

Rev Soc Esp Dolor
2012; 19(2): 95-100

Fibromialgia. Un trastorno de estrés oxidativo

F. J. Hidalgo Tallón

Instituto de Neurociencias. Universidad de Granada

Hidalgo Tallón FJ. *Fibromialgia. Un trastorno de estrés oxidativo. Rev Soc Esp Dolor 2012; 19(2): 95-100.*

ABSTRACT

Fibromyalgia is a disease of high prevalence whose pathogenesis still is not well known. Implications of psycho-neuro-endocrine-immune systems have been described which justifies the clinic, dominated by pain, chronic fatigue, sleep disorders and affective disorders.

In this work the main features of the disease are reviewed from the point of view of oxidative stress as the biological basis of the organic deterioration and the main symptoms that the patient suffers.

Key words: Fibromyalgia. Oxidative stress.

RESUMEN

La fibromialgia es una enfermedad de prevalencia elevada cuya etiopatogenia aún no es bien conocida. Se han descrito implicaciones de corte psico-neuro-endocrino-inmunológico, lo que justifica una clínica dispar en la que predominan el dolor, la fatiga crónica, los trastornos del sueño y los trastornos afectivos.

Financiación: Ninguna
Conflicto de intereses: No declarados

Recibido: 03-04-11.
Aceptado: 06-06-11.

En este trabajo se revisan las características principales de la enfermedad desde el punto de vista del estrés oxidativo como base biológica del deterioro orgánico y de los principales síntomas que padece el paciente.

Palabras clave: Fibromialgia. Estrés oxidativo.

INTRODUCCIÓN

La fibromialgia es una enfermedad que cursa con dolor crónico generalizado al que se añaden otras condiciones clínicas como son la rigidez muscular, los trastornos del sueño, la fatiga crónica, la ansiedad, la depresión, o las deficiencias de tipo neurocognitivo y autoinmune.

Es una enfermedad que afecta a un varón por cada diez mujeres, especialmente en la edad media de la vida (1). La prevalencia es elevada, llegando a cifrarse en torno al 2% de la población general (2), y a pesar de ser actualmente un problema sociosanitario de envergadura (3), los tratamientos de efectividad contrastada son escasos.

En cuanto a la etiopatogenia, la fibromialgia es una enfermedad difícil de ubicar, en cuyo desarrollo se han involucrado aspectos neurológicos, psicológicos, endocrinológicos e inmunológicos.

Parece tratarse de la “enfermedad del agotamiento”, en la que el individuo pierde su capacidad de adapta-

ción ante los diversos estresores, desarrollando una clínica en la que coexisten signos y síntomas de lo más diverso.

La similitud y diversidad sintomática con pacientes que han afrontado situaciones estresantes, como ocurre en los síndromes postconcusionales, avala la hipótesis de la desadaptación, bien primaria (que se desarrolla paulatinamente) o secundaria, es decir, con un evento estresante definido, de cualquier naturaleza, que el paciente relaciona con el comienzo del proceso morboso.

Se puede concluir que un trastorno inespecífico de la desadaptación desemboca en un crisol sintomatológico que se establece sobre una clínica básica común a todos los pacientes, por eso todos son similares, pero todos son distintos, ya que en cada paciente habrá una situación concreta que limite en especial la calidad de vida.

En este trabajo se revisan las características principales de la enfermedad desde el punto de vista del estrés oxidativo como base biológica del deterioro orgánico y de los principales síntomas que padece el paciente.

ESTRÉS EMOCIONAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

De entre las condiciones asociadas a la enfermedad se han descrito varias que se podrían relacionar con situaciones estresantes; como tales tenemos la mayor tendencia a la somatización, los malos tratos recibidos en la infancia, el sufrimiento de traumatismos previos, el haber padecido determinados procesos infecciosos a lo largo de la vida, o incluso la edad media avanzada o la condición de divorciado. La diversidad de los factores desencadenantes hace pensar en procesos de desadaptación más o menos generalizada, condicionados por la exposición a estresores de naturaleza diversa.

Para muchos autores, la enfermedad, aún de etiopatogenia desconocida, es un síndrome somático funcional cuya clínica se solapa con otros similares, como pueden ser el síndrome de fatiga crónica o el trastorno de estrés postraumático. Se supone que en el desarrollo de todos estos procesos jugaría un papel clave el estrés emocional ante experiencias vitales adversas (4). Van Houdenhove y colaboradores consideran a la fibromialgia como una enfermedad del estrés, y llevaron a cabo una revisión sobre el papel etiopatogénico y la relevancia clínica de los eventos estresantes en el desarrollo de síndromes que cursan con fatiga y dolor generalizado, proponiendo nuevos modelos de investigación que conecten el estrés psicológico con el neurobiológico (5). Y efectivamente, desde el punto de vista de la biología celular, pode-

mos observar que las características clínicas más relevantes de la enfermedad cursan con trastornos en los que se han descrito alteraciones en el balance de oxido-reducción celular.

Los problemas psiquiátricos son comunes en fibromialgia, y se ha sugerido que una tercera parte de los pacientes padecen ansiedad o depresión; el trastorno de ansiedad se puede diagnosticar en el 27-60% de los pacientes, mientras que la depresión mayor oscila entre el 14 y el 23% (6). En comparación con los pacientes con artritis reumatoide, Walker y su equipo demostraron tasas significativamente superiores de trastornos psiquiátricos en los pacientes con fibromialgia (90% frente al 49%) (7). Desde el punto de vista biocelular, Sarandol y su equipo (8), al comparar 96 pacientes con depresión mayor con 54 sujetos sanos, pudieron demostrar marcadores de estrés oxidativo estadísticamente más elevados en los pacientes con depresión. Así, hallaron niveles plasmáticos elevados de malondialdehído (marcador del daño lipídico por estrés oxidativo) y una mayor susceptibilidad de los eritrocitos a la oxidación; ambos parámetros se correlacionaban con un aumento de la actividad de la superóxido dismutasa (SOD) eritrocitaria. También se vio que estos marcadores no revertían tras seis meses de tratamiento farmacológico.

Felicity y colaboradores (9) llevaron a cabo una revisión a cerca del papel del estrés oxidativo en los trastornos psiquiátricos, concluyendo que la implicación del mismo es relevante, tanto en la depresión mayor como en los trastornos de ansiedad.

FATIGA CRÓNICA Y ESTRÉS OXIDATIVO

Aparte de los trastornos anímicos, la fatigabilidad muscular en los pacientes con fibromialgia supone otra limitación clínica importante, y la falta de lesiones musculares anatomopatológicamente concluyentes (10) podrían apuntar hacia un trastorno de estrés oxidativo a nivel fibrilar (11) con una mala gestión energética por parte de la célula muscular. Es una realidad que el agotamiento del músculo esquelético se relaciona con una elevación de especies reactivas de oxígeno más allá de las tasas normales, y se ha demostrado que el pretratamiento con suplementos antioxidantes es capaz de limitar la fatigabilidad muscular (12).

Como se ha comentado, la fibromialgia es una enfermedad estrechamente asociada al síndrome de fatiga crónica, y ambas condiciones a menudo se confunden. Las dos son más frecuentes en mujeres que en hombres y cursan con dolor y fatiga generalizados, alteraciones del sueño, trastornos afectivos, depresión inmunitaria,

etc. Se ha sugerido que estas enfermedades y otras similares como el trastorno de estrés postraumático y la hipersensibilidad a multiquímicos cursan con niveles elevados de óxido nítrico, que en presencia de anión superóxido sería oxidado, formando peroxinitritos y agotándose, con el consiguiente déficit vascular (13). Kennedy y su grupo han demostrado que, tanto en niños como en adultos con síndrome de fatiga crónica/encefalomielitis miálgica se registran niveles elevados de estrés oxidativo en relación con los controles (14).

TRASTORNOS DEL SUEÑO Y ESTRÉS OXIDATIVO

El sueño no adecuado también es propio de la enfermedad, lo que se ha relacionado con déficit en la producción de hormona de crecimiento (directamente implicada con el deterioro muscular) (15) y con la disminución de los niveles de triptófano y serotonina, ambos precursores de la melatonina, de marcado carácter antioxidante (16,17). En este contexto es interesante remarcar que en el modelo del síndrome de apnea obstructiva del sueño se han evidenciado niveles elevados de estrés oxidativo, con aumento de la peroxidación lipídica a nivel plasmático, aumentos de adenosina y ácido úrico en orina y disminución de óxido nítrico endotelial, circunstancias metabólicas similares a las que se han descrito en fibromialgia (18), y que supondrían isquemia, acidosis y dolor.

HIPEREXCITABILIDAD CENTRAL Y ESTRÉS OXIDATIVO

Hoy día se acepta la existencia de fenómenos de excitabilidad central; estos fenómenos se han relacionado con alteraciones de la neurotransmisión, analíticamente constatadas por alteraciones de las tasas de diferentes neurotransmisores en el plasma y el líquido cefalorraquídeo. Estudios preclínicos recientes han demostrado el papel de las especies reactivas del oxígeno (Reactive Oxygen Species: ROS) en la hiperalgesia, vía activación de los receptores N-metil-D-aspartato (NMDA). Gao y su equipo (19), en un modelo preclínico de dolor, tanto neuropático como inflamatorio, pudieron demostrar que las ROS a nivel del asta dorsal acompañaban al dolor, y que la administración sistémica de un agente neutralizador de las mismas reducía la hiperalgesia mediante el bloqueo de la fosforilación a nivel de los NMDA. Posteriormente, el mismo grupo de investigación (20) (induciendo hiperalgesia por capsaicina

en ratas) pudo demostrar el papel del anión superóxido como responsable del procesamiento anormal de la señal dolorosa en el asta dorsal, sugiriendo el papel terapéutico de la superóxido dismutasa mitocondrial (SOD-2) en estos tipos de dolor.

EL ESTRÉS OXIDATIVO EN FIBROMIALGIA

La etiopatogenia de la fibromialgia es tan oscura como diversa, y en ella se han implicado mecanismos de índole neurológica, neuroendocrina, traumatológica o inmunológica. Se ha sugerido que en la enfermedad subyace una alteración del balance óxido-reductor, con acumulo de radicales libres y distorsión de las capacidades energéticas celulares. Eisinger y su grupo, con objeto de determinar el alcance del daño por estrés oxidativo en la enfermedad registraron, a nivel plasmático y eritrocitario, el malondialdehido, los carbonilos proteicos y el óxido nítrico. Asimismo, para determinar la capacidad antioxidante también midieron las vitaminas A y E, los grupos tiol y los niveles de glutatión y glutatión peroxidasa. Estos autores pudieron observar que los carbonilos proteicos (productos de la peroxidación proteica) estaban aumentados, y el óxido nítrico y los grupos tiol estaban disminuidos con respecto a los controles (21).

La pentosidina es un producto de la glicación proteica que suele estar elevado en enfermedades propias del estrés oxidativo tales como el Alzheimer, la diabetes o la arterioesclerosis, y Hein y Franke (22) encontraron niveles elevados de la misma en el plasma de pacientes con fibromialgia, sugiriendo procesos inflamatorios crónicos y disfunciones neuronales.

Posteriormente, Bagis y su grupo (23) en una muestra de 85 pacientes con fibromialgia primaria (comparados con 80 controles) hallaron niveles bajos de la enzima antioxidante superóxido dismutasa, a la vez que niveles elevados de malondialdehido.

En el año 2006, Ozgocmen y su equipo también registraron, con respecto al grupo control, niveles elevados de malondialdehido y niveles reducidos de óxido nítrico. Al tratar a los pacientes con sertralina o amitriptilina, estos parámetros no mejoraron a pesar de hacerlos los registros del FIQ (dolor y ansiedad) y los de la escala de Hamilton, lo que sugiere que la mejoría clínica no tiene porque correlacionarse con la mejoría en el equilibrio de oxidorreducción de los pacientes (24).

Desde el punto de vista anatomopatológico, con microscopía óptica no se encuentran lesiones que no se hallen en otras miopatías, pero con microscopía electrónica Lund (25) observó imágenes sugerentes de mi-

tocondriopatía, alteración del balance oxidorreductor a nivel miofibrilar y déficit de oxigenación en torno a los puntos dolorosos. Otros autores también han referido que en los músculos de los pacientes con fibromialgia hay un déficit de fosfatos de alta energía, signo de procesos isquémicos que generarían el dolor y la rigidez en la enfermedad; un tono adrenérgico mantenido podría ser el origen de la situación (26,27). Morf y cols. (28) evidenciaron alteraciones vasculares periféricas que mermarían la oxigenación tisular; con flujo-metría laser y microscopía capilar observaron que los pacientes con fibromialgia tenían menos capilaridad y más dilataciones e irregularidades capilares que los controles sanos. Más recientemente, McIver y cols. (29) demostraron un menor flujo capilar, tanto en reposo como en respuesta al ejercicio aeróbico, en los músculos de los pacientes con fibromialgia, hecho que se correlacionó con una mayor fatigabilidad en el grupo de pacientes que en los controles sanos.

CONCLUSIÓN

A la vista de lo expuesto, se puede considerar que la fibromialgia es una “enfermedad del estrés” en la que subyace una alteración del balance de óxido-reducción celular, consecuencia de un aumento de la producción de radicales libres, una deficiencia de la capacidad antioxidante orgánica o de ambas circunstancias simultáneamente. Los hallazgos bioquímicos soportan esta realidad, y tratamientos tales como una dieta antioxidante, un plan de suplementos alimentarios o la ozonoterapia sistémica, con capacidad para mejorar la capacidad antioxidante, podrían ser opciones seguras y bien toleradas subsidiarias de ser ensayadas en el tratamiento de la fibromialgia.

CORRESPONDENCIA:

Francisco Javier Hidalgo Tallón
Instituto de Neurociencias
Universidad de Granada

REFERENCIAS

- Grant JT. The epidemiology of chronic generalized musculoskeletal pain. *Best Pract Res Clin Rheumatol* 2003;17:547-61.
- Wolfe F, Ross K, Anderson J, Russell J, Hebert L. The prevalence and characteristics of fibromyalgia in the general population. *Arthritis Rheum* 1995;38:19-28.
- Editorial. *Rev Soc Esp Dolor* 2009;16(7):417-8.
- Van Houdenhove B, Egle UT. Fibromyalgia: A stress disorder? *Psychotherapy and psychosomatics* 2004;73(5):267-75.
- Van Houdenhove B, Luyten P, Egle UT. Stress as a key concept in chronic widespread pain and fatigue disorders. *Journal of musculosk pain* 2009;17(4):390-9.
- Arnold LA, Leon T, Whalen E, Barret J. Relationships among pain and depressive and anxiety symptoms in clinical trials of pregabalin in fibromyalgia 2010. *Psychosomatics* 51:6.
- Walker EA, Keegan D, Gardner G, Sullivan M, Katon WJ, Bernstein D. Psychological factors in fibromyalgia compared with rheumatoid arthritis: I. Psychiatric diagnosis and functional disability. *Psychosomatic Medicine* 1997;59:565-71.
- Sarandol A, Sarandol E, Eker SS, Erdinc S, Vatansever E, Kirli S. major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative-antioxidative systems. *Human Psychopharmacol: Clinical and Experimental* 2007;22(2):67-73.
- Felicity NG, Berk M, Dean O, Bush AI. Oxidative stress in psychiatric disorders: evidence base and therapeutic implications. *Int J of Neuropsychopharmacology* 2008;11:851-76.
- Pongratz D, Spath M. Fibromyalgie. *Fortschr Neurol Psychiatr* 2001;69(4):189-93.
- Majid A. the cause of fibromyalgia: the respiratory-to-fermentative shift (the dysox state) in ATP production. *J Integrative Medicine* 2003;8:135-40.
- Reid MB. Free radicals and muscle fatigue: Of ROS, canaries, and the IOC. *Free radical biology and medicine* 2008;44(2):169-79.
- Pall ML. Common etiology of posttraumatic stress disorder, fibromyalgia, chronic fatigue syndrome and multiple sensitivity via elevated nitric oxide/peroxynitrite. *Medical hypotheses* 2001;57(2):139-45.
- Kennedy G, Khan F, Hill A, Underwood C, Belch JJ. Biochemical and vascular aspects of pediatric chronic fatigue syndrome. *Arch pediatr adolesc med* 2010;164(9):817-23.
- Bagge E, Bengtsson BA, Carlsson L, Carlsson J. Low growth hormone secretion in patients with fibromyalgia. A preliminary report on 10 patients and 10 controls. *J Rheumatol* 1998;25:145-8.
- Wolfe F, Russell IJ, Vupraio G, Ross K, Anderson J. Serotonin levels, pain threshold, and fibromyalgia symptoms in the general population. *J Rheumatol* 1997;24(3):555-9.
- Russell IJ, Michalek JE, Vupraio GA, Fletcher EM, Wall K. FERUM amino acids in fibrositis/fibromyalgia syndrome. *J Rheumatol* 1989;16:158-63.
- Bagis S, Tamer L, Sahin G, Bilgin R, Guler H, Ercan, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: An oxidative stress disorder? *Rheumatol Int* 2005;25(3):188-90.
- Gao X, Kim HK, Chung JM, Chung K. Reactive oxygen species (ROS) are involved in enhancement of NMDA-receptor phosphorylation in animal models of pain. *Pain* 2007;131(3):262-71.
- Schwartz ES, Kim HY, Wang J, Lee I, Klann E, Chung

- JM, et al. Persistent pain is dependent on spinal mitochondrial antioxidant levels. *J Neurosci* 2009;29(1):159-68.
21. Eisinger J, Gandolfo C, Zakarian H, Ayavou T. Reactive oxygen species, antioxidant status and fibromyalgia. *Journal of Musculoskeletal Pain* 1997;5(4):5-15.
 22. Hein G, Franke S. Are advanced glycation end-product-modified proteins of pathogenic importance in fibromyalgia? *Rheumatology* 2002;41:1163-7.
 23. 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* 2003;20.
 24. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, Akyol O, Ardicoglu O, Yildizhan H. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int* 2006;26:598-603.
 25. Lund N, Bengtsson A, Thorborg P. Muscle tissue oxygen pressure primary fibromyalgia. *Scand J Rheumatol* 1986;15:165-73.
 26. Henriksson KG. Muscle pain in neuromuscular disorders and primary fibromyalgia. *European Journal of Applied Physiology and Occupational Physiology* 1988;57(3):348-52.
 27. Bengtsson A and Henriksson KG. The muscle in fibromyalgia. A review of Swedish studies. *J Rheumatol* 1989;16(Supl. 19):144-9.
 28. Morf S, Amann-Vesti B, Forster A, Franzeck U, Koppensteiner R, Uebelhart D and Sprutt H. Microcirculation abnormalities in patients with fibromyalgia measured by capillary microscopy and laser fluxmetry. *Arthritis Res Ther* 2005;7:R209-R216.
 29. McIver KL, Evans C, Kraus RM, Ispas L, Sciotti VM, Hickner RC. NO-mediated alterations in skeletal muscle nutritive blood flow and lactate metabolism in fibromyalgia. *Pain* 2006;120(1):161-9.
 6. Bocci V. Ozone as a biorregulator: Pharmacology and toxicology of ozonotherapy. *J Biol Reg* 1997;31(10):213.
 7. Borrego A, Zamora ZB, González R, Romay C, Menéndez S, Hernández F, et al. Protection by ozone preconditioning is mediated by the antioxidant system in cisplatin-induced nephrotoxicity in rats. *Mediators of Inflammation* 2004;13(1):13-9.
 8. Buckley RD, Hackney JD, Clark K, Posin C. Ozone and human blood. *Arch Environ Health* 1975;30:40-3.
 9. Calunga JL, Zamora ZB, Borrego A, Del Río S, Barber E, Menéndez S, et al. Ozone Therapy on Rats Submitted to Subtotal Nephrectomy: Role of Antioxidant System. *Mediators of Inflammation* 2005;4:221-7.
 10. Calunga JL, Menéndez S, Barber E, Merino N, Cruz E. Ozone biological response in kidneys of rats submitted to warm ischemia. *Ozone-Sci Eng* 2003;25(3):233-40.
 11. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, et al. Effect of Ozone Therapy on Muscle Oxygenation. *The journal of alternative and complementary medicine* 2003;9(2):251-6.
 12. Clavo B, Pérez JL, López L, Suárez G, Lloret M, Rodríguez V, et al. Ozone Therapy on Cerebral Blood Flow: A Preliminary Report. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2004;1(3):315-9.
 13. Clavo B, Ruiz A, Lloret M, López L, Suárez G, Macías D, Rodríguez V, et al. Adjuvant Ozonotherapy in Advanced Head and Neck Tumors: A Comparative Study. *Evidence-based Complementary and Alternative Medicine* 2004;1(3):321-5.
 14. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology. Rockville, MD, U.S. Department of Health, Education, and Welfare. 1976.
 15. Hernández-Rosales FA, Calunga-Fernández JL, Turrent-Figueroa J, Menéndez-Cepero S, Montenegro-Perdomo A. Ozone therapy effects on blood biomarkers and lung function in asthma. *Arch Medical Res* 2005;36(5):549-54.
 16. Hussam H, Ajamieh H, Berlanga J, Merino N, Sánchez G M, Carmona A M, Cepero S M, Giuliani A, Re L, León O S. Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion. *Transplant International* 2005;18(5):604-12.
 17. Jacobs M-T. Untersuchung Über Zwischenfalle Und Typische Komplikationen In Der Ozon-Sauerstoff-Therapie. *Ozo Nachrichten* 1982;1:5.
 18. Martínez-Sánchez G, Al-Dalain SM, Menéndez S, Re L, Giuliani A, Candelario-Jalil E, et al. Therapeutic efficacy of ozone in patients with diabetic foot. *Eur J Pharmacol* 2005;523:151-61.
 19. Pioro-Boisset M, Esdaile JM, Fitzcharles MA. *Arthritis Care Res* 1996;9(1):13-7.
 20. Rivera J, González T. The Fibromyalgia Impact Questionnaire: a validated Spanish version to assess the health status in women with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol* 2004;22:554-60.
 21. Rokitanski O, Rokitanski A, Steiner J, Trubel W, Viebahn R, Washüttl J. Die ozontherapie bei peripheren, arteriellen durchblutungs-störungen; klinik, biochemische und blutgasanalytische untersuchungen. *Wasser IOA, Ozon-Weltkongress; Berlin*, 1981:53-75.
 22. Royuela A, Macías JA. Propiedades clinimétricas de la

Bibliografía recomendada

1. Ajamieh H, Merino N, Candelario-Jalil E, Menéndez S, Martínez G, Re L, et al. Similar protective effect of ischemic and ozone oxidative preconditionings in liver ischaemia/reperfusion injury. *Pharmacological Research* 2002;45(4):333-9.
2. Ajamieh HH, Menéndez S, Martínez-Sánchez G, Candelario-Jalil E, Re L, Giuliani A, et al. Effects of ozone oxidative preconditioning on nitric oxide generation and cellular redox balance in a rat model of hepatic ischaemia-reperfusion. *Liver International* 2004;24:55-62.
3. Ajamieh H, Berlanga J, Merino N, Sánchez GM, Carmona AM, Cepero SM, et al. Role of protein synthesis in the protection conferred by ozone-oxidative-preconditioning in hepatic ischaemia/reperfusion. *Transplant International* 2005;18 (5):604-2.
4. Badía X, Muriel C, Gracia A, Núñez-Olarte JM, et al. Validation of the spanish version of the Brief Pain Inventory in patients with oncological pain. *Med Clin* 2003;120:52-9.
5. Bocci V. Ozonization of blood for the therapy of viral diseases and immunodeficiencies. A hypothesis. *Medical Hypothesis* 1992;39:30-4.

- versión castellana del cuestionario de Pittsburgh. *Vigilia-Sueño* 1997;9:81-94.
23. Sanz J, Perdigón AL, Vázquez C. Adaptación española del inventario para la depresión de Beck-II: 2. Propiedades psicométricas en la población general. *Clínica y Salud* 2003;14:249-80.
 24. Valacchi G, Bocci V. Studies on the biological effects of ozone: 11. Release of factors from human endothelial cells. *Mediators of Inflammation* 2000;9:271-6.
 25. Viebahn-Hänsler R. Einfluss auf den erythrozytenstoffwechsel. In: Neck EG, Viebahn-Hänsler R, editors. *Ozon-Handbuch. Grundlagen. Prävention. Therapie.* Landsberg: Ecomed, 1999:1-15.
 26. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gaceta Sanitaria* 2005;19:135-50.
 27. Verrazzo G, Coppola L, Luongo C. Hyperbaric oxygen, oxygen-ozone therapy, and reologic parameters on blood in patients with peripheral occlusive arterial disease. *Andersen Hiperbar Med* 1995;22:17-22.
 28. 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.