

## ORIGINAL BREVE

# Nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) en pacientes con síndrome de fatiga crónica

J. Alegre<sup>a</sup>, J.M. Rosés<sup>b</sup>, C. Javierre<sup>c</sup>, A. Ruiz-Baqués<sup>d</sup>,  
M.J. Segundo<sup>e,\*</sup> y T. Fernández de Sevilla<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Medicina Interna, Hospital Vall d'Hebrón, Barcelona, España

<sup>b</sup>Instituto de Biometría Aplicada, Barcelona, España

<sup>c</sup>Facultad de Medicina, Universidad de Barcelona, Barcelona, España

<sup>d</sup>Topping, Campus UAB, Barcelona, España

<sup>e</sup>Laboratorios Vitae, Sant Cugat del Vallès, Barcelona, España

Recibido el 5 de mayo de 2009; aceptado el 1 de septiembre de 2009

Disponible en Internet el 5 de mayo de 2010

## PALABRAS CLAVE

Síndrome de fatiga crónica;  
NADH;  
Ensayo clínico

## Resumen

**Antecedentes:** La nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) podría estar deplecionada en el síndrome de fatiga crónica. El objetivo del estudio fue evaluar la eficacia de la suplementación con NADH en estos pacientes.

**Material y métodos:** Se realizó un ensayo clínico, doble ciego, controlado con placebo de 3 meses de duración. Los pacientes fueron randomizados a NADH oral 20 mg o placebo durante los 2 primeros meses. Se evaluó la intensidad de la fatiga, estado funcional, estado de ánimo, impacto funcional de la fatiga, calidad de vida, calidad del sueño, capacidad al ejercicio y reserva funcional, así como la opinión del investigador y pacientes sobre la eficacia de la intervención, antes y a los 30, 60 y 90 días del inicio del tratamiento. En la visita basal y a los 60 días (último día de tratamiento doble ciego) se realizó una prueba de esfuerzo.

**Resultados:** Se incluyeron 86 enfermos de los cuales 77 concluyeron el estudio (edad media, 47 años; 72 mujeres). No se hallaron diferencias significativas en la mayoría de las variables estudiadas al finalizar el estudio. La administración de NADH se asoció a una disminución de estado de ansiedad de -1,0 puntos ( $p < 0,05$ ) y de -0,2 puntos ( $p = NS$ ) en el grupo asignado a placebo. La frecuencia cardiaca máxima tras la prueba de esfuerzo disminuyó una media de -8,1 l/min ( $p < 0,05$ ) en el grupo NADH y ascendió +1,7 l/min en el grupo placebo ( $p = 0,73$ ). No se hallaron diferencias en la percepción de eficacia con NADH y placebo, por parte del investigador y pacientes.

**Conclusiones:** La administración de NADH oral se asoció a una disminución de la ansiedad y de la frecuencia cardiaca máxima, tras una prueba de esfuerzo, en los pacientes con

\*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: msegundo@vitae.es (M.J. Segundo).

**KEYWORDS**

Chronic fatigue syndrome; NADH; Clinical trial

síndrome de fatiga crónica. Por el contrario, este tratamiento no modificó otras variables clínicas y el estado funcional global.

© 2009 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

**Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) in patients with chronic fatigue syndrome****Abstract**

**Background:** Nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) may be depleted in chronic fatigue syndrome (SFC). The purpose of the study was to evaluate the efficacy of supplementation with NADH in these patients.

**Material and methods:** A double blind, placebo controlled, 3 month long clinical trial was conducted. The patients were randomized to oral NADH oral 20 mg or placebo during the first two months. The intensity of the fatigue, functional performance, mood state, functional impact of the fatigue, quality of life, sleep quality, exercise capacity and functional reserve as well as the investigator's and patient's opinion on the efficacy of the intervention prior to and at 30, 60 and 90 days of the onset of the treatment were evaluated. A stress test was performed in the baseline visit and at 60 days (last day of the double blind treatment).

**Results:** A total of 86 patients, 77 of whom completed the study (mean age, 47 years, 72 women) were enrolled. No significant differences were found in most of the variable studied at the end of the study. Administration of NADH was associated to a decrease in anxiety condition of -1.0 points ( $p < 0.05$ ) and of -0.2 points ( $p = \text{NS}$ ) in the placebo assigned group. Maximum heart rate after the stress test decreased a mean of -8.1 l/min ( $p < 0.05$ ) in the NADH group and increased by +1.7 l/min in the placebo group ( $p = 0.73$ ). No differences were found in the perception of efficacy with NADH and placebo, by the investigator and patients.

**Conclusions:** Administration of oral NADH was associated to a decrease in anxiety and maximum heart rate, after a stress test in patients with CFS. On the contrary, this treatment did not modify other clinical variables and the global functional performance.

© 2009 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Introducción

El síndrome de fatiga crónica (SFC) es un trastorno complejo y debilitante que se caracteriza, principalmente, por una fatiga profunda e incapacitante, además de otros síntomas, como debilidad, dolor musculoesquelético, trastornos de la memoria, alteraciones del sueño, deterioro en la capacidad de concentración y cefaleas<sup>1</sup>. La intensidad de los síntomas varía mucho entre los pacientes, así como en un mismo paciente a lo largo del tiempo<sup>2</sup>, pudiendo llegar a dejarle postrado en una cama o silla de ruedas<sup>2</sup>. Su prevalencia oscila entre el 0,2–2,6%<sup>1,2</sup>, afectando principalmente a mujeres<sup>1</sup>.

Aún hoy en día no están bien identificadas las causas ni los mecanismos implicados en el SFC<sup>1,2</sup>; y existen pocos trabajos publicados en relación a su terapia<sup>3</sup>. En los pacientes con SFC se ha descrito un aumento de la actividad de la 2'5' (oligoadenilato sintetasa y de la ribonucleasa) L<sup>4</sup>, que ocasiona a su vez una disminución del ATP celular, que podría ser la causa de la fatiga intensa, de las alteraciones neurocognitivas y del resto de manifestaciones del SFC<sup>5</sup>. La hipótesis de la suplementación de estos pacientes con coenzima nicotinamida adenina dinucleótido (NADH) se fundamenta en que facilita la generación de ATP<sup>5</sup>, presentando además un buen perfil de seguridad<sup>5,6</sup>, incluso a dosis altas<sup>6</sup>. En los 2 únicos estudios publicados sobre suplementación con NADH en el SFC se ha documentado un mayor índice de respuesta durante el primer

trimestre de tratamiento respecto a los grupos control<sup>5,7</sup>. En estos trabajos no se realizaron evaluaciones funcionales, de índole físico o de aspectos psicológicos, que proporcionen información sobre el impacto en la clínica. El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia de la suplementación con NADH oral en pacientes con síndrome de fatiga crónica.

## Material y métodos

Se realizó un ensayo clínico prospectivo doble ciego controlado con placebo. Se incluyeron pacientes de 18–65 años, diagnosticados de SFC según los criterios de Fukuda<sup>8</sup> y la revisión del National Center for Infectious Diseases, Centers for Disease Control and Prevention (CDC)<sup>9</sup>. Todos los enfermos otorgaron su consentimiento por escrito. Previo a su asignación al grupo intervención o control se realizó un período de lavado de 15 días. Este período consistió en la interrupción de: antihipertensivos, glucocorticoides, anabolizantes, hormona del crecimiento, interferones, minerales, polivitamínicos, tónicos y reconstituyentes, proteínas o fitoterapia. El grupo asignado a intervención recibió comprimidos de NADH 5 mg (Vitanadh®) compuestos por β-nicotinamida adenina dinucleótico, D-manitol bicarbonato sódico, celulosa microcristalina, estearato de magnesio y ascorbato sódico; y el grupo placebo, comprimidos de lactosa; de presentación, formato, envasado y

características organolépticas idénticos. Los comprimidos se dispensaron en la visita basal (día 0) y a los 30 días; recomendando a todos los pacientes tomar 4 comprimidos al día, en un único momento del día y durante 80 días.

Se hicieron seguimientos a los 30, 60 y 90 días en los que se evaluó: intensidad de la fatiga (EVA), estado funcional (KPS)<sup>10</sup>, estado de ánimo (HAD)<sup>11</sup>, impacto funcional de la fatiga (FIS)<sup>12</sup>, la calidad de vida (SF-36)<sup>13</sup> y calidad del sueño (PSQI)<sup>14</sup>. Se registró también la FC, PAS y PAD. En las visitas basal y a los 60 días se realizó una prueba de esfuerzo consistente en un ejercicio con los brazos (test progresivo máximo realizado en ergómetro de brazo, partiendo de 10 w con incrementos de 10 w cada 60 s) y tras 10 min de recuperación un ejercicio de piernas (test progresivo máximo en cicloergómetro, partiendo de una carga máxima de 20 w de 180 s de duración, seguido de 40 w durante 180 s, y aumentando 20 w más cada 60 s hasta alcanzar la potencia máxima del paciente). También se hicieron análisis hematológicos y bioquímicos. En la visita final (90 días) se recogió además la opinión del paciente y del investigador en relación a la efectividad.

Para calcular el tamaño de la muestra se utilizaron los índices de respuesta encontrados por Forsyth et al<sup>5</sup> (31% en el grupo NADH y 8% en placebo), obteniendo un número necesario de pacientes a incluir de 86 (43 por grupo). El análisis estadístico fue por intención de tratar; sustituyendo los valores perdidos por el último valor disponible (LOCF). El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del hospital Vall d'Hebrón.

## Resultados

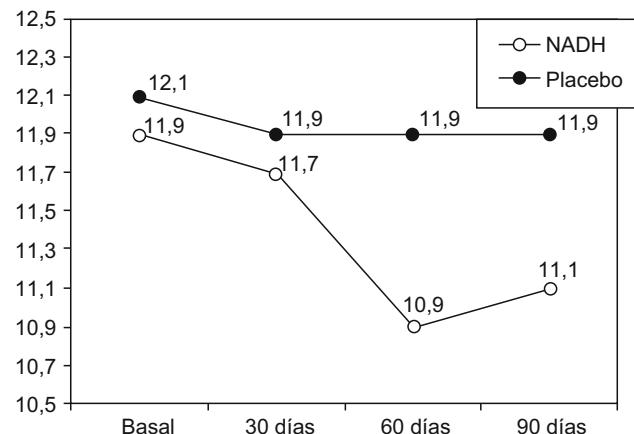
Se incluyeron en el estudio 86 pacientes; 9 de los cuales abandonaron por voluntad propia. Se analizaron los datos de los 77 pacientes que completaron el estudio: 5 hombres y 72 mujeres, con una edad media de 47 años (DE=8). Fueron asignados al grupo NADH 36 pacientes (47%) y a placebo 41 (53%). En la tabla 1 se presentan las puntuaciones basales y finales de las distintas escalas. En situación basal los 2 grupos tuvieron puntuaciones semejantes sin diferencias significativas salvo en el estado funcional que resultó

**Tabla 1** Resultados de la administración de NADH o placebo durante 60 días a pacientes con el síndrome de fatiga crónica (SFC)

	VISITA BASAL		VISITA FINAL	
	NADH N=36	Placebo N=41	NADH N=36	Placebo N=41
Intensidad de la fatiga (EVA)	6,45±1,93	6,89±1,45	6,92±1,82	6,66±2,10
Estado funcional (KPS)	67,8±6,3	70,7±7,3*	67,6±9,5	68,9±9,2
<i>Estado de ánimo (HAD)</i>				
Ansiedad	11,9±3,5	12,1±3,6	11,1±4,1	11,9±3,9
Depresión	10,7±2,9	10,6±2,9	11,5±3,2	10,9±3,6
<i>Impacto de la fatiga (FIS)</i>				
Total	125,9±20,3	123,0±23,9	121,7±32,4	122,9±27,5
Dimensión cognoscitiva	32,2±5,5	31,0±7,8	31,5±9,0	31,3±6,9
Dimensión física	34,0±4,5	33,2±5,0	32,6±7,3	32,5±6,7
Dimensión psicosocial	59,8±11,5	58,8±13,1	57,6±17,4	59,1±15,0
<i>Calidad de vida (SF-36)</i>				
Función física	27,6±15,3	34,4±18,1	27,4±18,7	33,8±19,2
Dolor corporal	17,6±16,8	23,0±15,6	18,4±18,4	23,5±19,0
Salud general	22,1±16,7	28,7±15,5	21,7±14,9	26,8±15,2
Vitalidad	13,6±12,7	14,9±12,6	15,5±15,4	16,3±16,4
Función social	33,3±20,0	35,2±21,8	34,0±28,6	42,3±24,4**
Salud Mental	47,7±20,4	43,9±19,4	46,9±22,4	46,4±22,6
<i>Calidad del sueño (PSQI)</i>				
Total	12,5±4,8	12,6±3,9	12,0±4,1	11,7±5,0
Calidad subjetiva del sueño	1,97±0,7	1,97±0,7	1,89±0,4	1,85±0,8
Latencia del sueño	1,97±1,0	1,67±1,1	1,81±0,9	1,69±1,0
Duración del sueño	1,47±1,1	1,49±0,9	1,44±1,0	1,28±1,0
Eficiencia del sueño habitual	1,56±1,3	1,62±1,2	1,44±1,3	1,46±1,2
Perturbaciones del sueño	2,19±0,6	2,05±0,6	2,03±0,6	1,92±0,8
Uso de medicación hipnótica	1,85±1,4	2,03±1,3	1,88±1,9	1,92±1,3
Disfunción diurna	1,83±0,8	1,92±0,8	1,86±0,9	1,85±0,9

\*p<0,05 (U de Mann-Whitney).

\*\*p<0,05 (t-test).



**Figura 1** Evolución de la escala de ansiedad/depresión en el grupo tratado con NADH y con placebo. Los valores medios del grupo asignado a NADH fueron significativamente diferentes (basal vs 30 días y 30 días vs 60 días) ( $p<0,05$ ).

significativamente más elevado en el grupo placebo (tabla). Al cabo de 90 días de observación, las puntuaciones obtenidas en relación a la intensidad e impacto de la fatiga, estado funcional, ánimo, calidad de vida y del sueño, fueron similares a las puntuaciones basales, a excepción de la función social que se mantuvo estable en el grupo tratado con NADH y mejoró de forma significativa en el grupo asignado a placebo. Al examinar la evolución de la ansiedad y depresión (escala HAD) en las diferentes visitas, observamos una escasa modificación, no significativa, en el grupo placebo (fig. 1). Por el contrario, en el grupo que recibió NADH asistimos a un descenso de -1,0 puntos ( $p<0,05$ ) en la visita de los 60 días. No obstante, las diferencias entre los valores medios observados a los 90 días, con respecto a los valores medios basales, no resultaron significativas (tabla). El nivel de depresión basal fue similar en ambos grupos, pero se incrementó entre las visitas a 30 y 60 días en el grupo NADH (diferencia de -1,0;  $p<0,01$ ) y en el grupo control (diferencia de -0,6;  $p=0,06$ ).

En cuanto a las pruebas de esfuerzo, la potencia máxima basal en el grupo NADH fue de 74,8w (DE=43,3) y de 73,2w (DE=31,6) en el grupo placebo ( $p=0,90$ ). A los 60 días la potencia máxima se incrementó de forma similar 3,07w y 2,68w, respectivamente. La FC máxima basal fue de 127l/min (DE=23) en el grupo NADH y de 123l/min (DE=20) en el grupo placebo ( $p=0,60$ ). A los 60 días la FC descendió 8,2l/min ( $p<0,05$ ) en el grupo NADH y se incrementó una media de 1,7l/min ( $p=0,73$ ) en el grupo asignado a placebo. El grupo NADH alcanzó el 73% (DE=14%) de la FC máxima respecto a la máxima teórica; con una diferencia a los 60 días de -4,2 puntos ( $p<0,05$ ). En el grupo placebo la FC máxima/FC máxima teórica basal fue de 72% (DE=12%); y la diferencia a los 60 días fue de 0,66 puntos ( $p=0,82$ ). En los parámetros VO<sub>2</sub> máximo teórico, VO<sub>2</sub> máximo, potencia máxima, lactato en sangre y VO<sub>2</sub> máximo/VO<sub>2</sub> máximo teórico no se observaron diferencias estadísticamente significativas. Los valores de FC, PAS, PAD, hematológicos y bioquímicos se mantuvieron en el rango de normalidad establecido por el laboratorio de referencia.

En cuanto a la valoración de la eficacia por parte de pacientes e investigador, no se detectaron diferencias; los pacientes calificaron la suplementación como muy buena/buena en el 28% (grupo NADH) y en el 31% (grupo placebo) ( $p=0,33$ ). El investigador consideró la eficacia muy buena/buena en el 33% en el grupo NADH y en el 49% en el grupo placebo ( $p=0,20$ ).

A lo largo del estudio se registraron 2 reacciones adversas, ambas en el grupo placebo (un shock hipovolémico por cuerpo lúteo y mioma de fundus; y una fractura de tobillo).

## Discusión

La suplementación con NADH oral en pacientes con SFC consiguió reducir el nivel de ansiedad, la FC máxima y la FC máxima/FC teórica, pero no modificó de manera significativa otras variables clínicas y de calidad de vida relacionadas con este síndrome.

En el trabajo de Forsyth<sup>5</sup> encontraron una mejoría del 31% entre los pacientes que recibieron suplementación con NADH, aunque esta mejoría se basó en la evaluación de eficacia realizada con un cuestionario *ad hoc*. En nuestro trabajo utilizamos cuestionarios estandarizados, por lo que los resultados no pueden ser fácilmente comparados. En este estudio hemos podido observar que la ansiedad de los pacientes que recibieron NADH oral (20 mg/día) mejoró significativamente a los 2 meses. A partir de esa visita, en la que dejaron de tomar la medicación, el nivel de ansiedad volvió a situarse en los valores basales. Este hecho apoya el posible efecto beneficioso del NADH sobre la ansiedad de los enfermos con SFC. A partir de la visita de los 60 días, en la que dejaron de tomar el tratamiento, también se observó un incremento significativo del nivel de depresión en ambos grupos. Un hallazgo inesperado de este estudio fue una mejoría en la dimensión función social (SF-36) a los 3 meses en el grupo placebo, pero no en el asignado a NADH. Este resultado es de difícil interpretación clínica.

En la prueba de esfuerzo encontramos que, con valores de potencia máxima similares, los pacientes que recibieron NADH consiguieron disminuir de forma significativa su FC máxima y FC máxima/FC máxima teórica. Esta disminución podría implicar una mejora de la alteración en la oferta de oxígeno al músculo esquelético y de las funciones cognitivas presentes en el SFC<sup>5,15</sup>, y asociadas al incremento de la FC y la relación FC máxima/FC máxima teórica.

La suplementación oral con NADH presentó un buen perfil de seguridad, coincidiendo con los datos obtenidos anteriormente en otros trabajos<sup>5,6</sup>.

Los tratamientos estudiados hasta el momento para el SFC no han mostrado una eficacia relevante<sup>3</sup>. La suplementación oral con NADH podría ser beneficiosa para los pacientes con SFC, al mejorar la ansiedad y reducir la frecuencia cardiaca, sin una incidencia de acontecimientos adversos sustancial.

## Financiación

Este estudio ha sido realizado con la financiación de Laboratorios Vitae.

## Bibliografía

1. Reid S, Chalder T, Cleare A, Hotopf M, Wessely S. Chronic fatigue syndrome. *BMJ*. 2000;320:292–6.
2. Chambers D, Bagnall AM, Hempel S, Forbes C. Interventions for the treatment, management and rehabilitation of patients with chronic fatigue syndrome/myalgic encephalomyelitis. An updated systematic review. *J Royal Soc Medicine*. 2006;99:506–20.
3. Henningson P, Zipfel S, Herzog W. Management of functional somatic syndromes. *Lancet*. 2007;369:946–55.
4. Shetzline SE, Martinand-Mari C, Reichenbach NL, Buletic Z, Lebleu B, Pfleiderer W, et al. Structural and functional features of the 37-kDa 2'-5A-dependent RNase L in chronic fatigue syndrome. *J Interferon Cytokine Res*. 2002;22:443–56.
5. Forsyth LM, Preuss HG, MacDowell AL, Chiaze Jr L, Birkmayer GD, Bellanti JA. Therapeutic effects of oral NADH on the symptoms of patients with chronic fatigue syndrome. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1999;82:185–91.
6. Mero A, Raitanen R, Birkmayer J, Komi P. Effects of nicotinamide adenine dinucleotide hydride on physical and mental performance. *J Sports Sciences*. 2008;26:311–9.
7. Santaella ML, Font I, Disdier OM. Comparison of oral nicotinamide adenine dinucleotide (NADH) versus conventional therapy for chronic fatigue syndrome. *P R Health Sci J*. 2004;23:89–93.
8. Fukuda K, Straus SE, Hickie I, Sharpe MC, Dobbins JG, Komaroff AL, and The International Chronic Fatigue Syndrome Study Group. The Chronic Fatigue Syndrome: A comprehensive Approach to its Definition and Study. *Ann Int Med*. 1994;121:953–9.
9. National Center for Infectious Diseases. Centers for Disease Control and Prevention. National Institute of Allergy and Infectious Diseases. National Institute of Health. Disponible en: <http://www.cdc.gov/cfs>.
10. Schag CC, Heinrich RL, Ganz PA. Karnofsky performance status revisited: Reliability, validity, and guidelines. *J Clin Oncology*. 1984;2:187–93.
11. Herrero MJ, Blanch J, Peri JM, De Pablo J, Pintor L, Bulbena A. A validation study of the hospital anxiety and depression scale (HADS) in a Spanish population. *Gen Hosp Psychiatry*. 2003; 25:277–83.
12. Fisk JD, Ritvo PG, Ross L, Haase DA, Marrie TJ, Schlech WF. Measuring the functional impact of fatigue. Initial validation of the Fatigue Impact Scale. *Clin Infect Dis*. 1994;18(Suppl. 1): S79–83.
13. Alonso J, Prieto L, Antó JM. La versión española del SF-36 Health Survey (Cuestionario de Salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)*. 1995;104: 771–6.
14. Carpenter JS, Andrykowski MA. Psychometric evaluation of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *J Psychosom Res*. 1998;45:5–13.
15. De Becker P, Roeykens J, Reynders M, McGregor N, De Meirlier K. Exercise capacity in chronic fatigue syndrome. *Arch Intern Med*. 2000;160:3270–7.