

Ozonoterapia en el tratamiento de la fibromialgia

M. ORTIZ SOLER¹, C. DE BARUTELL FARINÓS^{1,2} Y F. DOMINGO BLANCO¹

RESUMEN

La fibromialgia (FM) como enfermedad crónica y con una sintomatología compleja tiene el dolor como uno de los principales síntomas, asociado, entre otros, a fatiga, sueño no reparador, cefalea, ansiedad y depresión. La alodinia y las alteraciones en la nocicepción predominan en la FM, y aunque los criterios diagnósticos en base al *American College of Rheumatology* siguen siendo válidos¹, continúa la búsqueda de marcadores objetivos para mejorar el diagnóstico y, secundariamente, el tratamiento. En este artículo se analiza la fisiopatología y los diferentes tratamientos para la FM, y con el objetivo de mejorar el estrés oxidativo tan presente en la FM se da una especial relevancia a la ozonoterapia. Como ventajas de la ozonoterapia están los escasos efectos secundarios y una mejoría considerable de los síntomas, y como desventaja la poca existencia de estudios clínicos. La ozonoterapia se considera un adecuado coadyuvante y, a la vez, un tratamiento esperanzador para esta difícil enfermedad.

Palabras clave: Ozonoterapia. Fibromialgia. Estrés oxidativo. Ozono.

ABSTRACT

Fibromyalgia is chronic disease with complex symptoms. Pain is one of the main symptoms associated with, among others, fatigue, un-refreshing sleep, headaches, anxiety, and depression. Allodynia and alterations in nociception predominate in fibromyalgia; although the diagnostic criteria based on American College of Rheumatology are current, the research for markers for improved diagnosis and treatment continue. The pathophysiology and different treatments are discussed in this review, and with the hypothesis that oxidative stress is present in the fibromyalgia, a special relevance is given to ozone therapy. The advantage is few side effects and a improvement over symptoms, and the disadvantage is the few clinical trials, but we consider it a suitable adjuvant yet hopeful treatment for this difficult disease. (DOLOR. 2016;31:149-55)

Key words: Ozone therapy. Fibromyalgia. Oxidative stress. Ozone.

Corresponding author: Montserrat Ortiz Soler, 20099mos@comb.cat

¹Clínica del Dolor
Clínica del Pilar
Idcsalud
Barcelona

²Director de la revista Dolor®
Ex presidente de la Societat Catalana de Dolor
Ex presidente de la SED

Dirección para correspondencia:
Montserrat Ortiz Soler
Dirección de correspondencia
E-mail: 20099mos@comb.cat

FISIOPATOLOGÍA DE LA FIBROMIALGIA

La FM es una afectación general de dolor crónico que sucede en un 2,4% de la población, y con una mayor incidencia en mujeres de entre 50 y 80 años. La ausencia de alteración en todos los marcadores biológicos de la inflamación conocidos, como la velocidad de sedimentación globular, leucocitosis, proteína C reactiva, factor reumatoide, ácido úrico, ANA, anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos, HLA B27, complementos, inmunocomplejos circulantes y crioglobulinas, así como la normalidad en parámetros hormonales parathormona y vitamina D y en los marcadores del recambio óseo –calcio, fósforo y fosfataza alcalina– hacen pensar, junto con la persistencia de síntomas clínicos generalizados, en la FM.

Al ser la fatiga uno de los síntomas, la biopsia muscular ha sido ampliamente estudiada, y se han encontrado marcadores de la inflamación, acumulación mitocondrial en el subsarcolemma, anomalías en la mitocondria, defectos en el citocromo oxidasa y alta incidencia de fibras irregulares en el haz muscular². La atrofia es la alteración más presente. En definitiva, es evidente que las alteraciones musculares o son la causa o la consecuencia en esta enfermedad.

La alodinia y los trastornos en la nocicepción son otros síntomas importantes, y ello ha favorecido el estudio de la biopsia cutánea. Hay un estudio que visualiza fenómenos de la inflamación^{3,4} y un déficit en la coenzima Q10⁵ (enzima con acción antioxidante que participa en reacciones de respiración mitocondrial). El déficit de la coenzima Q10 altera la función mitocondrial y produce un incremento de especies reactivas de oxígeno (ERO).

El estrés oxidativo está incrementado en la FM⁶, bien sea como factor que participa en la fisiopatología de la enfermedad o como una consecuencia de la misma^{7,8}. En pacientes con FM se ha comprobado un aumento de las concentraciones de malondialdehído (metabolito tóxico de la lípido oxidación) y una disminución en las concentraciones de enzimas antioxidantes como catalasa, glutatión peroxidada y superóxido dismutasa^{9,10}. A pesar de que estos marcadores en estudios se consideran buen índice del estrés oxidativo, en la práctica clínica del laboratorio no son fáciles y su medición rutinaria no está a nuestro alcance.

Como producto del estrés oxidativo se forman radicales libres, como el óxido nítrico, que producen la liberación de aminoácidos y sustancia P en las terminales presinápticas, causando hiperexcitabilidad en el asta posterior¹¹. Asociado a un incremento de Ca⁺⁺

intracelular, provoca una salida K⁺ del sarcolemma y un incremento de la sensibilización de los nociceptores musculares responsables del dolor, fatiga, debilidad y rigidez^{12,13}.

También las citocinas (factor de necrosis tumoral α , interleucina [IL] 1, IL-6 e IL-8) con acción proinflamatoria juegan un papel en la patogénesis de la FM. La IL-8 y la IL-6 pueden modular los síntomas de la FM: la IL-8 provoca dolor simpático mantenido y la IL-6 induce hiperalgesia, fatiga y depresión^{12,13}.

Las alteraciones neuroendocrinas provocan un hipofuncionalismo en la autorregulación inmunoinflamatoria. Se ha detectado disminución en la secreción de hormona adrenocorticotropa, baja respuesta de la tirotrópina, disminución de la secreción de cortisol y adrenalina, niveles bajos de serotonina en plasma y disminución de los niveles del factor de crecimiento insulínico tipo 1. Estos déficits podrían desencadenar una cascada de liberación de factores proinflamatorios y también podrían ser responsables de los síntomas de esta enfermedad¹⁴.

Diversos investigadores han demostrado que la disfunción del sistema nervioso autónomo es frecuente en pacientes con FM¹⁵⁻²¹, y por este motivo la disautonomía también juega un papel en la patogénesis de la FM. Incluso hay autores que consideran que muchos de los síntomas de la FM son los de un dolor simpático mantenido²².

Se han realizado diversos estudios controlados sobre la disfunción del sistema nervioso autónomo en pacientes con FM¹⁵⁻²⁵. Muchos de estos estudios concluyen que las manifestaciones cutáneas de la FM pudieran interpretarse como fenómeno de Raynaud, y en este sentido se ha registrado actividad simpática en el músculo. A consecuencia de la disautonomía se podrían explicar muchos de los síntomas de la FM, como alteraciones del sueño, fatiga, parestesias, cefalea, ansiedad, fenómeno de Raynaud, rigidez matutina, colon irritable y síntomas del síndrome sicca.

TRATAMIENTO EN LA FIBROMIALGIA

El manejo del estrés es una buena modalidad en el tratamiento multidisciplinario de estos pacientes, aunque la variabilidad de los diferentes métodos de relajación representa una dificultad para consensuar el tratamiento en la FM. Las diferentes modalidades de relajación pueden ser: relajación cognitiva mediante técnicas de imagen, hipnosis o relajación muscular.

Todos los estudios de relajación mediante técnicas de imagen encuentran mejoría en lo que se refiere al dolor, y en algunos también en la fatiga²⁶. Parece ser que el efecto de la distracción mejora el dolor. Tanto las técnicas que aplican el método de relajación cognitiva como la relajación muscular a base de masaje, hipnosis, *biofeedback* y ejercicios de respiración mejoran la ansiedad y el dolor. Parece ser que la combinación de diferentes modalidades da mejores resultados²⁷.

En concordancia con la fisiopatología de la FM, desde el punto de vista farmacológico los antiinflamatorios han demostrado eficacia reducida en el tratamiento de la FM²⁸; en cambio, los antioxidantes o las enzimas de acción mitocondrial, como coenzima Q10, han demostrado mejorar los síntomas^{29,30}.

La duloxetine, milnaciprán y pregabalina están aceptados por la *Food and Drug Administration* para el tratamiento de la FM. Estos fármacos son efectivos en el tratamiento de múltiples síntomas. Los inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina son los antidepresivos más efectivos para el tratamiento del dolor, aunque los antidepresivos tricíclicos son más efectivos para el tratamiento de la fatiga. La ciclo-benzaprina mejora el dolor y la calidad del sueño, y los opiáceos, antiinflamatorios no esteroideos y otros analgésicos son utilizados en pacientes con FM, pero tienen una efectividad limitada y se asocian a importantes efectos adversos.

Existe gran variedad de modalidades terapéuticas que inciden sobre el sistema autónomo. Para la hiperactividad simpática, la utilización de bajas dosis de β -bloqueantes como el propranolol (10 mg) puede ser útil en pacientes con palpitaciones, sudoración de manos, taquicardia ortostática y fatiga profunda³¹. En cambio, a pesar de que los α -bloqueantes en teoría podrían ser útiles en pacientes con FM, como tratamiento al dolor simpático mantenido, los importantes efectos secundarios desaconsejan su uso cínico.

La fludrocortisona iniciada a dosis de 1 mg/día puede ayudar a incrementar el volumen sanguíneo, evitando de esta forma la hipotensión ortostática³².

El tropisetron a dosis de 5 mg posee una alta selectividad y competitividad para 5-HT₃ receptor antagonista y se ha demostrado eficaz en pacientes con FM. Hay estudios que han demostrado que cuando el nivel basal de dopamina circulante es alto, la respuesta a tropisetron es eficaz³³.

Se aconseja evitar la ingesta de productos simpaticomiméticos como la nicotina, bebidas con cafeína y café. El uso de medias de compresión para favorecer la depleción de líquido en extremidades es una

medida física a considerar para disminuir la hipotensión ortostática.

Los opiáceos inducen una deficiencia de andrógenos, causando una disminución de la libido y la sexualidad. El tratamiento con testosterona se ha administrado durante el tratamiento con opiáceos. Pero, además, también existen niveles disminuidos de testosterona en pacientes con FM³⁴.

Un bajo nivel o un déficit de testosterona en el suero está asociado a una alta probabilidad de inflamación del sistema nociceptivo y, en consecuencia, a una fase de dolor crónico. La aplicación de testosterona por vía transcutánea una vez al día en pacientes con FM puede ser efectiva³⁵.

El tratamiento con *trigger points* con bupivacaína al 0,5% ha demostrado ser eficaz en un estudio aleatorizado y doble ciego. En una evaluación a los 4, 8 y 30 días se observa una disminución del dolor³⁶. También las guías canadienses consideran que los *trigger points* pueden tener un papel en el tratamiento de la FM³⁷.

ACCIÓN DE LA OZONOTERAPIA EN LA FIBROMIALGIA

Con el objetivo de disminuir la producción de mediadores de la inflamación y el dolor se propone la ozonoterapia. Autores con experiencia en este campo³⁸ creen que la ozonoterapia puede mejorar a estos pacientes, como mínimo desde el punto de vista teórico, corrigiendo deficiencias como:

- Mejorar la circulación y oxigenación corrigiendo la isquemia.
- Disminuir factores de infección local.
- Corregir estrés oxidativo crónico mediante la regulación del sistema antioxidante.
- Inducir la liberación de hormonas y neurotransmisores (serotonina, endorfinas).
- Inducir la liberación de citocinas con acción antiinflamatoria IL-4.
- Inducir estado de euforia sin efectos secundarios.
- Aumentar la velocidad de glucólisis y activar la cadena respiratoria mitocondrial.
- Modulación vegetativa.

En este sentido, existen estudios donde se demuestra que la aplicación de ozono produce una mejoría en

la oxigenación muscular³⁹. Efectivamente, la ozonoterapia puede ser una terapia segura y efectiva en la restauración de la oxigenación muscular. Administrada en concentraciones adecuadas, produce un estrés oxidativo transitorio, estimulando así la producción de antioxidantes^{40,41}. Este efecto se ha demostrado en el corazón⁴², a nivel renal⁴³ y a nivel hepático⁴⁴, sugiriendo una concentración de 60 mg/ml. Cuando se ha utilizado solamente oxígeno, esta respuesta bioquímica no ha sido observada.

A nivel muscular, cuando el ozono ha sido administrado por autohemoterapia, en tres días alternos durante una semana, la oxigenación muscular se incrementa. Los músculos que más se benefician de esta terapia son los que previamente estaban menos oxigenados, observándose un incremento en la oxigenación a partir de 48 h de la segunda sesión. El ozono por sí mismo no entra en el organismo y los efectos son mediados por la rápida oxidación de sustancias sanguíneas durante la autohemoterapia. La formación de ERO, como lipoproteínas peroxidasa e hidrógeno peroxidasa, activa el *shunt* hexosa monofosfato⁴⁴, lo cual incrementa la producción de 2,3 difosfoglicerato en los eritrocitos, desplazando la curva de la hemoglobina y mejorando la liberación de oxígeno a los tejidos. El incremento de malondialdehído (formado de la degradación de los lípidos poliinsaturados en contacto con ERO), junto con el incremento de la peroxidación lipídica, alterará el pH intracelular, y puede modificar e incrementar la flexibilidad de la membrana del eritrocito y así mejorar el flujo sanguíneo. También la liberación de sustancias como adenosina, óxido nítrico y prostaglandinas puede colaborar a mejorar la microcirculación y disminuir la resistencia. Este efecto puede mejorar la redistribución del flujo a favor de los músculos menos oxigenados. Se incrementa en un 50% la oxigenación y es mantenido al menos 48 h después de la sesión. Esta hipótesis está apoyada al observarse una inversa correlación entre la oxigenación inicial y después de la ozonoterapia, y la observación de un incremento del flujo³⁹.

En definitiva, la aplicación de ozono mediante autohemoterapia ha demostrado mejorar la oxigenación muscular.

El efecto antiinflamatorio del ozono se basa en su capacidad para oxidar compuestos que contienen dobles enlaces, entre ellos el ácido araquidónico y las prostaglandinas⁴⁵.

El efecto analgésico del ozono está motivado por la entrada progresiva de oxígeno en la zona inflamada y la oxidación de mediadores algogénicos, que se forman en el área tisular dañada, y participan en la

transmisión de la señal nociceptiva al sistema nervioso central. Todo ello explica la eliminación por parte del ozono del dolor agudo que existe en los procesos inflamatorios traumáticos⁴⁵.

La restauración del equilibrio entre los productos de la peroxidación y los valores antioxidantes de los sistemas de defensa es importante en las enfermedades crónicas. Como resultado disminuye la cantidad de productos moleculares tóxicos de la peroxidación de los lípidos en las membranas celulares, que son los que varían las funciones de las enzimas presentes en las membranas, participantes en la síntesis de Adenosín trifosfato que mantienen la actividad vital de los tejidos y órganos, algo que se observa en muchas enfermedades crónicas acompañadas de dolor⁴⁵.

La mejoría en la producción de serotonina, al aumentar la eficacia del sistema enzimático antioxidante y la microcirculación, va a generar un aumento en la oxigenación a nivel de la placa motora y va a mejorar la producción de endorfinas, por lo cual los pacientes con FM tratados con ozonoterapia experimentan una sensación de bienestar.

A dosis bajas, el ozono actúa como inmunomodulador. La inducción en la síntesis de citocinas (péptidos biológicamente activos) en leucocitos permite activar sistemas de defensa inespecíficos (aumento de temperatura corporal, producción hepática de proteínas de fase aguda) y de inmunidad celular y humoral. Entre las acciones de las citocinas están: aumento del interferón, factor de necrosis tumoral (destruye células extrañas), IL-6 (síntesis de inmunoglobulinas), IL-8 (estimula la leucopoyesis), IL-1 (aumenta la temperatura corporal, y síntesis de proteína C reactiva, α_1 -antitripsina, transferrina y ceruloplasmina, que son antioxidantes y activan los linfocitos T). En respuesta a la activación de los linfocitos, se sintetizan linfocinas, que causan proliferación de linfocitos T y transformación de linfocitos B en células plasmáticas, con aumento de síntesis de inmunoglobulinas.

A concentraciones elevadas, el ozono produce peroxidación de lípidos en la membrana celular de macrófagos. La acumulación de productos de degradación de los mismos (malondialdehído) aumenta la rigidez en la membrana celular y altera el metabolismo de estas células, inhibiendo la síntesis de citocinas, siendo al final una disminución en los anticuerpos lo que mejora a los pacientes con enfermedades autoinmunes⁴⁵.

El ozono tiene propiedades de modulación vegetativa y ejerce una acción positiva en la sintomatología clínica, tanto en tono vegetativo inestable como en los que predomina el tono simpático o el parasimpático.

La cefalea y las palpitaciones, así como las crisis vegetativas, disminuyen después de la aplicación de la ozonoterapia⁴⁵. Como vemos esta acción puede contribuir a mejorar la sintomatología de la FM, en la que son frecuentes los síntomas vegetativos.

Hasta el momento se desconoce el efecto del ozono sobre el sistema neuroendocrino.

RESULTADOS DE LA OZONOTERAPIA EN LA FIBROMIALGIA

Existen escasos estudios sobre la ozonoterapia en la FM. Aun así, es una terapia a considerar por la seguridad en su aplicación y los pocos efectos secundarios. Considerada como una enfermedad crónica, y por su repercusión en la calidad de vida, todo tratamiento, aunque transitorio, que mejore la sintomatología puede tener un rol en el tratamiento de la FM, sobre todo cuando es compatible con los demás tratamientos previamente descritos, siendo en este sentido la ozonoterapia un coadyuvante ideal.

Su aplicación puede ser por diferentes vías: autohemoterapia, infiltración en puntos *trigger*, vía intramuscular o vía rectal.

Las primeras experiencias en el tratamiento de la ozonoterapia han sido descritas por Bocci, et al.⁴⁶, tras la aplicación de la autohemoterapia, con mejoras en lo referente a la debilidad muscular, fatiga, alteraciones del sueño y cefalea. La euforia forma parte de los efectos beneficiosos.

Después vinieron los primeros ensayos aleatorizados entre 1998 y 2000 en la Universidad de Siena⁴⁶, donde se aplicó: en el grupo A, ozono a concentraciones de entre 20 y 40 μg , dos veces a la semana, en un total de 16 tratamientos; en el grupo B, solo oxígeno, y en el grupo C, ningún gas. En los pacientes del grupo C no se encontró mejoría, mientras que un 30% de los pacientes del grupo B encontró mejoría y un 40% de los pacientes del grupo A.

Otros autores han reportado mejorías totales del 60% y parciales en un 15%⁴⁷ después de aplicar infiltraciones de ozono a concentraciones de entre 5 y 10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ y autohemoterapia a 30 $\mu\text{g}/\text{ml}$. La aplicación a concentraciones mayores de 6 μg es dolorosa, con lo que recomendamos aplicación previa de un anestésico local.

El tratamiento simultáneo por diferentes vías ha demostrado su utilidad en la FM y, a la vez, sinergia. Según Longas⁴⁸, la administración de ozonoterapia durante cinco semanas debe seguir la siguiente pauta:

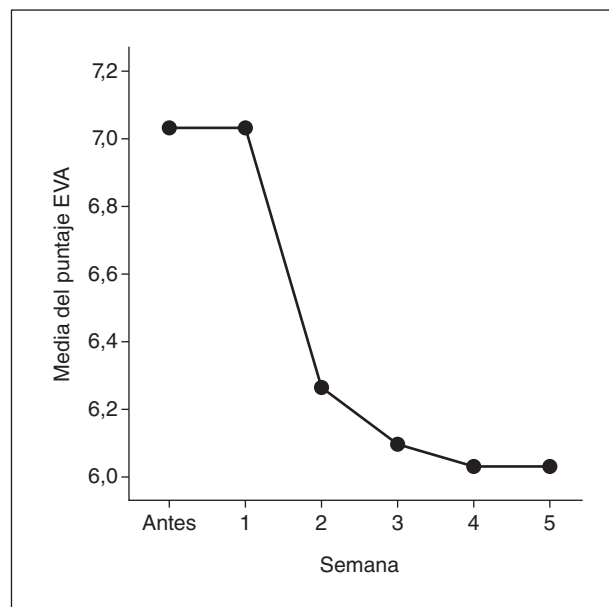


Figura 1. Distribución de la media del dolor durante el estudio.

- Vía intramuscular a una concentración de 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ 3 ml en cada punto gatillo dos veces a la semana.
- De forma simultánea la insuflación rectal a una concentración de 15 $\mu\text{g}/\text{ml}$ a un volumen de 140 cc una vez a la semana.
- De forma endovenosa mediante una solución salina al 0,9% de 250 cc ozonizada a una concentración de 5 $\mu\text{g}/\text{ml}$ durante 20 minutos una vez a la semana.

Este protocolo consigue mejorar las actividades cotidianas como lavar, organizar, cocinar y los cuidados personales como levantarse, bañarse y arreglarse. Un 40% de los pacientes refirieron mejoría tanto en las actividades cotidianas como en los cuidados personales.

Los resultados sobre la depresión⁴⁵ después de las 10 sesiones de ozonoterapia se valoraron con la escala de Hamilton, en donde observamos que un 10% de los pacientes presentó mejoría en su enfermedad psiquiátrica, pasando de depresión moderada a leve. Por consiguiente, se disminuyó la fluoxetina en un 33,3% de los pacientes, la duloxetina en un 10%, la amitriptilina en un 13,3%, la sertalina en un 26,7% y la venlafaxina en un 16,7%.

Los resultados se analizaron en lo que hace referencia a la distribución del dolor, tal y como demuestra la figura 1.

La mejoría se observa a la segunda semana de aplicación de la ozonoterapia con una mejoría del dolor por la escala analógica visual (EVA) en el 33% de los pacientes. A la tercera semana la disminución de la

EVA continúa en un 43,3%, se estabiliza durante la cuarta y quinta semana, y se mantiene disminuido. Un 56,7% de los pacientes no respondieron satisfactoriamente.

Todos los pacientes obtuvieron mejoría en lo referente a los trastornos del sueño, bien sea en la mejora de la conciliación, en el mantenimiento o en el insomnio terminal.

En conclusión, los pacientes afectados de FM logran mejorar sus trastornos de sueño en un 46,6% y sus actividades cotidianas en un 40%. La ozonoterapia se puede considerar un tratamiento interesante como coadyuvante en la sintomatología de la FM.

La eficacia con un protocolo rectal de la aplicación ha sido estudiada por Hidalgo, et al.⁴⁹. El número de sesiones ha sido escogido en base al efecto acumulativo aportado por diferentes autores⁵⁰. Los pacientes fueron sometidos a 24 sesiones de ozonoterapia rectal, aplicadas en 12 semanas, a una concentración de 40 µg/ml en un volumen de 200 ml.

La eficacia fue valorada por cuestionario validado de la versión del cuestionario de FM (FIQ)⁵¹, evaluado a las 4, 8 y 12 semanas. Los criterios de mejoría fueron considerados cuando se obtuvo una disminución del FIQ total del 14% del valor basal, y una relevante mejoría cuando la disminución del dolor en la escala del FIQ fue de 32,5% en relación al valor basal.

La mejoría afectó particularmente a los síntomas como trabajo, rigidez, dolor, fatiga, cansancio matutino, ansiedad y depresión.

Un total de 10 pacientes (27,8%) presentó mejoría clínica en la gravedad de la FM y 15 pacientes (41,7%) presentaron disminución significativa en las escalas.

Como efectos secundarios destaca meteorismo transitorio, que ha sido observado en 13 pacientes (36,1%), y 3 pacientes (8,1%) manifiestan constipación.

Esta mejoría fue observada a partir de las primeras cuatro semanas y posteriormente se mantuvo entre las 4 y 12 semanas, no solo en las escalas de dolor, sino que hubo mejoría en la depresión, donde se observó un 47% de mejoría.

La evaluación psicológica después del tratamiento con 20 sesiones de autohemoterapia⁵² constata una mejoría en la salud en lo referente a parámetros emocionales, de bienestar y en una disminución en la percepción de los parámetros negativos sobre sí mismos. Así se demuestra al aplicar escalas del dolor de pánico, de afectos, de emociones, de calidad de vida, de fatiga y de satisfacción del tratamiento. Estos

autores consideran que la ozonoterapia mejora la calidad de vida de pacientes afectados de FM al reducir la percepción de dolor y fatiga y el estado de ánimo negativo, y al incrementar el bienestar emocional, lo que se traduce a su vez en una reducción del consumo diario de fármacos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wolfe F, Smythe HA, Yunus MB, et al. The American College of Rheumatology 1990 Criteria for the Classification of Fibromyalgia: Report of the Multicenter Criteria Committee. *Arthritis Rheum.* 1990;33(2):160-72.
2. Lucas HJ, Brauch CM, Settas L, et al. Fibromyalgia—new concepts of pathogenesis and treatment. *Int J Immunopathol Pharmacol.* 2006;19(1):5-10.
3. Kim SH, Kim DH, Oh DH, et al. Characteristic electron microscopic findings in the skin of patients with fibromyalgia—preliminary study. *Clin Rheumatol.* 2008;27(3):407-11.
4. Salemi S, Rethage J, Wollina U, et al. Detection of interleukin 1beta (IL-1beta), IL-6, and tumor necrosis factor-alpha in skin of patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2003;30(1):146-50.
5. Naik E, Dixit VM. Mitochondrial reactive oxygen species drive proinflammatory cytokine production. *J Exp Med.* 2011;208(3):417-20.
6. Ablin J, Neumann L, Buskila D. Pathogenesis of fibromyalgia - a review. *Joint Bone Spine.* 2008;75(3):273-9.
7. Ozgocmen S, Ozyurt H, Sogut S, et al. Antioxidant status, lipid peroxidation and nitric oxide in fibromyalgia: etiologic and therapeutic concerns. *Rheumatol Int.* 2006;26(7):598-603.
8. Sánchez-Domínguez B, Bullón P, Román-Malo L, et al. Oxidative stress, mitochondrial dysfunction and inflammation common events in skin of patients with Fibromyalgia. *Mitochondrion.* 2015;21:69-75.
9. Iqbal R, Mughal MS, Arshad N, et al. Pathophysiology and antioxidant status of patients with fibromyalgia. *Rheumatol Int.* 2011;31(2):149-52.
10. Bagis S, Tamer L, Sahin G, et al. Free radicals and antioxidants in primary fibromyalgia: an oxidative stress disorder? *Rheumatol Int.* 2005;25(3):188-90.
11. Staud R, Vierck CJ, Cannon RC, Mauderli AP, Price DD. Abnormal sensitization and temporal summation of second pain (wind-up) in patients with fibromyalgia syndrome. *Pain.* 2001;91(1-2):165-75.
12. Bengtsson A. The muscle in fibromyalgia. *Rheumatology (Oxford).* 2002;41(7):721-4.
13. Chung CP, Titova D, Oeser A, et al. Oxidative stress in fibromyalgia and its relationship to symptoms. *Clin Rheumatol.* 2009;28(4):435-8.
14. Busquets C, Vilaplana J, Arxer A. Fibromialgia, síndrome de fatiga crónica y síndrome de dolor miofascial. En: *Dolor musculoesquelético, 3.ª monografía de la SED. SED editorial;* 2005. p. 63-103.
15. Bou-Holaigah I, Calkins H, Flynn JA, et al. Provocation of hypotension and pain during upright tilt table testing in adults with fibromyalgia. *Clin Exp Rheumatol.* 1997;15(3):239-46.
16. Cohen H, Neumann L, Shore M, Amir M, Cassuto Y, Buskila D. Autonomic dysfunction in patients with fibromyalgia: application of power spectral analysis of heart rate variability. *Semin Arthritis Rheum.* 2000;29(4):217-27.
17. Cohen H, Neumann L, Alhosshe A, Kotler M, Abu-Shakra M, Buskila D. Abnormal sympathovagal balance in men with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 2001;28(3):581-9.
18. Kelemen J, Lang E, Balint G, Trocsanyi M, Muller W. Orthostatic sympathetic derangement of baroreflex in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1998;25(4):823-5.
19. Martínez-Lavin M, Hermosillo AG, Mendoza C, et al. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1997;24(4):714-8.
20. Martínez-Lavin M, Hermosillo AG, Rosas M, Soto ME. Circadian studies of autonomic nervous balance in patients with fibromyalgia: a heart rate variability analysis. *Arthritis Rheum.* 1998;41(11):1966-71.
21. Raj RR, Brouillard D, Simpson CS, Hopman WM, Abdollah H. Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment. *J Rheumatol.* 2000;27(1):2660-5.
22. Martínez-Lavin M. Is fibromyalgia a generalised reflex sympathetic dystrophy? *Clin Exp Rheumatol.* 2001;19(1):1-3. Review.
23. Bengtsson A, Bengtsson M. Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain.* 1988;33(2):161-7.
24. Vaeroy H, Qiao Z, Morkrid L, Forre O. Altered sympathetic nervous system response in patients with fibromyalgia. *J Rheumatol.* 1989;16(11):1460-5.

25. Elam M, Johansson G, Wallin BG. Do patients with primary fibromyalgia have an altered muscle sympathetic nerve activity? *Pain*. 1992;48(3):371-5.
26. Meeus M, Nijs J, Vanderheiden T, Baert I, Descheemaeker F, Struyf F. The effect of relaxation therapy on autonomic functioning, symptoms and daily functioning, in patients with chronic fatigue syndrome or fibromyalgia: a systematic review. *Clin Rehabil*. 2015;29(3):221-33.
27. Verkaik R, Busch M, Koeneman T, van den Berg R, Spreeuwenberg P, Francke AL. Guided imagery in people with fibromyalgia: a randomized controlled trial of effects on pain, functional status and self-efficacy. *J Health Psychol*. 2014;19(5):678-88.
28. Wolfe F, Walitt BT, Katz RS, et al. Longitudinal patterns of analgesic and central acting drug use and associated effectiveness in fibromyalgia. *Eur J Pain*. 2013;17(4):581-6.
29. Miyamae T, Seki M, Naga T, et al. Increased oxidative stress and coenzyme Q10 deficiency in juvenile fibromyalgia: amelioration of hypercholesterolemia and fatigue by ubiquinol-10 supplementation. *Redox Rep*. 2013;18(1):12-9.
30. Cordero MD, Alcocer-Gómez E, de Miguel M, et al. Can coenzyme q10 improve clinical and molecular parameters in fibromyalgia? *Antioxid Redox Signal*. 2013;19(12):1356-61.
31. Martínez Lavin M. Management of dysautonomia in fibromyalgia. *Rheum Dis Clin North Am*. 2002;28(2):379-87. Review.
32. Rowe PC, Calkins H, DeBusk K, et al. Fludrocortisoneacetate to treat neurally mediated hypotension in chronic fatigue syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2001;285(1):52-9.
33. Höcherl K, Färber L, Landenburger S, et al. Effect of tropisetron on circulating catecholamines and other putative biochemical markers in serum of patients with fibromyalgia. *Scand J Rheumatol*. 2000;113:46-8.
34. Dessein PH, Shipton EA, Joffe BI, Hadebe DP, Stanwix AE, van der Merwe BA. Hyposecretion of adrenal androgens and the relation of serum adrenal steroids, serotonin and insulin-like growth factor-1 to clinical features in women with fibromyalgia. *Pain*. 1999;83(2):313-9.
35. White HD, Robinson TD. A novel use for testosterone to treat central sensitization of chronic pain in fibromyalgia patients. *Int Immunopharmacol*. 2015;27(2):244-8.
36. White D, Staff T. Do trigger point injections effectively treat fibromyalgia? *J Fam Pract*. 2015;64(7):427-35.
37. Fitzcharles MA, Ste-Marie PA, Goldenberg DL, et al. 2012 Canadian Guidelines for the diagnosis and management of fibromyalgia syndrome: executive summary. *Pain Res Manag*. 2013;18(3):119-26.
38. Velio Bocci. *Ozone. A new medical drug*. Springer; 2005. p. 210-1.
39. Clavo B, Pérez JL, López L, et al. Effect of ozone therapy on muscle oxygenation. *J Altern Complement Med*. 2003;9(2):251-6.
40. Bocci V. Does ozone therapy normalize the cellular redox balance? Implications for the therapy of human immunodeficiency virus infection and several other diseases. *Med Hypotheses*. 1996;46(2):150-4.
41. León OS, Menéndez S, Merino N, et al. Ozone oxidative preconditioning: a protection against cellular damage by free radicals. *Mediators Inflamm*. 1998;7(4):289-94.
42. Hernández F, Menéndez S, Wong R. Decrease of blood cholesterol and stimulation of antioxidative response in cardiopathy patients treated with endovenous ozone therapy. *Free Radical Biol Med*. 1995;19(1):115-9.
43. Barber E, Menéndez S, León OS, et al. Prevention of renal injury after induction of ozone tolerance in rats submitted to warm ischaemia. *Mediators Inflamm*. 1999;8(1):37-41.
44. Peralta C, León OS, Xaus C, et al. Protective effect of ozone treatment on the injury associated with hepatic ischemia-reperfusion: antioxidant-prooxidant balance. *Free Radic Res*. 1999;31(3):191-6.
45. Schwatz A, Kontorchnikova K, Malesnikov O. Mecanismos básicos para el uso clínico de la ozonoterapia. En: *Guía para el uso médico del ozono. Fundamentos terapéuticos e indicaciones*. Ed. Integral; 2011. p. 57.
46. Bocci V, Valacchi G, Corradeschi F, et al. Studies on the biological effects of ozone: 7. Generation of reactive oxygen species (ROS) after exposure of human blood to ozone. *J Biol Regul Homeost Agents*. 1998;12(3):67-75.
47. Elvis AM, Ekta JS. Ozone therapy: A clinical review. *J Nat Sci Biol Med*. 2011;2(1):66-70.
48. Longas Vélez BP. Ozonoterapia, un complemento para los pacientes con fibromialgia. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2014;4(1):27-37.
49. Hidalgo-Tallo 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.
50. Bocci V. *Oxygen-Ozone Therapy. A Critical Evaluation*. AH Dordrecht, The Netherlands: Kluwer Academic Publishers; 2002. p. 243-341.
51. 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(5):554-60.
52. Barceló Cortes RM, García Palacios A. Eficacia de la terapia de ozono en variables psicológicas en el tratamiento de la fibromialgia: un estudio piloto. *Revista Española de Ozonoterapia*. 2012;2(2):Suppl 1.