

Mecanismos de efectividad del ejercicio físico en el tratamiento del síndrome de la fibromialgia: respuestas anti-inflamatorias y anti-estrés

Eduardo Ortega

Grupo Inmunofisiología: Estrés, Ejercicio, Envejecimiento y Salud. Departamento de Fisiología. Facultad de Ciencias. Universidad de Extremadura.

Recibido: 25.01.2013

Aceptado: 20.03.2013

Resumen

Dados sus efectos "pleiotrópicos", la actividad física regular ha sido propuesta como una "polipíldora" capaz de, al menos, reducir el consumo de fármacos. Por tanto, y al igual que se acepta claramente para cualquier tratamiento farmacológico, es importante especificar la "dosis y la pauta del tratamiento" con ejercicio (intensidad y frecuencia) para cada patología y paciente. Este hecho adquiere especial relevancia cuando se utiliza el ejercicio físico como estrategia terapéutica en patologías en las que subyacen alteraciones inflamatorias y de respuesta de estrés.

Aunque la etiología de la fibromialgia (FM) permanece sin esclarecer, una de las causas de este síndrome es un estado inflamatorio (niveles sistémicos elevados de IL-8 y PCR, así como una mayor liberación de citocinas inflamatorias por monocitos y un estado activado de los neutrófilos) y de respuesta de estrés alterados (niveles sistémicos elevados de cortisol, NA y eHsp72). Basado en la hipótesis de los efectos anti-inflamatorios del ejercicio, su práctica de forma habitual está siendo especialmente considerada como una buena ayuda terapéutica en enfermedades inflamatorias, incluyendo la FM. En este artículo se revisa, basándose en estudios previos realizados en nuestro laboratorio (presentados en el XIV Congreso Nacional de la Federación Española de Medicina del Deporte, Santander 2012), tanto los efectos del ejercicio regular como de sesiones puntuales de ejercicio sobre las respuestas inflamatorias y de estrés en pacientes con FM, proponiendo un posible modelo de actuación. La actividad física regular parece inducir una estabilización neuroinmunoendocrina en mujeres con FM, reduciendo sus biomarcadores de estrés e inflamación y, por tanto, generando una adaptación anti-inflamatoria y "anti-estrés". Un efecto anti-inflamatorio y anti-estrés puede incluso observarse (paradójicamente y en contraposición a los efectos en mujeres sanas) tras sesiones puntuales de ejercicio moderado, lo que a su vez permite especular sobre una potencial utilidad de esta prueba física como ayuda en el diagnóstico de este síndrome.

Palabras clave:

Ejercicio. Inmunidad.
Inflamación. Estrés.
Fibromialgia

Mechanisms of effectiveness of exercise in the treatment of fibromyalgia syndrome: Anti-inflammatory and stress responses

Summary

Given its "pleiotropic" effects, regular physical activity has been proposed as a "poly-pill" able to at least reduce the consumption of drugs. Therefore, as it is clearly accepted for any drug treatment, it is important to specify the "dose and schedule of treatment" with exercise (intensity and frequency) for each disease and patient. This is especially relevant when using exercise as a therapeutic strategy in pathologies underlying altered inflammatory and stress responses.

Although the etiology of fibromyalgia (FM) remains unclear, one of the causes of this syndrome is an inflammatory status (high systemic levels of IL-8 and CRP, as well as an increased release of inflammatory cytokines by monocytes, and an activation of neutrophils) and altered stress response (high systemic levels of cortisol, NA and eHsp72). Based on the hypothesis of anti-inflammatory effects of regular exercise, it is regarded as being an especially good therapeutic aid in inflammatory diseases, including fibromyalgia. In this review, based on previous studies in our laboratory (presented at the XIV National Congress of the Spanish Federation of Sports Medicine, Santander 2012), are discussed the effects of both regular and acute exercise on the inflammatory and stress responses in FM patients, and it is also suggested a possible model of action.

Regular physical activity appears to induce a neuroimmunendocrine stabilization in women with FM, reducing their stress and inflammation biomarkers and thus generating an anti-inflammatory and "anti-stress" adaptation. Anti-inflammatory and anti-stress effects can even be seen (paradoxically opposed to the effects in healthy women) after acute sessions of moderate exercise, which in turn allows us to speculate about a potential usefulness of this physical test as an aid for the diagnosis of this syndrome.

Key words:

Exercise. Immunology.
Inflammation. Stress.
Fibromyalgia.

Financiación: MICINN-FEDER (DEP 2009-10041) y Junta de Extremadura-FEDER (PRI09-A003, GR10020)

Correspondencia: Eduardo Ortega

E-mail: orincon@unex.es

Introducción: actividad física, sistema inmunitario y salud

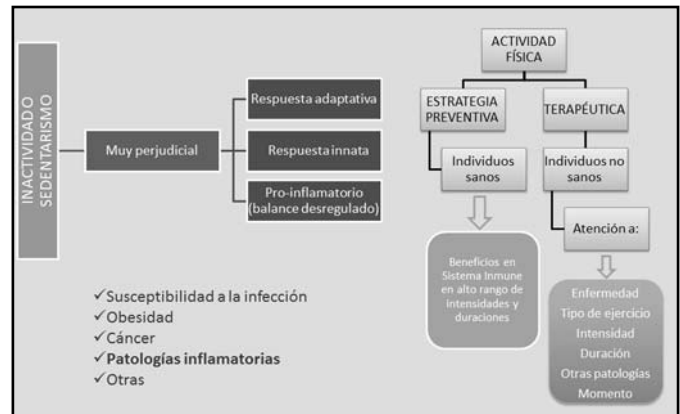
Desde hace décadas, el ejercicio físico se ha utilizado como una estrategia preventiva y/o terapéutica para prevenir o “tratar” problemas fundamentalmente musculoesqueléticos, cardiovasculares o metabólicos. En los 20 últimos años del siglo XX aparece, además, un cuerpo importante de publicaciones científicas que avalan la fuerte influencia que ejerce el ejercicio físico sobre el sistema inmunitario. En 1993, se crea la “*International Society of Exercise and Immunology*” (Padeborn, Alemania; 1993), en cuyos estatutos se incluye como principales misiones 1) la investigación dirigida a la mejora de la salud, 2) la mejora del rendimiento de los deportistas y 3) la prevención y tratamiento de la enfermedad a través de la actividad física. Por tanto, en el ámbito de la “*Medicina del Deporte*”, el “*Ejercicio y la Inmunidad*” no están siendo ajenos a un enfoque socio-saludable. De hecho, cada vez con más frecuencia se aplica la actividad física en la prevención y terapia de patologías como enfermedades infecciosas, cáncer, enfermedades inflamatorias e, incluso, en patologías en las que subyace una alteración del funcionamiento del sistema inmunitario, tales como las auto-inmunitarias y/o auto-inflamatorias.

No obstante, es de crucial importancia distinguir entre los efectos preventivos y los efectos terapéuticos del ejercicio físico, particularmente en el ámbito del ejercicio y la inmunidad. También cabe distinguir entre los efectos de la inactividad o sedentarismo y los efectos de la actividad física. Así, la inactividad genera indudables perjuicios en todos los aspectos de la respuesta inmunitaria: la innata, la adaptativa y el balance pro-/anti-inflamatorio. Ello conlleva que las personas sedentarias presenten, además de sobrepeso u obesidad y patologías cardiovasculares, una mayor probabilidad de enfermedades infecciosas, cáncer y otras patologías entre las que también se encuentran las inflamatorias. Por su parte, cabe también distinguir entre las utilidades preventivas o terapéuticas del ejercicio. Está claro que como estrategia preventiva el ejercicio se utiliza o recomienda en la población sana, y éste conlleva beneficios en el sistema inmunitario en un alto rango de intensidades y duraciones. Sin embargo, como estrategia terapéutica el ejercicio se utiliza en individuos no sanos, por lo que hay que prestar especial atención al tipo de ejercicio (modalidad, intensidad, duración, momento) que se prescribe o recomienda para cada tipo de patología y si existen o no otras enfermedades (Figura 1). De hecho, dada su actividad “pleiotrópica”, el ejercicio físico utilizado con fines terapéuticos puede considerarse como una “polipíldora” que afecta a todos y cada uno de los sistemas fisiológicos de organismo, incluido el sistema inmunitario. De ahí la importancia de su adecuación a cada patología y paciente; debiéndose ajustar, en un símil con los tratamientos farmacológicos, la duración (regularidad), pauta (frecuencia) y la dosis (intensidad) del tratamiento.

Fibromialgia: hipótesis inflamatoria y desregulación neuroinmunoendocrina

La fibromialgia (FM), que afecta fundamentalmente a mujeres, se definió en 1990 por el *American College of Rheumatology* como la

Figura 1. Actividad física - Sistema inmunitario - Salud.



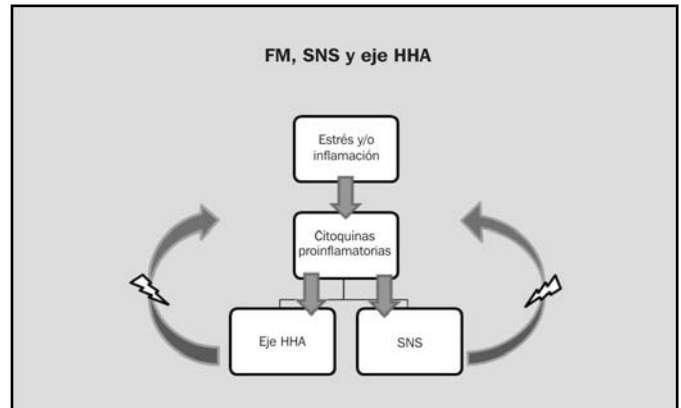
presencia de dolor crónico generalizado y alodinia en respuesta a una presión no superior a 40 N en más de 11 de 18 puntos específicos denominados “puntos hipersensibles o puntos gatillo”¹. Estos puntos se sitúan tanto en la parte anterior del cuerpo y tanto por encima como por debajo de la cadera. Otros síntomas asociados a la enfermedad son, por ejemplo, rigidez al despertar, fuerza muscular reducida, fatiga, perturbaciones del sueño y perturbaciones psicológicas, como en ocasiones la depresión. Aunque los criterios para el diagnóstico de la FM han sido actualizados², es necesario resaltar que el diagnóstico se sigue basando en criterios bastante subjetivos, lo que a su vez también conlleva problemas a los pacientes antes de ser definitivamente diagnosticados. Ello es debido a que la etiología y biofisiología de la FM permanece todavía sin esclarecer. Entre las hipótesis actuales (además de alteraciones en el sistema serotoninérgico, desórdenes psiquiátricos relativos a la depresión, alteraciones energéticas en los músculos, alteraciones mecánicas en la columna cervical o lumbar y alteraciones en los mecanismos centrales del dolor con modulación periférica) se ha incluido un desorden inflamatorio (alteraciones en la respuesta inflamatoria mediadas por citocinas) acompañado por una desregulación del sistema neuroendocrino³. La FM, por tanto, no parece constituir una entidad clínica simple, sino que debe ser considerada más como un síndrome, probablemente con múltiples causas biofisiológicas⁴. De hecho, en la actualidad no se encuadran a todos los pacientes con FM dentro del mismo grupo, siendo la principal diferencia en la clasificación de Müller y colaboradores los pacientes con FM primaria (en la que no existe un factor orgánico definitivo que desencadene el síndrome y puede ser o no concomitante con depresión) y los pacientes con FM secundaria (en la que enfermedades subyacentes, como procesos inflamatorios reumáticos, son diagnosticados con frecuencia)⁴. Así, la FM primaria podría ser causada por procesos inflamatorios no severos. En este sentido, no podemos obviar los estados denominados como “parainflamación”, la cual puede ser inducida por condiciones adversas que provocan estrés en los tejidos, lo que a su vez induce una respuesta adaptativa que involucra a macrófagos y mediadores inflamatorios. Esta respuesta adaptativa frente a la nueva situación provoca un estado para-inflamatorio, es decir, un estado intermedio entre la situación basal y la inflamación⁵. La parainflamación (también llamada en ocasiones

“inflamación crónica de bajo grado”) subyace en muchas de las enfermedades inflamatorias crónicas. Basado en la idea de que en el origen de cualquier dolor subyace un estado inflamatorio⁶, la hipótesis inflamatoria de la FM ha adquirido cada vez más fuerza, dado además que algunas citocinas inflamatorias parecen estar involucradas en los síntomas asociados a este síndrome: la IL-8 promueve el dolor simpático y la IL-6 se asocia a la hiperalgesia. Además, las citocinas inflamatorias (IL-8, TNF α , IL-1, β IL-6) pueden inducir otros síntomas de la FM, como el estrés, la fatiga, desórdenes del sueño, síntomas de depresión etc.^{3,7-10}. Aunque la FM no parece seguir un patrón similar a la mayoría de enfermedades inflamatorias crónicas (artritis reumatoide, miopatías inflamatorias, enfermedad inflamatoria del intestino, esclerosis múltiple, etc) puesto que, a diferencia de aquéllas¹¹, en la FM no se encuentran generalmente niveles sistémicos elevados de IL-6 y TNF α ^{10,12}, los estudios en nuestro laboratorio han revelado que las pacientes con FM primaria presentan niveles sistémicos elevados de proteína C reactiva (PCR, un marcador genérico de inflamación) y de IL-8 (una citocina pro-inflamatoria que puede ser de gran ayuda en el diagnóstico de esta patología) junto a una mayor liberación espontánea de citocinas inflamatorias por monocitos (IL-1 β , TNF α , IL-18, MCP-1, IL-6 y la anti-inflamatoria IL-10); todo ello junto a un estado activado de los neutrófilos, lo que confirma que un estado inflamatorio elevado es, al menos, una de las causas etiológicas de esta patología^{10,12}.

A su vez, el estado inflamatorio se ve acompañado por un estado sistémico de estrés, que se manifiesta en niveles circulantes elevados de cortisol, noradrenalina (NA) y proteínas extracelulares del choque térmico de 72 kDa (eHsp72)¹². Estos mayores niveles de cortisol, de NA y de las proteínas de estrés eHsp72 reflejan claramente una mayor respuesta de estrés en las pacientes con FM, probablemente debida a una alteración de las interacciones entre la respuesta inflamatoria y la respuesta de estrés mediada por el eje hipotálamo-hipofisis-adrenal (HHA) y el sistema nervioso simpático (SNS) (Figura 2). Por tanto, el síndrome de la FM también puede encuadrarse dentro del ámbito de las “enfermedades de estrés”, en la que parecen producirse desórdenes inflamatorios junto a una desregulación en la respuesta inmunoneuroendocrina^{3,10,13,14}. Tanto situaciones de estrés como de inflamación pueden inducir la liberación de citocinas inflamatorias que a su vez activan el eje HHA y el SNS. En condiciones normales, la liberación de cortisol y NA inhibirían la sobreproducción de citocinas inflamatorias. Sin embargo, este mecanismo puede estar alterado o interrumpido en patologías inflamatorias^{15,16}, como parece ocurrir también en la FM (Figura 2)¹². En este sentido, cualquier estrategia que disminuya los niveles de mediadores inflamatorios y/o de estrés, y que ayude a regular mejor las interacciones bidireccionales entre la respuesta inflamatoria y la respuesta de estrés podría ser considerada como beneficiosa para pacientes con este síndrome.

No obstante, en la actualidad no existe una terapia específica formalmente aprobada para la FM, ajustándose los tratamientos a las características sintomatológicas de las pacientes. Entre las terapias farmacológicas más utilizadas, además de los analgésicos y relajantes musculares, se encuentran los antidepresivos y antiepilépticos (a dosis bajas) y los inhibidores de la recaptación de serotonina, pues los niveles sistémicos de serotonina se encuentran bajos en relación a la población sana¹⁷. Entre las ayudas terapéuticas no farmacológicas se encuentran los masajes, las terapias cognitivas comportamentales y, fundamentalmente, el ejercicio físico¹⁸.

Figura 2. Alteración del *feedback* / Respuesta inflamatoria / Respuesta de estrés.



Coterapia de ejercicio en pacientes con fibromialgia. Ejercicio, inflamación y fibromialgia

Además del dolor, ya hemos comentado que las pacientes con FM presentan en su mayoría fatiga y malestar, una capacidad física reducida y, como consecuencia, serias dificultades para llevar a cabo las actividades cotidianas. En general, se acepta que la actividad física regular mejora los síntomas de la FM, reduciendo el malestar y el umbral del dolor; mejorando la capacidad física, la fuerza muscular y la fatiga; y, en definitiva, mejorando la calidad de vida a través del bienestar general, el papel social y la independencia y la actividad de la vida diaria¹⁹⁻²¹. Pero aunque existen claras evidencias de los beneficios inducidos por la actividad física sobre los síntomas específicos del diagnóstico de la FM, sobre la fuerza muscular y la forma física, así como sobre la calidad de vida de las pacientes; las evidencias científicas de los efectos del ejercicio sobre la patogénesis de la enfermedad son muy limitadas²².

En personas sanas, en general, el ejercicio físico estimula la respuesta inmunitaria innata y/o inflamatoria, siendo la relevancia fisiológica de tal estimulación la prevención de la infección en circunstancias en las que el organismo es más vulnerable^{23,24}. Este hecho ha sido observado tanto en hombres como en mujeres sanas, sedentarios y deportistas²⁵⁻³². Estos efectos están mediados por mensajeros de estrés, como los glucocorticoides, la NA y las proteínas eHsp72^{24,28,33-38}. Sin embargo, tanto los efectos del ejercicio como su relevancia fisiológica pueden ser diferentes cuando el ejercicio es realizado por personas sanas o por personas con enfermedades inflamatorias³⁹. Conceptualmente, una respuesta inflamatoria bien controlada a través de una correcta interacción con la respuesta de estrés puede proteger al organismo frente a la infección. Por el contrario, una respuesta innata/inflamatoria no bien regulada debido a alteraciones en el funcionamiento de la retroalimentación negativa inducida por la respuesta de estrés (mediada por el eje HHA y el SNS) sobre la inflamación podría exacerbar patologías inflamatorias^{5,10,15,16}; hecho que también podría suceder durante la práctica de ejercicio físico, fundamentalmente a intensidades inadecuadas y con especial

relevancia en mujeres, pues éstas presentan unos mayores niveles de respuesta inflamatoria y de estrés que los hombres^{10,32,40}.

Aunque los "efectos pro-inflamatorios" del ejercicio pueden proteger al organismo del ataque de patógenos, en los últimos años se ha demostrado que la actividad física regular puede también promover efectos anti-inflamatorios⁴¹. Conceptualmente, parece difícil explicar qué beneficios induciría este efecto anti-inflamatorio y "anti-estrés" en personas sanas, con un estado inflamatorio basal óptimo y bien regulado. Sin embargo, los potenciales efectos anti-inflamatorios y anti-estrés de la actividad física regular serían una potencial herramienta terapéutica en personas con patologías inflamatorias, incluidas aquéllas denominadas de "bajo grado"¹⁰. Dentro de las diferentes modalidades de ejercicio físico, y aunque parecen ser efectivos tanto los ejercicios en tierra como los ejercicios agua⁴²⁻⁴⁴, la actividad física acuática regular en agua templada se ha mostrado como la más efectiva para paliar los síntomas de la FM. La temperatura, viscosidad y flotabilidad del agua reducen el malestar y el dolor, al mismo tiempo que ofrece resistencia en los ejercicios aeróbicos y de fuerza, y facilita los movimientos. Además el agua también reduce el estrés²¹. Las características generales descritas para este tipo de ejercicio en agua templada (30 a 34° C) son de 6 a 24 semanas de duración con 1 a 3 sesiones por semana de entre 30 y 60 minutos de duración. La cuestión ahora es conocer si un efecto anti-inflamatorio y/o anti-estrés inducido por este tipo de ejercicios puede subyacer en la mejora de la sintomatología y calidad de vida de las pacientes que lo llevan a cabo. Nuestro primer estudio reveló en un grupo de mujeres diagnosticadas con FM que cuando éstas llevaron a cabo durante 4 meses un programa de ejercicio acuático en agua templada (coreografía acuática con calentamiento previo y estiramiento final, en sesiones de 60 minutos, 3 veces por semana) se producía una considerable mejora en la respuesta inflamatoria y neuroendocrina sistémica asociada a una mejora en la condición física y la calidad de vida asociada a la salud (mejoró el dolor y la salud general) de estas pacientes, fundamentalmente en las que presentaban FM primaria¹⁰. Tras ampliar nuestro estudio a un programa de ejercicio similar pero ahora de 8 meses de duración con 2 sesiones semanales, observamos claramente que los niveles de marcadores inflamatorios sistémicos (como la IL-8) y de estrés (como la NA y la eHsp72) disminuyeron hasta alcanzar niveles similares a los observados en un grupo control de mujeres sanas de la misma edad (datos no publicados; presentados en XIV Congreso Nacional de la Federación Española de Medicina del Deporte, Santander 2012). De igual forma, la elevada liberación espontánea de citocinas inflamatorias por monocitos que presentan las pacientes con FM también disminuyó hasta los niveles determinados en mujeres sanas⁴⁵. Estos efectos fueron también paralelos a una mejora en la calidad de vida de las pacientes, valorada a través de su condición física asociada a la salud (con mejoras significativas en aspectos como test de 6 min de marcha junto a una disminución del peso, BMI, índice de cintura/cadera y porcentaje graso), del cuestionario genérico de salud SF-36 (con mejoras en aspectos tales como el rol físico y emocional, salud general y salud mental) y del cuestionario FIQ que determina específicamente la severidad de los síntomas relacionados con la FM. Estos resultados, en su conjunto, ponen de manifiesto que entre los mecanismos a través de los cuales la actividad física regular puede afectar a la etiología y biofisiología de la FM para mejorar los síntomas de este síndrome se encuentran, al

menos, los efectos anti-inflamatorios y una mejor regulación del feedback respuesta inflamatoria/respuesta de estrés. No obstante, cuando el programa de ejercicio se realiza en 2 sesiones semanales, no son suficientes 4 meses (como lo observado en nuestro primer estudio con tres sesiones semanales) para obtener adaptaciones anti-inflamatorias completas, siendo necesarios los 8 meses de duración.

Como ya se ha comentado, la validación de los efectos anti-inflamatorios del ejercicio regular en el síndrome de FM^{10,45} convierte a éste en una interesante ayuda terapéutica en el tratamiento de la FM⁴⁶. La cuestión que surge ahora es si los efectos de sesiones puntuales de ejercicio son similares en mujeres con FM (que presentan una elevada respuesta inflamatoria y una elevada respuesta de estrés) comparados con los que ejerce en mujeres sanas y, consecuentemente, si el ejercicio agudo (sin previa adaptación fisiológica o entrenamiento) podría exacerbar, en lugar de mejorar, el estado sistémico de estrés e inflamación en mujeres con FM. De forma particular, estudios en mujeres sanas han mostrado que éstas presentan mayores niveles sistémicos de IL-8, NA y eHsp72 que los hombres⁴⁰, y que estos biomarcadores de inflamación y estrés, junto a otros, se elevan tras sesiones puntuales de ejercicio, tanto moderado como intenso³². Además, la NA y la eHsp72 participan, como mediadores de estrés, en la estimulación inducida por el ejercicio agudo en la estimulación de las respuestas innatas/inflamatorias en mujeres sedentarias^{36,37,47}. A su vez, las mujeres con FM presentan niveles sistémicos elevados de biomarcadores de estrés (cortisol, NA, eHsp72) y de inflamación (IL-8), así como una elevada respuesta inflamatoria mediada por monocitos (con una mayor liberación de las citocinas pro-inflamatorias IL-1 β , TNF α e IL-18, de la citocina reguladora de la inflamación IL-6 y de la citocina anti-inflamatoria IL-10)¹². Teniendo todo lo anterior en cuenta, resultados recientes obtenidos en nuestro laboratorio (enviados para su publicación y presentados en el XIV Congreso de Medicina del Deporte; Santander 2012) en relación a los efectos del ejercicio agudo en mujeres diagnosticadas con FM han sido paradójicamente sorprendentes. Como cabía esperar, una sesión puntual de ejercicio moderado (45 min en cicloergómetro al 55% de la capacidad aeróbica máxima) incrementó las respuestas inflamatoria y de estrés (elevando todos los biomarcadores reseñados anteriormente) en las mujeres controles sanas. Por el contrario, y paradójicamente, la misma sesión de ejercicio moderado disminuyó tanto la respuesta de estrés como la respuesta inflamatoria en las pacientes con FM, alcanzándose niveles muy próximos a los determinados en mujeres sanas en situación basal en todos los parámetros de estrés y de inflamación anteriormente indicados.

Estos resultados, en su conjunto, sugieren claramente que desde un punto de vista conceptual, la respuesta inmunofisiológica al ejercicio puede ser diferente según el estado basal de estrés/inflamación de quien la realiza y, en particular, que los efectos anti-inflamatorios inducidos por sesiones de ejercicio moderado en mujeres con FM indican un reajuste de la homeostasia a través del *feedback* respuesta inflamatoria/respuesta de estrés. Probablemente, una disminución en "el estado de estrés" inducido por la realización de la actividad física provoque una menor respuesta inflamatoria que, a su vez, disminuya la activación que ésta ejerce sobre la propia respuesta de estrés. Estos efectos puntuales del ejercicio moderado pueden constituir la base de las adaptaciones

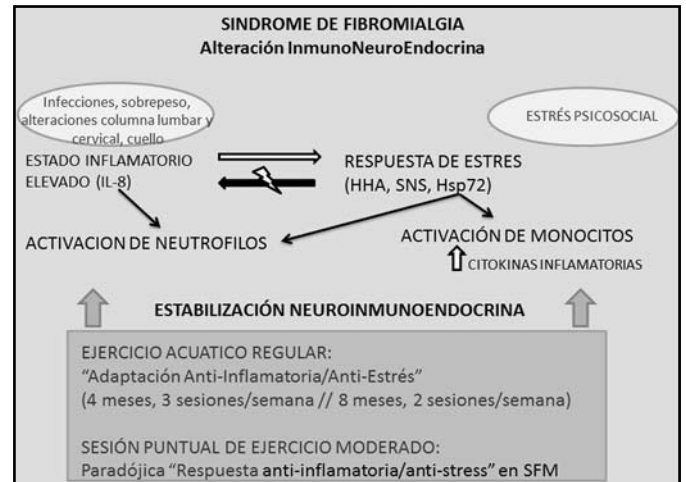
anti-inflamatorias inducidas en estas pacientes en programas de larga duración, como los que hemos observado en programas de ejercicio aeróbico en piscinas de agua templada.

No podemos asegurar si estas “respuestas anti-inflamatorias y anti-estrés” inducidas por sesiones de ejercicio moderado son exclusivas o no del síndrome de la FM, si bien no hemos encontrado publicaciones en la literatura científica que indiquen efectos similares en otras patologías. Ploeger y colaboradores¹¹ en una interesante revisión no encontraron diferencias en la respuesta a sesiones puntuales de ejercicio (generalmente estimuladoras de la respuesta innata/inflamatoria) entre personas sanas y pacientes de la mayoría de las consideradas “enfermedades inflamatorias crónicas”; tales como la artritis reumatoide, el asma, insuficiencia cardíaca crónica, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, fibrosis quística, diabetes mellitus tipo 1 y 2, miopatías inflamatorias, enfermedad inflamatoria del intestino, enfermedad de McArdel y esclerosis múltiple. Si se confirma que (contrariamente a lo que ocurre en personas sanas y en otras patologías inflamatorias) los efectos anti-inflamatorios del ejercicio agudo son un hecho particular de la FM, las sesiones puntuales de ejercicio moderado podrían también servir como ayuda para el diagnóstico de este síndrome. Se puede especular también, no obstante, que el ejercicio podría ejercer estos efectos en aquellas patologías en las que subyaciera una elevada respuesta de estrés paralelamente a una elevada respuesta inflamatoria. Nuevas investigaciones en este sentido se están llevando a cabo en nuestro laboratorio pues nos resultan de gran interés.

Sumario, conclusiones y modelo de regulación propuesto

El ejercicio regular (fundamentalmente el acuático en agua templada) se ha mostrado como una buena estrategia terapéutica para paliar los síntomas (dolor, fatiga y malestar) asociados a la fibromialgia y mejorar la condición física asociada a la salud en estos pacientes²⁰. Es un síndrome en el que, entre otras causas, subyace una alteración inmune-neuroendocrina que afecta a la regulación bidireccional de la respuesta inflamatoria junto a la respuesta de estrés¹². La activación inducida en el eje HHA (aumento de los niveles de cortisol) y el SNS (aumento de los niveles de NA) podría estar provocado tanto por causas exógenas, como el estrés psicosocial que con frecuencia manifiestan estas pacientes⁴⁸, como por causas endógenas como el propio estado inflamatorio, que puede activar al eje HHA y la respuesta simpática. El origen de la respuesta inflamatoria crónicamente elevada es incierto aún, pero puede especularse que en él participen respuestas inflamatorias neurogénicas, agentes infecciosos, anormalidades de la columna cervical y lumbar, alteraciones en el cuello^{7,10} e, incluso, el sobrepeso⁴⁹. Además, una disfunción de la retroalimentación negativa de la respuesta de estrés (“inflamatoriamente alterada”) sobre la respuesta inflamatoria para evitar una sobreproducción de citocinas pro-inflamatorias, tales como la IL-8, algo común en otras patologías auto-inmunitarias o auto-inflamatorias^{15,16}, también parece estar involucrada¹². A su vez, los niveles elevados de eHsp72, probablemente inducidos por la activación

Figura 3. Modelo de estabilización neuroinmunoendocrina inducido por el ejercicio en la fibromialgia.



simpática^{50,51}, podrían activar la respuesta inflamatoria mediada por los monocitos⁵² y, junto a la IL-8, activar la respuesta de los neutrófilos^{37,38} que también se encuentran elevadas en las pacientes con FM¹².

La actividad física parece inducir una estabilización neuroinmunoendocrina en las pacientes con FM, induciendo una reducción en los biomarcadores de estrés e inflamación (Figura 3). De este modo, el ejercicio acuático habitual en agua templada realizado durante 4 meses con tres sesiones semanales o durante 8 meses con 2 sesiones semanales induce una adaptación anti-inflamatoria y anti-estrés en las pacientes con FM primaria. La adaptación inmunoneuroendocrina inducida por el ejercicio también puede observarse incluso tras sesiones puntuales de ejercicio moderado sobre bicicleta ergométrica, lo que a su vez permite especular sobre la utilidad de esta prueba física como ayuda en el diagnóstico de este síndrome. Los efectos “anti-estrés” y “anti-inflamatorios” inducidos por sesiones puntuales de ejercicio en pacientes con FM pueden constituir la base para conseguir adaptaciones inmunofisiológicas a largo plazo a través del ejercicio regular, si bien son necesarios más estudios para conocer el tiempo necesario para conseguir estas adaptaciones inmunofisiológicas de forma óptima. Seguir conociendo los potenciales mecanismos a través de los cuales el ejercicio incide en la patogénesis de la FM permitirá, además del conocer las modalidades e intensidades de actividad física más adecuadas, abordar nuevas estrategias farmacológicas para este síndrome.

Agradecimientos

Quiero expresar mi gratitud a mis colaboradores, becarios y técnicos que han contribuido a gran parte del trabajo referido en esta revisión.

Nota

Esta revisión fue presentada en XIV Congreso Nacional de la Federación Española de Medicina del Deporte, Santander 2012.

Bibliografía

- Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia. Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990; 33:160-72.
- Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, Goldenberg DL, Katz RS, Mease P, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care Res.* 2010; 62:600-10.
- Van West D, Maes M. Neuroendocrine and immune aspects of Fibromyalgia. *BioDrugs.* 2001;15: 521-31.
- Müller W, Schneider EM, Stratz T. The classification of fibromyalgia syndrome. *Rheumatol Int.* 2007;27:1005-10.
- Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature.* 2008;454:428-35.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – A unifying law of pain. *Med Hypotheses.* 2007;69: 70-82.
- Omoigui S. The biochemical origin of pain: The origin of all pain is inflammation and the inflammatory response. Part 1 of 3 – Inflammatory profile of pain syndrome. *Med Hypotheses.* 2007; 69:1169-78.
- Wallace DJ. Is there a role for cytokine based therapies in fibromyalgia? *Curr Pharm Des.* 2006;12:17-22.
- Wang H, Moser M, Schiltenswolf M, Buchner M. Circulating cytokine levels compared to pain in patients with fibromyalgia—a prospective longitudinal study over 6 months. *J Rheumatol.* 2008;35:1366-70.
- Ortega E, García JJ, Bote ME, Martín-Cordero L, Escalante Y, Saavedra JM, Northoff H, Giraldo E. Exercise in fibromyalgia and related inflammatory disorders: Known effects and unknown chances. *Exerc Immunol Rev.* 2009;15:42-65.
- Ploeger HE, Takken T, de Greef MH, Timmons BW. The effects of acute and chronic exercise on inflammatory markers in children and adults with a chronic inflammatory disease: a systematic review. *Exerc Immunol Rev.* 2009;15: 6-41.
- Bote ME, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Inflammatory/stress feedback dysregulation in women with fibromyalgia. *Neuroimmunomodulation.* 2012;19: 343-51.
- Crofford LJ. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis in fibromyalgia and chronic fatigue syndrome. *Z Rheumatol.* 1998; 57: 67-71.
- Torpy DJ, Papanicolaou DA, Lotsikas AJ, Wilder RL, Chrousos GP, Pillemer SR. Response of the sympathetic nervous system and the hypothalamic-pituitary-adrenal axis to interleukin-6: a pilot study in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2000;43:872-80.
- Elenkov IJ, Chrousos GP. Stress hormones, pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines, and autoimmunity. *Ann NY Acad Sci.* 2002;966:290-303.
- Besedovsky HO, del Rey A. Physiology of psychoneuroimmunology: a personal view. *Brain Behav Immun.* 2007;21:34-44.
- Di Franco M, Iannuccelli C, Atzeni F, Cazzola M, Salaffi F, Valesini G, et al. Pharmacological treatment of fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 2010;28: S110-6.
- Mease P, Arnold LM, Bennett R, Boonen A, Buskila D, Carville S, et al. Fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol.* 2007;34:1415-25.
- McCain GA, Bell DA, Mai FM, Halliday PD. A controlled study of the effects of a supervised cardiovascular fitness training program on the manifestations of primary fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 1988;31:1135-41.
- Mannerkorpi K, Iversen MD. Physical exercise in fibromyalgia and related syndromes. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2003;21:513-34.
- Mannerkorpi K, Henriksson C. Non-pharmacological treatment of chronic widespread musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol.* 2007;17:629-47.
- Pedersen BK, Saltin B. Evidence for prescribing exercise as therapy in chronic disease. *Scand J Med Sci Sports.* 2006;16:3-63.
- Rincon EO. Influence of exercise on phagocytosis. *Int J Sports Med.* 1994;15: S172-8.
- Ortega E. Neuroendocrine mediators in the modulation of phagocytosis by exercise: physiological implications. *Exerc Immunol Rev.* 2003;9:70-94.
- Ortega E, Barriga C, De la Fuente M. Study of the Phagocytic process in neutrophils from elite sportswomen. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1993;66:37-42.
- Ortega E, Collazos ME, Maynar M, Barriga C, De la Fuente M. Stimulation of the Phagocytic function of neutrophils in sedentary men after acute moderate exercise. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1993;66:60-4.
- Northoff H, Weinstock C, Berg A. The cytokine response to strenuous exercise. *Int J Sports Med.* 1994;15:S167-71.
- Rincón EO, Marchena JM, García JJ, Schmidt A, Schulz T, Malpica M, et al. Phagocytic function in cyclist: Correlation with catecholamines and cortisol. *J Appl Physiol.* 2001; 91:1067-72.
- Suzuki K, Nakaji S, Yamada M, Totsuka M, Sato K, et al. Systemic inflammatory response to exhaustive exercise. Cytokine kinetics. *Exerc Immunol Rev.* 2002;8:6-48.
- Meksawan K, Venkatraman JT, Awad AB, Pendergast DR. Effect of dietary fat intake and exercise on inflammatory mediators of the immune system in sedentary men and women. *J Am Coll Nutr.* 2004;23:331-40.
- Peake J, Nosaka K, Suzuki K. Characterization of inflammatory responses to eccentric exercise in humans. *Exerc Immunol Rev.* 2005;11:64-85.
- Giraldo E, García JJ, Hinchado MD, Ortega E. Exercise intensity-dependent changes in the inflammatory response in sedentary women: role of neuroendocrine parameters in the neutrophil phagocytic process and the pro-/anti-inflammatory cytokine balance. *Neuroimmunomodulation.* 2009;16:237-44.
- Fleshner M, Campisi J, Johnson JD. Can exercise stress facilitate innate immunity? A functional role for stress-induced extracellular Hsp72. *Exerc Immunol Rev.* 2003;9:6-24.
- Ortega E, Marchena JM, García JJ, Barriga C, Rodríguez AB. Norepinephrine as mediator in the stimulation of phagocytosis induced by moderate exercise. *Eur J Appl Physiol.* 2005;93:714-8.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martínez M, Ibáñez S, Cidoncha A, et al. Role of Hsp72 and norepinephrine in the moderate exercise-induced stimulation of neutrophils' microbicidal capacity. *Eur J Appl Physiol.* 2006;98:250-5.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín-Cordero L, De la Fuente M. Neuroimmunomodulation during exercise: role of catecholamines as "stress mediator" and/or "danger signal" for the innate immune response. *Neuroimmunomodulation.* 2007;14:206-212.
- Ortega E, Hinchado MD, Martín-Cordero L, Asea A. The effect of stress-inducible extracellular Hsp72 on human neutrophil chemotaxis: a role during acute intense exercise. *Stress.* 2009;12:240-9.
- Giraldo E, Martín-Cordero L, García JJ, Gehrmann M, Multhoff G, Ortega E. Exercise-induced extracellular 72 kDa heat shock protein (Hsp72) stimulates neutrophil Phagocytic and fungicidal capacities via TLR-2. *Eur J Appl Physiol.* 2010;108:217-25.
- Rincón EO. Stress mediator in the modulation of inflammatory response during acute exercise and training. Practical applications in inflammatory diseases: Fibromyalgia. *Archivos de Medicina del Deporte.* 2011;28:199-205.
- Giraldo E, Hinchado MD, García JJ, Ortega E. Influence of gender and oral contraceptives intake on innate and inflammatory response. Role of neuroendocrine factors. *Mol Cell Biochem.* 2008;313:147-53.
- Petersen AM, Pedersen BK. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physiol.* 2005;98:1154-62.
- Jentoft ES, Kvalvik AG, Mengshoel AM. Effects of pool-based and land-based aerobic exercise on women with fibromyalgia/chronic widespread muscle pain. *Arthritis Rheum.* 2001;45:42-7.
- Jones KD, Adams D, Winters-Stone K, Burckhardt CS. A comprehensive review of 46 exercise treatment studies in fibromyalgia (1988-2005). *Health Qual Life Outcomes.* 2006;25:4-67.
- Busch AJ, Schachter CL, Overend TJ, Peloso PM, Barber K. Exercise for fibromyalgia: a systematic review. *J Rheumatol.* 2008;35:1130-44.
- Ortega E, Bote ME, Giraldo E, García JJ. Aquatic exercise improves the monocyte pro- and anti-inflammatory cytokine production balance in fibromyalgia patients. *Scand J Med Sci Sports.* 2012;22:104-12.
- Ortega E. Why exercise can improve the symptoms of fibromyalgia? *Med Clin.* 2011;137:505-7.
- Ortega E, Giraldo E, Hinchado MD, Martín-Cordero L, García JJ. 72kDa extracellular heat shock protein (eHsp72), norepinephrine (NE), and the innate immune response following moderate exercise. In: Asea A, Pedersen BK, ed. *Heat Shock Proteins and Whole Body Physiology.* Springer, USA. 210;329-350.
- Wolfe F, Hawley DJ. Psychosocial factors and the fibromyalgia syndrome. *Z Rheumatol.* 1998;57:88-91.
- Okifuji A, Bradshaw DH, Olson C. Evaluating obesity in fibromyalgia: neuroendocrine biomarkers, symptoms, and functions. *Clin Rheumatol.* 2009; 28: 475-478.
- Felshner M, Johnson JD. Endogenous extra-cellular heat shock protein 72: releasing signal(s) and function. *Int J Hyperthermia.* 2005;21:457-71.
- Giraldo E, Multhoff G, Ortega E. Noradrenaline increases the expression and release of Hsp72 by human neutrophils. *Brain Behav Immun.* 2010;24:672-7.
- Asea A, Kraeft SK, Kurt-Jones EA, Stevenson MA, Chen LB, Finberg RW, et al. Hsp70 stimulates cytokine production through a CD14-dependant pathway, demonstrating its dual role as a chaperone and cytokine. *Nat Med.* 2000; 6:435-42.