



## ***Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo e inflamación: ozono como tratamiento multidiana. Caso clínico y revisión de la literatura***

*Fibromyalgia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress and inflammation: ozone as a multitarget treatment. Case report and review of literature*

M. E. Fernández-Cuadros<sup>1</sup>, L. Martín-Martín<sup>2</sup>, O. S. Pérez-Moro<sup>1</sup>, J. Rodríguez-de-Cía<sup>3</sup> y M. J. Albaladejo-Florín<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Rehabilitación y Medicina Física. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España.

<sup>2</sup>Servicio de Neurofisiología Clínica. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España. <sup>3</sup>Servicio de Laboratorio Clínico. Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid

### RESUMEN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado de alta prevalencia mundial y que supone un verdadero reto clínico debido a la variedad de síntomas y su etiología desconocida. Estudios recientes han propuesto varias hipótesis biológicas entre las cuales, la inflamación, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo han mostrado una gran implicación y plausibilidad biológica. Se postula que la disfunción mitocondrial origina estrés oxidativo, con elevación de radicales libres de oxígeno (ROS) y nitrógeno (NOS), la cual produce inflamación sistémica, que activaría los astrocitos y la microglía a nivel del sistema nervioso, lo que condicionaría hipersensibilidad y consecuentemente sensibilización periférica y central. El ozono es una terapia con propiedades multidiana que ha demostrado ser capaz de disminuir el estrés oxidativo y la inflamación y mejorar la respiración mitocondrial y la producción de ATP, por lo que postulamos su utilidad en pacientes con FM. Presentamos el caso clínico de una mujer de 44 años tratada con 8 sesiones de ozono rectal que mejoró el dolor y normalizó la habituación, medido por la respuesta simpática cutánea (RSC), prueba que pos-

### ABSTRACT

Fibromyalgia (FM) is a widespread chronic pain syndrome with a high worldwide prevalence that represents a true clinical challenge due to the variety of symptoms and its unknown etiology. Recent studies have proposed several biological hypotheses, among which inflammation, mitochondrial dysfunction and oxidative stress have shown great implication and biological plausibility. It is postulated that mitochondrial dysfunction causes oxidative stress, with an increase in free radicals of oxygen (ROS) and nitrogen (NOS), which produces systemic inflammation, activating astrocytes and microglia at the level of the nervous system; this cell activation would condition hypersensitivity and consequently peripheral and central sensitization. Ozone is a therapy with multitarget properties that has been shown to be capable of reducing oxidative stress and inflammation, improving mitochondrial respiration and ATP production, that is the reason why we postulate its usefulness in patients with FM. We present the clinical case of a 44-year-old woman treated with 8 sessions of rectal ozone who improved pain and normalized habituation, measured

tulamos como un biomarcador neurofisiológico útil tanto para diagnóstico como para pronóstico en pacientes con sensibilización central (SC).

**Palabras clave:** Fibromialgia, disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación, ozono rectal, sensibilización central, respuesta simpático cutánea.

by the sympathetic skin response (SSR), a test that we postulate as a useful neurophysiological biomarker for both diagnosis and prognosis in patients with Central Sensitization (CS).

**Key words:** Fibromyalgia, mitochondrial dysfunction, oxidative stress, inflammation, rectal ozone, central sensitization, sympathetic skin response.

## INTRODUCCIÓN

La fibromialgia (FM) es un síndrome de dolor crónico generalizado acompañado de síntomas tan diversos como depresión, ansiedad, alteración del sueño, disminución del umbral del dolor, intolerancia al ejercicio y fatiga. El diagnóstico es puramente clínico, basado en los criterios de la Academia Americana de Reumatología, y no existe reportado ningún marcador bioquímico o neurofisiológico [1].

La prevalencia en países desarrollados se encuentra entre el 0,4 % y el 4 % y está descrito ser entre 9 y 11 veces más frecuente en mujeres que en hombres, por lo que se cree que afecta a 5 millones de norteamericanos y a 800 mil españoles [2].

La FM impacta de manera importante la economía de los países: a) por los gastos directos (origina el doble de gasto sanitario que otras patologías crónicas con/sin dolor); b) por los gastos indirectos (gran absentismo laboral) [2]. Recientemente, un juzgado en Sevilla (España) ha reconocido la incapacidad permanente absoluta por FM a una empleada del hogar [3], lo que puede sentar precedente, y esto quizás genere más demandas de este tipo, lo que repercutirá en la productividad laboral y en el coste económico que estas incapacidades generarán en la sociedad en general.

La etiología de la FM permanece incierta, aunque hay evidencias que sugieren que factores biológicos, genéticos y ambientales estarían implicados en su presentación. Recientes líneas de investigación apuntan a que en la etiopatogenia de la FM estarían involucrados: a) la disfunción mitocondrial; b) el estrés oxidativo, y c) la inflamación crónica de bajo grado. Por ese motivo, interesa tratar individualizadamente a pacientes con este fenotipo particular (fatiga/dolor/estrés oxidativo/inflamación) [1,2].

Desde el descubrimiento de la primera disfunción mitocondrial en 1960, ha habido grandes avances en el entendimiento que juega esta organela en el envejecimiento, la salud y la enfermedad [4]. Lund, en 1986, ya había descrito que los pacientes con FM presentaban a la microscopía electrónica: a) mitocondropatía; b) alteración del balance oxido-reducción; c) disminución de la oxigenación en los puntos dolorosos [5].

El papel de la mitocondria en la fisiopatología de las enfermedades mitocondriales (MELAS, MERFF, etc.) y en enfermedades como el Parkinson, el Alzheimer y las cardiomiopatías, se debería a la producción exagerada

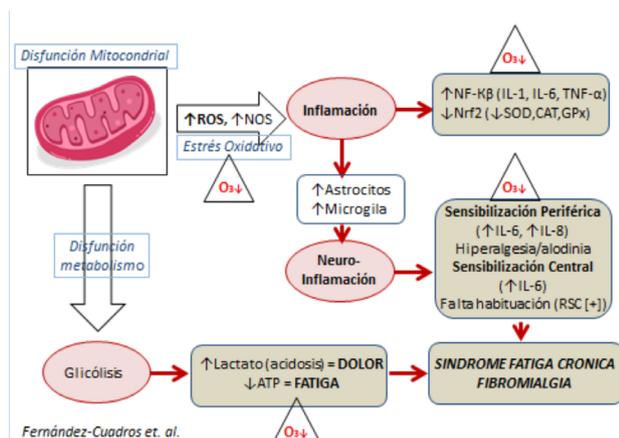
de radicales libres (ROS [reactive oxygen species] o NOS [Nitrogen oxidative species]), y en suma, al estrés oxidativo secundario [1]. Hidalgo-Tallón sostiene que se ha documentado el estrés oxidativo, evidenciado por la elevación de la pentosidina (un producto de glicación proteica) en pacientes con FM, Alzheimer, diabetes y aterosclerosis [6]. Bagis y cols. han documentado elevación del MAD (malondialdehído, un marcador de oxidación) y disminución de la SOD (superóxido dismutasa, una enzima antioxidante) en pacientes con FM [7].

Estos hallazgos sugieren que la disfunción mitocondrial originaría estrés oxidativo y esto formaría parte de la patogenia de la FM [1,2]. Cordero y cols. han observado en fibroblastos de pacientes con FM: a) niveles reducidos de masa mitocondrial; b) disminución de actividad de la cadena respiratoria mitocondrial; c) disminución energía celular ( $\downarrow$ ATP) [8]. Así, la disfunción mitocondrial y el estrés oxidativo jugarían un papel importante en la fisiopatología de la FM. Además, se ha propuesto que la inflamación de bajo grado estaría también involucrada en la FM, debido a que se han observado altos niveles de citoquinas proinflamatorias, especialmente la IL-1 $\beta$  en pacientes con FM [2,8]. Las citoquinas proinflamatorias a nivel muscular y del sistema nervioso central y periférico originan cambios estructurales y funcionales que producen respectivamente fatiga muscular y sensibilización central y periférica [2] (Figura 1).

Finalmente, el estrés oxidativo activaría la vía del inflamósoma NLRP3, el cual activaría secundariamente la vía del NF- $\kappa$ B, generando liberación de citoquinas inflamatorias ( $\uparrow$ TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6) e inhibiendo la vía Nrf2 (vía antioxidante/antiinflamatoria), lo que disminuiría la producción de enzimas antioxidantes (SOD [superóxido dismutasa], CAT [catalasa], GPx [glutatión peroxidasa]) [9,10] (Figura 1).

Giannoccaro y cols. sugieren que las citoquinas inflamatorias circulantes pueden influenciar en el funcionamiento del sistema nervioso periférico (SNP) y central (SNC). La inflamación periférica puede desencadenar sensibilización periférica (vía IL-6 e IL-8), y posteriormente, tras alcanzar la barrera hematoencefálica, podrían activar la microglia y los astrocitos (vía IL-6, TNF- $\alpha$ ), provocando inflamación cerebral y sensibilización central [11] (Figura 1).

El enfoque óptimo de tratamiento para la FM es la monoterapia (por ejemplo la duloxetina, que ha sido aprobado en Estados Unidos) [12]. Sin embargo,



ROS: especies reactivas de oxígeno. NOS: especies reactivas de nitrógeno. O<sub>3</sub>: ozono. NF-κβ: factor nuclear κβ (vía inflamatoria). Nrf2: factor nuclear eritroide 2 (vía anti-inflamatoria/antioxidante). SOD: superóxido dismutasa. CAT: catalasa. GPx: glutatión peroxidasa. RSC: respuesta simpático cutánea. ATP: adenosin trifosfato.

**Fig. 1.** La disfunción mitocondrial produce estrés oxidativo, el cual libera radicales libres (ROS y NOS), los cuales producirían inflamación sistémica, y luego neuroinflamación, lo que finalmente produciría sensibilización periférica y central. Además, la disfunción mitocondrial altera el metabolismo, favoreciendo la glicólisis, una vía metabólica que genera acidosis (dolor muscular) y produce energía (ATP) en pequeña cantidad (fatiga).

la realidad es que los pacientes toman múltiples drogas (entre 2,7 y 3,3 drogas en promedio). Desafortunadamente, no existe evidencia de mejoría clínica con la combinación de varias drogas (analgésicos, antiinflamatorios, antidepressivos tricíclicos, inhibidores de la recaptación de serotonina y/u opioides débiles) [12]. La cura para la FM no está aún disponible. Por tanto, la intervención ideal para la FM debe incluir terapias farmacológicas (ya descritas) y no farmacológicas (acupuntura, biofeedback, terapia cognitivo conductual, hidroterapia, ejercicio, masaje, estimulación magnética transcraneal, mindfulness, cámara hiperbárica y/u ozonoterapia) [6,12]. Esto habla de la complejidad y la naturaleza multidimensional o biopsicosocial de la FM, lo cual apunta a tratar sobre todo orientándose a los múltiples mecanismos moleculares involucrados [12].

Recientes revisiones apuntan a que la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y la baja producción de energía (ATP) estarían involucrados en la fisiopatología de la FM [1,2,8], por lo que nosotros postulamos al ozono como una terapia multidiana que podría actuar sobre la disfunción de la respiración mitocondrial, el metabolismo energético, el estrés oxidativo y la inflamación. El ozono podría ser una posibilidad en el manejo de la FM.

En la FM, la hipersensibilidad, la hiperalgesia y la alodinia son consecuencia de la respuesta amplificada desde los aferentes sensitivos periféricos y de la excitabilidad neuronal central [12]. Es necesario entender el rol del SNP y SNC en el procesamiento del dolor.

Recientemente, nuestro grupo de estudio ha evaluado la falta de habituación en la respuesta simpática cutánea (RSC) como probable marcador de sensibilización central en pacientes con VH, ya que la habituación es un rasgo de funcionamiento normal de la corteza cerebral [13]. En tal sentido, la evaluación de la RSC sería capaz de objetivar la excitabilidad periférica o central, lo que constituiría un biomarcador útil para el diagnóstico de síndrome de sensibilización. Además, la normalización de la RSC tras la ozonoterapia demostraría que el tratamiento es capaz de desensibilizar a los pacientes con FM/fatiga crónica.

El objetivo del presente estudio es presentar el caso clínico de una paciente mujer de 44 años diagnosticada con FM con 10 años de evolución quien, tras 8 sesiones de ozonoterapia rectal, presentó mejoría clínica importante del dolor (EVA de 10/10 a 6/10) y normalización de la RSC (100 % al 60 %), aparte de realizar una revisión sobre el tema.

## CASO CLÍNICO

Presentamos el caso de una mujer de 44 años que acude a consulta con diagnóstico confirmado de 10 años de FM, enfermedad que le ha limitado de manera importante su actividad en las esferas laboral, social y personal, molestias que se han acentuado en este último año. Ha consultado con múltiples especialistas y solo le han ofrecido tratamientos farmacológicos, con muy poca mejoría desde el punto de vista clínico.

La paciente presenta como comorbilidades asociadas migraña, síndrome de intestino irritable, dolor hipogastrio inespecífico, dispareunia, cervicalgia y lumbalgias a repetición, además de depresión. La paciente normalmente refiere que presenta fatiga crónica y dolores generalizados que le obligan a tomar diversos medicamentos (pregabalina, duloxetina, tramadol, meloxicam, clorhidrato de bupropion y eszopiclona), los cuales le representan un gasto económico importante cada mes. La paciente radica en el extranjero y refiere que el coste de las medicinas le representa casi el 50 % de su sueldo. También refiere que presenta alergia alimentaria múltiple y que recuerda que desde niña presentaba hiperalgesia a estímulos que para otros niños de su edad no les desencadenaban dolor mientras jugaban.

La paciente es profesora y refiere presentar fatiga crónica al punto que le cuesta mucho escribir en la pizarra y ha tenido que escribir en un ordenador y, aun así, le cuesta escribir y poner notas en las libretas de los alumnos. Esta fatiga crónica y los dolores musculares le limitan la vida social y recreativa al punto que ya no sale de compras ni a comer con los amigos.

Al examen físico, la paciente presentaba dolores generalizados a la palpación en región cervical, trapecios, codos, rodillas, muslos y trocánteres. No presenta limitación en la movilidad ni rigidez articular en miembros superiores ni inferiores. Al aplicarle la escala EVA dolor, refirió dolor continuo de 10/10. Le solicitamos la prueba neurofisiológica RSC que evalúa el fenómeno neurofisiológico de habituación, la que ocurre tras estímulos repetitivos. Esta prueba reveló una falta

de habituación al 100 % de los estímulos aplicados, lo que se corresponde con probable signo de sensibilización central [13].

Con el diagnóstico clínico de FM y con una RSC positiva, compatible con síndrome de sensibilización central (falta de habituación) y ante la escasa mejoría tras tratamiento farmacológico múltiple, explicamos las propiedades del ozono para el manejo de la FM, el cual podría actuar sobre diferentes dianas terapéuticas (disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, inflamación y generación de energía [ATP]). Dado que la paciente no presentaba contraindicaciones formales (embarazo, favismo, hipertiroidismo o enfermedad grave), se decidió iniciar tratamiento con ozono.

La ozonoterapia consistió en realizar insufflaciones rectales 2 veces/semana hasta completar 8 sesiones. La concentración de ozono siguió el principio de "start slow and go slow" [9]. Las sesiones aumentaron la concentración de ozono de 25 µg/ml x 400 ml (1.ª sesión, 10 mg), 30 µg/ml x 400 ml (2.ª sesión, 12 mg), 35 µg/ml x 400 ml (3.ª sesión, 14 mg), 40 µg/ml x 400 ml (4.ª sesión, 16 mg) y se mantuvo en esa dosis y concentración hasta la 8.ª sesión.

Tras las sesiones, la paciente refirió mejoría progresiva de la fatiga y el dolor (EVA 6/10), lo que le ha permitido disminuir el uso de medicamentos analgésicos, el estado de ánimo ha mejorado y la paciente por vez primera siente que puede dejar de depender de la medicación para el dolor.

En este escenario hemos repetido el estudio neurofisiológico (RSC) y se ha evidenciado una disminución de la falta de habituación del 100 % de estímulos a un 60 % (respuesta normal), además de un aumento en la latencia y amplitud de las respuestas (Figura 2).

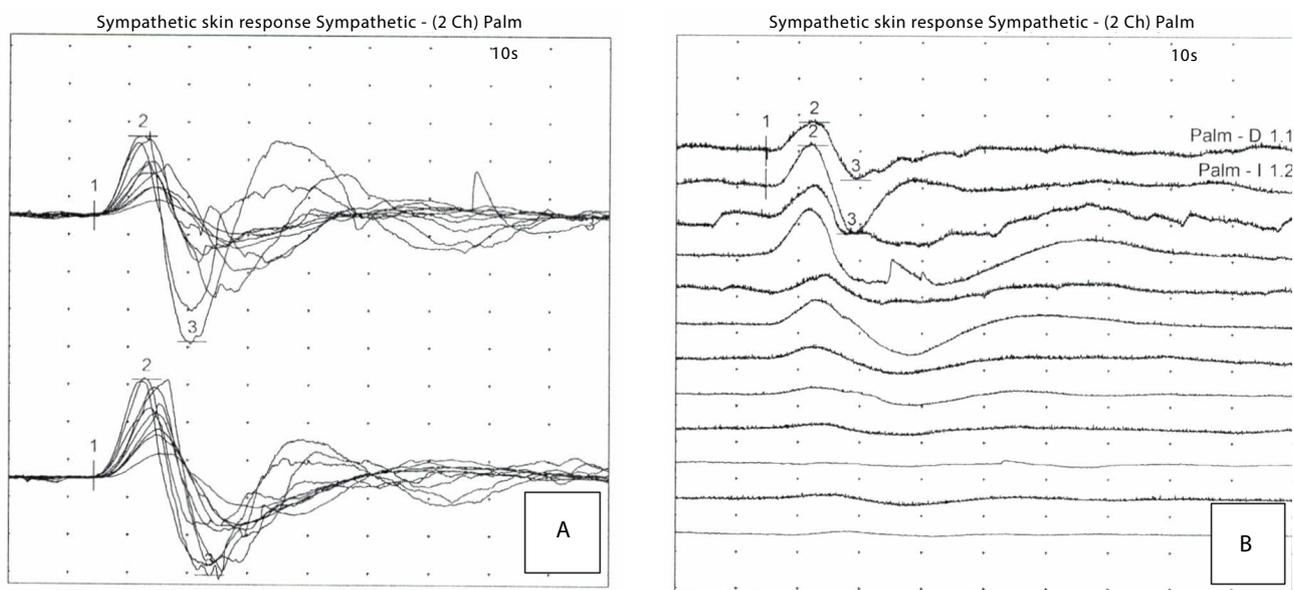
Al mes de finalizado el tratamiento hemos hecho una valoración clínica y se ha observado que se mantiene el beneficio clínico. Se pauta una revisión en 4-5 meses, que es cuando la paciente podrá volver del extranjero, para volver a repetir un segundo ciclo de tratamiento, en caso de que fuera necesario.

## DISCUSIÓN

Hasta donde sabemos, este es el primer caso clínico de una paciente con FM quien, tras 8 sesiones de ozonoterapia rectal, ha presentado mejoría clínica (EVA de 10/10 a 6/10) y una modificación de la sensibilización central, identificado por vez primera por una prueba neurofisiológica, la RSC, que se postula como una herramienta/biomarcador tanto diagnóstica como pronóstica de pacientes con sensibilización central, como ya se ha demostrado en migraña, vejiga hiperactiva [13] y ahora en FM.

Estudios recientes han demostrado que el estrés oxidativo, la disfunción mitocondrial y la inflamación podrán jugar un papel en el desarrollo de la FM [1,2,8]. En estudios con biopsia de piel, Cordero-Morales y cols. han observado disfunción mitocondrial [déficit de la cadena respiratoria, déficit de CoQ10 y disminución de niveles de energía [ATP]], aumento del daño oxidativo (↑ROS, ↑NOS) y estimulación del inflamósoma NLRP3 (↑Casp-1, ↑IL-1β, ↑IL-18), con la consecuente inflamación periférica y central [2] (Figura 1).

El ozono, el cual es el tercer oxidante más potente pero con efecto transitorio, y ha demostrado ser un estimulador del sistema antioxidante (↑SOD, ↑CAT, ↑GPx) vía estimulación de la vía Nrf2 y un excelente proinflamatorio inhibiendo la vía NF-κβ e inhibiendo



**Fig. 2.** La respuesta simpático-cutánea pretratamiento muestra una falta de habituación a los estímulos del 100 %. A: tras tratamiento con ozonoterapia se aprecia una habituación a la respuesta tras el 6 estímulo (60 %). B: el ozono ha normalizado la respuesta simpático-cutánea de un 100 % (falta de habituación) a un 60 % (habituación normal).

la producción de PgE2, disminuyendo así las citoquinas antiinflamatorias ( $\downarrow$ IL-1, IL-6, PCR, VSG) e inhibiendo el inflamosoma NLRP3 ( $\downarrow$ ácido úrico) [14], motivo por el cual el ozono ha demostrado efectividad en el manejo de la FM en este caso, actuando sobre diferentes dianas terapéuticas.

A pesar de los prometedores resultados observados con el uso del ozono en el manejo multidiana de la FM, apenas existen 6 estudios que han demostrado su utilidad clínica. De esos estudios apenas dos han utilizado la insuflación rectal, una vía que ha demostrado ser segura, barata y sin efectos adversos importantes.

Hidalgo-Tallón (2013) trató a 36 pacientes fibromiálgicos con ozonoterapia vía rectal aplicando un total de 24 sesiones (2/semana por 12 semanas) insuflando 200 ml a 40  $\mu$ g/ml (dosis total 8 mg ozono), observando una mejoría clínica objetivada por la escala FIQ (fibromyalgia impact questionnaire) [15]. Tirelli (2019) trató a 65 pacientes fibromiálgicos, 55 con autohemoterapia y 10 con ozono rectal, 8 sesiones de inicio (2/semana por 4 semanas) y luego 2/mes como mantenimiento, y observó mejoría significativa de los síntomas (mayor al 50 %) en la mayoría de los pacientes tratados (70 %) [16]. Balestrero y cols. (2017) presentaron el caso clínico de una paciente de 45 años quien, tras un total de 12 sesiones de autohemoterapia (2/semana por 6 semanas), presentó mejoría del dolor, el ánimo y la fatiga, evidenciado por el cuestionario FSQ (fibromyalgia survey questionnaire) [17]. Bocci y Borrelli (2002) trataron a 4 pacientes fibromiálgicos con autohemoterapia más CoQ10, disminuyendo los síntomas en las pacientes con FM [18]. Moreno-Fernández (2019) trató a 20 pacientes fibromiálgicos con autohemoterapia (2/semana) hasta completar 10 sesiones. El volumen de ozono fue de 150 ml con concentraciones ascendentes desde 30  $\mu$ g/ml hasta llegar a 60  $\mu$ g/ml. Los pacientes disminuyeron el número de puntos dolorosos, la escala FIQ y los marcadores de estrés oxidativo (ROS, LOPs [lipid peroxidation products] y nivel de protein carbonil) [19]. Türkyılmaz (2019) trató a 40 pacientes fibromiálgicos por un total de 13 sesiones (2/semana por 5 semanas) y luego mantenimiento (1/mes por 3 meses), observando mejoría medido por las escalas FIQ y SF-36 [20].

El ozono en nuestra paciente disminuyó el uso de medicamentos de 6 a 3, y el uso pasó a ser a demanda y ya no a horario. Los pacientes con FM utilizan en promedio 2,7 a 3,3 medicamentos; pero aun así, el efecto clínico de la combinación de tales medicamentos no es el esperado [12].

Nuestra paciente ha presentado 5 comorbilidades relacionadas con la FM (migraña, depresión, intestino irritable, dolor pélvico inespecífico y dispareunia). Reynolds ha establecido que en pacientes con síndrome de sensibilización central pueden coexistir hasta 5 comorbilidades, los cuales aparecen desde los primeros 5 años del establecimiento de la FM [21]. Se ha relacionado a la sensibilización central con enfermedades tales como cistitis intersticial, vejiga dolorosa, dolor pélvico crónico, prostatitis crónica, vestibulitis, vulvodinia, dispareunia, intestino irritable, vejiga hiperactiva, disfunción temporomandibular, latigazo cervical, lumbalgia de repetición, migraña, depresión, cefalea tensional, y así hasta 50 enfermedades [21].

En la serie de Hidalgo-Tallón, el 84 % de los pacientes tomaban al menos una droga, mientras que el 50 % tomaba al menos 2 o más drogas para el manejo del dolor [15]. También observó como comorbilidades más frecuentes la migraña, el intestino irritable y la disfunción temporomandibular [15]. En nuestra paciente, coincidían la presentación de la migraña y el intestino irritable.

La prevalencia de FM en mujeres se da en una relación de 9:11 a 11:1 más frecuente en mujeres que en hombres [2]. Esto concuerda con nuestro caso clínico, mujer de 44 años. Los estrógenos y la elevación de IL-1 y TNF- $\alpha$  (elevados en la FM, quizás secundaria a un proceso infeccioso previo), estimulan la HSP 90 (heat shock protein), la cual estimula al sistema calicreína cinasa (vasodilatador algógeno más potente) a producir PgE2, el cual causa dolor e hiperalgesia. La combinación de citoquinas inflamatorias (IL-1 y TNF- $\alpha$ ) más la presencia de estrógeno explicaría por qué esta patología es más frecuente en mujeres [1,2].

La administración de ozono vía insuflación rectal es una técnica segura, sencilla y barata [9]. En nuestro caso clínico esta terapia solo causó leve meteorismo tras la insuflación, y fue transitorio, cediendo en minutos. Esto concuerda con Hidalgo-Tallón, quien ha reportado meteorismo tras insuflación rectal en el 36,1 % de los pacientes [15]. Türkyılmaz y cols. reportaron hipotensión transitoria tras tratamiento con autohemoterapia con ozono, y sostuvo que el ozono rectal produciría más efectos secundarios [20], afirmación que no ha sido corroborada en la serie de Hidalgo-Tallón [15], en pacientes tratados con COVID-19 [9] ni en nuestro caso clínico.

Cordero-Morales postula que en la fisiopatología de la FM subyacen: a) disfunción mitocondrial; b) estrés oxidativo; c) inflamación periférica y central [1,2]. Cordero ha observado en fibroblastos de pacientes con FM que la disfunción mitocondrial se expresa por: a) déficit en la cadena respiratoria; b) déficit de CoQ10; c) aumento de daño oxidativo (aumento de radicales libres ROS y NOS). La disfunción mitocondrial produce por tanto estrés oxidativo ( $\uparrow$ ROS y NOS). También ha observado que la disfunción mitocondrial activa el inflamosoma NLRP3 produciendo elevación de Caspasa-1, el cual es precursor de liberación de citoquinas inflamatorias IL-1 $\beta$  e IL-18, causantes finales de la inflamación [2].

Hidalgo-Tallón [15] y Balestrero [17] sostienen que la elevación de las citoquinas inflamatorias TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 e IL-18 serían las responsables de los síntomas observados en la FM. Así, se cree que la IL-18 promueve el dolor tipo simpático, mientras que la IL-6 induciría hiperalgesia, fatiga y depresión. La liberación de ROS estimula la formación de óxido nítrico (ON), el cual induce la liberación de sustancia P, que es en definitiva la responsable de presentar hiperalgesia [17]. La liberación de ROS dañaría el sarcolema e induciría rigidez muscular. Finalmente, los ROS alterarían el metabolismo muscular favoreciendo el aumento de Ca<sup>+</sup> intracelular y la pérdida secundaria de K<sup>+</sup> del sarcómero, generando sensibilización, lo que desencadenaría finalmente dolor, debilidad y rigidez muscular [17].

El plantear el ozono como terapia multidiana para el manejo de la FM se debe a que el ozono es capaz de: a) mejorar el equilibrio de óxido-reducción; b) disminuir

el ON; c) lograr un equilibrio citoquinas inflamatorias/antiinflamatorias; d) mejorar el metabolismo del  $O_2$ ; y d) estimular las enzimas antioxidantes vía Nrf2 (SOD, CAT, GPx) [6,9,10,14,15,19].

La citoquina inflamatoria IL-6 es la responsable de la hiperalgesia, fatiga, depresión y sensibilización periférica (causa de alodinia) y central (falta de habituación) [14]. Puesto que nuestro grupo de estudio ha demostrado que el ozono es capaz de disminuir la IL-6 (además de PCR, VSG, ácido úrico), creemos sería la causante final del beneficio clínico observado en nuestra paciente [14]. Hidalgo-Tallón establece que el efecto del ozono es acumulativo, el cual en pacientes con FM ocurrió tras el 5.<sup>ª</sup>-10.<sup>ª</sup> sesión [15]; lo que concuerda con nuestro caso clínico, que observó mejoría a la 8.<sup>ª</sup> sesión de tratamiento.

A día de hoy no existe ningún marcador diagnóstico ni pronóstico en FM. Aunque se sospecha que la sensibilización central juega un rol importante en la fisiopatología de la FM, aún se requiere entender el procesamiento del dolor a través del SNC y SNP en los pacientes con FM [12,21]. En este sentido, una prueba neurofisiológica que demuestre sensibilización sería de suma importancia tanto para realizar diagnóstico como para evaluar la efectividad de los tratamientos. La sensibilización se corresponde con un aumento exagerado en respuesta a un estímulo repetitivo, mientras que la habituación induce a una disminución ante estímulos repetitivos (efecto contrario) y se corresponde con un fenómeno neurológico normal de la corteza cerebral [21]. Se ha demostrado una disminución de habituación en FM y en migraña, lo que indica que hay alteración del procesamiento central del dolor e indica sensibilización central. Así, los síndromes de dolor crónico se promueven y mantienen por fenómenos de sensibilización central los cuales conducen a disminución de la habituación electrofisiológica, valorado por la RSC, como se ha observado en pacientes con FM, migraña y se ha verificado también en nuestro caso clínico [13]. Por ello, consideramos muy importante usar el paradigma de la habituación en los pacientes con síntomas de dolor crónico debido a sensibilización central o periférica.

La RSC es un potencial eléctrico generado por la sudoración de la piel (arco reflejo polisináptico) en respuesta a diferentes estímulos (eléctrico, visual, auditivo, táctil, respiración, etc.) o secundario a reacciones emocionales; tiene amplitud y latencia características, pero sobre todo presenta habituación frente a estímulos repetitivos [13].

La falta de habituación en nuestra paciente (Figura 2.A) refleja que la sensibilización central constituye un fenómeno neurofisiológico característico en personas con FM. Que el ozono haya producido una normalización de la respuesta indica que ha habido una normalización del procesamiento del dolor a nivel periférico y central, lo que se corresponde con la mejoría clínica observada en este caso clínico. El efecto antiinflamatorio del ozono a nivel periférico y central podría ser el causante de la normalización de la habituación en nuestra paciente con fibromialgia (Figura 2.B).

## CONCLUSIÓN

En el presente caso clínico se ha observado que un ciclo corto de 8 sesiones con ozono rectal ha disminuido el dolor y normalizado la respuesta simpático cutánea (marcador neurofisiológico de sensibilización central) en una paciente con fibromialgia sin apenas efectos adversos, salvo meteorismo. En la fibromialgia, el ozono podría actuar sobre: a) la disfunción mitocondrial mejorando la respiración celular mitocondrial; b) sobre la disfunción metabólica, generando ATP y actuando sobre la fatiga; c) sobre la inflamación sistémica inhibiendo la  $NF-\kappa\beta$  y estimulando la vía Nrf2; d) sobre el estrés oxidativo generando enzimas antioxidantes, e) sobre la inflamación inhibiendo las citoquinas inflamatorias y la sensibilización periférica y central. Hemos presentado la respuesta simpática cutánea como marcador diagnóstico y pronóstico de sensibilización central.

## CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Cordero MD, de Miguel M, Moreno-Fernández AM. La disfunción mitocondrial en la fibromialgia y su implicación en la patogénesis de la enfermedad. *Med Clin*. 2011;136(6):252-6. DOI: 10.1016/j.medcli.2010.01.030.
2. Cordero Morales MD. Implicación de la mitocondria y del complejo NLRP3-inflamasoma en la fisiopatología de la fibromialgia [Tesis Doctoral]. Universidad de Sevilla; 11 de diciembre de 2015. Disponible en: <https://idus.us.es/handle/11441/34710>
3. Barjola JM. Un juez concede una incapacidad permanente absoluta a una cocinera con fibromialgia. *Noticias jurídicas*; 21 de julio de 2020 [Accedido el 14 de abril de 2022]. Disponible en: <https://noticias.juridicas.com/actualidad/jurisprudencia/15418-un-juez-concede-una-incapacidad-permanente-absoluta-a-una-cocinera-con-fibromialgia/>
4. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*. 1962;41(9):1776-804. DOI: 10.1172/JCI104637.
5. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure in primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 1986;15(2):165-73. DOI: 10.3109/03009748609102084.
6. Hidalgo Tallón FJ. Fibromialgia: un trastorno de estrés oxidativo. *Rev Soc Esp Dolor*. 2012;19(2):95-100.
7. Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan B, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int*. 2005;25(3):188-90. DOI: 10.1007/s00296-003-0427-8.
8. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, Culic O, Carrión AM, Alvarez-Suarez JM, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(12):1356-61. DOI: 10.1089/ars.2013.5260.

9. Fernández-Cuadros ME, Albaladejo-Florín MJ, Peña-Lora D, Álava-Rabasa S, Pérez-Moro OS. Ozone (O<sub>3</sub>) and SARS-CoV-2: Physiological Bases and Their Therapeutic Possibilities According to COVID-19 Evolutionary Stage. *SN Compr Clin Med*. 2020;2(8):1094-102. DOI: 10.1007/s42399-020-00328-7.
10. Fernández-Cuadros ME, Pérez-Moro OS, Albaladejo-Florín MJ, Alava-Rabasa S, López-Muñoz MJ, Rodríguez-de-Cia J. Un nuevo paradigma para el tratamiento de la osteoartritis de rodilla: el papel del ácido hialurónico, el plasma rico en plaquetas (PRP) y el ozono en la modulación de la inflamación: una revisión. *Rev Soc Esp Dolor*. 2021;28(5):282-91. DOI: 10.20986/resed.2021.3903/2021.
11. MP, Cossins J, Sørland K, Fluge Ø, Vincent A. Searching for Serum Antibodies to Neuronal Proteins in Patients With Myalgic Encephalopathy/Chronic Fatigue Syndrome. *Clin Ther*. 2019;41(5):836-47. DOI: 10.1016/j.clinthera.2019.04.001.
12. Lawson K. Emerging pharmacological strategies for the treatment of fibromyalgia. *World J Pharmacology*. 2017;6(1):1-10. DOI: 10.5497/wjp.v6.i1.1.
13. Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florín MJ, Pérez-Moro OS, Álava-Rabasa S, Goizueta-San-Martín G. La estimulación transcutánea del nervio tibial posterior modifica la respuesta simpática cutánea y mejora el síndrome de vejiga hiperactiva: serie de casos y posible prueba diagnóstica. *Rehabilitación*. 2021;56(4):255-63. DOI: 10.1016/j.rh.2021.04.005.
14. Fernández-Cuadros ME, Martín-Martín LM, Albaladejo-Florín MJ, Pérez-Moro OS, Álava-Rabasa S. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. *Rev Soc Esp Dolor*. 2020;27(2):78-88. DOI: 10.20986/resed.2020.3775/2019.
15. Hidalgo-Tallón J, Menéndez-Cepero S, Vilchez JS, Rodríguez-López CM, Calandre EP. Ozone therapy as add-on treatment in fibromyalgia management by rectal insufflation: an open-label pilot study. *J Altern Complement Med*. 2013;19(3):238-42. DOI: 10.1089/acm.2011.0739.
16. Tirelli U, Cirrito C, Pavanello M, Piasentin C, Lleshi A, Taibi R. Ozone therapy in 65 patients with fibromyalgia: an effective therapy. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2019;23(4):1786-8.
17. Balestrero R, Franzini M, Valdenassi L. Use of oxygen-ozone therapy in the treatment of fibromyalgia. *Ozone Therapy*. 2017;2(1). DOI: 10.4081/ozone.2017.6744.
18. Borrelli E, Bocci V. A novel therapeutic option for chronic fatigue syndrome and fibromyalgia. *Riv It Ossigeno-Ozonoterapia*. 2002;1:149-53.
19. Moreno Fernández AM, Macías García L, Valverde Moreno R, Ortiz T, Fernández Rodríguez A, Molini Estrada A, et al. Autohemotherapy with ozone as a possible effective treatment for Fibromyalgia. *Acta Reumatol Port*. 2019;44(3):244-9.
20. Gazioglu Türkyılmaz G, Rumeli Ş, Bakır M. Effects of Major Ozone Autohemotherapy on Physical Functionality and Quality of Life in Fibromyalgia Syndrome: A Prospective Cross-sectional Study. *Altern Ther Health Med*. 2021;27(5):8-12.
21. Reynolds WS, Dmochowski R, Wein A, Bruehl S. Does central sensitization help explain idiopathic overactive bladder? *Nat Rev Urol*. 2016;13(8):481-91. DOI: 10.1038/nrurol.2016.95.