuperación, pero no hay informes similares para el grupo con SQM. En la mayoría de los casos una amplia variedad de síntomas muestran mejoría. Donde se ven las mejorías, son mantenidas — es decir que son raros los brotes entre las personas que siguen con el protocolo. Sin embargo, los factores estresantes si causan un distinto empeoramiento de los síntomas, pero este empeoramiento no es sostenido cuando ya no está presente el factor estresante.

En algunos casos hay remarcables mejorías, incluso entre las personas que llevan enfermas desde hace de dos décadas o más. Y semejantes mejorías incluso ocurren en los que estaban severamente enfermos.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Cuando las personas responden bien a este protocolo de apoyo nutricional, responden de manera típica antes del mes, aunque sugiero que las personas que lo toleran bien, sigan con el durante unos tres meses, incluso aunque no responden en menos de un mes, porque algunas precisan más tiempo. Sin embargo, otras muestran mejorías mucho más modestas y algunas no muestran ninguna mejoría clara.

Un pequeño porcentaje no tolera la mayoría del protocolo. Algunos, quizás todos de estos, tienen altos niveles de mercurio. La causa probable de esta incapacidad de tolerarlo es que hay presencia de ácido α -lipoico en 4 de los siete componentes, y el ácido α -lipoico es capaz de movilizar el mercurio en el cuerpo. Parece probable, por esto, que las personas con un alto nivel de mercurio tendrán que someterse a una extensa desintoxicación de mercurio para poder reanudar el protocolo.

Aparte del bajo porcentaje de los problemas con la toxicidad del mercurio hay otras personas (quizás 10-15%) que toleran la mayor parte del protocolo, pero no responden a el, ni positivo, ni negativo. Especulo que estas personas que tienen problemas causados por infecciones crónicas intransigentes o posiblemente son personas químicamente sensibles que están continuamente expuestas a químicos. Aún otros pueden tener problemas por exposición a hongos ambientales o a alérgenos alimentarios. Pero es una especulación que hay que cuestionar.

En general, la mayoría de la gente con SFC, SQM o FM responde bien al protocolo, incluso las personas que llevan dos o más décadas enfermas o las que estaban severamente enfermas. El hecho que los tres grupos responden casi por igual al protocolo sugiere que el ciclo NO/ONOO es un mecanismo común para los tres.

Sin embargo, habiendo algunas personas que ya llevan ahora un año o más con el protocolo, no estamos viendo las curaciones que podíamos anticipar. Este protocolo de apoyo nutricional está limitado a agentes que se pueden vender sin receta y limitado a los suplementos nutricionales, pro esto puede haber maneras de mejorarlo y unas cuantas se discuten en el Capítulo 15, ref.1.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

¿Cómo podemos obtener cantidades substanciales de curaciones?

La respuesta simple a esta pregunta es que todavía no lo sé, pero hay un abordaje que, en mi opinión, es factible y plausible intentarlo.

Preguntémosnos primero ¿por qué no vemos una cantidad substancial de curas?

En principio hay tres posibles respuestas a esto, suponiendo que el mecanismo del ciclo NO/ONOO sea central en la etiología de estas enfermedades:

1. Lo primero es que hay aspectos del ciclo que todavía no comprendemos y que por esto no podemos tratarlos de manera efectiva. Es ciertamente posible ya que el ciclo se ha vuelto mucho más complejo desde que lo propuse por primera vez [4]. Se han añadido aspectos adicionales del ciclo como función de importantes observaciones sobre estas enfermedades multisistémicas. También han sido añadido algunos porque he investigado la química básica, bioquímica y fisiología de varios potenciales elementos del ciclo. O sea que se han añadido nuevos mecanismos, las flechas en las Figs 1 y 2, porque ha sido posible documentarlas. Es obvio que, si nos falta algo esencial para comprender el ciclo, que no sabemos cómo manejarlo.
2. La segunda posibilidad es que muchos de los sufridores tienen que arreglárselas con los factores estresantes que están sobrerregulando el ciclo y no están evitando de manera adecuada estos factores estresantes. Los tres más importantes de evitar para el grupo con SFC son las infecciones crónicas, los alérgenos incluyendo los alimentarios y el ejercicio que lleva al malestar post-esfuerzo.
3. La tercera posibilidad es que hay un (o quizás más) aspecto del ciclo que no estamos regulando a la baja de manera efectiva, que puede ser tan importante para el ciclo que evita que obtengamos tales curas. Durante el resto de esta sección me concentraré en esta tercera posibilidad.

Arriba he argumentado que la parte más central del ciclo son las interacciones recíprocas entre el peroxinitrito y la BH4. Recuerden que el peroxinitrito oxida la BH4, llevando a la merma de BH4 y el parcial desacoplamiento de las sintasas del óxido nítrico, lo cual



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

causa que generen tanto superóxido, como óxido nítrico, lo que causa la reacción que cada uno de ellos forme más peroxinitrito (ver Fig.2). Este pareado central, actuando como círculo vicioso dentro del ciclo mayor del NO/ONOO bien puede ser el corazón del ciclo y por esto la parte más importante del ciclo que hay que regular a la baja. Disponemos de agentes en el protocolo del Allergy Research Group predichos de regular a la baja ambos extremos de este pareado, pero no está claro que son efectivos *in vivo* con las dosis que utilizo normalmente.

Mi agente candidato para regular a la baja de este central pareado son altas dosis intravenosas (IV) de ascorbato (vitamina C). Este abordaje de terapia con megadosis es atractivo por 4 diferentes razones:

1. Se ha reportado que es efectivo en pruebas clínicas, para SFC [103-106] y para SQM [107]. También soy consciente que hay médicos que lo han empleado en el tratamiento de ambas enfermedades, y reportaron una efectividad aparente muy substancial. Mi sugerencia es de utilizarlo con un protocolo de amplio rango diseñado para regular a la baja varios aspectos del ciclo NO/ONOO, en vez de utilizarlo solo, pero la aparente efectividad de ello como agente solo es ciertamente animador.
2. El ascorbato destruye el peroxinitrito pero sus productos de deshecho no son muy efectivos al nivel usual en sangre obtenido con el uso de suplementos orales [108-112]. Ya que el ascorbato IV puede generar un nivel en sangre de unas 30 veces o más en comparación con los que se obtienen típicamente con los suplementos orales [113,114], se espera que es mucho más efectivo a este nivel tan alto.
3. Cuando la BH4 es oxidada por el peroxinitrito primero es convertido en producto de oxidación de electrones, BH3 [111,112] que en sí es inestable. Pero la BH3 puede ser reducida de vuelta en BH4 por el ascorbato [111,112] y con el alto nivel generado por una alta dosis de ascorbato IV, se puede esperar que es bastante eficazmente reducida antes de ser convertido en otros productos, de nivel de oxidación mayor.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

O sea que se puede esperar que altas dosis de ascorbato IV pueden permitir la recuperación de gran parte de la BH4 que fue oxidada por el peroxinitrito.

4. Una dosis alta de ascorbato producida por semejante infusión IV lleva a la generación de substanciales cantidades de peróxido de hidrógeno en el cuerpo [115,116] y ha sido demostrado que el peróxido de hidrógeno induce la enzima GTP ciclohidrolasa I [117-119]. La GTP ciclohidrolasa I es la primera enzima y la que limita el ratio en la vía *de novo* de la síntesis de la BH4. Por esto, se espera que una alta dosis de ascorbato IV incrementa la disponibilidad de la BH4 mediante la estimulación de su síntesis mediante la vía *de novo*.

Como podíamos esperar de una combinación de estos tres mecanismos, hay evidencia que una alta dosis de ascorbato incrementa la disponibilidad de la BH4 [120,121].

En resumen, hay tres mecanismos mediante los que se predice una alta dosis de ascorbato IV regula a la baja el pareado que parece ser lo más central en el ciclo NO/ONOO. Se cree que este mismo tratamiento es efectivo en estudios clínicos para el tratamiento del SFC y de la SQM.

Es, a consecuencia, mi mejor candidato para ser añadido a los protocolos que contienen un amplio rango de agentes que regulan a la baja varios aspectos del ciclo NO/ONOO, con la esperanza de conseguir cantidades substanciales de curaciones de enfermedades del ciclo NO/ONOO.

Resumen: el SFC como enfermedad del ciclo NO/ONOO

Hay varios tipos de evidencia que proporcionan apoyo del mecanismo del ciclo NO/ONOO para el SFC:

1. Está apoyado por un patrón de evidencia donde se informa que nueve diversos factores estresantes de corto plazo inician casos



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

- de SFC pueden actuar para incrementar el nivel del ácido nítrico.
2. Está apoyado por grandes cantidades de datos la existencia del impacto biológico de específicos mecanismos del ciclo en animales y en humanos.
 3. Está apoyado por plausibles mecanismos por los que elementos del ciclo pueden generar síntomas y signos que a menudo se encuentran en casos del SFC.
 4. La naturaleza básica local está apoyada por la asombrosa variación de los síntomas que se ven entre los diferentes pacientes con SFC, las variaciones de la distribución del tejido cerebral en estudios con escáneres cerebrales y las variaciones de la expresión génica informada en diferentes pacientes con SFC.
 5. Está apoyado por los datos de modelos animales.
 6. Está apoyado por el hecho que otras enfermedades relacionadas, incluyendo FM y SQM también pueden ser explicadas mediante el mecanismo del ciclo NO/ONOO.
 7. Esta apoyado por estudios de genes que ayudan a determinar la susceptibilidad para el SFC.
 8. Está apoyado por estudios clínicos y de observación clínica de los cuales se informa que son útiles para el SFC y/o FM enfermedades.

Los 2 últimos tipos de evidencia (7 y 8), proporcionan evidencia del papel de varios diferentes aspectos del mecanismo del ciclo NO/ONOO. Notablemente, el estrés oxidativo, la disfunción del metabolismo mitocondrial/energético, elevado nivel del óxido nítrico, bioquímica inflamatoria, excitotoxicidad incluyendo un exceso de actividad NMDA y la merma de BH4. Es difícil averiguar cómo podría estar implicado en el SFC este grupo de mecanismos, al no ser que el ciclo NO/ONOO o algo muy similar a ello sea la causa central del SFC.

Yo opino que el mecanismo del ciclo NO/ONOO ya ha llevado a abordajes que pueden producir mejoras substanciales en una gran mayoría de casos de SFC y and otras enfermedades multisistémicas relacionadas y esta modificación de estos abordajes, probablemente llevarán a curas para muchos sufridores. Pero claro, siempre he sido un optimista cuando se trata de estas enfermedades.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Referencias

1. Pall M. L. (2007) Explaining “Unexplained Illnesses”: Disease Paradigm for Chronic Fatigue Syndrome, Multiple Chemical Sensitivity, Fibromyalgia, Post-Traumatic Stress Disorder, Gulf War Syndrome and Others. Harrington Park (Haworth) Press, Binghamton, NY.
2. Pall M. L. (2002) NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents at the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity. *FASEB J* 16,1407-1417.
3. Hill H.-U., Huber W., Müller K. (2008) Multiple Chemikalien Sensibilität. Shaker-Verlag, Aachen.
4. Pall M. L. (2000) Elevated, sustained peroxynitrite levels as the cause of chronic fatigue syndrome. *Med Hypotheses* 54,115-125.
5. Pall M. L. (2001) Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple chemical sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Med Hypotheses* 57,139-145.
6. Pall M. L. (2006) The NO/ONOO- cycle as the cause of fibromyalgia and related illnesses: Etiology, explanation and effective therapy. In: *New Research in Fibromyalgia*, John A. Pederson, Ed., pp 39-59, Nova Science Publishers, Inc., Hauppauge, NY.
7. Pall M.L. (2007) Nitric oxide synthase partial uncoupling as a key switching mechanism for the NO/ONOO-cycle. *Med Hypotheses* 69,821-825.
8. Pall M. L., Satterlee J. D. (2001) Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome, and posttraumatic stress disorder. *Ann N Y Acad Sci* 933,323-329.
9. Pall M. L., Anderson J. H. (2004) The vanilloid receptor as a putative target of diverse chemicals in multiple chemical sensitivity. *Arch Environ Health* 59,363-372.
10. Pall M. L. (2009) Multiple chemical sensitivity: toxicological questions and mechanisms. *General and Applied Toxicology*, 3rd Edition, Bryan Ballantyne, Timothy C. Marrs, Tore Syversen, Eds., Wiley & Sons, New York, in press.
11. Pall M. L. (2001) Cobalamin used in chronic fatigue syndrome therapy is a nitric oxide scavenger. *J Chronic Fatigue Syndr* 8,39-45.
12. Pall M. L. (2003) Elevated nitric oxide/peroxynitrite theory of multiple chemical sensitivity: central role of N-methyl-D-aspartate receptors in the sensitivity mechanism. *Environ Health Perspect* 111,1461-1464.
13. Pall M. L. (2008) Post-radiation syndrome as a NO/ONOO(-) cycle, chronic fatigue syndrome-like disease. *Med Hypotheses* 71,537-541.
14. Smirnova I. V., Pall M. L. (2003) Elevated levels of protein carbonyls in sera of chronic fatigue syndrome patients. *Mol Cell Biochem* 248,93-95.
15. Carson P. J., Konweko P., Wold P., et al. (2006) Long-term clinical and neuropsychological outcomes of West Nile virus infection. *Clin Infect Dis* 43,723-730.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

16. Kennedy G., Spence V. A., McLaren M., Hill A., Underwood C., Belch J. J. (2005) Oxidative stress levels are raised in chronic fatigue syndrome and are associated with clinical symptoms.

Free Radic Biol Med 39,584-589.

17. Richards R. S., Wang L., Jelinek H. (2007) Erythrocyte oxidative damage in chronic fatigue syndrome. *Arch Med Res* 38,94-98.

18. Miwa K., Fujita M. (2008) Increased oxidative stress suggested by low serum vitamin E concentrations in patients with chronic fatigue syndrome. *Int J Cardiol* [Epub ahead of print].

19. McCully K. K., Natelson B. H., Iotti S., Sisto S., Leigh J. S. Jr. (1996) Reduced oxidative muscle metabolism in chronic fatigue syndrome. *Muscle Nerve* 19,621-625.

20. McCully K. K., Natelson B. H. (1999) Impaired oxygen delivery to muscle in chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 97,603-608.

21. Farquhar WB, Hunt BE, Taylor JA, Darling SE, Freeman R. (2002) Blood volume and its relation to peak O₂ consumption and physical activity in patients with chronic fatigue. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 282,H66-H71.

22. Mathew S. J., Mao X., Keegan K. A., Levine S. M., Smith E. L., Heier L. A., Otcheretko V., Coplan J. D., Shungu D. C. (2008) Ventricular cerebrospinal fluid lactate is increased in chronic fatigue syndrome compared with generalized anxiety disorder: an in vivo 3.0 T (1)H MRS imaging study. *NMR Biomed.* 2008 Oct 21. [Epub ahead of print].

23. Hokama Y., Uto G. A., Palafox N. A., Enlander D., Jordan E., Cocchetto A. (2003) Chronic phase lipids in sera of chronic fatigue syndrome (CFS), chronic ciguatera fish poisoning (CCFP), hepatitis B, and cancer with antigenic epitope resembling ciguatoxin, as assessed with MAb-CTX. *J Clin Lab Anal* 17,132-139.

24. Hokama Y., Empey-Campora C., Hara C., Higa N., Siu N., Lau R., Kuribayashi T., Yabusaki K. (2008) Acute phase phospholipids related to the cardiolipin of mitochondria in the sera of patients with chronic fatigue syndrome (CFS), chronic Ciguatera fish poisoning (CCFP), and other diseases attributed to chemicals, Gulf War, and marine toxins. *J Clin Lab Anal* 22,99-105.

25. Pall M. L. (2002) Levels of nitric oxide synthase product citrulline are elevated in sera of chronic fatigue syndrome patients. *J Chronic Fatigue Syndr* 10(3/4),37-41.

26. Kurup R. K., Kurup P. A. (2003) Hypothalamic digoxin, cerebral chemical dominance and myalgic encephalomyelitis. *Int J Neurosci* 113,683-701.

27. Ellis F. R., Nasser S. (1973) A pilot study of vitamin B12 in the treatment of tiredness. *Br J Nutr* 30,277-283.

28. Spence V. A., Kennedy G., Belch J. J., Hill A., Khan F. (2007) Low grade inflammation and arterial wave reflection in patients with chronic fatigue syndrome. *Clin Sci (Lond)* 114,561-566.

29. Carpman V. (1995) CFIDS treatment: the Cheney clinics strategic approach. *CFIDS Chronicle* Spring 1995,38-45.

30. Hoh D. (1998) Treatment at the Cheney clinic. *CFIDS Chronicle* 1998 11,13-14.

31. Goldstein J. A. (2004) Tuning the Brain: Principles and Practice of Neurosomatic Medicine. Haworth Medical Press, Binghamton, NY.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

32. Maes M., Mihaylova I., Kubera M., Bosmans E. (2007) Not in the mind but in the cell: increased production of cyclo-oxygenase-2 and inducible NO synthase in chronic fatigue syndrome. *Neuro Endocrinol Lett* 28,463-469.
33. Maes M., Mihaylova I., Bosmans E. (2007) Not in the mind of neurasthenic lazybones but in the cell nucleus: patients with chronic fatigue syndrome have increased production of nuclear factor kappa beta. *Neuro Endocrinol Lett* 28,456-462.
34. Chao C. C., DeLaHunt M., Hu S., Close K., Peterson P. K. (1992) Immunologically mediated fatigue: a murine model. *Immunopathol Clin Immunol* 64,161-165.
35. Sheng W. S., Hu S., Lamkin A., Peterson P. K., Chao C. C. (1996) Susceptibility to immunologically mediated fatigue in C57BL/6 versus Balb/c mice. *Clin Immunol Immunopathol* 81,161-167.
36. Sheng W. S., Lin J. C., Apple F., Hu S., Peterson P. K., Chao C. C. (1999) Brain energy stores in C57BL/6 mice after *C. parvum* injection. *Neuroreport* 10,177-181.
37. Smith S. R., Manfra D., Davies L., Terminelli C., Denhardt G., Donkin J. (1997) Elevated levels of NO in both unchallenged and LPS-challenged *C. parvum*-primed mice are attributable to the activity of a cytokine-inducible isoform of iNOS. *J Leukoc Biol* 61,24-32.
38. Rees D. D., Cunha F. Q., Assreuy J., Herman A. G., Moncada S. (1995) Sequential induction of nitric oxide synthase by *Corynebacterium parvum* in different organs of the mouse. *Br J Pharmacol* 114,689-693.
39. Katafuchi T., Kondo T., Take S., Yoshimura M. (2006) Brain cytokines and the 5-HT system during poly I:C-induced fatigue. *Ann N Y Acad Sci* 1088:230-237.
40. Dantzer R., Kelley K. W. (2007) Twenty years of research on cytokine-induced sickness behavior. *Brain Behav Immun* 21,153-160.
41. Singh A., Naidu P. S., Gupta S., Kulkarni S. K. (2002) Effect of natural and synthetic antioxidants in a mouse model of chronic fatigue syndrome. *J Med Food* 2002 5,211-220.
42. Singh A., Garg V., Gupta S., Kulkarni S. K. (2002) Role of antioxidants in chronic fatigue syndrome in mice. *Indian J Exp Biol*. 40,1240-1244.
43. Singal A., Kaur S., Tirkey N., Chopra K. (2005) Green tea extract and catechin ameliorate chronic fatigue-induced oxidative stress in mice. *J Med Food* 8,47-52.
44. Torpy D. J., Bachmann A. W., Grice J. E., Fitzgerald S. P., Phillips P. J., Whitworth J. A., Jackson R. V. (2001) Familial corticosteroid-binding globulin deficiency due to a novel null mutation: association with fatigue and relative hypotension. *J Clin Endocrinol Metab* 86,3692-3700.
45. Torpy D. J., Bachmann A. W., Gartside M., Grice J. E., et al. (2004) Association between chronic fatigue syndrome and the corticosteroid-binding globulin gene ALA SER224 polymorphism. *Endocr Res* 30,417-429.
46. Torpy D. J., Ho J. T. (2007) Corticosteroid-binding globulin gene polymorphisms: clinical implications and links to idiopathic chronic fatigue disorders. *Clin Endocrinol (Oxf)* 67,161-167.
47. Smith A. K., White P. D., Aslaksen E., Vollmer-Conna U., Rajeevan M. S. (2006) Polymorphisms in genes regulating the HPA axis associated with empirically delineated classes of unexplained chronic fatigue. *Pharmacogenomics* 7,387-394.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

48. Rajeevan M. S., Smith A. K., Dimulescu I., Unger E. R., Vernon S. D., Heim C., Reeves W. C. (2007) Glucocorticoid receptor polymorphisms and haplotypes associated with chronic fatigue syndrome. *Genes Brain Behav* 6,167-176.
49. Narita M, Nishigami N., Narita N., et al. (2003) Association between serotonin transporter gene polymorphism and chronic fatigue syndrome. *Biochem Biophys Res Commun* 311,264-266.
50. Smith A. K., Dimulescu I., Falkenberg V. R., et al. (2008) Genetic evaluation of the serotonergic system in chronic fatigue syndrome. *Psychoneuroendocrinology* 33,188-197.
51. Vladutiu G. D., Natelson B. H. (2004) Association of medically unexplained fatigue with ACE insertion/deletion polymorphism in Gulf War veterans. *Muscle Nerve* 30,38-43.
52. Kase H., Hashikabe Y., Uchida K., Nakashini N., Hattori Y. (2005) Supplementation with tetrahydrobiopterin prevents the cardiovascular effects of angiotensin II-induced oxidative and nitrosative stress. *J Hypertens* 23,1375-1382.
53. Oak J. H., Cai H. (2007) Attenuation of angiotensin II signalling recouples eNOS and inhibits nonendothelial NOX activity in diabetic mice. *Diabetes* 56,118-126.
54. Yamamoto E., Kataoka K., Shintaku H., et al. (2007) Novel mechanism and role of angiotensin II induced vascular endothelial injury in hypertensive diastolic heart failure. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 27,2569-2575.
55. Carlo-Stella N., Badulli C., De Silvestri A., et al. (2006) A first cytokine polymorphism in CFS: Positive association of TNF-857 and IFN γ 874 rare alleles. *Clin Exp Rheumatol* 24,179-182.
56. Metzger K., Frémont M., Roelant C., De Meirleir K. (2008) Lower frequency of IL-17F sequence variant (His161Arg) in chronic fatigue syndrome patients. *Biochem Biophys Res Commun* 376,231-233.
57. Boles R. G., Burnett B. B., Gleditsch K., et al. (2005) A high predisposition to depression and anxiety in mothers and other matrilineal relatives of children with presumed maternally inherited mitochondrial disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 137B,20-24.
58. Higashimoto T., Baldwin E. E., Gold J. I., Boles R. G. (2008) Reflex sympathetic dystrophy: complex regional pain syndrome type I in children with mitochondrial disease and maternal inheritance. *Arch Dis Child* 93,390-397.
59. Rowe P. C., Barron D. F., Calkins H., Maumenee I. H., Tong P. Y., Geraghty M. T. (1999) Orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome associated with Ehlers-Danlos syndrome. *J Pediatr* 135,494-499.
60. Germain D. P. (2006) The vascular Ehlers-Danlos syndrome. *Curr Treat Options Cardiovasc Med* 8,121-127.
61. Pepin M., Schwarze U., Superti-Furga A., Byers P. H. (2000) Clinical and genetic features of Ehlers-Danlos syndrome type IV, the vascular type. *N Engl J Med* 342,673-680.
62. Jason L. A., Torres-Harding S. R., Jurgens A., Helgerson J. (2004) Comparing the Fukuda et al. Criteria and the Canadian Case Definition for Chronic Fatigue Syndrome. *J Chronic Fatigue Syndr* 12(1),37-52.
63. Carruthers B. M., Jain K. L., De Meirleir D. L., et al. (2003) Myalgic Encephalomyelitis/ Chronic Fatigue Syndrome: Clinical Working Case Definition, Diagnostic and Treatment Protocols. *J Chronic Fatigue Syndr* 11(1),7-115.
64. Jason L. A., Corradi K., Gress S., Williams S., Torres-Harding S. (2006) Causes of death among patients with chronic fatigue syndrome. *Health Care Women Int* 27,615-626.
65. Mastorakos G., Pavlatou M. (2005) Exercise as a stress model and the interplay between the hypothalamus-pituitary-adrenal and the hypothalamus-pituitary-thyroid axes. *Horm Metab Res* 37,577-584.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

66. McMurray R. G., Hackney A. C. (2005) Interactions of metabolic hormones, adipose tissue and exercise. *Sports Med* 35,393-412.

67. Ottenweller J. E., Sisto S. A., McCarty R. C., Natelson B. H. (2001) Hormonal responses to exercise in chronic fatigue syndrome. *Neuropsychobiology* 43,34-41.

68. Demitrack M. A., Crofford L. J. (1998) Evidence for and pathophysiologic implications of hypothalamic-pituitary-adrenal axis dysregulation in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome.

Ann N Y Acad Sci 840:684-697.

69. Crofford L. J., Young E. A., Engleberg N. C., et al. (2004) Basal circadian and pulsatile ACTH and cortisol secretion in patients with fibromyalgia and/or chronic fatigue syndrome. *Brain Behav Immun* 18,314-325.

70. Adler G. K., Mansfredsdottir V. F., Rackow R. M. (2002) Hypothalamic-pituitary-adrenal axis function in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *The Endocrinologist* 12,513-522.

71. Ramsay M. A. (1988) Myalgic Encephalomyelitis and Postviral Fatigue State: The Saga of Royal Free Disease, 2nd Edition. London, Gower.

72. Harvey S. B., Wadsworth M., Wessely S., Hotopf M. (2008) Etiology of chronic fatigue syndrome: testing popular hypotheses using a national birth cohort study. *Psychosom Med* 70,488-495.

73. Baschetti R. (2005) Chronic fatigue syndrome, exercise, cortisol and lymphadenopathy. *J Intern Med* 258,291-292.

74. Jammes Y., Steinberg J. G., Mambrini O., Brégeon F., Delliaux S. (2005) Chronic fatigue syndrome: assessment of increased oxidative stress and altered muscle excitability in response to incremental exercise. *J Intern Med* 257,299-310.

75. LaManca J. J., Peckerman A., Sisto S. A., DeLuca J., Cook S., Natelson B. H. (2001) Cardiovascular responses of women with chronic fatigue syndrome to stressful cognitive testing before and after strenuous exercise. *Psychosom Med* 63,756-764.

76. Fukuda K., Straus S. E., Hickie I., Sharpe M. C., Dobbins J. G., Komaroff A. (1994). The chronic fatigue syndrome: a comprehensive approach to its definition and study. International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. *Ann Intern Med* 121,953-959.

77. Peckerman A., LaManca J. J., Dahl K. A., et al. (2003) Abnormal impedance cardiography predicts symptom severity in chronic fatigue syndrome. *Am J Med* 326,55-60.

78. Peckerman A., LaManca J. J., Qureshi B., et al. (2003) Baroreceptive reflex and integrative stress responses in chronic fatigue syndrome. *Psychosom Med* 65,889-895.

79. <http://phoenix-cfs.org/Cardio%20IVa%20Superoxide.htm>

80. Aoyama T., Matsui T., Novikov M., et al. (2005) Serum and glucocorticoid-responsive kinase-1 regulates cardiomyocyte survival and hypertrophic response. *Circulation* 111,16523-1659.

81. Narayanan N., Yang C., Xur A. (2004) Dexamethasone treatment improves sarcoplasmic reticulum function and contractile performance in aged myocardium. *Mol Cell Biochem* 266:31-36.

82. Chiu CZ, Nakatani S, Zhang G, et al. (2005) Prevention of left ventricular remodeling by long-term corticosteroid therapy in patients with cardiac sarcoidosis. *Am J Cardiol* 95:143-146.

83. Iga K., Hori K., Gen H. (1992) Deep negative T waves associated with reversible left ventricular dysfunction in acute adrenal crisis. *Heart Vessels* 7,107-111.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

84. Allolio B., Ehses W., Steffen H. M., Muller R. (1994) Reduced lymphocyte beta 2-adreoreceptor density and impaired diastolic left ventricular function in patients with glucocorticoid deficiency. *Clin Endocrinol* 40,769-775.
85. Boachour G., Tirot P., Varache N., et al. (1994) Hemodynamic changes in acute adrenal insufficiency. *Intensive Care Med* 20,138-141.
86. Emir M., Ozisik K., Cagli K., et al. (2005) Beneficial effect of methylprednisone on cardiac myocytes in a rat model of severe brain injury. *Tohoku J Exp Med* 207,119-124.
87. Natelson B. H., Cohen J. M., Brassloff I., Lee H. J. (1993) A controlled study of brain magnetic resonance imaging in patients with the chronic fatigue syndrome. *J Neurolo Sci* 15,213-217.
88. Lange G., DeLuca J., Maldjian J. A., Lee H., Tiersky L. A., Natelson B. H. (1999) Brain MRI abnormalities exist in a subset of patients with chronic fatigue syndrome. *J Neurol Sci* 171,3-7.
89. Whistler T., Unger E. R., Nisenbaum R., Vernon S. D. (2003) Integration of gene expression, clinical and epidemiological data to characterize chronic fatigue syndrome. *J Transl Med* 1(1),10.
90. Kaushik N., Fear D., Richards S. C., et al. (2005) Gene expression in peripheral blood mononuclear cells from patients with chronic fatigue syndrome. *J Clin Pathol* 58,826-832.
91. Saiki T., Kawai T., Morita K., Ohta M., Saito T., Rokutan K., Ban N. (2008) Identification of marker genes for differential diagnosis of chronic fatigue syndrome. *Mol Med* 14,599-607.
92. Whistler T., Taylor R., Craddock R. C., Broderick G., Klimas N., Unger E. R. (2006) Gene expression correlates of unexplained fatigue. *Pharmacogenomics* 7,395-405.
93. Aspler A. L., Bolshin C., Vernon S. D., Broderick G. (2008) Evidence of inflammatory immune signaling in chronic fatigue syndrome: A pilot study of gene expression in peripheral blood. *Behav Brain Funct* Sep 26,4:44.
94. Fuite J., Vernon S. D., Broderick G. (2008) Neuroendocrine and immune network re-modeling in chronic fatigue syndrome: An exploratory analysis. *Genomics* Sep 30. [Epub ahead of print].
95. Fang H., Xie Q., Boneva R., Fostel J., Perkins R., Tong W. (2006) Gene expression profile exploration of a large dataset on chronic fatigue syndrome. *Pharmacogenomics* 7,429-440.
96. Crofford L. J., Rowbotham M. C., Mease P. J., Russell I. J., Dworkin R. H., Corbin AE, et al. (2005) Pregabalin for the treatment of fibromyalgia syndrome: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Arthritis Rheum* 52,1264-1273.
97. Bierman R. (2008) Ecklonia Cava Extract: Superior Polyphenol and Super-Antioxidant for Our Time. *Townsend Lett Doctors Patients*, Jan 2008.
98. Gilula M. F. (2007) Cranial electrotherapy stimulation and fibromyalgia. *Expert Rev Med Devices* 4,489-495.
99. In Focus (2007) <http://www.nutricology.com/In-Focus-April-2007-Ecklonia-Cava-sp-52.html>
100. Teitelbaum J. E., Johnson C., St Cyr J. (2006) The use of D-ribose in chronic fatigue syndrome and fibromyalgia: a pilot study. *J Altern Complement Med* 12,857-862.
101. Malaguarnera M., Gargante M. P., Cristaldi E., et al. (2008) Acetyl L-carnitine (ALC) treatment in elderly patients with fatigue. *Arch Gerontol Geriatr* 46,181-190.
102. Gebhart B., Jorgenson J. A. (2004) Benefit of ribose in a patient with fibromyalgia. *Pharmacotherapy* 24,1646-1648.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

103. Kodama M., Kodama T. (2006) Four problems with the clinical control of interstitial pneumonia, or chronic fatigue syndrome, using the megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone-cortisol annex. *In Vivo* 20,285-291.

104. Kodama M., Kodama T. (2005) The clinical course of interstitial pneumonia alias chronic fatigue syndrome under the control of megadose vitamin C infusion system with dehydroepiandrosterone-cortisol annex. *Int J Mol Med* 15,109-116.

105. Kodama M., Kodama T., Murakami M. (1996) The value of the dehydroepiandrosterone-annexed vitamin C infusion treatment in the clinical control of chronic fatigue syndrome (CFS). II. Characterization of CFS patients with special reference to their response to a new vitamin C infusion treatment. *In Vivo* 10,585-

106. Kodama M., Kodama T., Murakami M. (1996) The value of the dehydroepiandrosterone-annexed vitamin C infusion treatment in the clinical control of chronic fatigue syndrome (CFS). I. A Pilot study of the new vitamin C infusion treatment with a volunteer CFS patient. *In Vivo* 10,575-584.

107. Heuser G., Vojdani A. (1997) Enhancement of natural killer cell activity and T and B cell function by buffered vitamin C in patients exposed to toxic chemicals: the role of protein kinase-C. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 19,291-312.

108. Ferroni F., Maccaglia A., Pietraforte D., Turco L., Minetti M. (2004) Phenolic antioxidants and the protection of low density lipoprotein from peroxynitrite-mediated oxidations at physiologic CO₂. *J Agric Food Chem* 52,2866-2874.

109. Sakihama Y., Tamaki R., Shimoji H., Ichiba T., Fukushi Y., Tahara S., Yamasaki H. (2003) Enzymatic nitration of phytophenolics: evidence for peroxynitrite-independent nitration of plant secondary metabolites. *FEBS Lett* 553,377-380.

110. Whiteman M., Ketsawatsakul U., Halliwell B. (2002) A reassessment of the peroxynitrite scavenging activity of uric acid. *Ann N Y Acad Sci* 962,242-259.

111. Patel K. B., Stratford M. R., Wardman P., Everett S. A. (2002) Oxidation of tetrahydrobiopterin by biological radicals and scavenging of the trihydrobiopterin radical by ascorbate. *Free Radic Biol Med* 32,203-211.

112. Kuzkaya N., Weissmann N., Harrison D. G., Dikalov S. (2003) Interactions of peroxynitrite, tetrahydrobiopterin, ascorbic acid, and thiols: implications for uncoupling endothelial nitric-oxide synthase. *J Biol Chem* 278,22546-22554.

113. Padayatty S. J., Sun H., Wang Y., Riordan H. D., Hewitt S. M., Katz A., Wesley R. A., Levine M. (2004) Vitamin C pharmacokinetics: implications for oral and intravenous use. *Ann Intern Med* 140,533-537.

114. Duconge J., Miranda-Massari J.R., Gonzalez M. J., Jackson J. A., Warnock W., Riordan N. H. (2008) Pharmacokinetics of vitamin C: insights into the oral and intravenous administration of ascorbate. *P R Health Sci J* 27,7-19.

115. Chen Q., Espey M. G., Krishna M. C., Mitchell J. B., Corpe C. P., Buettner G. R., Shacter E., Levine M. (2005) Pharmacologic ascorbic acid concentrations selectively kill cancer cells: action as a pro-drug to deliver hydrogen peroxide to tissues. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102,13604-13609.

116. Clément M. V., Ramalingam J., Long L. H., Halliwell B. (2001) The in vitro cytotoxicity of ascorbate depends on the culture medium used to perform the assay and involves hydrogen peroxide.

Antioxid Redox Signal 3,157-163.

117. Shimizu S., Shiota K., Yamamoto S., Miyasaka Y., Ishii M., et al. (2003) Hydrogen peroxide stimulates tetrahydrobiopterin synthesis through the induction of GTP-cyclohydrolase I and increases nitric oxide synthase activity in vascular endothelial cells. *Free Radic Biol Med* 34,1343-1352.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

118. Ishii M., Shimizu S., Wajima T., Hagiwara T., Negoro T., Miyazaki A., Tobe T., Kiuchi Y. (2005) Reduction of GTP cyclohydrolase I feedback regulating protein expression by hydrogen peroxide in vascular endothelial cells. *J Pharmacol Sci* 97,299-302.

119. Kalivendi S., Hatakeyama K., Whitsett J., Konorev E., Kalyanaraman B., Vásquez-Vivar J. (2005) Changes in tetrahydrobiopterin levels in endothelial cells and adult cardiomyocytes induced by LPS and hydrogen peroxide--a role for GFRP? *Free Radic Biol Med* 38,481-491.

120. Baker T. A., Milstien S., Katusic Z. S. (2001) Effect of vitamin C on the availability of tetrahydrobiopterin in human endothelial cells.

J Cardiovasc Pharmacol 37,333-338.

121. d'Uscio L. V., Milstien S., Richardson D., Smith L., Katusic Z. S. (2003) Long-term vitamin C treatment increases vascular tetrahydrobiopterin levels and nitric oxide synthase activity. *Circ Res* 92,88-95.

PLATAFORMA NACIONAL PARA FM, SFC, SQM



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Tabla 1: Resumen los factores estresantes implicados en la iniciación de estas enfermedades.

Enfermedad	Factores estresantes implicados en la iniciación de la enfermedad
Síndrome de Fatiga Crónica	Infección viral, bacteriana, exposición a pesticidas organofosforados , monóxido de carbono, envenenamiento por ciguatoxinas, trauma físico, severo estrés psicológico, infección por toxoplasmosis (protozoan), exposición por radiación ionizadora
Sensibilidad Química Múltiple	Exposición a disolventes orgánicos volátiles, o a pesticidas con organofosforados/ carbamatos , o a pesticidas con organoclorinas, o a piretroides; sulfido de hidrógeno; monóxido de carbono; mercurio
Fibromialgia	Trauma físico (particularmente en cabeza y cuello), infección viral , o bacteriana, severo estrés psicológico, enfermedad autoinmune preexistente
Desorden Post-traumático	Severo estrés psicológico , trauma físico (cabeza)

Los factores estresantes indicados en negrita son los más comúnmente implicados para esta enfermedad específica. Hay que denotar que la mayoría de tales factores estresantes están implicados en la iniciación de más de una enfermedad. Modificado de la web del autor, con web permiso.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.
Reivindicación de derechos
www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Tabla 2 *Explicaciones para síntomas y signos*

Síntoma /Signo	Explicación basada en teoría de elevado óxido nítrico/peroxinitrito
Disfunción del metabolismo de energía /mitocondria	Inactivación de varias proteínas en el mitocondrio por peroxinitrito; inhibición de algunas enzimas mitocondriales por óxido nítrico y superóxido; merma de NAD/NADH; oxidación de cardiolipina
Estrés oxidativo	Peroxinitrito, superóxido y otros oxidantes
Cambios en escáner PET	Disfunción del metabolismo de energía que lleva a cambios en el transporte del sonda; cambios en la perfusión por el óxido nítrico, peroxinitrito y isoprostanos; incremento de actividad neuronal en respuesta a corto plazo a exposición química
Cambios en escáner SPECT	Merma del reducido glutatión por estrés oxidativo; cambios en perfusión como en escáner PET
Bajo funcionamiento de células NK	Superóxido y otros oxidantes que actúan bajando el funcionamiento de las células NK
Otra disfunción inmune	Sensibilidad al estrés oxidativo; elevación crónica de citoquinas inflamatorias
Elevadas citoquinas	Estimulación NF- κ B de actividad de genes de citoquinas inflamatorias
Ansiedad	Excesiva actividad NMDA en la amígdala
Depresión	Elevado óxido nítrico que lleva a depresión; aumento de citoquinas y NMDA que actúan en parte o en totalidad mediante el óxido nítrico.
Ira	Excesiva actividad NMDA en la zona gris periacueductal del cerebro medio
Disfunción cognitiva/aprendizaje y de memoria	Bajada del metabolismo de energía en el cerebro que es muy susceptible a tales cambios; exceso de actividad NMDA y del nivel de óxido nítrico y sus efectos de aprendizaje y memoria
Dolor multi-orgánico	Todos los componentes del ciclo tienen un papel que actúan en parte mediante elevación del óxido nítrico y GMP cíclico
Fatiga	Disfunción del metabolismo de energía



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Alteraciones sueño	Sueño impactado por citoquinas inflamatorias, actividad NF- κ B y óxido nítrico
Intolerancia ortostática	Dos mecanismos: vasodilatación mediada por óxido nítrico que lleva a almacenamiento de sangre en parte baja del cuerpo; disfunción del sistema nervioso simpático mediada por el óxido nítrico
Síndrome de colon irritable	Sensibilidad y otros cambios producidos por exceso de actividad vaniloideas y NMDA, incremento de óxido nítrico
Permeabilización intestinal que lleva a alergias alimentarias	Permeabilización producida por exceso de óxido nítrico, citoquinas inflamatorias, actividad NF- κ B y peroxinitrito; el peroxinitrito actúa en parte por la estimulación de la actividad de polimerasa poli(ADP)-ribosa

Tomado de la web del autor con permiso.

Hay que denotar que, mientras todos estos son mecanismos plausible y, en la mayoría de casos mecanismos bien documentados en ciertas circunstancias patofisiológicas, en la mayoría de los casos no está establecido su papel en la generación de estos síntomas en estas enfermedades multisistémicas.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Tabla 3: agentes, mecanismos y comentarios

Agente o clase	Mecanismo	Comentarios
Vitamina C (ácido ascórbico)	Antioxidante que rompe la cadena; baja la actividad NF-kappa B; reportado que destruye el peroxinitrito y también ayuda a restaurar el nivel de tetrahidro-biopterina (BH4) vía la reducción de un derivado oxidado de BH4	Puede requerir altas dosis para ser efectivo con los últimos 2 mecanismos; esto puede ser la base de la llamada "terapia de megadosis" de la vitamina C; pruebas clínicas sobre SFC y SQM emplearon altas dosis de ascorbato IV.
Magnesio	Baja la actividad de NMDA y puede ser útil para mejorar el metabolismo de energía y el uso del ATP	Magnesium is the agent that is most widely studied and found to be useful in the treatment of the multisystem illnesses
Aceite de pescado (ácidos grasos omega-3 de cadena larga)	Baja la inducción de iNOS; baja la producción de eicosonoides inflamatorios; importante para funcionamiento del cerebro	Altamente susceptible a la peroxidación de lípidos y puede, por esto, ser mermado; 4 estudios reportaron mejorías en pruebas clínicas, 3 con SFC y 1 con FM
Flavonoides	Antioxidantes que rompen cadenas; algunos destruyen peroxinitrito, algunos el superóxido; de algunos se reporta que inducen SOD; los 3 tipos se encuentran en FlaviNox; algunas flavonoides también pueden ayudar a restaurar el nivel de BH4; baja actividad NF-kappa B	Extracto de Ginkgo testado en SFC; flavonoides antocianidina en FM; otros flavonoides testados en modelo animal con SFC
Antagonistas de NMDA	Bajan la actividad NMDA	Se reportó que 4 diferentes antagonistas son efectivos para tratar FM; informes anecdóticos de efectividad en SQM
Agentes que indirectamente bajan la excitotoxicidad incluyendo la actividad NMDA		Solo si hicieron pruebas clínicas con pregabalina para FM, pero otros miembros de esta clase se utilizan a menudo de manera clínica.
Acetil L-carnitina/ Carnitina	Ayuda a transportar los ácidos grasos a dentro de los mitocondrias; aquí puede ser importante, no solo directamente para el metabolismo de energía, pero también para restaurar los residuos de los ácidos grasos oxidados que pueden ser producidos en la cardiolipina de la membrana interna	Puede también ayudar a rebajar el estrés reductivo; 2 pruebas en SFC.
Extracto de ecklonia cava	Antioxidante que rompe la cadena polifenólica; se informó que ayuda a destruir peroxinitrito y superóxido; basado en sus propiedades informadas también puede ayudar a restaurar nivel de BH4	Parece quedar en el cuerpo durante mucho más tiempo que los flavonoides, propiedad útil: se reporta que es útil e un estudio clínico sobre FM-



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Estrés reductivo Agentes que alivian	Incluyen S-adenosil metionina (SAM o SAME), trimetilglicina (betaina), carnitina y colina	Se ha informado que SAM es efectivo en múltiples pruebas clínicas con pacientes con FM y SFC; la betaina se utiliza ampliamente de manera clínica
Forma hidroxocobalamina de vitamina B-12	Potente destructor del óxido nítrico, baja el nivel del óxido nítrico	Limitado transporte intestinal; a menudo se pone con inyección IM o con spray nasal o inhalador; prueba clínica con enfermedades estilo SFC; ampliamente utilizado para tratar SFC, FM y SQM.
Ácido fólico	Dosis relativamente altas bajarán el desacoplamiento parcial de las sintasas del óxido nítrico al ayudar la restauración de la tetrahidrobiopterina (BH4)	Reacciona con oxidantes y por esto puede ser mermado por el ciclo NO/ONOO.
Suplementos de algas	Actúan probablemente como antioxidantes	
Oxígeno hiperbárico	Puede actuar para ayudar a restaurar la actividad de oxidasa citocromo al competir con el óxido nítrico	Mi impresión es que hay que utilizar este abordaje con mucho cuidado – dosis demasiado alta o prolongada puede causar daño.
Trimetil glicina (betaina), S-adenosil metionina (SAM), colina, carnitina	Rebaja el estrés reductivo; ayuda también con la generación de S-adenosil metionina (SAM)	Aunque baja el estrés reductivo puede ser la mayor preocupación, la generación de SAM también puede ser preocupación; la sintasa de la enzima metionina está inhibida por el óxido nítrico y inactivada bajo condiciones de estrés oxidativo, llevando por esto a disminución de SAM y de metilación.
Coenzima Q10 (ubiquinona)	Importante para el funcionamiento mitocondrial; importante antioxidante, especialmente en el mitocondrio; se reporta que destruye el peroxinitrito	La dosis óptima puede variar considerablemente entre diferentes personas; sugiero que se tome temprano
D-ribosa, RNA o inosina	Dos importantes funciones: proporciona adenosina para restaurar almacenamientos de nucleotido de adenine después de la disfunción del metabolismo de energía; cuando se cataboliza, las bases de purina generan ácido úrico, destructor de peroxinitrito	Cada uno de estos actúa de manera similar; aunque solo la D-ribosa ha sido testado en una prueba clínica y se informó que es efectiva; cada uno de estos agentes tiene distintos inconvenientes.

Modificado de la web del autor, utilizado con permiso. Referencias proporcionadas en Capítulo 15, ref.1, excepto como sigue [96-102]. En unos cuantos casos, solamente una de las clases de agentes ha sido testado con prueba clínica con SFC y/o FM.



Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Tabla 4. Agentes adicionales, no comentados de manera explícita en Tabla 3, incluidos en el protocolo de apoyo nutricional del Allergy Research Group.

Vitamina B6, incl. fosfato piridoxal	múltiples funciones, la más relevante puede ser que estimula la actividad del glutamato decarboxilasa, limita la excitotoxicidad
Niacina, incl. ácido nicotínico y nicotinamida	Ayuda a restaurar el almacenamiento de NAD/NADH después de que la poly-ADP ribosilación lleva a merma del almacenamiento; importante para el metabolismo de energía
Tiamina	Está mermada por oxidantes; esencial para dos pasos para librarnos del fosfato de pentosa y es necesario, por esto para ayudarnos a tener NADPH para la reductasa del glutatión
Riboflavina, incl. 5'-fosfato	La depleción puede limitar la actividad de la reductasa del glutatión.
Carotenoides incl.β-caroteno natural, licopeno, luteína	Ayuda a destruir el peroxinitrito, especialmente en las membranas biológicas
Vitamina E natural, incl.γ-tocoferol y los tocotrienoles	Se piensa que el γ-tocoferol tiene un papel especial en la destrucción del radical NO ₂ (del peroxinitrito); los tocotrienoles pueden tener un papel especial en la protección de la excitotoxicidad y/o la oxidación mitocondrial.
Taurina	Se piensa que baja la excitotoxicidad al estimular la actividad gabaérgica
Zinc, manganeso, cobre	Se utilizan dosis modesta; puede incrementar la actividad de la dismutase del superóxido.
ácido α-lipoico	Tiene múltiples papeles antioxidantes en la reducción del ácido dihidrolipoico; ayuda a restaurar los reducidos almacenamientos de glutatión.
N-acetil cisteína	Ayuda a restaurar los reducidos almacenamientos de glutatión; se utilizan dosis modestas para prevenir o bajar la posible excitotoxicidad.
Selenio como seleno-L-metionina	Importante antioxidante; una variedad de los compuestos orgánicos de selenio son destructores del peroxinitrito; el nivel de selenio es a menudo bajo en las enfermedades multisistémicas.

Modificado con permiso de la web del autor.



Figura 1. Diagrama del ciclo vicioso (NO/ONOO-).

Cada flecha representa uno o más mecanismos con el que la variable al pie de la flecha puede estimular el nivel de la variable a la punta de la flecha. Se puede ver que estas flechas forman una serie de aros que potencialmente pueden continuar estimulándose entre ellos. Un ejemplo de este sería que el óxido nítrico puede incrementar el peroxinitrito que a su vez puede estimular el estrés oxidativo lo que puede estimular al NF-κB lo que puede aumentar la producción de iNOS, lo que puede, a su vez incrementar el óxido nítrico. Este aro solo constituye un ciclo vicioso potencial y hay unos cuantos otros aros, en el diagrama de la figura que, de manera colectiva pueden formar un ciclo vicioso mucho más grande. El desafío, según este punto de vista, en estas enfermedades es bajar este patrón entero de elevaciones para volver al rango normal. Notarás que el ciclo no solo incluye los compuestos óxido nítrico, superóxido y peroxinitrito, pero también una serie de otros elementos, incluyendo el factor de transcripción NF-κB, el estrés oxidativo, citoquinas inflamatorias (en el cuadro, arriba a la derecha), las tres diferentes formas de las enzimas que fabrican el óxido nítrico (el óxido nítrico sintasa iNOS, nNOS y eNOS), y dos receptores neurológicos – el receptor vaniloide (TRPV1) y el receptor NMDA.

La figura y leyenda se han tomado de la web del autor con su permiso.

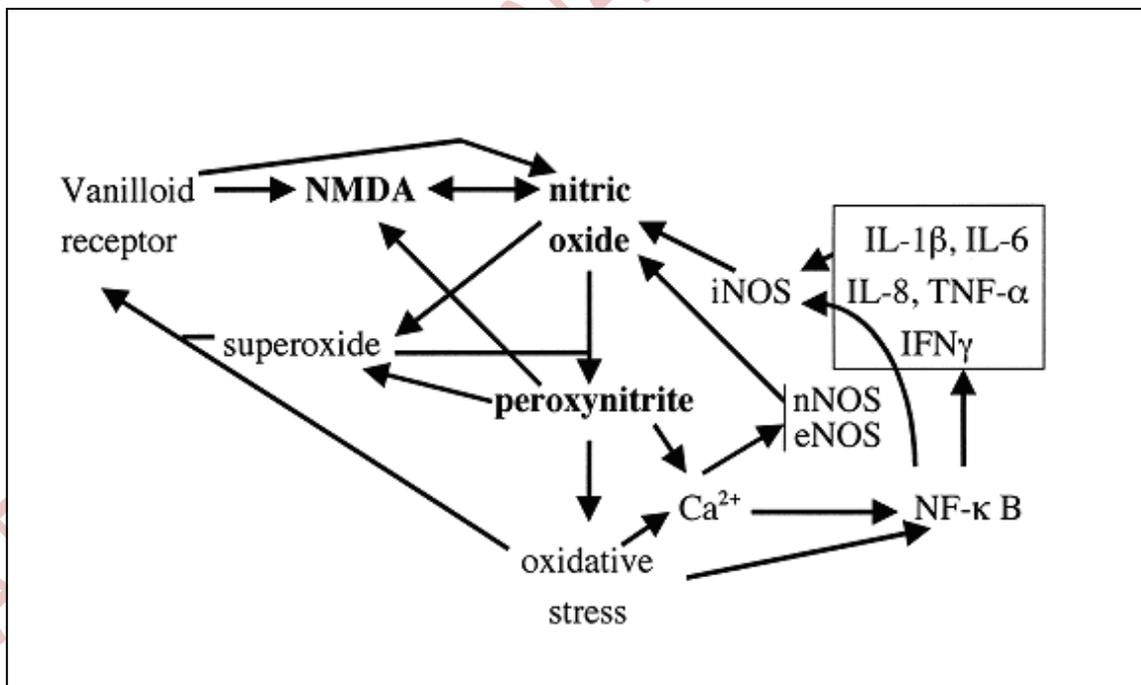
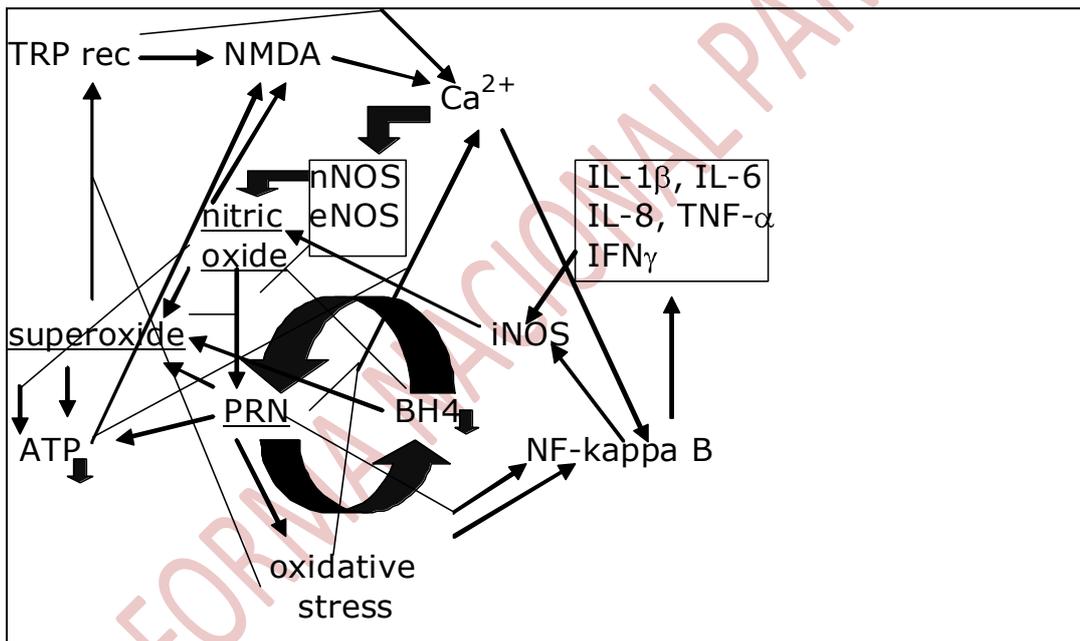




Figura 2. Diagrama más completo del ciclo NO/ONOO.

Central en la figura están las interacciones recíprocas entre el peroxinitrito, abreviado como PRN y la depleción de tetrahidrobiopterina (BH4). También se indica la depleción de ATP producida por peroxinitrito, superóxido y óxido nítrico. Y en la esquina superior izquierda, TRP representa los tres receptores TRP, TRPV1, TRPA1 and TRPM2. Cada uno de ellos está estimulado vía distintos mecanismos por el estrés oxidativo. Cada flecha en la figura representa uno o más mecanismos por los que un elemento del ciclo estimula a otro elemento del ciclo. La figura y leyenda se han tomado de la web del autor con su permiso.





Plataforma Nacional para FM, SFC, SQM.

Reivindicación de derechos

www.plataformafibromialga.org

Madrid – España – 2.010

Contenido

Abstracto	1
Introducción	2
Cinco principios	6
El SFC y los dos primeros principios	7
Modelos animales	9
Estudios genéticos.....	10
Generación de síntomas y signos compartidos	13
Específicos signos y síntomas del SFC y dónde mirar para un test biomarcador específico ..	13
La naturaleza local del mecanismo del SFC.....	16
Estudios de expresión génica: Evidencia del papel de los elementos del ciclo	18
Terapia: evitar infecciones, excesivo ejercicio, alérgenos y otros factores estresantes	18
Terapia: agentes que bajan la bioquímica del ciclo NO/ONOO	20
Protocolos de tratamiento con múltiples agentes que bajan la bioquímica del ciclo NO/ONOO	21
Descripción de las respuestas (y otra vez, ser escépticos):	24
¿Cómo podemos obtener cantidades substanciales de curaciones?.....	26
Resumen: el SFC como enfermedad del ciclo NO/ONOO	28
Referencias.....	30
Tabla 1: Resumen los factores estresantes implicados en la iniciación de estas enfermedades.	38
Tabla 2 Explicaciones para síntomas y signos.....	39
Tabla 3: agentes, mecanismos y comentarios	41
Tabla 4. Agentes adicionales, no comentados de manera explícita en Tabla 3, incluidos en el protocolo de apoyo nutricional del Allergy Research Group.....	43
Figura 1. Diagrama del ciclo vicioso (NO/ONOO-).	44
Figura 2. Diagrama más completo del ciclo NO/ONOO.	45