

# Medicina termal en enfermedades reumáticas. Evidencia científica y actualidad de los mecanismos de acción

Rosa MEIJIDE FAILDE<sup>(1)</sup>

<sup>(1)</sup>Grupo de Terapia Celular e Medicina Regenerativa, Departamento de Fisioterapia, Medicina y Ciencias Biomédicas, Instituto de Investigación Biomédica de A Coruña (INIBIC), Complejo Hospitalario Universitario A Coruña, Sergas, Universidad de A Coruña, A Coruña, España  
rosa.meijide.failde@udc.es

Recibido: 17-12-19

Aceptado: 19-12-19

## Resumen

La patología músculo-esquelética es la responsable en la actualidad de la mayoría de las prescripciones de la curas termales en diversos países. La eficacia de la balneoterapia en reumatología, ha sido confirmada con una importante cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, publicados en las dos últimas décadas, que le han permitido ganar en la comunidad científica internacional cierto grado de consenso acerca de su efectividad especialmente en artrosis de miembros y raquialgias. En los últimos años se han hecho además importantes avances en el conocimiento de los mecanismos de acción a través de los cuales se producen los reconocidos efectos terapéuticos de la balneoterapia en los pacientes con artrosis y patologías músculo-esqueléticas. Estos mecanismos son complejos y multifactoriales interviniendo sobre el control del dolor y sobre el daño tisular generador de fenómenos nociceptivos e inflamatorios. La cura termal produce efectos fisiológicos locales y generales en el organismo, que se ejercen a través de las propiedades físicas (especialmente calor y presión hidrostática), y de las propiedades químicas y biológicas del agua mineral, de los peloides y gases. Estos efectos van a contribuir a acelerar los fenómenos de reparación a nivel tisular, celular y molecular. En la actualidad, los avances científicos están permitiendo ampliar los conocimientos sobre los efectos en el organismo de las diferentes características fisico-químicas de las aguas mineromedicinales y en concreto de las aguas sulfuradas, mostrando efectos antiinflamatorios, antioxidantes, anti-catabólicos y protectores en el cartílago articular.

**Palabras claves:** artrosis, enfermedades reumáticas, balneoterapia, medicina termal, mecanismos de acción, sulfuro de hidrógeno

Balneotherapy in rheumatic diseases. Scientific evidence and  
mechanisms of action

**Abstract**

Musculoskeletal pathology is currently responsible for most of the prescriptions for thermal cures in various countries. The efficacy of balneotherapy in rheumatology has been confirmed with a significant number of randomized clinical trials, published in the last two decades, which have allowed it to gain some degree of consensus in the international scientific community about its effectiveness especially in osteoarthritis of limbs and spinal pain. In recent years, important advances have also been made in the knowledge of the mechanisms of action through which the recognized therapeutic effects of balneotherapy occur in patients with osteoarthritis and musculoskeletal pathologies. These mechanisms are complex and multifactorial, intervening on pain control and on tissue damage that generates nociceptive and inflammatory phenomena. The thermal cure produces local and general physiological effects in the organism, which are exerted through the physical properties (especially heat and hydrostatic pressure), and the chemical and biological properties of mineral water, peloids and gases. These effects will contribute to accelerate the phenomena of repair at the tissue, cellular and molecular levels. At present, scientific advances are making it possible to broaden knowledge about the effects on the body of the different physicochemical characteristics of mineral-medicinal waters and in particular of sulphurous waters, showing anti-inflammatory, antioxidant, anti-catabolic and protective effects on articular cartilage.

**Key words:** osteoarthritis, rheumatic diseases, balneotherapy, spa therapy, mechanisms of action, hydrogen sulfide

## REFERENCIA NORMALIZADA

Meijide Faílde R. Medicina termal en enfermedades reumáticas. Evidencia científica y actualidad de los mecanismos de acción. *Bol Soc Esp Hidrol Med*, 2020; 35(2): 127-153 DOI: 10.23853/bsehm.2020.0970

**INTRODUCCIÓN**

La patología músculo-esquelética es la responsable en la actualidad de la mayoría de las prescripciones de la curas termales en diversos países.

Como es sabido, los protocolos de tratamiento de muchas enfermedades reumáticas crónicas son complejos. En muchos casos comprenden conceptos multimodales, incluyendo en el abordaje terapéutico a largo plazo, además del tratamiento farmacológico, medidas no farmacológicas. Los objetivos son controlar la sintomatología caracterizada por dolor, inflamación, incapacidad funcional, y en lo posible, la evolución de la enfermedad.

En muchos países europeos y de Oriente Medio y Japón, con gran abundancia de aguas mineromedicinales, la medicina termal, es uno de los abordajes no farmacológicos más utilizados en los protocolos de tratamiento de algunas patologías músculo-esqueléticas crónicas como la artrosis de miembros, las raquialgias mecánicas debidas a discopatías y a artrosis, las tendinopatías crónicas; y menos frecuentemente, la fibromialgia y ciertos reumatismos inflamatorios crónicos. La elevada prevalencia, su naturaleza crónica, los problemas relacionados con el uso continuado de fármacos que a menudo tienen efectos secundarios significativos, la comorbi-

lidad asociada y la falta ocasional de estrategias terapéuticas válidas son factores que contribuyen a su uso.

Los objetivos de la cura termal son reducir el dolor y la inflamación, aliviar la rigidez y las contracturas musculares, mejorar la fuerza muscular, la movilidad funcional, la calidad de vida y reducir el consumo de fármacos.

El tratamiento siempre es individualizado y el éxito de la balneoterapia en reumatología está subordinado a un buen conocimiento de la cura termal y a un correcto procedimiento para establecer con exactitud el diagnóstico, la fase evolutiva del paciente, la presencia de comorbilidad y las posibles contraindicaciones del tratamiento termal.

## EVIDENCIA CLÍNICA

La eficacia de la balneoterapia en reumatología, documentada en la bibliografía médica desde hace muchos años, ha sido confirmada con una importante cantidad de ensayos clínicos aleatorizados, publicados en las dos últimas décadas, que le han permitido ganar en la comunidad científica internacional cierto grado de consenso acerca de su efectividad. Su empleo tiene una antiquísima tradición y a pesar de los grandes progresos de la farmacología, la balneoterapia representa una modalidad insustituible en la medicina moderna en la mayor parte de los países europeos.

### Artrosis y raquialgias

Es la artrosis (OA), una de las enfermedades más prevalentes del mundo desarrollado, afectando al 12% de la población occidental y una de las principales causas de discapacidad física, la patología más investigada y con mayor nivel de pruebas. La artrosis representa hoy un problema de salud pública mayor porque su prevalencia aumenta con el envejecimiento progresivo de la población y la frecuencia de la obesidad. Las articulaciones de la rodilla, cadera, manos y columna vertebral son las que con más frecuencia desarrollan OA.

En la artrosis de miembros, especialmente de rodilla, existe un número importante de trabajos clínicos y experimentales que estudian los efectos de la balneoterapia y peloterapia sobre los principales síntomas y signos de la enfermedad: el dolor, rigidez articular, inflamación, mediadores del daño del cartílago, contractura muscular, incapacidad funcional y calidad de vida han sido evaluados con resultados positivos tanto a corto como a largo plazo<sup>1-2-3-4-5-6-7-8</sup>. También la artrosis vertebral y especialmente la lumbar, y la artrosis de manos han sido el objeto de varios ensayos clínicos mostrando los efectos positivos de la balneoterapia<sup>9-10-11-12</sup>.

Se han utilizado diferentes metodologías: ensayos clínicos doble ciego comparando el baño en agua mineromedicinal con baño en agua del grifo como placebo, obteniendo mejores efectos y más duraderos en diversos parámetros clínicos, como dolor, movilidad y calidad de vida. También en los ensayos doble ciego con peloides se obtiene mayor efectividad y más duradera en los pacientes tratados con

peloides con respecto a los tratados con emplastos placebo. Muchos de los estudios publicados son simple ciego estudiando los efectos del tratamiento balneario con diferentes técnicas durante la estancia en un centro termal comparándolos con el tratamiento habitual en su domicilio, observando mejores resultados en el grupo que recibe terapia balnearia cuando se compara con el tratamiento habitual o con ejercicio. Y son varios los estudios clínicos en artrosis que muestran mayor efectividad, así como disminución de los marcadores de inflamación y de degradación del cartilago articular cuando a la balneoterapia con agua mineromedicinal se asocia tratamiento con peloides.

Uno de los resultados destacables de muchos de estos ensayos clínicos que estudian a los pacientes durante varios meses es la duración de la mejoría clínica hasta 6, 9 e incluso 12 meses después del tratamiento.

Son varios los autores que han notificado una significativa reducción del consumo de antiálgicos y antiinflamatorios no esteroideos después de un ciclo de balneoterapia<sup>13-14</sup>. Esta evidencia es notable, considerando los efectos secundarios producidos por estos fármacos, y dado que esta terapia es bien tolerada y tiene escasos efectos adversos, es especialmente importante para los pacientes con OA, que generalmente son pacientes mayores con riesgos de eventos adversos relacionados con multimorbilidad y polifarmacia. De hecho, las directrices más recientes de la Osteoarthritis Research Society International (OARSI), y basándose en una revisión sistemática de los ensayos clínicos publicados, considera la balneoterapia apropiada en pacientes con poliartrosis acompañadas de comorbilidad para quienes las opciones de tratamiento son limitadas<sup>15</sup>.

También se han realizado estudios de coste-efectividad mostrando reducción del gasto sanitario en consultas médicas, tratamientos de fisioterapia, pruebas radiológicas, biológicas, jornadas de hospitalización y bajas laborales<sup>16</sup>.

### **Reumatismos inflamatorios crónicos**

La balneoterapia combinada con tratamientos convencionales (AINES y fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad), ha sido asociada con una mejoría del dolor, rigidez, capacidad funcional, calidad de vida y de los signos inflamatorios de la artritis a corto y largo plazo como muestran los resultados de los estudios clínicos, en artritis reumatoide<sup>17</sup>, artritis psoriásica y especialmente en Espondilitis Anquilosante<sup>18-19-20-21-22-23-24-25-26</sup>.

No obstante, los reumatismos inflamatorios crónicos, en la actualidad, se tratan menos en los balnearios debido a las tasas elevadas de remisión clínica con las bioterapias. La Sociedad francesa de reumatología junto con los médicos hidrólogos han establecido documentos de consenso en reumatismos inflamatorios crónicos recomendando las curas termales en los casos no activos y desaconsejando la cura termal en brotes inflamatorios poliarticulares y afectación visceral y aconsejando la valoración individual en los pacientes que reciben inmunosupresores por el riesgo de infección.

## Fibromialgia

En los pacientes con fibromialgia, enfermedad de patogenia desconocida y sin tratamiento específico, el óptimo abordaje incluye una aproximación multidisciplinar con una combinación de tratamientos farmacológicos y no-farmacológicos con el objetivo de disminuir la intensidad de dolor, mejorar la función, abordando la depresión, fatiga, y los trastornos del sueño. Existen abundantes publicaciones en los últimos años mostrando la efectividad de la balneoterapia, sobre todo cuando se acompaña de ejercicio en el agua, con efectos también a corto y a largo plazo en el dolor y calidad de vida, estando incluida la balneoterapia en varias guías de práctica clínica<sup>27-28-29-30-31-32-33</sup>.

Las revisiones sistemáticas y meta-análisis de medicina termal confirman que la balneoterapia es efectiva y segura para el tratamiento de los pacientes con afecciones articulares mecánicas, raquialgias crónicas y fibromialgia reduciendo el dolor, la limitación funcional, mejorando la calidad de vida y siendo coste-efectiva. Concluyen que a pesar de las evidencias es preciso realizar más estudios aleatorizados, controlados, multicéntricos para extraer datos concluyentes<sup>34-35-36-37-38-39-40</sup>. En las artritis inflamatorias las revisiones sistemáticas inciden en la escasez de estudios y las diferentes metodologías de tratamiento empleadas que impiden extraer resultados concluyentes<sup>41</sup>.

Podemos resumir diciendo que aunque las pruebas de la efectividad son muchas, existen puntos no consensuados debido a que la comparación entre los estudios en algunos casos es difícil por la heterogeneidad de las poblaciones estudiadas; por las diferentes intervenciones terapéuticas, especialmente las modalidades de aplicación y los diferentes tipos de aguas minerales, que hacen difícil determinar la superioridad de unas técnicas de balneoterapia sobre otras y qué tipos de agua mineromedicinal y a qué dosis son más efectivas. También es difícil establecer la contribución de los componentes de los peloides, como su contenido mineral, elementos traza, componentes biológicos y otras propiedades físicas, ya que, hasta el momento, se han realizado pocos estudios sobre la absorción a través de la piel de los elementos minerales. Además, es preciso tener en cuenta, al igual que en muchas técnicas de medicina física, la dificultad de conseguir un placebo adecuado.

## MECANISMOS DE ACCIÓN DE LA BALNEOTERAPIA EN LAS ENFERMEDADES REUMÁTICAS

En los últimos años se han hecho importantes avances en el conocimiento de los mecanismos de acción a través de los cuales se producen los reconocidos efectos terapéuticos de la balneoterapia en los pacientes con artrosis y patologías músculo-esqueléticas. Éstos son complejos y multifactoriales interviniendo sobre el control del dolor y sobre el daño tisular generador de fenómenos nociceptivos e inflamatorios. La cura termal produce efectos fisiológicos locales y generales en el organis-

mo, que se ejercen a través de las propiedades físicas (especialmente calor y presión hidrostática), y de las propiedades químicas y biológicas del agua mineral, de los peloides y gases. Estos efectos van a contribuir a acelerar los fenómenos de reparación a nivel tisular, celular y molecular<sup>42-43</sup>. Los analizaremos a continuación.

### **Mecanismos de acción mecánicos**

Durante la inmersión en el agua, por la acción de la flotación y de la presión hidrostática, se producen importantes cambios fisiológicos cardiovasculares, músculo-esqueléticos, en la función respiratoria, y del sistema nervioso autónomo en el organismo. Durante la inmersión, la presión hidrostática provoca un desplazamiento de fluidos desde los miembros inferiores a la cavidad torácica ocasionando un incremento de la presión venosa central. La distensión de los receptores de volumen plasmático desencadena una cascada de reacciones incluyendo incremento de la diuresis, natriuresis, del gasto cardíaco, así como una disminución de las resistencias periféricas. El efecto compresivo de la presión hidrostática sobre los tejidos favorece el retorno venoso y la reabsorción de edemas distales<sup>44</sup>.

El aumento de la flotabilidad del cuerpo derivado de la inmersión produce los conocidos efectos beneficiosos en los pacientes con patología músculo-esquelética: Reducción del tono muscular, mejora de la movilidad articular y disminución de la intensidad del dolor<sup>45</sup>.

Las propiedades físicas del agua proporcionan durante la terapia acuática un medio óptimo de trabajo para el desarrollo de protocolos de ejercicio en patologías de miembro inferior y columna vertebral. Entre los efectos beneficiosos que produce la flotación destaca la reducción de la gravedad con la pérdida aparente de peso corporal y la reducción de las fuerzas de compresión a las que se ven sometidas las articulaciones del miembro inferior. El desarrollo de un patrón de marcha con el cuerpo sumergido en agua a una altura aproximada de la apófisis xifoides, reduce el peso corporal que soportan las articulaciones distales entre un 71% y un 80% en comparación con el peso soportado en condiciones normales.

Durante la inmersión, la presión hidrostática, junto con la viscosidad, van a dar origen a estímulos sensoriales que permiten una mejor percepción de la posición de los miembros y del esquema corporal además de facilitar la mejora del equilibrio y coordinación y aumentar el tiempo de reacción de los movimientos.

La inmersión y el ejercicio en el agua están siendo objeto de numerosos estudios en la actualidad. Investigaciones recientes demuestran que la actividad acuática aumenta la elasticidad de los vasos sanguíneos e incrementa la eficiencia circulatoria tanto en los vasos de gran calibre como en los pequeños vasos. La óxido nítrico sintasa (NOS) endotelial aumenta durante los ejercicios en el agua y permite una respuesta vasodilatadora de la musculatura lisa vascular reduciendo la presión arterial<sup>46</sup>. Otro aspecto novedoso de los efectos de la inmersión en el agua es el impacto sobre la circulación arterial cerebral objetivando un aumento del diámetro

y flujo sanguíneo carotídeo y la activación de la corteza motora, mejorando el procesamiento de señales y el aprendizaje motor<sup>47-48</sup>.

### **Mecanismos de acción térmicos**

Muchos de los efectos terapéuticos de la balneoterapia se relacionan con la temperatura. Tanto las técnicas con agua como los peloides se aplican a temperaturas elevadas buscando los efectos del calor. Los efectos biológicos del calor dependen de la duración de la exposición, de la frecuencia y de la densidad de energía aportada. En el organismo, como respuesta a los estímulos térmicos, se activan los mecanismos termo-reguladores y varios sistemas adaptativos a nivel celular y molecular.

El calor produce cambios en los tejidos que pueden ser beneficiosos terapéuticamente en los pacientes con patologías reumáticas como la activación de la circulación y el metabolismo celular, acción analgésica, antiinflamatoria, efecto antiespasmódico y relajante muscular.

La estimulación de los termorreceptores de calor en la piel ocasiona una disminución del tono muscular a través de la inhibición de la activación tónica de las motoneuronas gamma del asta anterior de la médula espinal, y provocando una disminución de la excitabilidad del huso muscular, ayudando a reducir el espasmo muscular y aumentando el umbral del dolor en las terminaciones nerviosas. El calor y también la presión hidrostática en contacto con la piel van a reclutar las vías de control de puerta de entrada, bloqueando la entrada de informaciones dolorosas a nivel de la médula espinal y disminuyendo la intensidad del dolor<sup>49</sup>.

El estrés térmico provoca una serie de reacciones neuroendocrinas. En particular, el calor estimula la liberación de hormona adrenocorticotropina (ACTH), cortisol, prolactina y hormona de crecimiento (GH), a pesar de que no altera el ritmo circadiano de estas hormonas<sup>50</sup>. El efecto del estímulo térmico en el eje hipotálamo-hipofisario-adrenal parece ser importante en las acciones antiedematosas y antiinflamatorias, ya que es frecuente la alteración de dicho eje y las desregulaciones inmuno-neuro-endocrinas en algunas enfermedades reumáticas como la fibromialgia<sup>51</sup> y también en la artrosis y en patologías inflamatorias crónicas de bajo grado como obesidad y diabetes. Estudios recientes han mostrado que tras un ciclo de 12 días de balneoterapia con peloides en pacientes mayores con artrosis se produjo una regulación inmune-neuro-endocrina con aumento de las concentraciones de cortisol junto con la disminución de las citoquinas proinflamatorias circulantes<sup>52</sup>.

El calor también aumenta la secreción de beta-endorfina, cuyo efecto analgésico y antiespasmódico es particularmente importante en pacientes en los que el dolor es el síntoma predominante<sup>53</sup>. El estímulo térmico podría favorecer además, la síntesis por los queratinocitos de un precursor de diversas endorfinas, la pro-opiomelanocortina (POMC)<sup>54</sup>. Los opioides bloquean la transmisión sináptica de la información dolorosa en la médula espinal por la sustancia P, y bloquean ciertos núcleos diencefálicos implicados en el control doloroso. Los opioides también tienen efectos inmunomoduladores y aumentan las tasas de serotonina<sup>55</sup>.

Uno de los efectos del calor conocidos desde hace muchos años es el aumento la extensibilidad y disminución de la viscosidad de los tejidos ricos en colágeno, tales como tendones, fascias y cápsulas articulares, disminuyendo la rigidez, y mejorando el rango de movimiento de las articulaciones.

Los efectos descritos permiten romper el círculo vicioso de dolor-contractura muscular-función articular alterada-dolor que caracteriza a muchas enfermedades reumáticas crónicas. Analgesia, reducción del tono muscular y una mejor utilización de las articulaciones representan algunos de los elementos más importantes que muestran los efectos beneficiosos a medio y largo plazo documentados en diversos estudios clínicos en artritis reumatoide, artritis psoriásica, Espondilitis anquilosante, fibromialgia, artrosis de miembros especialmente gonartrosis, artrosis de manos, artrosis vertebral y osteoporosis<sup>56</sup>.

El campo de la hipertermia y la biología termal están siendo objeto de múltiples estudios en relación a su utilidad en el tratamiento de las neoplasias, estando en la actualidad incorporada en los protocolos de tratamiento de varios tipos de cáncer. En los últimos años se han extendido estos estudios a los efectos del calor sobre la inflamación, las funciones hemodinámicas y la longevidad.

Mientras que el estrés por calor severo conduce al daño y muerte celular, los estímulos hipertérmicos suaves, como los utilizados en balneoterapia, inducen una respuesta celular, en la que se sintetizan y liberan las proteínas de choque térmico (*heat shock protein* HSP), que protege a las células y los organismos del daño severo, permite la reanudación de las actividades celulares y fisiológicas normales, y conduce a un mayor nivel de termotolerancia, y de respuesta a distintos tipos de estrés potencialmente dañinos<sup>57</sup>. El mantenimiento de la respuesta del HSP por el estrés por calor leve repetido, como ocurre en las aplicaciones de balneoterapia o hidroterapia, o también la sauna, parece causar efectos protectores contra el estrés oxidativo y efectos reguladores en el organismo, especialmente en la función cardiovascular y el sistema cardiorrespiratorio. Este mecanismo, que no está totalmente investigado parece importante para entender los efectos hemodinámicos de los tratamientos termales descritos en diversos ensayos clínicos recientes.

Varios estudios han mostrado que baños repetidos a 39-42°C mejoran la sensibilidad a la insulina, reducen el peso corporal, los niveles de glucosa en ayunas y de hemoglobina glucosilada en pacientes con diabetes tipo II<sup>58</sup>. Asimismo, diversos estudios han mostrado que la balneoterapia reduce la presión arterial, mejora la función endotelial, y reduce el estrés oxidativo. Diversos autores propusieron que todos estos beneficios cardiovasculares y metabólicos de la hidroterapia parecen estar relacionados con la inducción de la expresión de Hsp70 en respuesta al estrés por calor, lo que inhibe la activación de las vías de señalización intracelular MAPK p38 y NFκβ implicadas en numerosos procesos celulares.

Estudios recientes han encontrado que en pacientes con artrosis, tratados con balneoterapia a 40°C y peloides a 45°C durante 3 semanas los niveles de HSP72 aumentaron inicialmente tras la primera sesión, siendo la concentración sistémica

de eHsp72 al final del protocolo inferior a la basal, lo que implica que podría ocurrir una adaptación al final de la intervención que conduce a efectos antiinflamatorios y regulación inmune-neuroendocrina<sup>51</sup>. Estos resultados muestran que se necesitan más estudios para objetivar el alcance de este efecto.

### **Mecanismos de acción químicos**

Los efectos de la ingestión o de la inhalación de aguas minerales con diferentes composiciones químicas están bien descritos. Sin embargo, la evidencia experimental disponible de la absorción a través de la piel de los minerales, gases, y sustancias orgánicas, a veces presentes en cantidades traza, y su efecto posterior a nivel sistémico no es muy abundante. Por eso, los efectos químicos de la aplicación de peloides y agua mineromedicinal aplicados externamente son menos claros que los físicos.

Son varios los estudios *in vitro* e *in vivo* que muestran resultados clínicos y acciones sistémicas antioxidantes y antiinflamatorias específicas, relacionadas con la composición química del agua mineromedicinal y del peloide, y posiblemente con la absorción de gases y sustancias minerales y orgánicas que, en algunos casos, son difíciles de identificar y evaluar. Se sabe, que en general, diferentes enfermedades requieren agentes con diferentes composiciones químicas para lograr resultados terapéuticos.

Una revisión sistemática reciente de 20 ensayos clínicos doble ciego aleatorizados de 1.118 pacientes comparando los efectos del agua mineral y/o peloide con placebo confirman los mejores resultados terapéuticos en los grupos de pacientes reumáticos que recibieron agua mineral y/o peloide natural comparados con los controles que recibieron agua del grifo o emplastos a la misma temperatura. Este hallazgo implica una contribución de los elementos minerales y otros componentes químicos de las aguas minerales y de los peloides y que los efectos beneficiosos no están vinculados exclusivamente a la acción del calor<sup>59</sup>.

Algunos autores han documentado aumentos significativos en las concentraciones séricas de minerales como bromo, calcio, rubidio, y zinc en pacientes con artritis psoriásica que recibieron baños del Mar Muerto<sup>60</sup>.

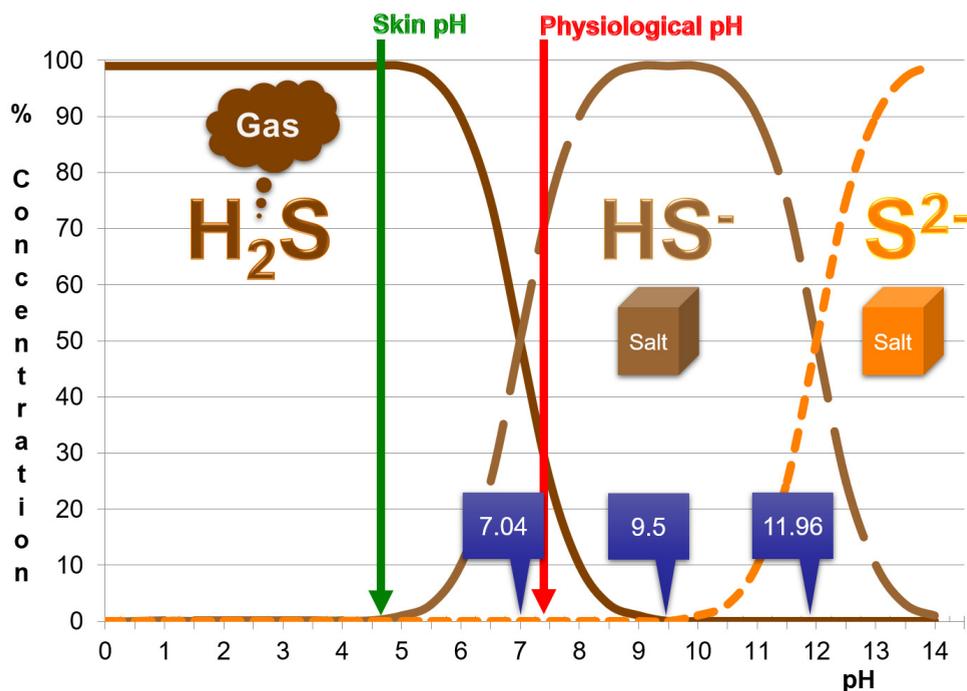
En un reciente ensayo doble ciego aleatorizado en pacientes ambulatorios con artrosis comparando el efecto del baño en agua mineral, con agua del grifo y con la fracción orgánica del agua mineral encontraron mejores resultados en este último grupo apoyando la hipótesis de algunos autores de que los efectos de algunas de las aguas minerales y termales no son causados solamente por los minerales y gases, sino por las moléculas bioactivas de la fracción orgánica del agua mineral<sup>61</sup>.

En la actualidad, los avances científicos están permitiendo ampliar los conocimientos sobre los efectos en el organismo de las diferentes características fisicoquímicas de las aguas mineromedicinales y en concreto de las aguas sulfuradas.

### ***Aguas sulfuradas y sulfuro de hidrogeno***

Las aguas sulfuradas son aguas minerales que contienen azufre bivalente en una cantidad superior a 1 miligramo por litro encontrándose éste bajo las formas de gas sulfuro de hidrógeno, o bien ionizadas en forma de sulfhidrato y sulfuro:  $H_2S$ ,  $HS^-$ ,  $S^{2-}$  (Figura 1).

**Figura 1** – Relación sulfuro de hidrógeno, sulfhidrato y sulfuro en las aguas mineromedicinales en relación a su pH. Tomada de Carbajo-Maraver<sup>62</sup>



Este tipo de aguas suelen además presentar otros aniones y cationes predominantes, dando lugar a aguas sulfurado-sódicas, sulfurado-cálcicas, sulfurado-cloruradas.

Su olor es el característico a sulfhídrico (huevos podridos), son untuosas por el contenido en materia orgánica, y su color es amarillo-verdoso o azulado según el grado de oxidación del azufre. El uso de aguas mineromedicinales sulfuradas está descrito desde hace tiempo en la bibliografía médica en el tratamiento de enfermedades inflamatorias de la piel, del tracto respiratorio, en reumatología, en patología cardiovascular, metabólica, y más recientemente en diferentes patologías relacionadas con el estrés oxidativo. Sin embargo, la comprensión de sus mecanismos de acción es relativamente reciente y no totalmente conocida. El  $H_2S$  es permeable a

través de las membranas de las células y atraviesa fácilmente la piel sin que se conozca con exactitud el proceso de metabolización que sufre después.

El sulfuro de hidrógeno, compuesto identificado mediante la fórmula química  $H_2S$  se ha convertido en uno más de los compuestos con múltiples caras. Derivado del azufre, es una pequeña molécula gaseosa, incolora e inflamable que hasta finales de la década de los 90 se consideraba principalmente tóxica para el ser humano y dañina para el medio ambiente. Sus mecanismos de acción fueron completamente desconocidos hasta las últimas décadas del siglo pasado y lo único destacado eran los estudios realizados a mediados y finales de siglo XX, que demostraban su toxicidad a elevadas dosis, fundamentalmente por vía inhalatoria, afectando a órganos como el pulmón, el cerebro y el corazón y produciendo la muerte a dosis de 1.000 ppm a través de la inhibición de la citocromo c oxidasa mitocondrial.

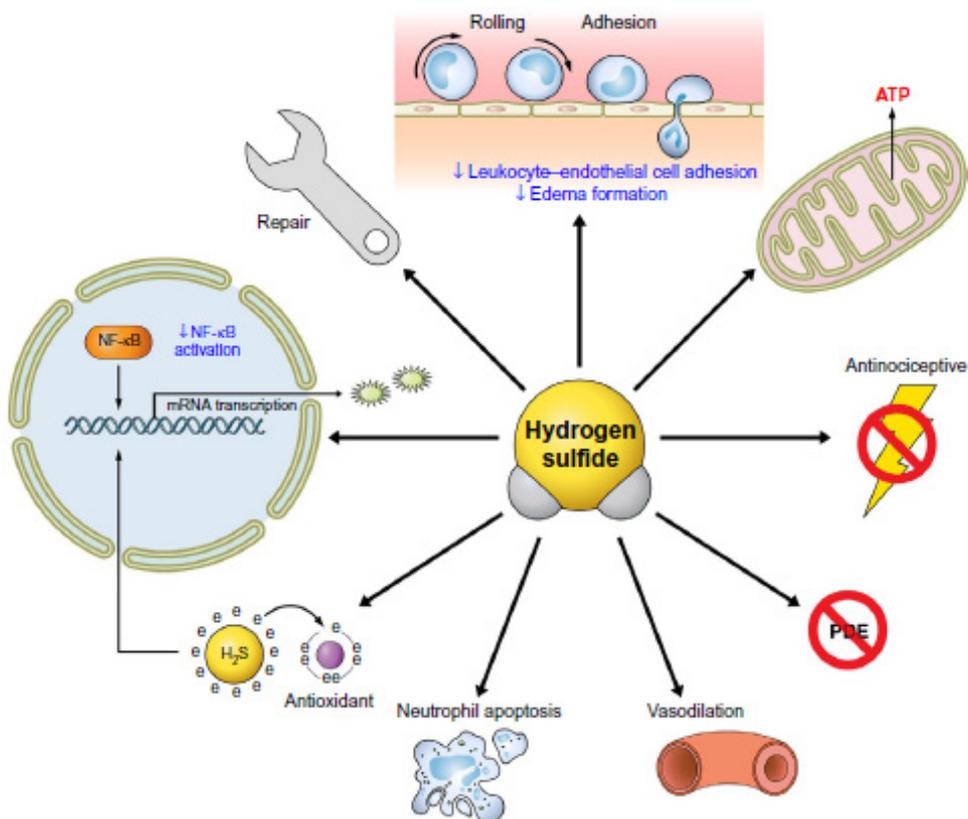
En 1996, se publica un artículo en el que se muestra por primera vez que el  $H_2S$  es un gas producido de forma endógena en el cerebro y que sus bajas concentraciones afectan a la función neuronal. A partir de este momento se inicia una importante investigación en este campo comprobando que son muchos los tejidos: vasos sanguíneos, corazón, sistema nervioso central y tracto gastrointestinal entre otros órganos, en los que el  $H_2S$  es sintetizado a través de la L-cisteína y las enzimas cistationina-gamma-liasa (CSE), cistationina-beta-sintetasa (CBS) y 3-mercaptopiruvato sulfotransferasa (3MPST). Diversos estudios en modelos animales y en humanos han encontrado niveles reducidos de  $H_2S$  en diabetes tipo II, Insuficiencia renal crónica, hipertensión arterial, en enfermedades neurodegenerativas como la Enfermedad de Alzheimer y Parkinson, EPOC... y niveles elevados en sepsis, pancreatitis o en Síndrome de Down entre otros.

Al igual que el óxido nítrico (NO) y el monóxido de carbono (CO), el  $H_2S$  ha sido identificado recientemente como la tercera molécula de señalización celular endógena gaseosa, o gasotransmisor, compartiendo muchas propiedades con las otras dos: Son sustancias lipofílicas, capaces de atravesar las membranas fácilmente, son tóxicas a elevadas dosis y con amplias funciones señalizadoras en múltiples ámbitos de nuestro organismo<sup>63</sup>.

El rol del sulfuro de hidrógeno en diferentes tejidos y patologías está siendo estudiado en los últimos años suscitando mucha controversia y sugiriendo múltiples efectos dosis-dependiente como regulador de la homeostasis del organismo. Mientras que los niveles altos de  $H_2S$  son extremadamente tóxicos, los niveles bajos tienen efectos citoprotectores potenciales, con aplicaciones antiinflamatorias y antioxidantes entre otras. El  $H_2S$  tiene funciones fisiológicas importantes como una molécula de señalización celular endógena en la regulación de la inflamación (a través de  $NF-\kappa\beta$ ) y el estrés oxidativo: actúa como un eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS) y aumenta los niveles de superóxido dismutasa (SOD) y glutatión (GSH) entre muchas otras funciones<sup>64-65</sup>: papel anti-inflamatorio en tracto digestivo, citoprotector y efecto antiapoptótico en cardiomiocitos, neuromodulador cerebral, vasorregulador, antihipertensivo y cardioprotector, acción fibrinolítica,

inhibidor de la resistencia a la insulina, entre otras. Además, se está estudiando su papel en diferentes patologías relacionadas con el estrés oxidativo ya que parece que aparte de otras funciones, una de las actividades más importantes del sulfuro es su capacidad antioxidante (Figura 2).

**Figura 2** – Efectos antiinflamatorios del sulfuro de hidrógeno ( $H_2S$ ) (Reproducido de Chan y Wallace<sup>66</sup>)



El  $H_2S$  puede afectar muchos aspectos de la respuesta inflamatoria, a través de muchos mecanismos. El  $H_2S$  es un inhibidor tónico de la adherencia de los leucocitos al endotelio vascular, lo que limita la extravasación de leucocitos y la formación de edemas. Las mitocondrias pueden utilizar  $H_2S$  como un donante de electrones en la producción de trifosfato de adenosina (ATP), especialmente durante la anoxia / hipoxia, y al hacerlo reduce la generación de radicales libres derivados del oxígeno que dañan los tejidos. Los efectos anti nociceptivos del  $H_2S$  se han demostrado en modelos de dolor visceral. Al inhibir las fosfodiesterasas (PDE), el  $H_2S$  puede

elevant los niveles de monofosfato de guanilato cíclico (GMP) del tejido, lo que puede contribuir a la vasodilatación. El H<sub>2</sub>S promueve la resolución de la inflamación a través de varios mecanismos, incluida la promoción de la apoptosis de neutrófilos. Las acciones antioxidantes del H<sub>2</sub>S reducen aún más la lesión tisular. Varios sistemas antiinflamatorios y antioxidantes son activados por el H<sub>2</sub>S a través de sus efectos sobre los factores de transcripción (incluyendo NfκB). A través de múltiples mecanismos, incluida la inducción de la expresión de la ciclooxigenasa-2 y la estimulación de la angiogénesis, el H<sub>2</sub>S puede promover la reparación del tejido dañado.

En la actualidad, además de los estudios sobre las funciones del sulfuro de hidrógeno en el organismo, la investigación se ha extendido muy activamente al uso del sulfuro de hidrógeno como agente terapéutico ya que si bien su papel aún no está totalmente claro, hay algunos estudios que apuntan que tiene una función importante en procesos inflamatorios y que podría ser bien una diana terapéutica, bien un tratamiento de elección en enfermedades con carácter inflamatorio.

Desde trabajos que experimentan sobre diferentes tipos de animales, como ratones y cerdos, hasta las pruebas en humanos, se ha comprobado que la administración del compuesto, en diferentes formatos, tiene efectos tales como: Relajación de células musculares lisas del sistema vascular, prevención y tratamiento de la hipertensión e infarto de miocardio; Inhibición de la inflamación, promoción del crecimiento celular, y preservación de la función mitocondrial en la enfermedad de Alzheimer; se postula también que el gas puede inhibir el crecimiento de las células tumorales en cánceres de próstata, de pecho y de colon, y muchas otras funciones en estudio.

### **Efectos de la balneoterapia sobre el sistema inmunitario**

Los mecanismos biológicos por los cuales la inmersión en agua mineromedicinal y la aplicación de peloides alivian los síntomas de varias patologías aún no se conocen completamente. Durante las últimas dos décadas, se han estudiado los mecanismos de efectividad inmunológica en varios trabajos de investigación.

Desde que la balneoterapia con agua sulfurada se ha utilizado con éxito en diferentes enfermedades de la piel inmuno-mediadas, se ha sugerido que la absorción a través de la piel de los elementos presentes en el agua mineral y los peloides pueda afectar al sistema inmune<sup>67</sup>.

En general, el estrés térmico producido por aplicación de técnicas a 40-43°C ó más tiene un efecto inmunosupresor. Sin embargo, cuando el aumento de la temperatura local de la piel es moderado parece prevalecer el efecto contrario, un efecto estimulante de la respuesta inmune con aumento en las citoquinas proinflamatorias interleuquina IL-6<sup>68</sup> y IL-1β<sup>69</sup>. Esta alteración de las citoquinas inducida por la hipertermia se ha confirmado recientemente en pacientes afectados por espondilitis anquilosante (EA). Tarner y col. mostraron que los niveles séricos del TNF-α, IL-1β e IL-6 que eran medidos antes, durante y después de la hipertermia de todo el

cuerpo se redujeron significativamente en los pacientes con espondilitis anquilosante, mientras que los cambios en los sujetos sanos no fueron estadísticamente significativos<sup>70</sup>.

Se ha demostrado en voluntarios sanos tratados con baños hipertermales y en pacientes con atopía respiratoria y cutánea una reducción significativa de los niveles circulantes de linfocitos T. La linfocitopenia T y eosinopenia inducidas por la hipertermia puede ser debida a una redistribución de las células, probablemente motivada por el aumento de ACTH y cortisol provocados por el estrés térmico.

La respuesta inmune celular también participa en los efectos beneficiosos de la balneoterapia, aunque no se han realizado muchos estudios sobre este aspecto de la respuesta inmune. Recientemente, se ha publicado que un grupo de pacientes mayores con OA presentaron una reducción en la capacidad funcional de los neutrófilos circulantes, es decir, actividades fagocíticas y microbicidas, y que mejoraron significativamente después de la terapia de peloides y baños reflejando una mayor capacidad de defensa contra patógenos y una potencial menor susceptibilidad a las infecciones<sup>71</sup>. El fenotipo y la capacidad funcional de los monocitos circulantes también parecen estar involucrados en la respuesta innata/inflamatoria inducida por este tratamiento.

Los estudios *in vitro* han mostrado que el agua sulfurada tiene un efecto inhibitor dosis-dependiente en la transformación y proliferación de linfocitos T obtenidos a partir de sangre periférica tanto en sujetos sanos como en sujetos afectados por enfermedades inflamatorias crónicas<sup>72</sup>.

El sulfuro de hidrógeno, componente de las aguas y peloides sulfurados parece ejercer una potente acción inhibitora sobre la producción de citoquinas, especialmente IL-2 e IFN- $\gamma$ . Como estas citoquinas son producidas principalmente por los linfocitos CD4, se maneja la hipótesis de que las células T son el objetivo principal del sulfuro de hidrógeno. La aplicación de aguas sulfuradas reduce la capacidad de las células T para proliferar y producir citoquinas<sup>73</sup>.

### **Efectos antiinflamatorios y condroprotectores de la balneoterapia**

Los efectos antiinflamatorios y condroprotectores de la balneoterapia han sido confirmados por estudios publicados en los últimos años. En varias patologías relacionadas con la inflamación de bajo grado, especialmente en enfermedades reumáticas, la balneoterapia y peloterapia causan una reducción de citoquinas proinflamatorias.

Es bien sabido que la respuesta inflamatoria juega un papel clave en el desarrollo y la persistencia de muchos estados de dolor patológico. Dado que forman parte de la respuesta inflamatoria, ciertas citoquinas proinflamatorias como la IL-1 $\beta$ , la IL-6 y el TNF- $\alpha$  están fuertemente involucradas en el proceso de dolor inflamatorio y neuropático. Pueden modular directamente la actividad neuronal en el sistema nervioso central y periférico y promover la producción de otros mediadores relacio-

nados con la inflamación y el dolor, como la sustancia P y PGE<sub>2</sub>, que contribuyen a la hiperalgesia y la alodinia<sup>74</sup>.

Son varios los estudios con peloides y balneoterapia que han puesto de manifiesto la disminución de los marcadores de inflamación a nivel sistémico. En concreto, los niveles séricos de Prostaglandina E<sub>2</sub> (PGE<sub>2</sub>), Leucotrieno B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), Interleuquina-1b (IL-1β), y Factor de Necrosis Tumoral (TNF-α), que juegan un papel clave en la inflamación, el dolor y la degradación del cartílago en la artrosis<sup>75-76-77</sup>. De esta manera, la reducción de los niveles de estos mediadores después de la balneoterapia también puede asociarse con los efectos analgésicos del tratamiento, como lo demuestran las disminuciones concomitantes en el dolor percibido.

La balneoterapia potencia el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (ILGF-1 Insulin-like Growth Factor-1), que estimula el metabolismo del cartílago y el factor de crecimiento transformante β (TGF-β, Transforming Growth Factor- β), una potente citoquina inmunomoduladora y antiinflamatoria<sup>78</sup> que desempeña un papel importante en la cicatrización de tejidos, la remodelación ósea y la fibrosis<sup>79</sup>.

La OA se ha clasificado tradicionalmente como una artropatía no inflamatoria, pero se sabe que la inflamación y varios procesos inmunitarios dentro de la articulación y sinovial están fuertemente implicados en su patogénesis y progresión. La degradación de la matriz extracelular del cartílago conduce a la producción y liberación de mediadores catabólicos y pro-inflamatorios por parte de los condrocitos contribuyendo en consecuencia a una mayor destrucción del cartílago debido al aumento de la degradación y al deterioro de la reparación<sup>80</sup>.

La terapia con peloides y balneoterapia en pacientes con artrosis de rodilla indujo una disminución significativa en los niveles séricos de algunas adipocitoquinas como la adiponectina y la resistina. Estas adipocitoquinas contribuyen al desarrollo y la progresión de la OA, y su disminución inducida por la balneoterapia puede desempeñar un papel protector en el curso de la enfermedad<sup>81</sup>.

Además, se ha demostrado que la terapia con peloides modula la expresión de microRNA relacionado con la degradación del cartílago.

De manera similar, las metaloproteinasas de matriz (MMP) están involucradas en la degradación del cartílago. Los niveles séricos de MMP-3 disminuyen después de la terapia con peloides en pacientes con OA<sup>82-83</sup>, ya sea como efecto directo de la intervención o como consecuencia de la reducción de mediadores pro-inflamatorios como las citoquinas que promueven la secreción de MMP, lo que sugiere que la terapia con peloides contribuye a la integridad de la matriz extracelular. De hecho, la concentración de la proteína de la matriz oligomérica (COMP) del cartílago sérico, un indicador del recambio del cartílago disminuye después de la balneoterapia.

Además, los niveles de proteína C reactiva (PCR), que aumentan en respuesta a la inflamación, disminuyen después de la balneoterapia en pacientes con patologías reumáticas y cardiovasculares.

Los estudios experimentales en modelos animales de artritis corroboraron la evidencia de los efectos beneficiosos de los baños de peloides en enfermedades articulares inflamatorias. Cozzi y cols<sup>84</sup> ha demostrado un efecto antiinflamatorio de las aplicaciones de baños de barro en artritis inducida en ratas. Después de la aplicación se objetivó una reducción del edema en las patas que fue acompañado por una reducción significativa de los niveles circulantes de TNF- $\alpha$  e IL-1  $\beta$ . Otros autores<sup>85</sup> confirmaron el efecto antiinflamatorio y condroprotector de la aplicación de lodos en artritis inducida en ratas, mediante el análisis histológico de los tejidos sinoviales y cartílago tomado de los animales sacrificados en el día 21 de tratamiento.

Durante estos últimos años, nuestro grupo de investigación, junto con el grupo de Reumatología del INIBIC hemos corroborado mediante estudios *in vitro* en condrocitos procedentes de pacientes artrósicos e *in vivo* en animales de experimentación que el sulfuro de hidrógeno, compuesto activo de las aguas mineromedicinales sulfuradas, tiene efectos antiinflamatorios, antioxidantes, anti-catabólicos y protectores en el cartílago articular, y hemos demostrado por primera vez la presencia de CBS, CTH y 3-MPST en cartílago hialino y que la expresión de genes y proteínas de 3-MPST, responsable de la síntesis de H<sub>2</sub>S en la mitocondria, se redujo en pacientes con OA demostrando que su producción y concentración están disminuidas en las articulaciones con artrosis<sup>86-87</sup>.

Estos conocimientos pueden ayudar a explicar por qué la administración de H<sub>2</sub>S reduce los marcadores de inflamación y catabolismo en condrocitos de OA *in vitro* y por qué los tratamientos con aguas termales minerales sulfuradas podrían ejercer efectos positivos en los pacientes con OA como han mostrado los estudios doble ciego con agua sulfurada, y también en psoriasis, o en patología cardiovascular. No obstante, se necesita más investigación en esta área para encontrar las dosis, las vías de administración adecuadas y confirmar que el sulfuro presente en el agua se absorbe a través de la piel y ejerce efectos sobre el cartílago.

Dentro de esta misma línea de investigación, varios estudios epidemiológicos soportan la hipótesis de que la diabetes mellitus es un factor de riesgo de padecer artrosis. Sin embargo, los mecanismos patofisiológicos que conectan ambas patologías no han sido todavía definidos completamente. En este sentido, diferentes estudios han focalizado su atención en el efecto oxidativo e inflamatorio que la hiperglucemia puede ejercer sobre la articulación. Un mecanismo del organismo para protegerse frente a esta glucotoxicidad es la producción de sulfuro de hidrógeno (H<sub>2</sub>S). De esta forma, la reducción de los niveles de H<sub>2</sub>S comúnmente observada en diabéticos y recientemente por nosotros en la artrosis, aparece ahora como un atractivo candidato para explicar la desregulación oxidativa que subyace en la conexión entre ambas patologías. El objetivo de esta línea de investigación de nuestro grupo es evaluar el papel jugado por H<sub>2</sub>S en la predisposición de los pacientes diabéticos a padecer artrosis y las posibles vías moleculares implicadas.

El H<sub>2</sub>S tiene funciones fisiológicas en la regulación del estrés oxidativo ya que actúa como un eliminador de especies reactivas de oxígeno (ROS). Diversos autores

han mostrado que el SH<sub>2</sub> endógenamente producido protege del estrés oxidativo debido al aumento de la concentración intracelular de Glutación (GSH), el principal antioxidante celular que participa directamente en la neutralización de radicales libres y compuestos de oxígeno reactivo, así como en el mantenimiento de los antioxidantes exógenos. El glutación a través de la conjugación directa, desintoxica muchos xenobióticos (compuestos extraños) y agentes carcinógenos, tanto orgánicos como inorgánicos.

Hasta el momento no ha sido posible demostrar la conexión directa entre la ingestión o el baño de aguas ricas en sulfuro y el incremento de GSH intracelular. Lo que sí se ha demostrado es el aumento de SH<sub>2</sub> endógeno tras su ingestión y se puede suponer que esto aumente el SH<sub>2</sub> intracelular.

Los estudios *in vitro* e *in vivo* muestran que el sulfuro y las aguas sulfuradas ejercen un efecto antioxidante. Entre los diversos factores responsables de la inflamación y fenómenos degenerativos en las articulaciones en las diversas formas de enfermedades reumáticas están las especies reactivas de oxígeno (ROS) y el óxido nítrico (NO). De hecho, la estimulación de condrocitos sanos y artrósicos con hidrógeno sulfurado reduce significativamente la liberación de ROS y NO como hemos demostrado en los trabajos de nuestro grupo de investigación referidos anteriormente.

Varios estudios en seres humanos han puesto de relieve la acción positiva de los peloides y balneación en agua sulfurada, especialmente, en el sistema oxidante/antioxidante<sup>88-89</sup>.

En pacientes con artrosis, se han encontrado reducciones en los niveles séricos de malondialdehído (MDA,) marcador de estrés oxidativo y en la actividad de superóxido dismutasa (SOD) y catalasa<sup>90</sup>, después de la balneoterapia con agua sulfurada. Eckmekcioglu y cols.<sup>91</sup> demostraron que 3 semanas de baños con agua sulfurada puede reducir la SOD en la sangre de los pacientes con OA lo que refleja una reducción en el estrés oxidativo que puede contribuir a reducir el estado inflamatorio y catabólico presente en estos pacientes.

Bender y col. demostraron que los baños terapéuticos en agua mineral redujeron la actividad de la catalasa, SOD, malondialdehído (MDA) y GSH peroxidasa<sup>92</sup>. Otros autores han observado una disminución de la eliminación urinaria de especies reactivas del oxígeno tras un ciclo de peloides y baños sulfurados<sup>93</sup>, y en otro trabajo de Bellometti y cols. demostraron tras ciclos de aplicaciones de barro y balneoterapia<sup>94</sup> una disminución significativa de NO y mieloperoxidasa (MPO) y un ligero aumento de GSH peroxidasa en el suero de pacientes con OA.

Además del baño, la ingestión de aguas sulfuradas ha mostrado tener efectos antioxidantes tanto en personas sanas como en pacientes con artrosis<sup>95</sup>. Estas mejoras en el estado redox podrían conferir protección contra el daño oxidativo relacionado con la edad y la enfermedad artrósica.

En una serie de estudios muy interesantes, se informaron los efectos beneficiosos del consumo de agua sulfurada sobre la diabetes y las complicaciones asociadas

a la diabetes a largo plazo. El GSH cardíaco y los tioles proteicos de las ratas que bebieron agua sulfurada aumentaron, mientras que los niveles de disulfuro de glutatión disminuyeron, lo que aumentó el estado antioxidante. Al contrarrestar los factores pro-apoptóticos y fibrogénicos, el agua mineral sulfurada previno el desarrollo de fibrosis en el corazón, mejoras en la función renal y en la función testicular de ratas diabéticas<sup>96</sup>.

**Tabla 1** – Efectos de los peloides e inmersión en aguas mineromedicinales en varios mediadores o factores de respuesta inmune, inflamación y condrolisis

<b>Efectos de la balneoterapia y peloterapia hipertermal en la respuesta inmune, inflamación y condrolisis</b>	
<b>Disminución de los marcadores de inflamación del cartilago y destrucción tisular en pacientes y modelos experimentales</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de los niveles de IL-1, IL-6 y TNF-<math>\alpha</math></li> <li>Bloqueo de los receptores de TNF <math>\alpha</math></li> <li>Disminución de PGE<sub>2</sub> y Leucotrieno</li> <li>Disminución de óxido nítrico y mieloperoxidasa</li> <li>Disminución de la adiponectina</li> </ul>
<b>Disminución de producción de enzimas catabólicas del cartilago</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Reducción de las MMP 3</li> <li>Acción sinérgica con la terapia farmacológica</li> <li>Reducción de la producción de ROS y NO circulante</li> </ul>
<b>Incremento de las defensas antioxidantes en el suero de pacientes con OA</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Disminución de radicales libres y productos de peroxidación lipídica</li> <li>Aumento de GSH</li> </ul>
<b>Aumento de factores de crecimiento del cartilago</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Incremento de los niveles circulantes de IGF1</li> <li>Incremento de los niveles circulantes de TGF-<math>\beta</math></li> <li>Mejoría en los marcadores del metabolismo del colágeno en OA con ejercicio</li> </ul>

### Otros efectos

Ya hemos comentado que muchos de los pacientes con patología reumática tienen con frecuencia comorbilidades. Obesidad, dislipemia, diabetes son los más frecuentes. La cura termal va a actuar sobre todo el individuo mejorando muchos de esos aspectos.

Se han estudiado los efectos sobre los factores de riesgo cardiovascular observados después de la balneoterapia en algunas enfermedades reumáticas. Los efectos de normalización de los lípidos, especialmente con aguas sulfuradas, se han informado durante décadas. Los resultados de los estudios han documentado reducciones en el colesterol total, los triglicéridos y el colesterol no esterificado y un aumento significativo en el colesterol HDL<sup>97</sup>.

Más recientemente, la atención se ha centrado en la homocisteína plasmática, un factor de riesgo para la cardiopatía coronaria, la insuficiencia cardíaca congestiva, la hipertensión sistólica, las complicaciones en la diabetes mellitus, el cáncer y el estrés. Se ha demostrado una reducción significativa en la homocisteína plasmática en pacientes con OA después de un ciclo de baños termales sulfurados<sup>98</sup>.

El grupo húngaro de Bender ha explorado los cambios en varios factores de riesgo cardiovascular en un grupo de pacientes que sufren trastornos musculoesqueléticos degenerativos sometidos a un ciclo de balneoterapia. Los autores mostraron una disminución significativa y duradera (3 meses después del ciclo de balneoterapia) en los niveles séricos de proteína C reactiva de alta sensibilidad (hs-CRP) en pacientes tratados con baños termales minerales<sup>99</sup>. Los mismos autores exploraron los cambios de los parámetros antioxidantes, inflamatorios y metabólicos en personas obesas e hipertensas después de la balneoterapia. Este estudio demostró que la balneoterapia es una opción terapéutica segura en la hipertensión y la obesidad y que mejoró algunos marcadores metabólicos e inflamatorios<sup>100</sup>.

La reducción de los factores de riesgo cardiovascular a través de balneoterapia es especialmente importante si se tiene en cuenta la asociación clara y muy estrecha entre varios procesos reumáticos y ateroscleróticos.

Finalmente, se deben tener en cuenta otros elementos relacionados con la terapia en balnearios, como son las condiciones climáticas y las ambientales particulares de los establecimientos balnearios. Uno de los aspectos importantes de esta terapia es el efecto psicológico de la eliminación del estrés del hogar y el trabajo. Aquellos que recibieron terapia en balneario experimentaron no solo una reducción del dolor y una mejoría de la función, sino también una mayor calidad de vida física y mental, menor ansiedad y depresión, y mejor calidad del sueño<sup>101</sup>.

En la eficacia de una intervención terapéutica influyen varios factores: el efecto propio de la intervención, el efecto placebo, que es un efecto de mediación opioide y dopaminérgico, ligado a la percepción por el paciente del tratamiento que se le ha aplicado, y el efecto Hawthorne, expresión de la consideración dada al paciente por los que intervienen en todo el proceso.

## CONCLUSIONES

Las aguas minero-medicinales y productos termales, con una gran tradición de uso terapéutico en Europa tienen unas indicaciones y contraindicaciones precisas. La hidrología médica, cada vez más basada en la evidencia científica, tiene su

espacio dentro de la medicina como tratamiento complementario en diversas patologías, muchas de ellas relacionadas con la inflamación.

La medicina termal es útil, eficaz, segura, y con efectos duraderos en el tratamiento de los pacientes con afecciones articulares mecánicas, en las raquialgias crónicas y en la fibromialgia reduciendo el dolor y la limitación funcional, mejorando la calidad de vida y siendo coste-efectiva. En los últimos años se han hecho importantes avances en el conocimiento de los mecanismos de acción de las aguas mineromedicinales, especialmente las aguas sulfuradas, gracias al apoyo a la investigación en los países europeos, permitiendo establecer un enfoque científico de la balneoterapia y su integración en la medicina actual. Aunque sigue existiendo incertidumbre sobre la absorción a través de la piel de las aguas mineromedicinales sulfuradas éstas han demostrado tener efectos antiinflamatorios, inmunomoduladores, antioxidantes y condroprotectores.

También en patología respiratoria, metabólica y dermatológica se han hecho importantes avances en investigación básica y especialmente también con aguas sulfuradas. Aunque todavía faltan ensayos clínicos para confirmar los efectos demostrados *in vitro e in vivo*.

La amplia red de balnearios en Europa hace que cada vez más se integren en las políticas sanitarias con programas de prevención de enfermedades y de promoción de la salud, así como de cuidados post-cáncer y de atención al envejecimiento y fragilidad en el anciano.

La terapia termal representa un modelo particular de la terapéutica del futuro porque, además de curar y mejorar, desarrolla un importante papel en la prevención y en la rehabilitación; porque intenta cumplir la máxima de la OMS de conducir a la persona al estado de mejor bienestar físico, mental y social.

Y por último, quisiera recordar que España, y en concreto Galicia, posee una amplia red de balnearios, con calidad de infraestructuras y atención médica óptimos, pero infrautilizados desde el punto de vista terapéutico. Y recordando las palabras del Dr. Gregorio Marañón en 1931, la hidrología médica en España y los tratamientos termales deberían de ser reconocidos al mismo nivel que en el resto de los países de nuestro entorno<sup>102</sup>. Y podemos afirmar que la hidrología médica camina hacia la evidencia científica.

## BIBLIOGRAFIA

1. Evcik D, Kavuncu V, Yeter A, Yigit I. The efficacy of balneotherapy and mud-pack therapy in patients with knee osteoarthritis. *Joint Bone Spine* 2007; 74:60-65.
2. Cantarini L, Leo G, Giannitti C, Cevenini G, Barberini P, Fioravanti A. Therapeutic effect of spa therapy and short wave therapy in knee osteoarthritis: a randomized, single blind, controlled trial. *Rheumatol Int* 2007;27:523–529.

3. Karagülle M, Karagülle MZ, Karagülle O, Dönmez A, Turan M. A 10- day course of spa therapy is beneficial for people with severe knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol* 2007; 26:2063–2071.
4. Forestier R, Desfour H, Tessier J-M, Françon A, Foote AM, Genty C, Rolland C, Roques CF, Bosson JL. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis, a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010 Apr; 69(4):660-5.
5. Fioravanti A, Iacoponi F, Bellisai B, Cantarini L, Galeazzi M. Short and long-term effect of spa therapy in knee osteoarthritis. *Am J Phys Med Rehabil*. 2010; 89:125–132.
6. Szucs L, Ratko I, Lesko T, Szzor I, Genti G, Balint G. Double-blind trial on the effectiveness of the Puspokladany thermal water on arthrosis of the Knee-joints. *J R Soc Health*. 1989; 109:7-9.
7. Fioravanti A, Giannitti C, Chelleschi S, Simpatico A, Pascarelli NA, Galeazzi M. Circulating levels of adiponectin, resistin, and visfatin after mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol* 2015;(59):1691–1700.
8. Espejo-Antúnez L, Caro-Puértolas B, Ibáñez-Burgos B, Porto-Mayán JM, Torres-Piles ST. Effects of Mud Therapy on perceived pain and quality of life related to health in patients with knee osteoarthritis. *Reumatol Clin* 2013; 9(3):156-160.
9. Gáti T, Tefner IK, Kovács L, Hodosi K, Bender T. The effects of the calcium-magnesium-bicarbonate content in thermal mineral water on chronic low back pain: a randomized, controlled follow-up study. *Int J Biometeorol*. 2018 May; 62(5):897-905.
10. Guillemin F, Constant F, Collin JF, Boulange M. Short and long-term effect of Spa therapy in chronic low back pain. *Br J Rheumatol* 1994; 33:148–151.
11. Nguyen M, Revel M, Dougados M. Prolonged effects of 3 weeks therapy in a Spa resort on lumbar spine, knee and hip osteoarthritis: follow up after 6 months. A randomized controlled trial. *Br J Rheumatol* 1997; 36:77–81.
12. Kovacs C, Pecze M, Tihanyi A, Kovacs L, Balogh S, Bender T. The effect of sulphurous water in patients with osteoarthritis of hand. Double-blind, randomized, controlled follow-up study. *Clin Rheumatol*. 2012 (31):1437-42.
13. Forestier R, Desfour H, Tessier J-M, Françon A, Foote AM, Genty C, Rolland C, Roques C-F, Bosson J-L. Spa therapy in the treatment of knee osteoarthritis: a large randomised multicentre trial. *Ann Rheum Dis*. 2010; 69:660–665.
14. Tefner IK, Gaál R, Koroknai A, Ráthonyi A, Gáti T, Bender T, et al. The effect of Neydharthng mud-pack therapy on knee osteoarthritis: a randomized, controlled, double-blind follow-up pilot study. *Rheumatol Int*. 33:2569-2576.
15. McAlindon TE, Bannuru RR, Sullivan M.C, Arden N.K, Berenbaum F, Bierma-Zeinstra S.M. et al. OARSI guidelines for the non-surgical management of knee osteoarthritis. *Osteoarthritis and Cartilage*. 2014 (22):363-388.
16. Oriana C, Pascarelli NA, Giannitti Ch, Galeazzi M, Merzagaglia M, Fattore G, Fioravanti A. Mud-bath therapy in addition to usual care in bilateral knee osteoarthritis: economic evaluation alongside a randomized controlled trial. *Arthritis Care & Research*. 2017; 69(7):966-972.
17. Karagülle M, Kardeş S, Dişçi R, Karagülle MZ. Spa therapy adjunct to pharmacotherapy is beneficial in rheumatoid arthritis: a crossover randomized controlled trial. *Int J Biometeorol*. 2018 (62):195–205.

18. Verhagen AP, Bierma-Zeinstra SM, Boers M, Cardoso JR, Lambeck J, de Bie RA, de Vet HC. Balneotherapy for osteoarthritis. *Cochrane database of systemic reviews*. Oct 17;(4):CD006864.
19. Elkayam O, Ophir J, Brenner S, Paran D, Wigler I, Efron D, Politi ZY, Yaron M. Immediate and delayed effects of treatment at the Dead Sea in patients with psoriasis arthritis. *Rheumatol Int*. 2000; 19:77–82.
20. Altan L, Bingol U, Aslan M, Yurtkuran M. The effect of balneotherapy on patients with ankylosing spondylitis. *Scand J Rheumatol*. 2006; 35:283–9.
21. Codish S, Dobrovinsky S, Abu Shakra M, Flusser D, Sukenik S. Spa therapy for ankylosing spondylitis at the Dead Sea. *Isr Med Assoc J*. 2005;7:443–6.
22. Yurtkuran M, Ay A, Karakoc Y. Improvement of the clinical outcome in Ankylosing spondylitis by balneotherapy. *Joint Bone Spine*. 2005;72:303–8.
23. Van Tubergen A, Landewe R, van der Heijde D. Combined spa-exercise therapy is effective in patients with ankylosing spondylitis: a randomized controlled trial. *Arthritis Rheum* 2001; 45(5):430–8.
24. Franke A, Reiner L, Pratzel HG, Franke T, Resch KL. Long-term efficacy of radon spa therapy in rheumatoid arthritis—a randomized, sham-controlled study and follow-up. *Rheumatology (Oxford)*. 2000 Aug; 39(8):894-902.
25. Sukenik S, Neumann L, Flusser D, Kleiner-Baumgarten A, Buskila D. Balneotherapy for rheumatoid arthritis at the Dead Sea. *Isr J Med Sci*. 1995; 31:210–4.
26. Elkayam O, Wigler I, Tishler M, Rosenblum I, Caspi D, Segal R, Fishel B, Yaron M. Effect of spa therapy in Tiberias on patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis. *J Rheumatol*. 1991 Dec; 18(12):1799-803.
27. Yurtkuran M, Celiktaş M. A randomized, controlled trial of balneotherapy in the treatment of patients with primary fibromyalgia syndrome. *Phys Med Rehab Kuror*. 1996; 6:109–12.
28. Neumann L, Sukenik S, Bolotin A, Abu-Shakra M, Amir M, Flusser D, Buskila D. The effect of balneotherapy at the Dead Sea on the quality of life of patients with fibromyalgia syndrome. *Clin Rheumatol*. 2001; 20(1):15–9.
29. Evcik D, Kizilay B, Gökçen E. The effects of balneotherapy on fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2002;22:56–9.
30. Dönmez A, Karagülle MZ, Tercan N, Dinler M, Işsever H, Karagülle M, Turan M. SPA therapy in fibromyalgia: a randomised controlled clinic study. *Rheumatol Int*. 2005; 26(2):168–72.
31. Fioravanti A, Perpignano G, Tirri G, Cardinale G, Giannitti C, Lanza CE et al. Effects of mud-bath treatment on fibromyalgia patients: a randomized clinical trial. *Rheumatol Int* 2007; 27:1157–1161.
32. Bağdat A, Donmez A, Eröksüz R; Bahadır G, Turan M, Erdoğan N. Does addition of mud-pack and hot pool treatment to patient education make a difference in fibromyalgia patients? A randomized controlled single blind study. *Int J Biometeorol*. 2015, 59(12):1905-11.
33. Fioravanti A, Manica P, Bortolotti R, Cevenini G, Tenti S, Paolazzi G. Is balneotherapy effective for fibromyalgia? Results from a 6-month double-blind randomized clinical trial. *Clin Rheumatol*. 2018 Aug; 37(8):2203-2212.
34. Forestier R, Erol F B, Françon A. Spa therapy and knee osteoarthritis: a systematic review. *Annals of Physical and Rehabilitation Medicine*. 2016(59):216-26.

35. Fraioli A, Mennuni G, Fontana M, Nocchi S, Ceccarelli F, Perricone C, Serio A. Efficacy of Spa therapy, mud-pack therapy, balneotherapy, and mud-bath therapy in the management of knee osteoarthritis. A systematic review. *BioMed Research International*. 2018, 9 páginas. Accesible en <https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/1042576/>
36. Verhagen A, Bierma-Zeinstra S, Lambeck J, Cardoso JR, de Bie R, Boers M, de Vet HC. Balneotherapy for osteoarthritis. A Cochrane review. *J Rheumatol*. 2008; 35(6):1118-23.
37. Harzy T, Ghani N, Akasbi N, Bono W, Nejjari C. Short and long-term therapeutic effects of thermal mineral waters in knee osteoarthritis: a systematic review of randomized controlled trials. *Clin Rheumatol*. 2009; 28:501–507.
38. Karagülle M, Karagülle MZ. Effectiveness of balneotherapy and spa therapy for the treatment of chronic low back pain: a review on latest evidence. *Clin Rheumatology*. 2015; 34:207-14.
39. Langhorst J, Musai F, Klose P, Häuser W. Efficacy of hydrotherapy in fibromyalgia syndrome – a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Rheumatology*. 2009; 48:1155-9.
40. Naumann J, Sadaghiani C. Therapeutic benefit of balneotherapy and hydrotherapy in the management of fibromyalgia syndrome: a qualitative systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Arthritis Research Therapy* 2014;16(4):R141.
41. Santos I, Cantista P, Vasconcelos C. Balneotherapy in rheumatoid arthritis, a systematic review. *Int J Biometeorol*. 2016(60):1287–1301.
42. Sukenik S, Flusser D, Abu-Shakra M. The role of SPA therapy in various rheumatic diseases. *Rheum Dis North Am*. 1999; 25:883-897.
43. Fiovaranti A, Cantarini L, Guidello FM, Galeazzi M. Mechanisms of action of spa therapies in rheumatic diseases: what scientific evidence is there?. *Rheumatol Int*. 2011; 31:1-8.
44. Epstein M. Renal effects of head-out water immersion in humans: a 15 year update. *Physiol Rev*. 1992; 72:563–621.
45. Kemoun G, Watelain E, Carette P. Hidrocinesiterapia. EMC- Cinesiterapia-Medicina Física. Elsevier Masson 2006.
46. Nualnim N, Barnes JN, Tarumi T, Renzi CP, Tanaka H. Comparison of central artery elasticity in swimmers, runners, and the sedentary. *Am J Cardiol*. 2011; 107(5):783-7.
47. Pugh CJ, Sprung VS, Ono K, Spence AL, Thijssen DH, Carter HH. The effect of water immersion during exercise on cerebral blood flow. *Med Sci Sports Exerc*. 2015; 47:299-306.
48. Sato D, Onishi H, Yamashiro K, Iwabe T, Shimoyama Y, Maruyama A. The effect of water immersion on short-latency somatosensory evoked potentials in human. *BMC Neurosci*. 2012; 13:13.
49. Melzack R, Wall PD. Pain mechanism: a new theory. *Science* 1965; 150:971–979.
50. Pilch W, Szygula X, Torii M, Hackney AC. The influence of hyperthermia exposure in sauna on thermal adaptation and select endocrine responses. *Medicine Sport*. 2008; 12(3):103-108.
51. Gur A, Cevik R, Sarac AJ, Colpan L, Em S. Hypothalamic-pituitary-gonadal axis and cortisol in young women with primary fibromyalgia: the potential roles of depression,

- fatigue, and sleep disturbance in the occurrence of hypocortisolism. *Ann Rheum Dis.* 2004; 63:1504–1506.
52. Ortega E, Gálvez L, Hinchado MD, Guerrero J, Martín-Cordero L, Torres-Piles S. Anti-inflammatory effect as a mechanism of effectiveness underlying the clinical benefits of pelotherapy in osteoarthritis patients: regulation of the altered inflammatory and stress feedback response. *Int J Biometeorol* 2017; 61(10):1777-1785.
  53. Bender T, Nagy G, Barna I, Tefner I, Kadas E, Géher P. The effect of physical therapy on beta-endorphin levels. *Eur J Appl Physiol.* 2007; 100:371-382.
  54. Ghersetich I, Freedman D, Lotti T. Balneology today. *JEADV.* 2000; 14:346–348.
  55. Berczi I, Chalmers IM, Nagy E, Warrington RJ. The immune effects of neuropeptides. *Baillieres Clin Rheumatol.* 1996; 10:227–257.
  56. Falagas ME, Zarkadoulia E, Rafailidis PI. The therapeutic effect of balneotherapy: evaluation of the evidence from randomized controlled trials. *Int J Clin Pract.* 2009; 63:1068-1074.
  57. Schöff, F, Prand R, Reind A. Regulation of the Heat-Shock Response. *Plant Physiol.* 1998 Aug;117(4):1135-41.
  58. Krause M, Ludwig MS, Heck TG, Takahashi HK. Heat shock proteins and heat therapy for type 2 diabetes: Pros and cons. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care.* 2015 Jul; 18(4):374-80.
  59. Morer C, Roques C-F, Françon A, Forestier R, Maraver F. The role of mineral elements and other chemical compounds used in balneology: data from double-blind randomized clinical trials. *Int J Biometeorol* 2017; 61(12):2159-2173.
  60. Shani J, Barak S, Levi D, Ram M, Schachner ER, Schlesinger T, Robberecht H, Van Grieken R, Avrach WW. Skin penetration of minerals in psoriatic and guinea pigs bathing in hypertonic salt solutions. *Pharmacol Res.* 1985; 17:501–506.
  61. Hanzel A, Berényi K, Horváth K, Szendi K, Németh B, Varga C. Evidence for the therapeutic effect of the organic content in Szigetvár thermal water on osteoarthritis: a double-blind, randomized, controlled clinical trial *Int J Biometeorol.* 2019 Apr; 63(4):449-458.
  62. Carbajo J.M., Maraver, F. Sulphurous Mineral Waters: New Applications for Health. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2017: ID8034084, 11 pages.
  63. Szabo C. A timeline of hydrogen sulfide (H<sub>2</sub>S) research: from environmental toxin to biological mediator. *Biochem Pharmacol.* 2018 Mar; 149:5-19.
  64. Jin Z, Chan H, Ning J, Lu K, Ma D. The role of hydrogen sulfide in pathologies of the vital organs and its clinical application. *J Physiol Pharmacol.* 2015 Apr; 66(2):169-79.
  65. Olas, B. Hydrogen sulfide as a “double-faced” compound: One with pro- and antioxidant effect. *Adv Clin Chem.* 2017; 78:187-196.
  66. Chan MV, Wallace JL. Hydrogen sulfide-based therapeutics and gastrointestinal diseases: translating physiology to treatments. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2013 Oct 1;305(7):G467-73.
  67. Sukenik S, Abu-Shakra M, Flusser D. Balneotherapy in autoimmune diseases. *Isr J Med Sci.* 1997; 33:258–261.
  68. Sobieska M, Stratz T, Samborski W, Hrycaj P, Mennet P, Müller W. Interleukin-6 (IL-6) after whole body cryotherapy and local hot mud pack treatment. *Eur J Phys Med Rehabil.* 1993; 3:205.

69. Olszewski WL, Grzelak I, Ziolkowska A, Engeset A. Effect of local hyperthermia on lymph immune cells and lymphokines of normal human skin. *J Surg Oncol*. 1989; 41:109–116.
70. Tarner IH, Müller-Ladner U, Uhlemann C, Lange U. The effect of mild whole-body hyperthermia on systemic levels of TNF-alpha, IL-1 beta, and IL-6 in patients with ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*. 2009;28:397–402.
71. Gálvez I, Torres-Piles S, Ortega-Rincón E. Balneotherapy, Immune System, and Stress Response: A Hormetic Strategy?. *International Journal of Molecular Sciences*. 2018 Jun 6; 19(6). pii: E1687.
72. Valitutti S, Costellino F, Musiani P. Effect of sulfurous (thermal) water on T lymphocyte proliferative response. *Ann Allergy*. 1990;65:463–468
73. Ghersetic I, Lotti T. Immunologic aspects: immunology of mineral waters. *Clin Dermatol*. 1996; 14:563–566.
74. Zhang, J.M, An J. Cytokines, inflammation, and pain. *Int Anesthesiol Clin*. 2007 Spring; 45(2):27-37.
75. Bellometti S, Galzigna L. Serum levels of a prostaglandin and a leukotriene after thermal mud-pack therapy. *J Invest Med*. 1998; 46:140–145.
76. Ardic, F, Ozgen M, Aybek H, Rota S, Cubukçu D, Gökgöz A. Effect of balneotherapy on serum IL-1, PGE2 and LTB4 levels in fibromyalgia patients. *Rheumatol Int*. 2007; 27:441–446.
77. Cecchetti M, Bellometti S, Lalli A, Galzigna L. Serum interleukin-1 changes in arthrosis patients after mud-pack treatment. *Phys Rehab Kur Med* 1995;5:92-93
78. Bellometti, S., Cecchetti, M, Galzigna, L., Mud pack therapy in osteoarthritis. Changes in serum levels of chondrocyte markers. *Clin Chim Acta*. 1997; 268(1-2):101-106.
79. Shehata M, Schwarzmeier JD, Hilgarth M, Demirtas D, Richter D, Hubmann R et al. Effect of combined spa-exercise on circulating TGF-β1 levels in patients with ankylosing spondylitis. *Wien Klin Wochenschr*. 2006;118:266–272.
80. Blanco FJ. *Reumatología y enfermedades sistémicas: Artrosis de miembros*. En: Ferreras / Rozman, *Medicina Interna* 17ª ed. Elsevier. 2012.
81. Fioravanti A, Giannitti Ch, Cheleschi S, Simpatico A, Pascarelli NA, Galeazzi M. Circulating levels of adiponectin, resistin, and visfatin after mud-bath therapy in patients with bilateral knee osteoarthritis. *Int J Biometeorol*. 2015; 59(11):1691-1700.
82. Bellometti S, Richelieu P, Tesconi T, Beret F. Production of matrix metalloproteinases and their inhibitors in osteoarthritic patients undergoing mud bath therapy. *Int Journal Clin Pharmacology Res*. 2005; 25(2):77-94.
83. Bellometti S, Galzigna L, Richelieu P, Regatta C, Beret F. Both serum receptors of tumor necrosis factor are influenced by mud pack treatment in osteoarthritic patients. *Intern J Tissue React*. 2002; 24(2):57-64.
84. Cozzi F, Carrara M, Sfriso P, Todesco S, Cima L. Antiinflammatory effect of mud-bath applications on adjuvant arthritis in rats. *Clin Exp Rheumatol*. 2004;22:763–766.
85. Britschka ZMN, Teodoro WR, Velosa APP, de Mello SB. The effect of Brazilian black mud treatment in chronic experimental arthritis. *Rheumatol Int*. 2007;28:39–45.
86. Burguera EF, Vela-Anero A, Magalhães J, Meijide-Faílde R, Blanco FJ. Effect of hydrogen sulfide sources on inflammation and catabolic markers on interleukin 1β-

- stimulated human articular chondrocytes. *Osteoarthritis Cartilage* 2014; 22(7):1026-1035.
87. Vela-Anero, T, Hermida-Gómez, L, Gato-Calvo, C, Vaamonde-García, S, Díaz-Prado, R, Meijide-Faílde, F.J, Blanco, E.F, Burguera. Long-term effects of hydrogen sulfide on the anabolic-catabolic balance of articular cartilage in vitro. *Nitric oxide* 2017;7:42-50
  88. Braga PC, Sambataro G, Dal Sasso M, Culici M, Alfieri M, Nappi G. Antioxidant effect of sulphurous thermal water on human neutrophil bursts: chemiluminescence evaluation. *Respiration* 2008; 75:193–201.
  89. Grabski M, Wozakowska-Kaplon B, Kedziora J. Hydrogen sulphide water balneum effect on erythrocyte superoxide dismutase activity in patients with rheumatoid arthritis-in vitro study. *Przeegl Lek* 2004;61:1405–1409.
  90. Benedetti S, Canino C; Tonti G, Medda, V, Calcaterra, P, Nappi G, Salaffi F, Canestrari F. Biomarkers of oxidation, inflammation and cartilage degradation in osteoarthritis patients undergoing sulfur-based spa therapies. *Clin Biochem.* 2010; 43:973–978.
  91. Ekmekcioglu C, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W. Effect of sulfur baths on antioxidative defense systems, peroxide concentrations and lipid levels in patients with degenerative osteoarthritis. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2002; 9:216–220.
  92. Bender T, Bariska J, Vághy R, Gomez R, Kovács I. Effect of balneotherapy on the antioxidant system-a controlled pilot study. *Arch Med Res.* 2007; 38:86–89.
  93. Hernández-Torres A, Ramón Giménez JR, Martell Claros N, Cuenca-Giralde E, Márquez Montes J. Cambios en la peroxidación lipídica humana y en la tensión arterial, en poblaciones hipertensas y normotensas, tratadas crenoterápicamente con aguas sulfuradas y peloides. *Rev Esp Geriatr Gerontol.* 2002; 37(3):146-154.
  94. Bellometti S, Poletto M, Gregotti C, Richelmi P, Berte F. Mud bath therapy influences nitric-oxide, myeloperoxidase and glutathione peroxidase serum levels in arthritic patients. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2000; 20:69–80.
  95. Benedetti S, Benvenuti F, Nappi G, Fortunati NA, Marino L, Aureli T, De Luca S, Pagliarani S, Canestrari F. Antioxidative effects of sulfurous mineral water: Protection against lipid and protein oxidation. *Eur J Clin Nutr.* 2009; 63:106–112.
  96. El-Seweidy MM, Sadik NA, Shaker OG. Role of sulfurous mineral water and sodium hydrosulfide as potent inhibitors of fibrosis in the heart of diabetic rats. *Arch Biochem Biophys.* 2011; 506:48–57.
  97. Strauss-Blasche G, Ekmekcioglu C, Leibetseder V, Marktl W. Seasonal variation of lipid-lowering effects of complex spa therapy. *Forsch Komplementarmed Klass Naturheilkd.* 2003; 10:78-84.
  98. Leibetseder V, Strauss-Blasche G, Holzer F, Marktl W, Ekmekcioglu C. Improving homocysteine levels through balneotherapy: effects of sulphur baths. *Clin Chim Acta.* 2004; 343:105-111.
  99. Oláh M, Koncz A, Fehér J, Kálmánchey J, Oláh C, Balogh S, Nagy G, Bender T. The effect of balneotherapy on C-reactive protein, serum cholesterol, triglyceride, total antioxidant status and HSP-60 levels. *Int J Biometeorol.* 2010; 54:249-254.
  100. Oláh M, Koncz A, Fehér J, Kálmánchey J, Oláh C, Nagy G, Bender T. The effect of balneotherapy on antioxidant, inflammatory, and metabolic indices inpatients with

- cardiovascular risk factors (hypertension and obesity)--a randomized, controlled, follow-up study. *Contemp Clin Trials*. 2011; 32:793-801.
101. Bei Y, Qi-zhong Q, Ling-li H, Jing L, Yu Ch. Spa therapy (balneotherapy) relieves mental stress, sleep disorder, and general health problems in sub-healthy people. *Int J Biometeorol*. 2018; 62:265-272.
  102. Marañón G. *Dominio, balneario y aguas de La Isabela: sobre la necesaria resurrección de los balnearios españoles*. Madrid: Eds. Vicente Rico. 1931