

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**

**FACULTAD DE MEDICINA**

Departamento de Medicina Física y Rehabilitación (Hidrología  
Médica)



**INFLUENCIA DE LA CRENOTERAPIA CON AGUAS  
BICARBONATADAS SULFATADAS EN EL ESTRÉS  
OXIDATIVO DE UNA POBLACIÓN BALNEARIA**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR**

Estrella Cuenca Giralde

Bajo la dirección de los Doctores:

José Ramón Ramón Giménez  
Josefina San Martín Bacaicoa  
Antonio Hernández Torres

**Madrid, 2003**

**ISBN: 84-669-2116-8**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA  
DEPARTAMENTO DE MEDICINA FÍSICA Y DE REHABILITACION.  
HIDROLOGIA MEDICA

**INFLUENCIA DE LA CRENOTERAPIA  
CON AGUAS BICARBONATADAS SULFATADAS  
EN EL ESTRÉS OXIDATIVO DE UNA POBLACIÓN BALNEARIA**

- *Tesis Doctoral* -

*Esta Tesis Doctoral ha sido realizada con una beca de la Fundació Agrupació Mutua (Beca ámbito de la vejez) en su convocatoria 2000/2001.*

**ESTRELLA CUENCA GIRALDE**  
*Madrid, 2003*

A Antonio,  
porque sin su ayuda,  
hubiese sido muy difícil  
realizar este trabajo.

## **AGRADECIMIENTOS:**

En primer lugar, quisiera expresar mi agradecimiento a mi director, el Dr. Josep Ram3n Ram3n i Gim3nez, por sus continuos asesoramientos e indicaciones, as3 como por transmitirme su gran experiencia y conocimientos sobre peroxidaci3n, que me han ayudado a aplicarlos a la Hidrolog3a M3dica y a los resultados obtenidos.

Al Dr. Antonio Hern3ndez Torres, codirector de esta tesis doctoral, m3dico hidr3logo e investigador pionero de anteriores estudios en esta l3nea de investigaci3n, sin cuya inagotable ayuda, horas de dedicaci3n y enseanzas constantes, no hubiera podido realizarla.

A la Profesora y Catedr3tica de Hidrolog3a M3dica, D<sup>a</sup> Josefina San Mart3n, codirectora de esta tesis, por haber depositado su confianza en m3. A sus consejos y revisi3n de todos los documentos generados, aportando m3ltiples interpretaciones y correcciones, en la b3squeda de la palabra adecuada y logrando que el documento final tenga un marcado enfoque hidrol3gico.

Al personal investigador y auxiliar del Laboratorio de Radicales Libres y Envejecimiento del Centro de Investigaciones Biol3gicas, del Consejo Superior de Investigaciones Cient3ficas de Madrid, por su importante colaboraci3n en la realizaci3n de los an3lisis y aplicaci3n de la T3cnica de laboratorio empleada, as3 como a los diferentes m3dicos estad3sticos y epidemi3logos, que me han ayudado en la interpretaci3n de los resultados y tratamiento estad3stico de los datos obtenidos.

Al Dr. Joaqu3n Guill3n, Director m3dico del Balneario de Sicilia (Jaraba) y a los m3dicos hidr3logos del mismo, Dr. Juan Carlos Chamorro y Dra. Clara Caballero, as3 como al personal auxiliar de su Servicio M3dico, gracias a cuyo trabajo de campo en la recogida de muestras de orina, encuestas realizadas e informaci3n obtenida sobre el grupo de estudio y sus h3bitos, me han facilitado, en gran medida, la ejecuci3n de esta tesis.

A la Fundaci3n Agrupaci3n Mutua y a su presidente D. Josep Llu3s Vilaseca i G3sch, por haber depositado su confianza en m3, con la concesi3n de una beca para realizar lo que en su inicio fue un proyecto de investigaci3n y hoy en d3a, m3s ampliamente desarrollado, esta tesis doctoral.



b.- Tratamiento recibido y vías de administración	52
c.- Control de variables, códigos y denominación	54
d.- Encuesta balnearia	55
e.- Clasificación y baremación de variables	61
f.- Dieta alimenticia	63
5.3.- Técnica de detección en orina humana de productos de peroxidación lipídica (TBARS)	67
5.4.- Influencia de los elementos climatológicos. Época del año Exposición a radiaciones solares	68
5.5.- Análisis estadístico de los resultados Tratamiento y proceso informático de los datos	74 77
5.6.- Búsquedas bibliográficas. Palabras clave	83
<b>6.- RESULTADOS</b>	
6.1.- a.- Efecto crenoterápico en la eliminación urinaria de TBARS	86
b.- Patologías predominantes	92
6.2.- Eliminación urinaria de TBARS en población de origen rural y urbano	95
6.3.- Eliminación urinaria de TBARS y tramos de edad	98
6.4.- Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y elementos climatológicos	104
6.5.- Crenoterapia y tensión arterial	112
6.5.1.- Tensiones arteriales	113
6.5.2.- Hipertensión arterial y concentración de TBARS antes y después de la Crenoterapia	117
6.5.3.- Eliminación urinaria de TBARS y Respuesta Hipertensora a la crenoterapia	122
6.6.- Crenoterapia y Vías de Administración del tratamiento	126
6.7.- Eliminación urinaria de TBARS y hábitos	130
6.7.a.- Eliminación urinaria de TBARS y tabaco	130
6.7.b.- Eliminación urinaria de TBARS y alcohol	133
6.7.c.- Eliminación urinaria de TBARS y dieta alimenticia	134
6.8.- Crenoterapia y tratamiento farmacológico simultáneo	135
<b>7.- DISCUSIÓN</b>	
7.1.- Metodología	138
7.2.- Resultados. Eliminación urinaria de TBARS	139
7.3.- Regresión paso a paso (Stepwise backwards)	141
7.4.- Variaciones en la Tensión Arterial	145
7.5.- Ritmo biológico anual y Eliminación urinaria de TBARS	150
<b>8.- CONCLUSIONES</b>	153
<b>9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	155

Número	- ÍNDICE de TABLAS 1/2-	Pág. nº
Nº1.1.I	Población Total española. Número de individuos y porcentaje.	2
Nº1.1.II	Población de 65 años y más en diferentes años (en miles y porcentaje)	3

Nº1.1.III	Estructura de la población española por grupos de edad	3
Nº1.1.IV	Esperanza de vida de la población española por grupos de edad y sexo (1950-1995) y proyección al 2020	7
Nº1.1.V	Esperanza de vida libre de incapacidad al nacer y a los 65 años en la población española	7
Nº1.3.I	Absorción transcutánea de diferentes sustancias químicas	26
Nº1.6.3.I	Participación del Balneario de Sicilia (Jaraba) en el Programa de Termalismo Social del IMSERSO	34
Nº5.2.I	Control de variables, códigos y denominación	54
Nº5.4.I	Clasificación de los pacientes según el número máximo de radiaciones solares percibidas	69
Nº5.4.II	Elementos climatológicos observados según fechas de tratamiento	69
Nº5.6.I	Palabras claves utilizadas	83-85
Nº 6.1.I	Efecto crenoterápico en la eliminación urinaria de TBARS	87
Nº 6.1.II	Significación estadística de la eliminación urinaria de TBARS entre hombres y mujeres antes y después de la crenoterapia	87
Nº 6.1.III	Patologías predominantes de la muestra poblacional solas o asociadas (Hombres + Mujeres)	92
Nº 6.1.IV	Niveles de eliminación urinaria de TBARS en pacientes con patología reumatológica o reumatológica asociada a otra patología (Hombres + Mujeres)	93
Nº 6.2.I, II,III	Eliminación urinaria de TBARS y Crenoterapia entre población de origen rural y urbano (Hombres + Mujeres)	95
Nº 6.3.I	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad (Hombres + Mujeres)	98
Nº 6.3.II	Porcentaje de disminución de Eliminación urinaria de TBARS (Control/Postrat) entre hombres y mujeres según los tramos de edad	98
Nº 6.3.III	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad. Hombres.	99
Nº 6.3.IV	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad. Mujeres.	102
Nº 6.4.I	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología (Hombres + Mujeres)	104
Nº 6.4.II	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología (Hombres)	106
Nº 6.4.III	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología (Mujeres)	106
Nº 6.4.IV,	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología. Comparación de Medias y Significación estadística (Hombres + Mujeres)	108
Nº 6.4.V	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología. Comparación de Medias y Significación estadística (Mujeres)	108
Nº 6.4.VI	Grupos según época anual de tratamiento y pendientes rectas de regresión. (Hombres + Mujeres)	109
Nº 6.5.1	Esquema de Clasificación de pacientes según su tensión arterial	112
Nº 6.5.I	Tensiones arteriales de los pacientes antes y después del tratamiento	113
Nº 6.5.II	Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos antes y después del tratamiento	113
Nº 6.5.III	Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos tratados farmacológicamente o no antes y después del tratamiento	115
Nº 6.5.IV	Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos (Hombres) antes y después del tratamiento	114
Nº 6.5.V	Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos (Mujeres) antes y después del tratamiento	116
Nº 6.5.VI	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Climatología/Tensión Arterial. Comparación de medias (Mujeres)	116
Nº 6.5.VII	Hipertensión arterial y concentración de TBARS antes y después de la crenoterapia (Hombres + Mujeres)	117
Nº 6.5.VIII	Hipertensión arterial y concentración de TBARS antes y después de la crenoterapia (Hombres)	118
Nº 6.5.IX	Hipertensión arterial y concentración de TBARS antes y después de la crenoterapia (Mujeres)	118
Nº 6.5.X	Eliminación urinaria de TBARS según la respuesta hipertensora o no a la crenoterapia (Hombres + Mujeres)	122
Nº 6.5.XI	Eliminación urinaria de TBARS según la respuesta hipertensora o no a la crenoterapia (Hombres)	122

Número - ÍNDICE de TABLAS (Continuación) 2/2-		Pág. nº
Nº 6.5.XII	Eliminación urinaria de TBARS según la respuesta hipertensora o no a la crenoterapia (Mujeres)	123
Nº 6.5.XIII	Concentración de TBARS antes y después de la crenoterapia y respuesta hipertensora (Hombres + Mujeres)	123
Nº 6.5.XIV	Significación estadística y Concentración de TBARS antes y después de la crenoterapia	

	respuesta hipertensora (Hombres + Mujeres)	124
<b>Nº 6.6.I</b>	Eliminación urinaria de TBARS, Crenoterapia y Vías de administración del tratamiento. Aplicaciones terapéuticas.	126
<b>Nº 6.6.II</b>	Eliminación urinaria de TBARS en pacientes según las Vías de administración del tratamiento. (Hombres + Mujeres)	127
<b>Nº 6.6.III</b>	Eliminación urinaria de TBARS en pacientes según las Vías de administración del tratamiento. (Hombres) (Mujeres)	129
<b>Nº 6.7.I,</b>	Eliminación urinaria de TBARS en fumadores y no fumadores. Significaciones estadísticas	130
<b>Nº 6.7.II,</b>	Eliminación urinaria de TBARS en fumadores y no fumadores. Significaciones estadísticas	132
<b>III,IV</b>		
<b>Nº 6.7.V,</b>	Eliminación urinaria de TBARS en bebedores y no bebedores. Significaciones estadísticas.	133
<b>VI</b>		
<b>Nº 6.7.VII</b>	Eliminación urinaria de TBARS en pacientes que hicieron dieta alimenticia y no.	134
<b>VIII</b>	Significaciones estadísticas.	134
<b>Nº 7.I</b>	Stepwise backwards (Regresión paso a paso o por etapas): Influencia de las variables sobre el nivel urinario basal de eliminación de TBARS	141
<b>Nº 7.II</b>	Stepwise backwards (Regresión por etapas): Influencia de las variables sobre el Efecto Terapéutico	142
<b>Nº 7.III</b>	Tensiones arteriales sistólicas y diastólicas en pacientes hipertensos antes y después del tratamiento de los balnearios de Archena (Murcia), Lugo y Sicilia (Jaraba)	147
<b>Nº 7.IV</b>	Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos antes y después del tratamiento de los balnearios de Archena (Murcia), Lugo y Sicilia (Jaraba)	147
<b>Nº 7.V</b>	Comparación de los resultados del análisis de las aguas minero-medicinales de los balnearios de Archena (Murcia), Lugo y Sicilia (Jaraba)	149
<b>Nº 7.VI</b>	Eliminación urinaria Basal de TBARS (CONT) y ET en relación con la época del año y las radiaciones solares recibidas.	151



- ÍNDICE de FIGURAS -		Pág. nº
<b>Nº1.1.1</b>	Evolución de la población española y proyecciones por grupos de edad	4
<b>Nº1.1.2</b>	Esperanza de vida y esperanza de vida libre de incapacidad a los 65 años en España	4
<b>Nº1.1.3</b>	Pirámides de la Población española 1975-2040	5
<b>Nº1.2.1</b>	Formación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno y el papel de ciertos metales de transición ( <i>modificada de Gutteridge y Mitchell. 1999</i> )	12
<b>Nº1.2.2</b>	Posible papel de las especies reactivas de oxígeno (EROs) modulando los efectos inflamatorios sobre la estructura y función vascular ( <i>modificada de Gutteridge y Mitchell. 1999</i> )	15
<b>Nº1.3.1</b>	Formas de azufre en función del potencial Redox y pH	24bis
<b>Nº 6.1.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la Crenoterapia (Hombres + Mujeres)	88
<b>Nº 6.1.2</b>	Comparación de los niveles de eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia entre hombres y mujeres	88
<b>Nº 6.1.1b</b>	Efecto Terapéutico (ET) obtenido en el transcurso de 14 días de Crenoterapia (Hombres + Mujeres)	89
<b>Nº 6.1.3</b>	Regresión lineal entre el estado oxidativo basal y el del postratamiento (Hombres + Mujeres)	90
<b>Nº 6.1.4</b>	Regresión lineal entre el estado oxidativo basal y el del Efecto Terapéutico (Hombres + Mujeres)	91
<b>Nº 6.1.5</b>	Patologías predominantes de la muestra poblacional (Hombres + Mujeres)	94
<b>Nº 6.1.6</b>	Patologías predominantes de la muestra poblacional (Hombres)	94
<b>Nº 6.1.7</b>	Patologías predominantes de la muestra poblacional (Mujeres)	94
<b>Nº 6.2.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia y lugar de origen (Hombres + Mujeres)	97
<b>Nº 6.3.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad (Hombres + Mujeres)	100
<b>Nº 6.3.2</b>	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad (Hombres)	101
<b>Nº 6.3.3</b>	Eliminación urinaria de TBARS clasificadas por edad (Mujeres)	101
<b>Nº 6.3.4</b>	Regresión lineal entre la eliminación basal urinaria de TBARS y tramos de edad (Hombres + Mujeres)	103
<b>Nº 6.4.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la Crenoterapia y grupos de población clasificados según la época del año (Hombres + Mujeres)	105
<b>Nº 6.4.2</b>	Efectos terapéuticos obtenidos y épocas del año/horas de sol percibidas (Hombres + Mujeres)	105
<b>Nº 6.4.3</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la Crenoterapia y grupos de hombres, según la época del año	107
<b>Nº 6.4.4</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la Crenoterapia y grupos de mujeres, según la época del año	107
<b>Nº 6.4.5</b>	Regresión lineal entre el estado oxidativo basal y el del postratamiento en grupos de población clasificados según la época del año (Hombres + Mujeres)	110
<b>Nº 6.4.6</b>	Regresión lineal entre el estado oxidativo basal y el del Efecto Terapéutico en grupos de población clasificados según la época del año (Hombres + Mujeres)	111
<b>Nº 6.5.1</b>	TAS y TAD antes y después de la crenoterapia en normotensos, hipertensos tratados farmacológicamente y no	114
<b>Nº 6.5.2</b>	Porcentaje mEq/l de principales aniones en los balnearios de Archena, Lugo y Jaraba (Sicilia)	148
<b>Nº 6.5.3</b>	Porcentaje mEq/l de principales cationes en los balnearios de Archena, Lugo y Jaraba (Sicilia)	148
<b>Nº 6.5.4</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia en pacientes clasificados según su tensión arterial	119
<b>Nº 6.5.5</b>	Regresión lineal entre la eliminación basal urinaria de TBARS y tensiones arteriales (Hombres + Mujeres)	120
<b>Nº 6.5.6</b>	Regresión lineal entre los Efectos Terapéuticos y las tensiones arteriales (Hombres + Mujeres)	121
<b>Nº 6.5.7</b>	Respuesta hipertensora (RHT) después de 14 días de crenoterapia, en Normotensos, HTF e HNTF	125
<b>Nº 6.6.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia y vías de administración (Hombres + Mujeres)	128
<b>Nº 6.7.1</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia en fumadores y no fumadores (Hombres + Mujeres)	131
<b>Nº 6.7.2</b>	Eliminación urinaria de TBARS antes y después de la crenoterapia en fumadores y no fumadores (Control/Postratamiento) (Hombres + Mujeres)	131

# **INTRODUCCIÓN**

---

## **1.- INTRODUCCIÓN**

## 1.- INTRODUCCIÓN:

Para poder respirar y hacer la digestión, entre otros procesos naturales y metabólicos de nuestro organismo, se necesita energía, siendo los Radicales Libres (RLs) los productos residuales, consecuentes de este proceso de creación de energía, especialmente de oxígeno, que producen enfermedades y una acción destructora, lesionando las células y provocando procesos inflamatorios y degenerativos a la vez que envejeciendo nuestros órganos y tejidos<sup>01,02</sup>.

El “estrés oxidativo” es el efecto que producen los oxidantes (RLs) en los organismos vivos y dependen no sólo de la agresividad química del propio oxidante, sino también de la cantidad de éstos y del tiempo de exposición, así como del propio tejido que sufra el efecto<sup>03</sup>. Nuestro organismo intenta producir un “equilibrio oxidativo” entre la acción oxidante de los RLs y la eficacia de las defensas antioxidantes disponibles<sup>01,02</sup>.

Los efectos antioxidantes de determinadas aguas minero-medicinales y las técnicas hidrológicas que con ellas se prescriben, abren nuevas vías terapéuticas para tratar la inflamación<sup>04</sup>, procesos degenerativos y el propio proceso natural del envejecimiento. Pacientes, médicos y científicos tienen ante sí un reto para utilizar unos, e investigar y prescribir otros, lo que puede ser una solución y alternativa terapéutica a muchas enfermedades y por qué no, al propio proceso natural del envejecimiento.

## 1.1.- ENVEJECIMIENTO

Sin duda alguna, el fenómeno del envejecimiento en la población es un proceso físico y psíquico complejo, cuyo estudio e investigación se deberían realizar en su conjunto<sup>05</sup>, constituyendo un hecho de gran trascendencia social y médica, que modificaría muchos de nuestros esquemas de convivencia, generándose nuevas demandas sociales, que a su vez tienen implicaciones en la economía, sanidad, actividad, consumo y política<sup>06, 07</sup>.

Es posible, que la aplicación de la balneoterapia pueda incidir de una manera directa sobre la expectativa poblacional relacionada con la esperanza de vida activa o libre de incapacidad<sup>04</sup>, por eso la importancia de disponer de datos sobre el envejecimiento en la población española y su expectativa de vida.

### 1.1.1.- ENVEJECIMIENTO DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA

Según datos del último censo oficial disponible, (Padrón Municipal de 1996), hay un 15,6% de personas mayores de 65 años, de los que son mujeres un 17,8% frente al 13,3% de los varones.

#### POBLACIÓN TOTAL ESPAÑOLA. NÚMERO DE INDIVIDUOS Y PORCENTAJE

EDAD (Años)	NÚMERO			PORCENTAJE (%)		
	VARONES	MUJERES	TOTAL	VARONES	MUJERES	TOTAL
<b>Población total</b>	19.399.544	20.269.841	39.669.390	48.9	51.1	100
<b>Población mayor de 65 Años</b>	2.581.667	3.614.827	6.196.497	13.3	17.8	15.6
<b>65-69</b>	932.133	1.079.316	2.011.451	36.1	29.9	32.6
<b>70-74</b>	738.757	933.862	1.672.619	28.6	25.8	27.0
<b>75-79</b>	448.516	687.703	1.136.220	17.4	19.0	18.3
<b>80-84</b>	278.556	504.986	783.543	10.8	14.0	12.6
<b>85-89</b>	134.408	282.898	417.306	5.2	7.8	6.7
<b>90-&gt;90</b>	49.297	126.062	175.358	1.9	3.5	2.8

Los datos porcentuales de mayores de 65 años se refieren al total de la población. Los referentes a los subgrupos de edades, al total de mayores de 65 años.

Tabla 1.1.I Fuente: INE 1999. Padrón Municipal de 1996<sup>09</sup>

Según proyecciones de futuro<sup>08</sup> de los 6,2 millones de personas que han superado los 65 años, se espera que lleguen en el año 2026 a 8,6 millones, lo que significa un incremento bruto del 39% y una tasa de crecimiento medio anual del 1,2%. Este crecimiento será muy desigual, debido a la actual estructura de edades de la población, apreciándose una tendencia al estancamiento desde los años 2001 hasta el 2008, para iniciar posteriormente una etapa de crecimiento rápido y sostenido hasta los años treinta (Figuras 1.1.1 y 1.1.3)

### POBLACIÓN DE 65 AÑOS Y MÁS EN DIFERENTES AÑOS (en miles y %)

GRUPOS DE EDAD	AÑOS								
	1991	1996	1996 (*)	2001	2006	2011	2016	2021	2026
65-69	1.828,3	1.971,5	2.011,5	2.028,9	1.769,3	1.928,1	2.125,9	2.217,4	2.544,7
70-74	1.324,6	1.648,2	1.672,6	1.792,2	1.855,6	1.626,3	1.781,7	1.969,2	2.059,8
75-79	1.052,9	1.111,1	1.136,2	1.396,0	1.533,4	1.598,4	1.409,6	1.556,5	1.724,2
80-84	693,8	770,5	783,5	830,8	1.054,2	1.171,1	1.229,5	1.091,7	1.218,6
85-89	328,9	405,9	417,3	461,3	509,5	652,8	734,1	775,9	693,9
90->90	115,2	134,5	175,4	169,5	200,3	231,0	291,0	339,1	367,3
	PORCENTAJES (%)								
	1991	1996	1996 (*)	2001	2006	2011	2016	2021	2026
65-69	34,2	32,6	32,5	30,4	25,6	26,8	28,1	27,9	29,6
70-74	24,8	27,3	27,0	26,8	26,8	22,6	23,5	24,8	23,9
75-79	19,7	18,4	18,3	20,9	22,2	22,2	18,6	19,6	20,0
80-84	13,0	12,8	12,6	12,4	15,2	16,2	16,2	13,7	14,2
85-89	6,2	6,7	6,7	6,9	7,4	9,1	9,7	9,8	8,1
90->90	2,2	2,2	2,8	2,5	2,9	3,2	3,8	4,3	4,3

(\*) Datos Padrón Municipal 1996.

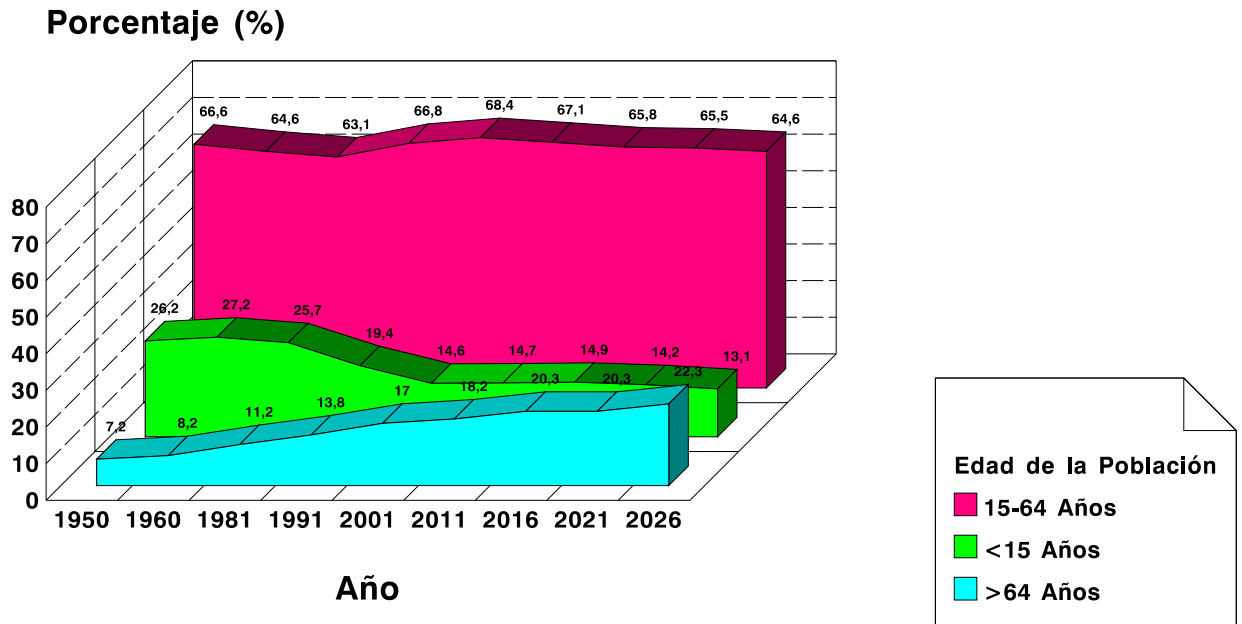
Tabla 1.1.II Fuente: Proyecciones de Población Fernández Cordón (1998a)<sup>08</sup>.

### ESTRUCTURA DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA POR GRUPOS DE EDAD

EDAD	PORCENTAJES (%)								
	1950	1960	1981	1991	2001	2011	2016	2021	2026
<15 años	26,2	27,2	25,7	19,4	14,6	14,7	14,9	14,2	13,1
15-64	66,6	64,6	63,1	66,8	68,4	67,1	65,8	65,5	64,6
>64	7,2	8,2	11,2	13,8	17	18,2	20,3	20,3	22,3

Tabla 1.1.III Fuente: Proyecciones de Población Fernández Cordón (1998)<sup>08</sup>.

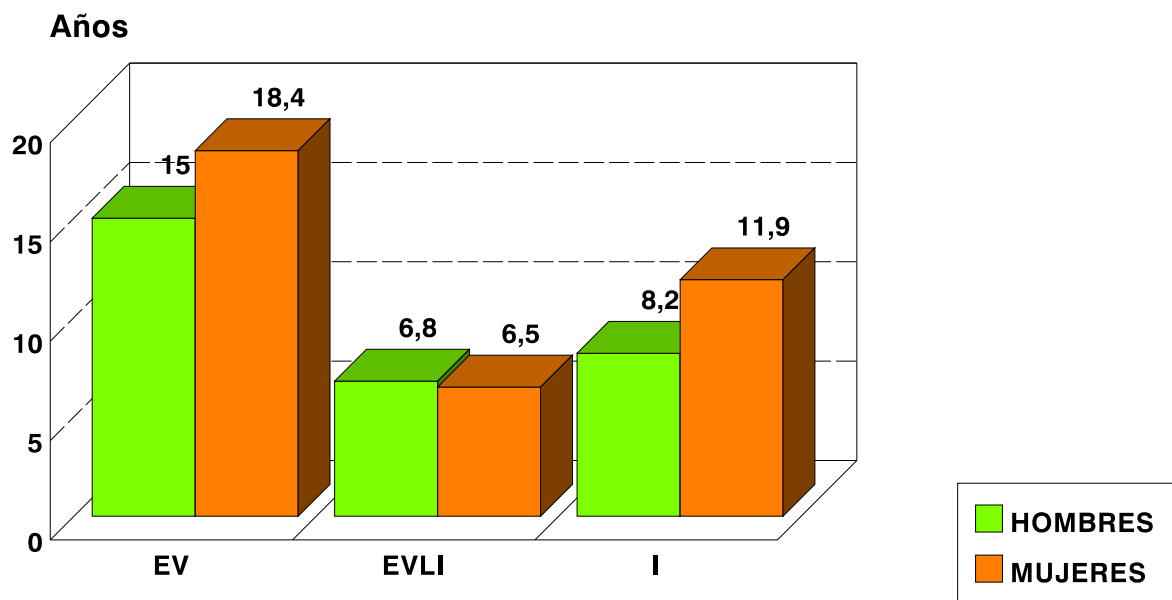
## Evolución de la Población Española y Proyecciones por grupos de edad



Fuente: Fernández Cordón JA, "Proyecciones de la población española".1998

Figura 1.1.1

## Esperanza de Vida y Esperanza de Vida libre de Incapacidad a los 65 años en España.

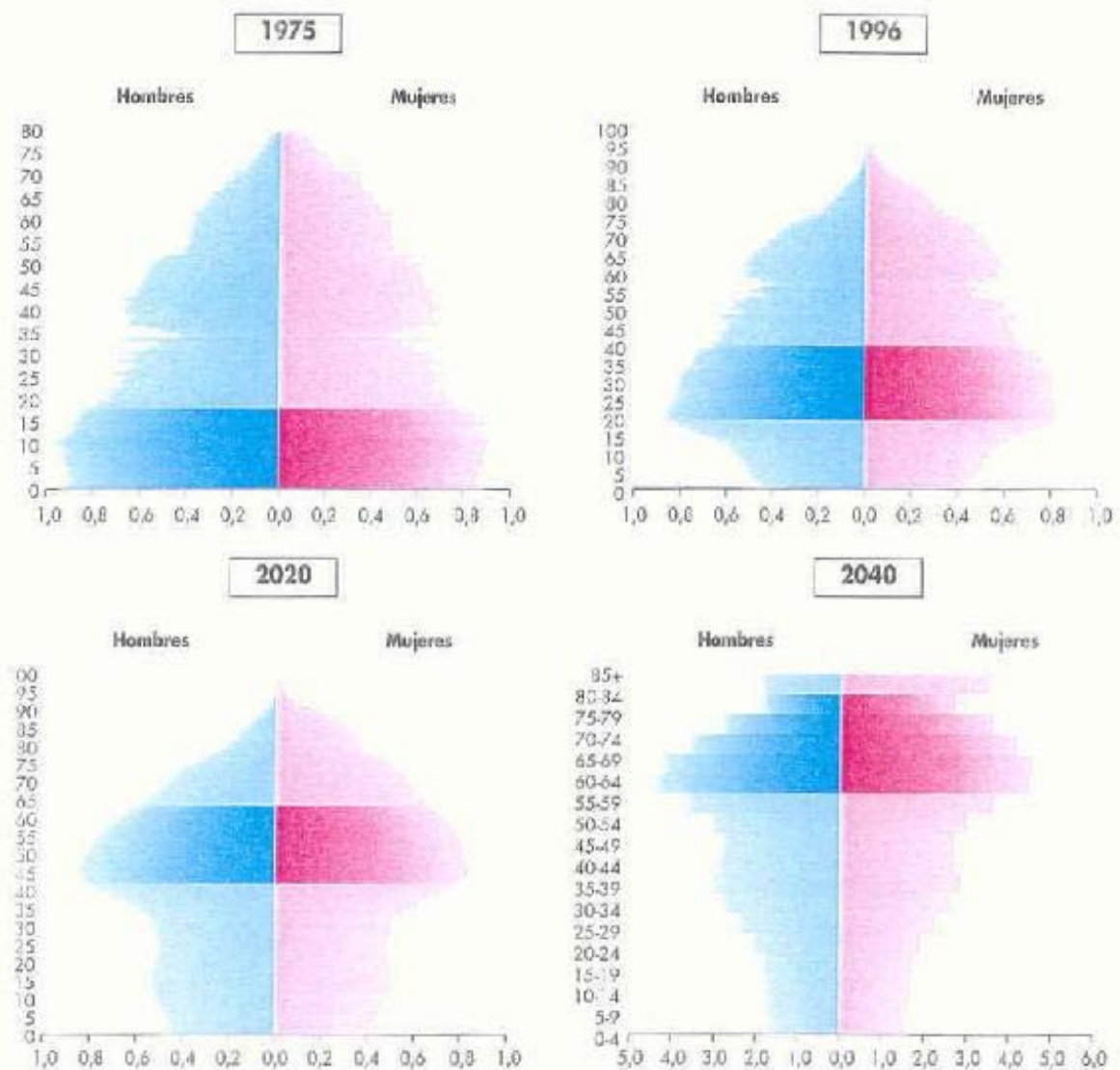


Fuente:MSC. Indicadores de Salud en España.3ª Eval. Salud para todos. 1995

EV: Esperanza de Vida /EVLI:Esperanza de Vida Libre de Incapacidad/I: Expectativa de Incapacidad

Figura 1.1.2

## PIRAMIDES DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA EN 1975, 1996, 2020 Y 2040. POSICIÓN DE LAS GENERACIONES DEL BABY BOOM



Fuente: INE., *Padrón Municipal de 1975 y 1996. Proyecciones de la población de España.*  
Fuente: U.S. Census Bureau International Data Base. (2040).

Figura 1.1.3

En la actualidad hay un gradiente muy acusado en la estructura del envejecimiento de las poblaciones, con un peso muy importante del grupo compendido entre los 65-69 años (33%) en comparación con otros grupos: 70-74 (27%), 75-79 (18%), 80-84 (13%), 85-89 (7%) >90 (2%). Hay una tendencia clara, al incremento de lo que se ha dado en llamar la “cuarta edad” o el envejecimiento del envejecimiento. Si trazásemos una línea divisoria en los 75 años, el grupo de los más jóvenes sería del 60% y el de los más envejecidos, del 40%, pasando en el 2006 al 53% para los menores y llegándose a igualar en el 2011 (Figuras 1.1.1 y 1.1.3)

El proceso de sobre-envejecimiento tendría una incidencia mucho más alta en mujeres que en hombres, dado que los varones que llegan a esta edad serán, como media, la mitad que las mujeres.

### **1.1.2.- ESPERANZA Y EXPECTATIVA DE VIDA LIBRE DE INCAPACIDAD**

El modelo de envejecimiento en España como en el resto de Europa, viene dado por la caída de la natalidad, las tendencias de la mortalidad y por el crecimiento de la esperanza de vida, siendo esta última una de las expresiones más claras de los avances de la sanidad.

La esperanza de vida al nacer, hoy en día para el varón es de 74,4 años y en la mujer 81,5<sup>09</sup>. Al ir superando diferentes etapas de la vida, se va alargando o incrementando, siendo diferente de la que tendría una persona al nacer.

Esta mejora de la esperanza de vida ha afectado también a las personas mayores. Una persona de 65 años, a principio de siglo, tenía una esperanza de vida media de 9 años, que hoy se ha multiplicado por dos (18 años), mientras que la media general de la población lo ha hecho por 2,2. A los 70 años la esperanza de vida es de 14 años, a los 75 de 9 años, a los 80 de 8 años y a los 85, de 5,5 años (Figura 1.1.2)



**ESPERANZA DE VIDA DE LA POBLACIÓN ESPAÑOLA  
POR GRUPOS DE EDAD Y SEXO (1950-1995) Y PROYECCIÓN AL 2020**

	PORCENTAJES (%)								
	1950	1960	1980	1990	1995	2005	2010	2015	2020
<b>Al nacer</b>									
Varones	59,8	67,4	72,5	73,4	74,4	74,8	75,3	75,7	76,0
Mujeres	64,3	72,2	78,6	80,5	81,5	82,5	83,0	83,4	83,7
<b>A los 65 años</b>									
Varones	11,8	13,1	14,8	15,5	16,0				
Mujeres	13,5	15,3	17,9	19,2	19,8				
<b>A los 75 años</b>									
Varones	6,8	7,6	8,8	9,3	9,6				
Mujeres	7,6	8,8	10,5	11,4	11,8				

Tabla 1.1.IV

Fuentes: INE Anuario estadístico de España. 1998. Madrid INE. 1999

INE. Proyecciones de la población de España calculadas a partir del Censo de Población 1991. Madrid INE 1995

INE. Tablas de mortalidad de la población española. 1994-1995. Madrid INE. 1998

Pero un aspecto que cada día preocupa más es el de las limitaciones que conlleva el envejecimiento individual. Es cierto, que se vive cada vez más años, pero el interrogante sería en qué condiciones, si gozando de buena salud y de plena actividad o con severas cotas de dependencias.

**ESPERANZA DE VIDA LIBRE DE INCAPACIDAD AL NACER  
Y A LOS 65 AÑOS EN LA POBLACIÓN ESPAÑOLA. 1991**

EDAD (Años)	AL NACER			A LOS 65 AÑOS		
	EV	EVLI	I	EV	EVLI	I
<b>AMBOS SEXOS</b>	76,9	53,9	23,0	17,5	7,0	10,5
<b>VARONES</b>	73,3	54,5	18,8	15,4	6,9	8,6
<b>MUJERES</b>	80,5	53,3	27,2	19,2	7,1	12,1

EV: Esperanza de Vida (años)  
EVLI: Esperanza de Vida Libre de Incapacidad  
I: Expectativa de Incapacidad

Tabla 1.1.V Fuente: Mº de Sanidad y Consumo: Indicadores de Salud. 3ª Evaluación en España del Programa Regional Europeo. Salud para todos. Madrid, MSC, 1995<sup>10</sup>

Una de las formas de medir estas limitaciones es mediante el concepto de Esperanza de vida activa o libre de incapacidad (EVLI) que implicaría estimar los años

que espera vivir una persona gozando de buena salud en oposición a aquellos que estarían sometidos a algún tipo de limitaciones. Esto es precisamente lo que quiere reflejar la expectativa libre de incapacidad (I): el promedio del número de años que sean vividos en incapacidad.

Estudios correspondientes a 1995<sup>11</sup> indican que dos tercios de los años que esperan vivir los mayores de 65 años lo harán en buenas condiciones. Pero existe un contraste entre la autopercepción de salud, por parte del individuo, con las condiciones funcionales reales. La estimación, por sexo, se inclina en contra de las mujeres, que tienen una tasa superior de incapacidad<sup>12</sup>. En cualquier caso, la prolongación de la esperanza de vida activa y la objetivación de la misma es el gran reto que tiene pendiente la Geriátrica y Gerontología, confiriendo gran importancia a la Hidrología Médica e Hidroterapia como tratamiento para evitar limitaciones y la dependencia propia de la edad, dando como resultado un número y proporción cada vez mayor, de personas que alcanzan etapas avanzadas de la vida libres de incapacidad<sup>13</sup>.

En este sentido, además de los tratamientos hidrotermales hay que tener presente también que la pérdida de un cierto grado de masa ósea es inevitable a medida que transcurre la edad, pero para prevenirlo se podrían fomentar medidas educativas de la población senescente, tales como el ejercicio moderado, evitar la vida sedentaria, así como el tabaco, desarrollar una dieta adecuada

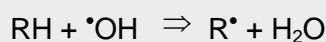
## 1.2.- RADICALES LIBRES

### 1.2.1.- BIOQUÍMICA Y METABOLISMO

Los organismos vivos necesitan energía para mantener su condición de seres vivientes; esta energía se recibe de distintas formas desde el exterior, fundamentalmente nutrientes. Estos, se absorben y metabolizan en el interior del organismo y los productos de desecho se eliminan de una manera similar a un motor de explosión que quema combustible, aprovechando la energía acumulada en los enlaces químicos del carburante para generar trabajo (movimiento, etc...) y expelle  $\text{CO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{O}$  y otros gases como desechos. En el caso de los seres vivos el metabolismo de los nutrientes consiste fundamentalmente en almacenar la energía de los enlaces químicos de los alimentos, para después de sucesivos pasos, almacenarla como moléculas de AdenosínTrifosfato (ATP). Este mecanismo necesita la presencia de Oxígeno ( $\text{O}_2$ ) en los seres eucariontes, que actúa como sumidero de electrones<sup>24</sup>.

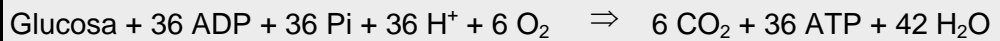
Sin embargo la formación de ATP es causa indirecta del envejecimiento, como se ve en estudios de restricción calórica, donde se muestra que la ingestión de menos nutrientes, la menor formación de ATP y el menor consumo de  $\text{O}_2$ , alargan la esperanza de vida en diversas especies<sup>25,26,27</sup>

Un Radical Libre (RL) es cualquier molécula o átomo que tiene un electrón desapareado en su última capa u orbital más externo. Es decir, un número impar de electrones, o un número par con el espín desapareado, siendo muy inestables, muy reactivos y con tendencia a ganar o perder rápidamente electrones<sup>28,29,30,31</sup>. Su símbolo es ( $\bullet$ ). En cualquiera de sus reacciones se forman nuevos RLs de otras moléculas, según esta reacción genérica:



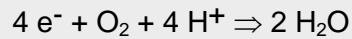
Reacción 1.2.1

La primera etapa del metabolismo de los carbohidratos, las proteínas y los lípidos termina en una vía final común: el ciclo de Krebs con elementos de alta energía que se lleva a cabo fundamentalmente en la matriz de la mitocondria. A partir de aquí, a través de sucesivas reacciones (transporte electrónico acoplado a la fosforilación oxidativa), que se localiza en la membrana interna mitocondrial, termina en la última etapa donde 4 citocromos C ceden 4 electrones al  $\text{O}_2$  para producir dos moléculas de  $\text{H}_2\text{O}$ <sup>32,33</sup>, de tal manera que el balance global de la reacción es:



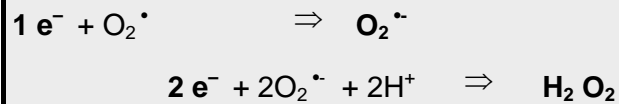
Reacción 1.2.2

Las células metabolizan, en condiciones normales, la mayor parte del oxígeno (97-99%) hasta agua, sin formación de intermediarios tóxicos, mediante la vía de la reducción tetravalente:



Reacción 1.2.3

pero existe un porcentaje pequeño (1-3%) en que no sucede así<sup>32,33</sup> y se produce la reducción parcial del O<sub>2</sub> (reducción univalente)



Reacción 1.2.4

produciéndose dentro de las mitocondrias productos sumamente tóxicos que son los *Radicales Libres de Oxígeno*, siguiendo esta ruta, que se presenta desglosada en cuatro etapas, que constituyen la cadena metabólica de dismutación del oxígeno (Oxígeno molecular, superóxido, agua oxigenada e hidróxilo) (Figura 1.2.1)

La figura modificada de Gutteridge, muestra como una molécula de oxígeno más cuatro electrones y cuatro protones forman dos moléculas de agua y tres intermediarios altamente tóxicos<sup>34</sup>, dos de los cuales son los RLs Anión Superóxido (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) e Hidróxilo (•OH) junto con H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, como intermediario entre ambos y que no es un RL en sentido estricto, porque no tiene un electrón desapareado. Los tres metabolitos y particularmente el •OH son altamente reactivos y por lo tanto tóxicos, fijándose a los componentes estructurales básicos de las células: ácidos nucleicos, proteínas, carbohidratos, y lípidos<sup>29,31</sup>

La luz solar (tanto el espectro visible como el invisible) y las radiaciones ionizantes son capaces de activar muchos átomos y moléculas, y entre ellos particularmente el Oxígeno, llevándolos a un estado excitado, iniciándose la cascada de producción de O<sub>2</sub><sup>•-</sup>, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> que conduce a la formación de •OH<sup>35,36,37</sup>.

Los RLs son sustancias que se hallan presentes a muy baja concentración en los seres vivos. Son tan inestables que apenas existen como tales durante pequeñas fracciones de segundo. Los mecanismos de oxidación con participación de RLs se encuentran presentes en la etiología de muchas enfermedades. (Figura 1.2.1)

### 1.2.2.- CLASES DE RADICALES LIBRES

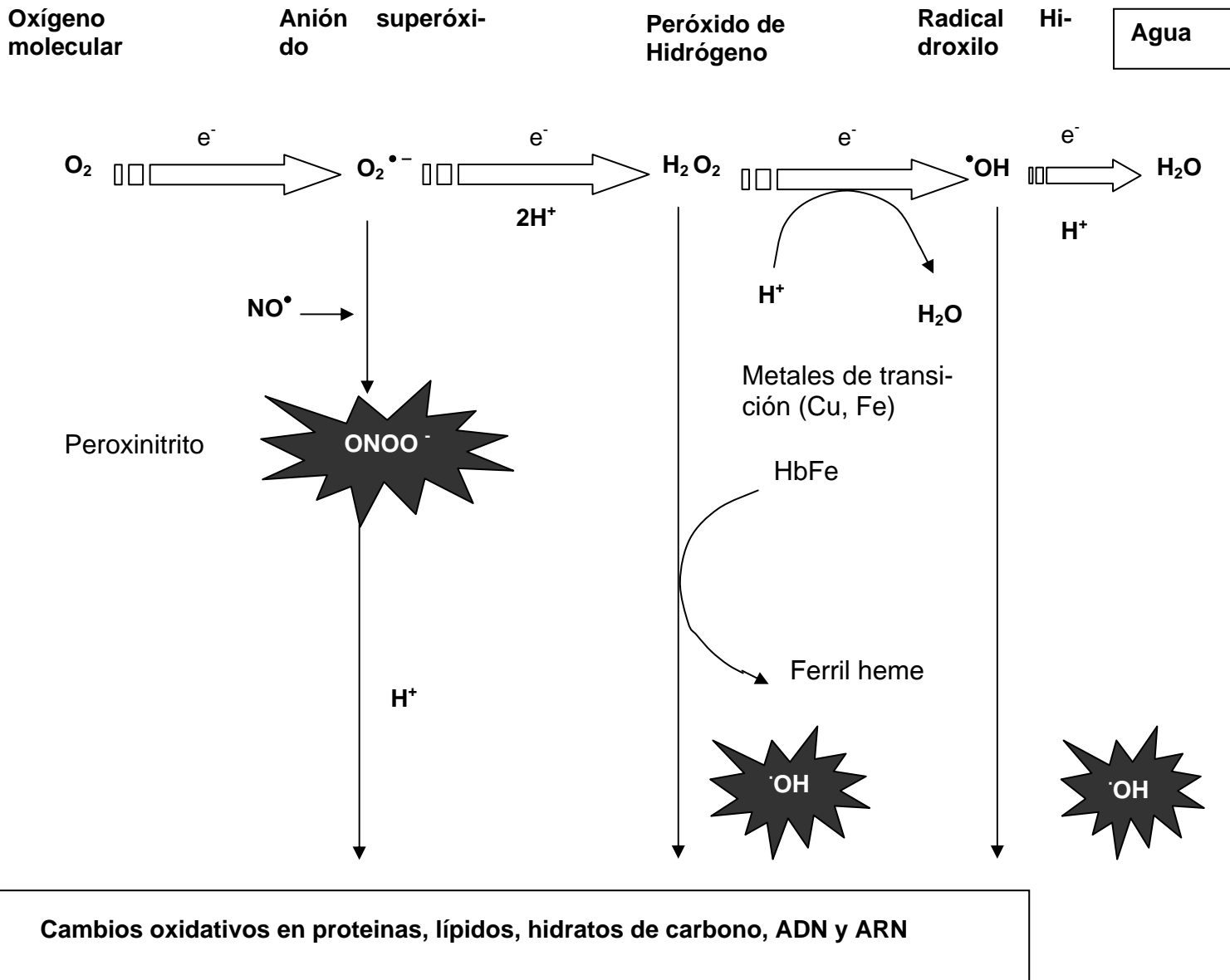
Dependiendo de la molécula que origine el RL, existen tres clases<sup>38</sup>

- 1.- Especies Reactivas de Oxígeno (EROS)
- 2.- Especies Reactivas de Nitrógeno (ERNS)
- 3.- Especies Reactivas de Hierro (ERHS)

#### 1.- Especies Reactivas de Oxígeno (EROS)

Las especies reactivas de oxígeno de mayor interés son el *anión superóxido* ( $O_2^{\bullet-}$ ), *radical hidróxilo* ( $\bullet OH$ ) (es el radical libre más reactivo que se conoce y el de vida media más corta) y *peróxido de hidrógeno* ( $H_2O_2$ ) (no es un radical libre, pero tiene una acción oxidante).

Los radicales hidroxilo que se forman en el ser humano se combinan rápidamente con moléculas de su alrededor, dando lugar a reacciones en cadena. Pueden captar electrones de muchos grupos, como los grupos tioles, que contienen grupos SH, o bien estimular la peroxidación lipídica, en la que el  $\bullet OH$  ataca a los ácidos grasos de las cadenas laterales de los fosfolípidos de las membranas, convirtiéndolos a su vez en oxidantes, alterar el ADN generando RLs de sus bases y además en combinación con la glucosa, formar AGES (Activated Glucose Endproducts) que uniéndose a las proteínas pueden alterar la fisiología normal, particularmente en la población diabética.



**Figura 1.2.1. Modificada de Gutteridge JMC y Mitchell J; 1999**

Muestra la formación de radicales libres de oxígeno y de nitrógeno y el papel de los metales de transición, cobre, hierro, como catalizadores de la misma.

NO<sup>•</sup> : Oxido Nítrico; Cu: Cobre; Fe: Hierro; Hb: Hemoglobina; e<sup>-</sup>: electrón; ADN: Ácido Desoxiribonucleico; ARN: Ácido ribonucleico; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrógeno; O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: anión superóxido; •OH: Radical Hidroxilo; •ONOO<sup>-</sup> peroxinitrito;

La lesión mejor caracterizada es la capacidad de los radicales hidróxilo para desencadenar la reacción en cadena de los RLs conocida como “*peroxidación lipídica*”. Ésta aparece cuando los radicales hidróxilo se generan en la cercanía de las membranas o de las lipoproteínas y atacan los dobles enlaces de los ácidos grasos insaturados de los fosfolípidos de membrana. Como producto final, se forma el Malondialdehído (MDA), un radical libre muy activo que favorece la desestructuración de la membrana celular.

El *estrés oxidativo* es el efecto que producen los oxidantes en los organismos vivos, dependiendo no sólo de la agresividad química del propio oxidante, sino también de la cantidad de éstos y del tiempo de exposición, así como del tipo de tejido que sufra el efecto y de la eficacia de las defensas antioxidantes disponibles<sup>01,02</sup>. Según Müzes y cols.<sup>03</sup> la concentración de MDA en pacientes donde interviene el estrés oxidativo, como la hepatitis alcohólica, tratados con fármacos antioxidantes en un estudio a doble ciego, demuestra una disminución estadísticamente significativa ( $p < 0.05$ ) en los niveles de concentración de MDA.

Los estados inflamatorios son causa de una producción aumentada de RLs que puede terminar desarbolando la defensa antioxidante celular y afectar su función o incluso lesionarla de forma irreversible, ya que los oxidantes, aunque son químicamente muy inestables y altamente tóxicos para las células, se producen en condiciones normales en el interior de éstas, pero aumentando su producción en ciertas patologías<sup>38</sup>

El oxígeno es la fuente de la vida evolucionada y paradójicamente también es un agente lesivo de gran importancia, por ser la fuente más abundante de RLs.

## 2.- Especies Reactivas de Nitrógeno (ERNS)

El Nitrógeno es más abundante que el Oxígeno y al igual que él puede originar RLs altamente reactivos; los principales son Dióxido de Nitrógeno ( $\text{NO}_2^*$ ) y el óxido Nítrico ( $\text{NO}^*$ ). Este último utilizado como neurotransmisor y como modulador del tono vascular por sus propiedades vasodilatadores<sup>39</sup>. Por su naturaleza de RL puede reaccionar con otros radicales, particularmente con el anión superóxido formando el radical peroxinitrito ( $\text{ONOO}^*$ )<sup>40</sup> también extremadamente reactivo y deletéreo. Curiosamente el anión superóxido es vasoconstrictor en tanto el óxido nítrico es vasodilatador<sup>41</sup>, sugiriendo que entre ambos forman un sistema que controla el tono vascular. La relación ERNs/EROs es importante en el árbol vascular y su desequilibrio puede estar implicado en diversas patologías como la arterioesclerosis<sup>42</sup>.

Los RLs se generan en el organismo en situaciones normales, sin embargo, puede existir un desequilibrio entre su producción y su eliminación, que es lo que determina que aparezca o no la enfermedad. En los procesos degenerativos, envejecimiento, procesos inflamatorios, arteriosclerosis y muchos más relacionados con la tercera edad, los oxidantes juegan un papel etiopatogénico.

Los RLs tienen una triple acción en los organismos vivos<sup>43</sup>:

1º.- Protectora, participando en la defensa frente a las infecciones, formando parte del metabolismo normal, particularmente en la respiración mitocondrial, detoxificación microsomal (inducción enzimática de muchos fármacos como los barbitúricos, etc...), fagocitosis e inflamación, síntesis de Prostaglandinas y Leucotrienos (y también en la fotosíntesis en las plantas superiores)

2º.- Señalizante como señal inter e intracelular y participando en diversas cascadas metabólicas intracelulares<sup>38, 44</sup>

3º.- Injuriante, actuando sobre todas las estructuras de los seres vivos.



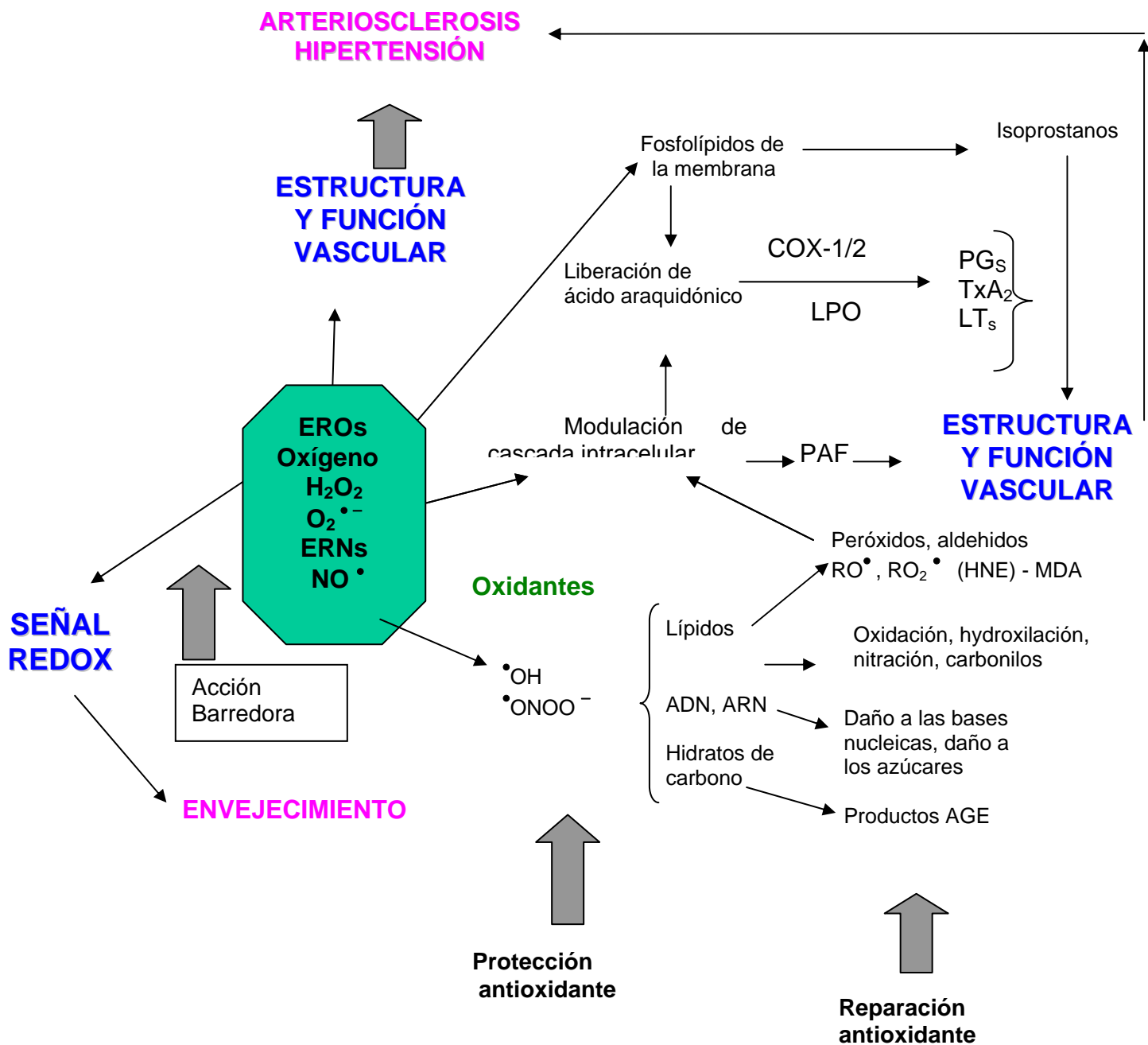


Figura nº 1.2.2 Formación de radicales libres de oxígeno y nitrógeno y el papel de ciertos metales de transición (Modificada de Gutteridge y Mitchell, 1999)

COX: Ciclooxigenasa; POL: Peroxidación lipídica; PG<sub>s</sub> : Prostaglandinas; TxA<sub>2</sub>: Tromboxano A<sub>2</sub>; ; LTs: Leucotrienos; EROs: Especies Reactivas de Oxígeno; ERNs: Especies reactivas de Nitrógeno; H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>: peróxido de hidrógeno; O<sub>2</sub><sup>•-</sup>: anión superóxido; •OH: Radical Hidroxilo; •ONOO<sup>-</sup> peroxinitrito;

### 1.2.3.- RADICALES LIBRES COMO CAUSA DEL ENVEJECIMIENTO

En el envejecimiento existe una pérdida de mitocondrias que son sustituidas por gránulos de lipofucsina, entre otros. Las células con alto nivel de diferenciación envejecen (las mitocondrias desaparecen), en tanto que las células muy indiferenciadas no lo hacen (espermatozonias, células de Kupffer etc.)

Los RLs producen modificaciones y repercuten sobre el período vital de las células, mediante peroxidaciones lipídicas con cambios en las membranas, en especial, mitocondrias y lisosomas, así como alteraciones oxidativas de moléculas de larga vida como el colágeno, elastina y material cromosómico<sup>45</sup>.

Diferentes autores<sup>46,47,50,48,49,179</sup> consideran que la causa esencial del envejecimiento es la producción de RLs en las crestas de la membrana interna de las mitocondrias, con la consiguiente lesión del ADN mitocondrial y pérdida de la capacidad de regeneración y aumento del desorden metabólico.

Miquel<sup>48</sup> propone que el envejecimiento es un resultado no programado pero inevitable de la desorganización, desde el ataque de los RLs a las células diferenciadas a término y está asociado con la pérdida de los mecanismos más efectivos de rejuvenecimiento (crecimiento y división celular mitótica), siendo las mitocondrias la diana de la injuria senescente primaria.

En el envejecimiento de las neuronas hay una pérdida progresiva de mitocondrias y otras células terminalmente diferenciadas<sup>51</sup>. Esta hipótesis del ataque mitocondrial de los RLs de oxígeno explicaría el envejecimiento y ciertas enfermedades degenerativas acompañantes en diferentes órganos y sistemas.

Por ser las mitocondrias el lugar donde se realiza el transporte de electrones son la principal fuente de RLs y su diana más importante. El ADN mitocondrial es particularmente sensible a su acción como han demostrado Barja y Herrero<sup>52</sup>. Además existe una relación inversa entre daño del ADN mitocondrial y máxima esperanza de vida en diversas especies de mamíferos; estos autores no han encontrado ninguna relación entre daño del ADN nuclear y la esperanza de vida. Los RLs mitocondriales se muestran como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento, resultando la longevidad máxima de un balance entre RLs mitocondriales y los sistemas antioxidantes, salvo en especies longevas como el hombre y las aves, donde se especula que existe una baja velocidad de producción de RLs cerca del DNA y una alta velocidad de reparación del mismo, produciendo en su conjunto un menor daño

oxidativo al DNA y por tanto menor velocidad de envejecimiento<sup>53</sup>. Otros autores como Mignini et al.<sup>35</sup>, han demostrado la acción perjudicial de los RLs sobre el ADN.

Una de las causas más importantes del envejecimiento es el entrecruzamiento catalítico (*cross-linking*) de las moléculas de cadena larga por acción de los RLs, que vuelve rígidas las macromoléculas, causando pérdida de su función e inutilizándolas.

#### 1.2.4.- ANTIOXIDANTES

Un antioxidante es cualquier sustancia capaz de impedir la acción de los RLs, actuando mediante una acción barredora (scavenger) o depuradora (rompedoras de la cadena de lipoperoxidación, atenuando los efectos peroxidantes). Son moléculas capaces de captar el electrón desapareado del orbital externo y desactivar los Radicales Libres, es decir que las propias moléculas se ven atacadas químicamente por ellos. El electrón extra se va transportando en cadena hasta conseguir la formación de moléculas más estables. Existen multitud de sustancias con estas características<sup>54</sup>.

Las defensas antioxidantes tienen dos claras ventajas: La posibilidad de retirar o anular agentes oxidantes antes de que se haya producido daño celular y la posibilidad de manipular moléculas que pueden funcionar como señales intracelulares o mensajeros<sup>55</sup>

Gutteridge y Mitchell<sup>38</sup> las clasifican en:

- Defensas primarias, que previenen la formación de RLs
- Defensas secundarias, que inactivan o “barren” los RLs ya formados.
- Defensas terciarias, que retiran o reparan el daño oxidativo, particularmente el ADN

Según su estructura molecular se clasifican en enzimáticos (superóxido dismutasa, catalasa, glutatión peroxidasa) y no enzimáticos (vitaminas E y C).

Según su lugar de acción se clasifican en:

Intracelulares, extracelulares y fosfolípidos de membrana, siendo los dos primeros hidrosolubles ( por ejemplo Vitamina C)<sup>56</sup> y los últimos liposolubles (alfa-tocoferol o Vitamina E)

En condiciones normales, la capacidad antioxidante del organismo es suficiente para neutralizar la reactividad de los oxidantes que se van formando o con los que

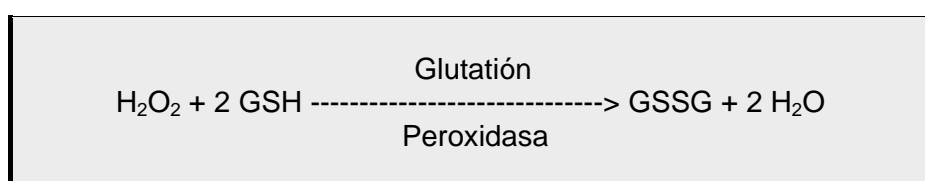
se entra en contacto. En determinados momentos o situaciones, es probable que existan en mayor número y/o que nuestros sistemas antioxidantes estén bajos de reservas y se vean desbordados<sup>05</sup>.

Experimentalmente se ha descrito aumento de la vida media, pero no de la esperanza máxima de vida, con diversos antioxidantes, como la Vitamina E y otros<sup>57</sup>, lo que sugiere que los antioxidantes no aumentan la esperanza de vida, sino que antagonizan determinados factores que la acortan, al aumentar o inducir las enzimas hepáticas que los detoxifican.

Los compuestos azufrados se han utilizado como terapéutica antioxidante<sup>58</sup>, al igual que otros elementos como el selenio<sup>59</sup>. Los grupos sulfhidrilo al oxidarse inducen a la liberación de calcio<sup>60</sup>, lo que ha hecho estudiar el efecto protector de los compuestos tiólicos<sup>61</sup>. Recientemente se ha demostrado que la crenoterapia con aguas sulfuradas produce una disminución de la eliminación urinaria de productos de peroxidación lipídica (TBARS)<sup>62,63,64,65,66</sup>. Una posible hipótesis es que el tratamiento con aguas sulfuradas aumente los niveles de grupos tioles en el individuo activando el sistema del glutatión (antioxidante enzimático natural).

EL glutatión es el elemento central de muchos sistemas detoxificadores. Es una molécula que contiene un grupo sulfhidrilo (-SH), que la hace idónea para atenuar el efecto de los RLs<sup>67</sup>. El glutatión reducido (GSH) constituye un elemento central en la defensa antioxidante. El GSH es un tripéptido constituido por ácido glutámico, cisteína y glicina. El grupo sulfhidrilo de la cisteína es el responsable de la capacidad neutralizadora de los RLs. Aunque es un antioxidante muy extendido, la mayor parte del GSH es sintetizado en el hígado<sup>54</sup>.

Las glutatión S-transferasas constituyen un conjunto de enzimas que participan en la neutralización de RLs y utilizan como cofactor al GSH. La glutatión peroxidasa es capaz de reducir los fosfolípidos oxidados y se ha comprobado que si no está presente se produce una reacción oxidante en cadena y una rápida acumulación de hidroperóxidos, que pueden dañar irreversiblemente la membrana celular (peroxidación lipídica)<sup>67</sup>.



**Reacción 1.2.5**      donde GSH=Glutatión reducido y GSSG= Glutatión oxidado

Un elevado balance GSH/GSSH es necesario para el mantenimiento de la salud, ya que, entre otras cosas, promueve la detoxificación de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, molécula que es extraordinariamente permeable a través de la doble capa de fosfolípidos de las membranas celulares y de otros agentes tóxicos exógenos.

En el envejecimiento, el glutati6n disminuye en ciertos 6rganos como h6gado y cristalino, debido al bloqueo en la s6ntesis de ciste6na<sup>57</sup>. Por el contrario, un aporte de ciste6na, (N-Acetilciste6na), aumenta la s6ntesis de 6ste, siendo un importante enfoque terap6utico frente a los RLs. Lo mismo ocurre con los niveles de la vitamina E<sup>68</sup>, pero sus acciones son a diferentes niveles<sup>69</sup>.

La ingest6n de vitaminas de demostrado efecto antioxidante, como la C y E, aumentan la funci6n inmunitaria<sup>14,19</sup>, obteniendo mejores resultados en pacientes inmunodeprimidos, tales como card6patas y depresivos<sup>14</sup>.

Los antioxidantes manifiestan una marcada acci6n moduladora de la funci6n inmune en el organismo, de tal forma que la potencian s6 6sta se encuentra disminuida y al rev6s, manteniendo un constante equilibrio<sup>16</sup> y observ6ndose como en personas ancianas, con un mayor estr6s oxidativo, por efecto de la edad, los antioxidantes aumentan la funci6n inmunitaria<sup>15</sup>, por lo que se considera positiva y necesaria su ingesta suplementaria<sup>152,177</sup> y as6 mejorar la funci6n inmune. Los antioxidantes preservan al organismo de una ordenada funci6n inmune frente al estr6s oxidativo. El sistema inmune es un indicador y predictor que vaticina el estado de salud y longevidad de las personas<sup>17,18,156,178</sup>, por lo que se debe proteger para mejorar algunas funciones inmunes<sup>22</sup>.

### 1.3.- AGUAS BICARBONATADAS SULFATADAS

Se consideran aguas bicarbonatadas las que con una mineralización de 1 gramo/litro, tienen como anión predominante el bicarbonato ( $\text{CO}_3^-$ ), aunque también pueden tener otros aniones como el sulfato ( $\text{SO}_4^-$ ) que cuando alcanzan concentraciones suficientes originan, lo que se consideran aguas bicarbonatadas mixtas.

Las aguas bicarbonatadas sulfatadas, motivo de estudio en esta tesis son de mediana mineralización, hipotónicas y su contenido en bicarbonatos y sulfatos les da su carácter di-aniónico con las características químicas y terapéuticas de ambos aniones. Este tipo de aguas también pueden ser de más elevada mineralización.

#### 1.3.1.- ACCIONES DE LAS AGUAS BICARBONATADAS SULFATADAS. VÍAS DE ADMINISTRACIÓN

El mecanismo de acción de estas aguas es dependiente de su contenido aniónico y catiónico, siendo destacable que los cationes calcio y magnesio restan preponderancia al catión sodio, haciéndose más destacable la acción antiinflamatoria. Debido a su contenido alcalinotérreo, en especial el calcio, intervienen sobre el metabolismo mineral y favorecen la eliminación urinaria<sup>73,79</sup>.

Las aguas bicarbonatadas sulfatadas suelen ser aguas bien toleradas administradas por vía oral. Su contenido en bicarbonato y sulfato, les confiere efectos propios, produciendo en el estómago una acción neutralizante de la acidez gástrica y de la actividad péptica, dotándoles de un efecto tampón elevado, superior al de las aguas alcalinas y reteniendo agua en la luz intestinal con el consiguiente aumento de volumen y peristaltismo<sup>72,78</sup>.

Pueden tener un efecto hepatoprotector por mejorar la actividad de la célula hepática y estimular la actividad enzimática. Estas mismas acciones justifican que sus principales indicaciones sean<sup>72,78</sup>:

- Procesos dispépticos y enterohepáticos que cursen con estreñimiento
- Colecistitis, discinesias biliares y síndrome post-colecistectomía, no conllevando efectos irritativos del aparato digestivo.

Todas las aguas sulfatadas son purgantes, según Zorkendorfer, ahora bien, las dosis mínima de ión sulfato determinante de este efecto es de 3 gramos, hecho que no ocurre con las aguas de este estudio.

### **Vías de administración:**

La forma más frecuente de administración de las aguas de este estudio es en forma de bebida (cura hidropínica), además de la vía tópica (clásica) en forma de baños. Dependiendo su dosificación de la mineralización global, del proceso a tratar y de la respuesta individual. La dosis media de este agua, de mediana mineralización, suele ser de 1500 ml/día<sup>74,80</sup> repartida en varias tomas de 200-250 ml. siendo aconsejable que la cura principal tenga lugar por las mañanas en ayunas, reforzando el tratamiento con la ingestión de una pequeña dosis una o dos horas antes de las principales comidas.

Cuando la mineralización global de estas aguas es baja (hipotónicas), su acción fundamental es de arrastre. Al ser ingeridas se produce una rápida absorción, circulación y eliminación.

La absorción más cuantiosa tiene lugar en la porción final del intestino delgado y en el intestino grueso. El paso al torrente circulatorio condiciona una hemodilución con la consiguiente hipoosmolaridad que estimulando los osmorreceptores produce una disminución en la secreción del factor antidiurético retro-hipofisario y consiguiendo un aumento de la diuresis; por otra parte el aumento del volumen líquido sanguíneo refrena la secreción de aldosterona por la corteza suprarrenal, lo que entraña una mayor excreción de sodio por la orina<sup>75</sup>.

El considerable aumento de la diuresis, se produce por la mayor eliminación del componente hídrico, disminuyendo la densidad de la orina y esta misma mayor dilución favorece la eliminación de catabolitos y el arrastre de los mismos, coadyuvando eficazmente la elevación del pH de la orina, en particular para la eliminación de ácido úrico.

Para obtener los mejores resultados, en la respuesta diurética y ponderal, es aconsejable practicar lo que se denominan «cargas de agua», esto es: administrar de 600 a 900 ml., repartidos en tres o cuatro tomas (una cada diez o quince minutos). Normalmente se produce una fuerte respuesta diurética, en la que se acusan dos fa-

ses: una esencialmente hídrica, que alcanza su máximo entre los 90 y 150 minutos, en la que predomina el componente acuoso de la orina y otra, sólida, que se produce seguidamente, en la que aumenta la eliminación de sodio, potasio, cloruros, catabolitos diversos y en especial, urea y ácido úrico.

Estas acciones son consecuencia de la rápida y fácil absorción de las aguas de baja mineralización (hipotónicas), determinantes de hemodilución e hipoosmolaridad, que ponen en marcha mecanismos compensadores, tales como el refrenamiento del factor antidiurético hipofisario y de la aldosterona y mayor secreción del factor natriurético auricular, al aumentar la acción sobre el volumen auricular, mejorando el retorno y determinando una mayor eliminación de agua y sodio<sup>79</sup>.

Además de esta respuesta diurética se producen otros efectos, destacando entre ellos, el aumento de la intensidad y frecuencia de las contracciones ureterales, la acción sedante y protectora del revestimiento de las vías urinarias, siendo de considerar igualmente efectos generales tales como el hipoglucemiante en los diabéticos, e hipouricemiante en los gotosos, entre otros.

En las aplicaciones externas, administradas en forma de baños y chorros, son destacables otros efectos fundamentalmente debidos a las acciones físicas; mecánicas, dinámicas y térmicas. Estas acciones pueden potenciar los efectos diuréticos hidropínicos de las aguas, pero son particularmente destacables los ejercicios sobre el aparato locomotor, facilitadores de la movilización en el seno del agua, en virtud de la presión hidrostática y muy concretamente del principio de flotación, determinantes de compresión de los tejidos de un modo uniforme (efectos de masaje) y mejoría de la circulación de retorno (reflujo o retorno venoso en miembros varicosos).

Las acciones más destacadas del baño caliente en el organismo son<sup>141</sup>: vasodilatadora, relajadora, analgésica, decontracturante muscular muy beneficiosas en artropatías degenerativas, aumentando la velocidad de circulación sanguínea y mejorando la irrigación y el trofismo celular, que unidas a la acción mecánica del impulso o empuje del agua (efecto de flotación), facilitan extraordinariamente los movimientos dificultados por la insuficiencia muscular, dolores, rigideces, etc. Consiguiendo, al mismo tiempo, una importante relajación muscular, que también ha dado muy buenos resultados en los tratamientos de las lumbalgias<sup>142,143</sup>.



El efecto de los chorros es relajante muscular, sedante, aumentando el trofismo. Su aplicación se hace de forma directa en pies, espalda, costado y parte anterior, no aplicándose en mamas, región precordial, hepática y genital.

Los masajes subacuáticos aumentan la masa circulante y la velocidad de la sangre en las redes periféricas, facilitando la contractilidad y liberándose a nivel de la piel, sustancias histamínicas. La acción de los masajes da lugar a una serie de fenómenos, como cansancio agradable, bradicardia, hipotensión, diuresis, y luego tendencia al sueño. Se mejora en fuerza y aptitud funcional.

La utilización de estas aguas en forma de inhalaciones y/o nebulizaciones, produce efectos muy favorables sobre las vías respiratorias.

### **1.3.2.- PRESENCIA DE SULFATOS Y BICARBONATOS EN LAS AGUAS MINERO-MEDICINALES**

En la composición de las aguas minero-medicinales figuran con frecuencia los sulfatos, en los que el azufre se encuentra con valencia +6. Esta presencia muchas veces es abundante, dado que los sulfatos están ampliamente distribuidos en la naturaleza y el agua los puede incorporar al contactar con las rocas y minerales que los contienen o por oxidación de los sulfuros y otros compuestos reducidos del azufre<sup>74,80</sup>.

Las aguas superficiales, en las que la presencia de oxígeno dan lugar a valores elevados de potencial Redox, contendrán iones sulfato ( $\text{SO}_4^-$ ) a pH superiores a 2. En aguas profundas, con valores de potencial Redox negativos, el azufre se encontrará como sulfuro de hidrógeno ( $\text{SH}_2$ ) (agente reductor)<sup>81</sup> (Figura 1.3.1).

Los sulfatos sólidos son, en general, muy solubles en agua y su solubilidad disminuye en el agua cuando aumenta la temperatura, pero una vez en solución son muy estables y resistentes a la reducción.

Las aguas bicarbonatadas sulfatadas suelen ser aguas de infiltración, que adquieren su mineralización por el contacto con los materiales que atraviesan.

# Formas del azufre en función del potencial Redox y del pH

(Tª=25°C, P=1atm., st=0,1M)

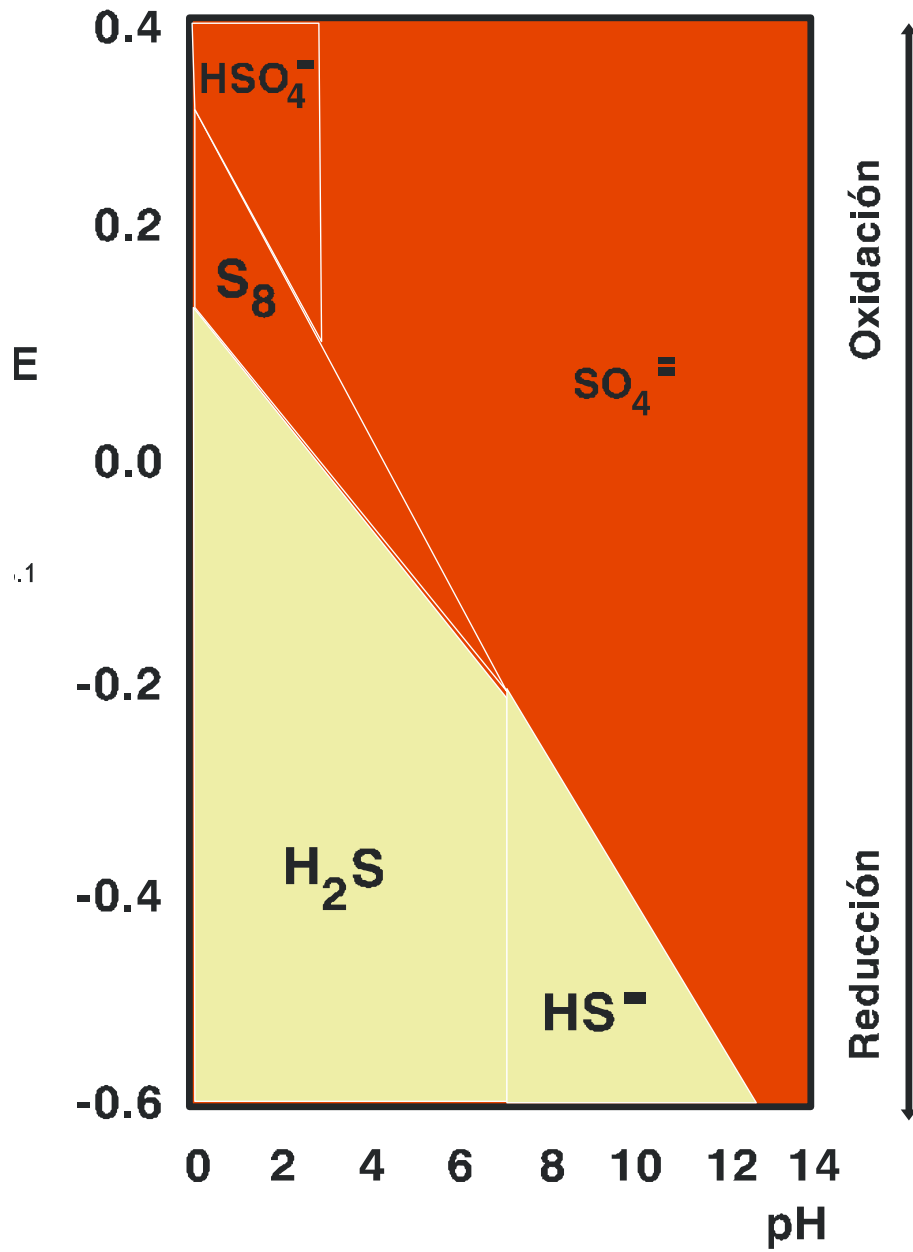


Figura 1.3.1

Fuente: Garrels y Naeser

El bicarbonato de las aguas minero-medicinales puede proceder de la reacción entre el cloruro sódico y silicatos que se producen en el seno de la Tierra, en presencia de agua; formándose inicialmente silicato sódico, que a su vez será origen del bicarbonato y del sodio de las aguas.

Los aguas sulfatadas son de origen más superficial, soliendo ser aguas frías.

Las aguas bicarbonatadas mixtas, al ser de origen volcánico, emergen a través de filones de cuarzo y de otros minerales. Su temperatura puede ser muy diversa y con un contenido carbónico estimable.

### **Absorción del componente mineromedicinal**

En la absorción de estas aguas por vía tópica, la piel funcionaría como una membrana permeable selectiva, a través de la cual existe un transporte facilitado, pudiendo pasar agua y las sustancias en ella disueltas, que se absorben debido a un gradiente de concentración que facilitaría el paso a través de dicha membrana.

Desde un punto de vista físico, el agua y los solutos pueden atravesar las membranas por diferentes mecanismos, según el estado de la piel (procesos inflamatorios, dermatitis) la absorción varía.

Un hecho interesante, sería medir cuánto bicarbonato y sulfato atraviesan la piel y en cuánto tiempo, aunque no es motivo de estudio en esta tesis doctoral.

El sulfato presenta una penetrabilidad cutánea del orden de  $0.01 \mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$ , según Drexel et al<sup>87</sup> (Tabla I.3.I), quedando establecido que la absorción tras el paso a través de la piel del componente mineromedicinal de las aguas bicarbonatadas sulfatadas es mínima y se realizaría, esencialmente, por vía digestiva (cura hidropínica).

## ABSORCIÓN TRANSCUTÁNEA DE DIFERENTES SUSTANCIAS QUÍMICAS

$\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$	ABSORCIÓN	DEPOSICIÓN
100	$\text{CO}_2$	
10	$\text{H}_2\text{S}$	$\text{Ca}^{++}$
1	$\text{H}_2\text{O}$	$\text{Na}^+$ $\text{Fe}^{3+}$ $\text{I}^-$
0.1	$\text{I}_2$	$\text{Fe}^{2+}$ $\text{Cl}^-$
0.01	$\text{K}^+$	$\text{H}_2\text{O}$
0.001	$\text{Na}^+$ $\text{Fe}^{++}$	
	$\text{I}^-$ $\text{SO}_4^{=}$	
	$\text{Cl}^-$	

Tabla 1.3.I (Fuente: Drexel et al<sup>87</sup>)

El tiempo de contacto con la piel también es valorable, ya que si lo que se pretende es un efecto exclusivamente local, éste será más prolongado cuanto menor sea la absorción y por el contrario, las acciones a nivel general se verán potenciadas con un mayor tiempo de contacto que pueda favorecer la absorción<sup>82</sup>. Sin embargo en las aguas bicarbonatadas sulfatadas, como la absorción a través de la piel es mínima, no sería valorable el tiempo de contacto.

Para comprobar el paso de sustancias a través de la piel se han utilizado isótopos radiactivos, mediante los cuales se ha observado que son necesarias determinadas condiciones de concentración, temperatura, pH y tiempo de contacto que pudieran facilitar el paso del azufre<sup>83</sup>. En caso de no producirse estas condiciones, los efectos del azufre serían mínimos, mediante la absorción tópica<sup>84</sup>.

La penetración de sustancias químicas se produce a través de la epidermis y de los complejos pilosebáceos y glandular sudoríparo y transepidérmico. Al mismo tiempo que pasan las sustancias mineralizantes existentes en el agua a través de la piel, este transporte iónico va unido a un transporte también de agua. Esta absorción percutánea de agua a través de la piel ha sido comprobada, marcándola con tritio y detectándola posteriormente a baños de 15 minutos, en sangre y orina<sup>85</sup>. La cantidad que se deposita en la piel es de 2-4  $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$  que, según Prätzel y Schnitzer<sup>86</sup>, es de aproximadamente 20 ml de agua, en la capa córnea de la superficie corporal, a los que se pueden acompañar sus factores mineralizantes, tanto más, cuanto más elevada sea la concentración salina de éstos.

#### 1.4.- FACTORES CLIMÁTICOS, RADICALES LIBRES Y FOTOENVEJECIMIENTO

La utilización de las radiaciones solares con fines terapéuticos está estrechamente ligada a otros factores climáticos, como son la altitud y el clima de la zona geográfica que estemos estudiando, siendo inevitable su asociación y constituyendo un conjunto helioclimático, que actúa de forma diferente sobre el organismo, según la estación climatológica anual en la que se encuentre el receptor<sup>72</sup>. De tal forma, que según la inclinación del eje imaginario de rotación de la Tierra en relación al plano de la órbita circunsolar o eclíptica, se producirán los diferentes ciclos climáticos estacionales a lo largo del año y desigualdad de los días y las noches, produciendo consecuentemente, variaciones en la intensidad de las reacciones.

Podemos recibir una determinada cantidad de radiaciones solares totales (directas y difusas), que constituyen un factor terapéutico para nuestro organismo (Helioterapia), obteniendo acciones tonificantes, que faciliten la síntesis de la Vitamina D, evitando el raquitismo y la osteoporosis y reestableciendo el equilibrio del sistema endocrino. Además el sol actuaría como factor psicosomático esencial, actuando antidepresivamente y mejorando el estado de ánimo, debido a la luminosidad.

Mientras que las radiaciones infrarrojas son fuente de calor y energía, equivalentes a  $2 \text{ cal/cm}^2 / \text{mn}$  (incidencia en el límite de la atmósfera), menos absorbidos que las radiaciones ultravioletas (UV) y cuya riqueza aumenta con la altitud, las radiaciones UV-B de banda corta producen eritemas solares, estando potenciada su acción por los UV-A, de banda larga y provocando las fotosensibilizaciones y alergias solares.

Las radiaciones UV-A atacan al colágeno y la elastina, destruyendo poco a poco las moléculas de estas dos proteínas responsables de la textura y elasticidad de la piel, dando lugar a cambios degenerativos en la piel con alteraciones cutáneas debidas a exposiciones prolongadas y repetidas de las radiaciones solares o a rayos UV de otras fuentes.

Existe una proporción directa entre el fotoenvejecimiento y la dosis total de radiaciones UV acumuladas a lo largo de la vida. Las radiaciones UV-B son las más perjudiciales y la causa que hoy día aparezcan mayor número de enfermedades ligadas a su exposición, como los cánceres de piel, cada vez a edades más tempranas.

Las radiaciones solares provocan el envejecimiento precoz de la piel, sobre todo de las personas de pigmentación más clara, de tal forma que según la constitución

de la persona y los diferentes tipos de piel, la pigmentación de que se disponga va a proteger o no nuestro organismo. Las peores horas para exponerse al sol van desde las 12 a las 14 horas (hora solar), es decir de las 2 a las 4 de la tarde, del verano.

Por otra parte, debido a la acción de agentes físicos como la luz solar y las radiaciones iónicas, se produce la formación de RLs en el medio extracelular.

La absorción de radiaciones ultravioletas tipo B (UV-B), es un factor importante, a tener en cuenta en el momento de medir los productos de peroxidación lipídica en orina, ya que influyen de manera muy significativa en los resultados. Así, una de las hipótesis de la acción de las radiaciones UV, es que transforman el oxígeno molecular en estado triplete oxidado, con lo cual se genera el RL triplete de oxígeno y se inicia la cadena de lipoperoxidación<sup>89</sup>.

El exceso de radiaciones solares produce RLs que, contribuyen al envejecimiento prematuro de la piel y órganos, así como a la propensión a padecer cáncer de piel. Sobrepasadas la dosis que podemos recibir, se produce el fotoenvejecimiento y diferentes enfermedades cutáneas, alérgicas y erupciones heliopatológicas, que provocan una acción agresiva, siendo responsables directas de la peroxidación y del envejecimiento biológico corporal<sup>35</sup>. Sin embargo, el glutatión juega un papel crucial en la protección de cultivos celulares de piel contra el estrés oxidativo generado por las radiaciones UV-A y B<sup>90</sup>.

Los RLs procedentes de las radiaciones solares cada vez pueden ser más peligrosos al irse reduciendo la capa de ozono que protege a la Tierra, ya que el agujero de la capa de ozono existente en la atmósfera, permite entrar con más intensidad y dureza los rayos UV a la superficie terrestre. De esta forma el ozono, que es el filtro natural ante el sol, no puede protegernos, siendo actualmente el agujero creado por la pérdida de ozono, dos veces el tamaño de Europa<sup>91</sup>. Son capaces de producir cáncer de piel y envejecimiento precoz del tejido cutáneo. Las áreas más afectadas son Estados Unidos y el hemisferio sur (Argentina, Chile, Australia y norte de Europa). Según esto, la incidencia de radiaciones solares UV sobre las personas irá aumentando y será más intensa, aumentando la peroxidación y el envejecimiento celular.

## 1.5.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CRENOTERAPIA

Actualmente, la OMS considera normales presiones arteriales inferiores a 140/90 mm Hg. y 135/85 en el caso de pacientes diabéticos<sup>76</sup>, tendiendo a disminuir los límites de la normalidad para poder tratar a pacientes con riesgo moderado<sup>93,94</sup>.

En la prevención de la hipertensión en personas mayores es necesario modificar los estilos de vida, limitando la ingesta de sodio o mejor aún realizando una ingesta adecuada y controlada de sodio y potasio, unida a una dieta rica en frutas, vegetales, fibra, productos hipocalóricos y minerales<sup>100,101</sup>

En diferentes estudios de prevalencia de hipertensión arterial analizados, el factor edad influye, ya que se describe un aumento constante de esta prevalencia a medida que aumenta la edad<sup>95</sup>, llegando a constituir un problema de salud importante en los países desarrollados<sup>96</sup>

En diversos estudios en pacientes tratados crenoterápicamente, como el realizado por Bert<sup>97</sup> con aguas sulfuradas-cloruradas-sódicas y más recientemente el llevado a cabo por Martínez Galán<sup>98</sup>, en 162 pacientes tratados con aguas sulfuradas, se observaron disminuciones de las cifras de tensión arterial sistólica y diastólica, siendo más significativo en los hipertensos, sin dependencia de la edad, sexo, ni tratamiento recibido.

Otros estudios<sup>99</sup> refieren la influencia de un aumento de la tensión arterial producida por la ingesta no controlada de aguas mineromedicinales ricas en sodio sobre la tensión arterial, aumentándola.

En un estudio reciente realizado por Hernández Torres A, y Ramón JR, donde analizan la influencia de la crenoterapia con aguas sulfuradas en la tensión arterial y su relación con la lipoperoxidación<sup>66</sup>, se llegó a la conclusión que este tipo de crenoterapia disminuía la tensión arterial en todos los pacientes y voluntarios<sup>110</sup>, independientemente de la edad y sexo, existiendo dependencia de la vía de administración utilizada (tópica) y como mínimo durante siete días continuados de tratamiento.

## 1.6.- BALNEARIO DE JARABA-SICILIA

### 1.6.1.- Antecedentes históricos del Balneario

La antigüedad de Jaraba está documentada desde el siglo XII, como uno de los pueblos de la Comunidad de Calatayud, que rige durante siete siglos desde su fundación por Alfonso I, el batallador, al reconquistarla a los árabes en el año 1120. El nombre de Xarawa, significaba “*agua de breña*” evolucionó a Xaraba→ Xaral→ Jaraba. Era un puesto avanzado y fronterizo, que constituía la primitiva guarnición defensiva de la romana Bíbilis (Calatayud). Las tropas se abastecían de agua, en el llamado paraje de la “*Hoz seca*”, una charca donde brotaba agua caliente que usaban los soldados, romeros y gentes que acudían a la misma para mejorar o curar sus dolencias, sanándoles de determinadas enfermedades<sup>102</sup>.

Aunque, efectivamente, la utilización del balneario con fines terapéuticos se remonta a los asentamientos romanos de época imperial, más tarde, del siglo XII, se tiene constancia de la utilización y curaciones que obraban sus aguas, denominadas “*Aquae Ninforum*” (Aguas de las ninfas) para diferenciarlas de las “*Aquae Bilbilitorum*” (Agua de Calatayud) de Alhama de Aragón. Sus efectos se atribuían al poder milagroso de Nuestra Señora de Xaraba (Virgen de Jaraba), ermita situada en el barranco de la Oceca, en cuyas cercanías existía una charca de aguas templadas, en la que se bañaban los enfermos para mejorar o curar sus dolencias, (lago termal del balneario de la Virgen). Después de sumergirse en las aguas, los peregrinos acudían al santuario. Según la tradición, la Virgen se apareció a principios del siglo XII, en el reinado de Alfonso I de Aragón, el cual mandó construir la ermita de ese lugar, por lo que también se conocían como “aguas de Nuestra Señora de Jaraba”<sup>102</sup>. De esta misma tradición proviene la Terapia de “*la novena*” en la que se conjugaban la salud espiritual y física.

El balneario estaba situado en la bifurcación de la vía Bilbilis-Toletum, conservándose aún, desde entonces, el puente romano del Diablo o de Cal y Canto (70 a. de c.). El establecimiento termal se encuentra ubicado en el pueblo de Jaraba, situado a 8 km. del establecimiento, a 763 metros de altitud sobre el nivel del mar. Se levanta en un enclave singular en la comarca de Calatayud (Zaragoza), en el exuberante valle del río Mesa que tiene una gran vegetación, cuyas aguas vierten en el Pantano de la Traquera. Está situado a 217 kilómetros de Madrid y a 15 del Monasterio de Piedra<sup>103,104</sup>.

Al verse incrementada la concurrencia de personas que acudían a la charca, en el año de 1849, el Ayuntamiento de Jaraba levantó un tejadillo apoyado en la roca pa-



ra cubrir la charca. De esta manera, además de beber el agua, se podían utilizar en forma de baños. En 1860 se fundó el balneario y comenzaron a usarse los manantiales, ya denominados de “Sicilia”, habiendo obligado las propias virtudes curativas de sus aguas, a continuas mejoras de las instalaciones y ampliaciones de los establecimientos, persistiendo hasta nuestros días. Fueron declaradas de utilidad pública en 1888. Desde esta época se inicia el estudio y la difusión de las virtudes curativas de estas aguas por los médicos que, en épocas sucesivas, fueron Directores del conjunto hidrotermal<sup>102</sup>.

En 1972 se efectuaron algunas reformas y en 1979 y 1981 se realizaron sendas renovaciones totales del establecimiento<sup>104</sup>, con nuevas instalaciones que han culminado en el actual hotel balneario, inaugurado en el año 2000, junto al reformado anteriormente.

### **1.6.2.- Geología:**

El conjunto geológico donde emergen los manantiales, es de gran interés tectónico y estratigráfico, donde se encuentran representadas las épocas secundaria con su cretáceo superior, la terciaria con el mioceno y la cuaternaria con material de aluvión. La estratificación concordante en el sentido horizontal y en el vertical de los buzamientos, curvos en algunos sectores, son muestras de las enormes presiones a que estuvieron sometidos en los grandes cataclismos geológicos producidos en esta región<sup>102</sup>.

En el tajo abierto se aprecia el contacto del cretáceo superior, piso cenomane, con el mioceno, faltando los trozos oligoceno y eoceno, con fallas importantes que explican la elevación del terreno y la evacuación de los lagos terciarios de la Meseta Central y de la Cuenca del Ebro. Por una conmovión geológica, doble falla, se abrió la hendidura por donde discurre el río Mesa, a cuyos lados surgieron diversas fuentes de aguas minero-medicinales.

La característica hidroquímica del manantial termal de Jaraba responde a tipología bicarbonatado-sulfatada. Curiosamente, el SiO<sub>2</sub> presenta valores considerablemente bajos en los manantiales termales de esta zona, cuando normalmente es un elemento que parece en concentraciones anormalmente elevadas en las manifestaciones de carácter geotermal.

El aumento de salinidad progresivo de las aguas está determinado por la disolución de sulfato cálcico (yeso y/o anhidrita) y halita. Las relaciones Mg<sup>2+</sup>/Ca<sup>2+</sup> de las

aguas y los índices de saturación respecto a calcita y dolomita son consistentes con la existencia de un estado de equilibrio-cuasi equilibrio de las soluciones respecto a estos minerales. Sin embargo y atendiendo a esta litología dominante, no se obtiene la esperada relación directa entre  $\text{HCO}_3^-$  y  $\text{Ca}^{2+}$  en disolución. La causa de esta aparente anomalía es la progresiva adición de  $\text{SO}_4\text{Ca}$  a las aguas y el mantenimiento de la situación de equilibrio anteriormente mencionada que se resuelven en la precipitación de calcita y disolución de dolomita<sup>105</sup>.

La peculiar situación del valle en el que se encuentra el balneario, le confiere una climatología especial, particularmente seca y suave, con una temperatura media anual de unos trece grados centígrados, que alcanza los veinte grados en la temporada veraniega.

### **1.6.3.- MUESTRA POBLACIONAL DE VOLUNTARIOS DEL PROGRAMA DE TERMALISMO SOCIAL DEL IMSERSO EN EL BALNEARIO DE JARABA-SICILIA**

El grupo de estudio seleccionado para realizar este proyecto de investigación, como se verá posteriormente en el capítulo 4, de Material y Métodos, fue elegido entre los voluntarios pensionistas que todos los años, y cada vez en mayor número (suele duplicar o triplicar las plazas ofertadas) acude a solicitar plaza al Programa de Termalismo Social del IMSERSO (Instituto de Migraciones y Servicios Sociales) del Mº de Trabajo y Asuntos Sociales<sup>106</sup>.

Se ha elegido esta muestra poblacional por sus similares características: pensionistas, mayores de 65 años (en un altísimo porcentaje), similares procesos patológicos, similares tratamientos recibidos, en el mismo lugar, aunque en diferentes épocas el año (elegidas a propósito para estudiar la influencia de las radiaciones solares), similar estilo de vida durante el período de tratamiento, alimentación, hábitos y ejercicio realizados etc, siendo muy difícil conseguir un grupo de estudio con tantas similitudes en un lugar que no sea el propio laboratorio (animales de experimentación) o un hospital.

El Servicio de Termalismo Social del Instituto Nacional de Servicios Sociales (IMSERSO) del ex-Ministerio de Asuntos Sociales, se estableció y reguló por la Orden del 15/3/89, BOE nº 81<sup>107</sup> del 5 de Abril de 1989, por la necesidad de las personas de la tercera edad, de seguir tratamientos recuperadores en establecimientos termales especializados mediante conciertos, al amparo del artículo 209 de la Ley General de la

Seguridad Social, con Entidades públicas o privadas para la prestación de servicios sanitarios y de recuperación, entre otros.

Su objetivo es proporcionar los tratamientos adecuados a las personas que los necesiten, elevando en consecuencia su nivel de calidad de vida.

Se trata de un servicio complementario de las prestaciones del Sistema de la Seguridad Social, que facilita la asistencia a los tratamientos termales y seguimiento médico de los mismos a las personas de la tercera edad que, *"por prescripción facultativa la precisen, debiendo acreditarlo mediante informe o certificación médica"* (requisito d/ de valoración preferente e imprescindible)<sup>108,109</sup>

Es un servicio que subvencionó el INSERSO durante los dos primeros años de su existencia al 50%, y posteriormente aportando las cifras medias de los precios de los diferentes balnearios, próximas también al 50% (global). De este servicio también se pueden beneficiar determinados acompañantes, como son los cónyuges, aunque no sean pensionistas de la Seguridad Social, siempre que precisen también del tratamiento termal, demostrable mediante certificado médico acreditativo.

La estancia en los hospitales es cada vez más larga y costosa, y aunque en cierta medida se puede acortar con los tratamientos en casa, éstos se hacen complicados por la actual estructura familiar, ya que incluso personas mayores no enfermas no tienen a nadie que les atienda, por lo que otros medios como los Centros termales, bien dotados y dirigidos, podrían recobrar el vigor de antaño<sup>109</sup>.

También se han realizado otras tesis doctorales significativas relacionadas con voluntarios del IMSERSO en los Balnearios Jaraba<sup>114</sup> (1995) y Archena (1997)<sup>115</sup>

**PARTICIPACIÓN DEL BALNEARIO DE SICILIA EN EL PROGRAMA DE TERMALISMO SOCIAL DEL INSERSO (actual IMSERSO)**

<b>AÑO</b>	<b>1989</b>	<b>1990</b>	<b>1991</b>	<b>1992</b>	<b>1993</b>	<b>1994</b>	<b>1995</b>	<b>1996</b>
<b>Nº de Plazas (Sicilia)</b>	590	1.050	1.080	1.080	1.380	1.440	1.440	1.440
<b>Nº Total de plazas (España)</b>	12.848	31.315	36.000	45.000	50.000	53.500	58.000	60.000
<b>% respecto al total</b>	4.59	3.35	3.0	2.4	2.76	2.69	2.48	2.4
<b>Nº Balnearios participantes</b>	24	27	33	38	41	47	49	49
<b>Gasto medio por plaza IMSERSO (España)</b>	17.000	18.250	28.400	30.000	31.500	30.500	30.000	29.000
<b>AÑO</b>	<b>1997</b>	<b>1998</b>	<b>1999</b>	<b>2000</b>	<b>2001</b>	<b>2002</b>	<b>Total</b>	
<b>Nº de Plazas (Sicilia)</b>	1.540	1.550	1.570	1.670	1.670	1.400	17.500	
<b>Nº Total de plazas (España)</b>	65.000	69.000	75.000	80.000	85.000	90.000	720.663	
<b>% respecto al total</b>	2.37	2.24	2.09	2.09	1.96	1.33	2.43	
<b>Nº Balnearios participantes</b>	53	57	57	61	61	69	46 (Media)	
<b>Gasto medio por plaza IMSERSO (España)</b>	29.400	29.603	28.972	28.605	28.690	29.257	27.686 (Media)	

*Tabla 1.6.3.I*

Los 120 casos que se van a estudiar, en el presente proyecto de investigación, corresponden al año 2000/2001 y suponen el 7.18% de los 1.670 pacientes que, de media, esos años han acudido subvencionados por el IMSERSO al Balneario de Sicilia y el 0.15% del total de pacientes, que durante 2000 y 2001, disfrutaron del Programa de Termalismo Social en toda España.

El Balneario de Sicilia ha colaborado con el Servicio de Termalismo Social del IMSERSO aportando durante los catorce años que lleva funcionando el citado Servicio, 18.900 plazas, es decir una media de 1.350 plazas por año, que en el año 2000, cuando se comenzó este proyecto de investigación, fue de 1.670, al igual que en el

año 200, disminuyéndose en el 2002 a 1.400 plazas<sup>106</sup>. Las plazas ofertadas son el 2.15% del total, cifra que desde hace pocos años se ha visto incrementada en más del 75% al ser adquirido por la empresa propietaria del Balneario Sicilia, el Balneario Serón, situado en la misma localidad de Jaraba y con cerca de 2.500 plazas anuales ofertadas, por lo que en su conjunto ambos balnearios representan casi el 5% de las plazas ofertadas en toda España y el 43% de las ofertadas en Aragón.

La importancia económica de este Servicio queda manifiesta con los datos económicos de las inversiones realizadas en el citado Programa: El Estado, 23.000 millones de pesetas (1989-2001) y los propios termalistas, cerca de 28.000 millones, es decir, la industria balnearia ha recibido gracias al Programa de Termalismo Social del IMSERSO más de 50.000 millones de pesetas en 14 años, cifra que sigue incrementándose anualmente, en aproximadamente 4.000 millones de pesetas.

El papel e importancia del Programa del Termalismo Social del IMSERSO, así como la importante colaboración, aportación y significación en nuestro estudio del Balneario de Sicilia, son manifiestas, al ser una muestra poblacional, bastante representativa, por la variedad de personas que acuden a este Balneario, no sólo próximas a/o de la comunidad aragonesa, sino de toda España.

En el Programa de Termalismo Social del IMSERSO los tratamientos termales recibidos han sido dirigidos fundamentalmente a tratar afecciones del aparato locomotor (reumatismos, traumatismos, artrosis), aparato renal y vías urinarias y aparato respiratorio (Bronquitis, faringitis, asma etc.), siendo el régimen de comidas constituido por menús de desayuno, comida y cena, elaborados teniendo en consideración las necesidades alimenticias de las personas de la tercera edad, preparados en condiciones de calidad y calorías adecuadas<sup>119</sup>.

**2.- ANTECEDENTES Y RELEVANCIA CIENTÍFICA**

## 2.1.- ANTECEDENTES

Desde 1994, un grupo de investigadores españoles han estado trabajado para estudiar los efectos antioxidantes de las Aguas minero-medicinales ricas en azufre. Los resultados del estudio han sido pioneros, al trabajar por primera vez con seres humanos y trasladar experimentos realizados anteriormente en animales de laboratorio a la clínica humana<sup>115</sup>

Como complemento a este estudio, otros autores<sup>05</sup>, han comprobado que durante el proceso fisiológico del envejecimiento humano, se mantiene el equilibrio entre la producción de Radicales Libres y los sistemas defensivos enzimáticos antioxidantes, al ejercer un mecanismo de contraregulación positivo (barredor de radicales libres) frente a la mayor producción de Radicales Libres.

Otras universidades y centros de investigación en Alemania<sup>120</sup>, Italia<sup>121,122</sup>, Japón<sup>123,124,125</sup>; Rusia<sup>126</sup> y España (Madrid y Salamanca)<sup>92,05</sup>, han continuado o simultaneado estos estudios obteniendo resultados similares y superponibles que refuerzan la idea de obtener mediante estas terapias un efecto antioxidante.

Estudios previos realizados con aguas sulfuradas en España, muestran que es posible medir niveles de lipoperoxidación en humanos<sup>62,63,64,65</sup>, mediante:

- 1.- Una técnica de medición incruenta, en humanos, del nivel oxidativo o estado de envejecimiento de los pacientes, a través del análisis de los productos de peroxidación en orina y sus variaciones, siguiendo una modificación del método para la detención de la eliminación urinaria de TBARS (Sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico), método no invasivo determinante de la lipoperoxidación, que mide principalmente, los niveles de Malondialdehido (MDA).
- 2.- Comprobando que el cambio que se producía en el Balance Oxidativo humano (Lipoperoxidación lipídica) administrando crenoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas y peloides macerados con las citadas aguas, en una población homo-génea y un medio controlado, analizando diferentes parámetros y variables que pudieran incidir en los productos de lipoperoxidación, para enlentecer el proceso del envejecimiento.

## 2.2.- RELEVANCIA CIENTÍFICA

Recientemente se ha comprobado que la crenoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas disminuye la producción de sustancias reactivas al ácido tio-barbitúrico (TBARS), consiguiendo un efecto antioxidante e independiente del sexo, e indicando una disminución del proceso de lipoperoxidación o envejecimiento, posiblemente debido a la absorción del azufre en forma de sulfuro de hidrógeno, principalmente, que aumentaría los radicales SH de la cisteína del tripéptido glutatión, actuando como antioxidante y barredor (scavenger) de Radicales Libres<sup>62,63,64,65</sup>.

Aunque estos estudios anteriores hacen referencia a aguas minero-medicinales sulfuradas, el presente estudio con aguas bicarbonatadas sulfatadas, también podría demostrar un efecto antioxidante. Además conlleva avances significativos sustantivos y metodológicos en el tema objeto del estudio, así como las siguientes consideraciones socio-sanitarias y económicas:

Como consecuencia del envejecimiento de la población y la aparición de nuevas enfermedades y patologías, se está produciendo un incremento de la demanda asistencial, encaminada a conseguir una esperanza de vida libre de incapacidad. La insuficiencia financiera de nuestro actual sistema sanitario es manifiesta y las restricciones económicas podrían, en parte, ser evitadas si se eligieran vías alternativas de asistencia sanitaria, como es el Termalismo, sin perder la calidad y eficacia de los servicios. En este sentido sería necesario optimizar el aprovechamiento de todos los recursos sanitarios, no habiéndose tenido en cuenta hasta ahora la inclusión del Termalismo y la Balneoterapia, como se ha hecho en otros países europeos, para conseguir una mejora de la eficacia y eficiencia sanitaria.

Por otra parte, estudios realizados por IMSERSO<sup>108</sup> que, actualmente y desde 1989 ha subvencionado de forma progresiva estancias y tratamientos balneoterápicos para personas mayores (en la actualidad 90.000 plazas/año y más de 2.500 millones de pesetas/año), describen de forma manifiesta el importante ahorro por disminución del consumo de fármacos que se produce durante los meses siguientes a una cura crenoterápica de 14 días. Estudios hechos en Galicia<sup>127,128</sup> confirman estos resultados, siendo extensibles a una disminución del absentismo laboral, así como una importante disminución en las visitas post-crenoterapia a los Centros de Salud, reduciendo, en consecuencia, la presión asistencial y dedicando los médicos generalistas más tiempo a pacientes de tipo agudo.



**3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### 3.- HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

La complejidad en realizar estudios basados en la evidencia científica ha impedido que algunos proyectos de Hidrología Médica pudieran demostrar porqué se producen determinados efectos terapéuticos de las aguas minero-medicinales.

En el presente estudio, gracias a la colaboración de un grupo de médicos y científicos, así como de un nutrido grupo de personas de la tercera edad que se prestaron a colaborar, de forma voluntaria, en el Balneario de Sicilia (Jaraba), ha permitido realizar una pequeña, pero importante, parte del mismo.

**Hipótesis:** El tratamiento con aguas minero-medicinales bicarbonatadas sulfatadas, podría ser una variable influyente en el balance oxidativo humano de los pacientes tratados crenoterápicamente en un balneario con este tipo de aguas.

**Objetivo General:** Comprobar si las **aguas minero-medicinales bicarbonatadas sulfatadas** tienen propiedades antioxidantes en una población mayor de 65 años receptora del tratamiento con este tipo de aguas en un balneario, incluido en el Programa de Termalismo Social del IMSERSO.

#### **Objetivos específicos:**

**1.- Describir y comparar el estado oxidativo** de los pacientes antes, durante y después de la **crenoterapia**, aplicando una **técnica de medición incruenta**, mediante el análisis de los productos de peroxidación en orina y sus variaciones, (eliminación urinaria de TBARS, principalmente Malondialdehído (MDA),

**2.- Examinar las variables** que explican las diferencias en los estados oxidativos antes y después del tratamiento que, presumiblemente, podrían incidir en la **modificación del equilibrio oxidativo**, con el fin de evitar la peroxidación lipídica de los pacientes tratados.

**3.- Evaluar interacciones con las variables:** sexo, edad, tensión arterial, elementos climatológicos, hábitos, vías de administración del tratamiento, influencia de tratamientos farmacológicos etc.

4.- Se **compararán** algunos de los resultados obtenidos con estudios ya realizados anteriormente en otros balnearios con aguas mineralo-medicinales sulfuradas.

Se busca un marcador de bienestar humano, siendo más que un ensayo clínico en sí, un estudio fisiopatológico que busca un indicador de la peroxidación y la evidencia de la eficacia del tratamiento.

**4.- MATERIAL Y MÉTODOS**

#### **4.- MATERIAL**

- 1.- MATERIAL BIOLÓGICO
- 2.- INSTALACIONES CRENOTERÁPICAS BALNEARIAS
- 3.- MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE
- 4.- MATERIAL DE LABORATORIO. APARATOS DE LABORATORIO
- 5.- MATERIAL FUNGIBLE Y DESECHABLE
- 6.- REACTIVOS
- 7.- MATERIAL INFORMÁTICO

##### **4.1.- MATERIAL BIOLÓGICO**

Con posterioridad al establecimiento del tamaño muestral, se contó con la colaboración voluntaria de 120 pacientes (60 hombres y 60 mujeres, distribuidos en 3 grupos, según la época del año en que recibieron el tratamiento.

El rango de edad estuvo comprendido entre 55 y 80 años (sin incluir dos voluntarios de 45 y 85 años). La media de edad fue de  $70,9 \pm 0,5$  años, siendo para los 60 hombres, de  $71,7 \pm 0,6$  años y para las 60 mujeres, de  $70 \pm 0,8$  años, no existiendo d.e.s. entre la edad de ambos grupos, por lo que el grupo, en su conjunto, resultó ser homogéneo.

##### **4.2.- INSTALACIONES CRENOTERÁPICAS BALNEARIAS**

###### **Técnicas de Aplicación:**

**CURA HIDROPÍNICA:** en forma de «carga de agua», por la mañana en ayunas, siguiendo la técnica que se expondrá posteriormente, pudiéndose elevar la dosis diaria hasta los 2.000 a 2.500 ml. repartidos en varias tomas a lo largo del día.

**BAÑOS TERMALES:** a temperaturas de 37-38°C, de 15-30 minutos de duración, para alcanzar efectos favorables sobre aparato locomotor y, también, vías urinarias. Actualmente se utilizan en bañeras y una piscina de tratamiento climatizada.

**CHORROS TERMALES** a elevada temperatura (41°C) y presión, de aproximadamente 10 minutos de duración, (obteniendo efectos mecánicos directos sobre la zona tratada).

**AEROSOL. INHALACIONES DIFUSAS:** se pueden practicar individualmente y en sala colectiva (Inhalación difusa) en la que se vaporiza el agua mineromedicinal a temperatura adecuada, para obtener los mejores efectos sobre las vías respiratorias.

PISCINA TERMAL ACTIVA, con jacuzzi, cascada cervical, nado contra-corriente, hidromasaje, AQUAGYM (aparatos de gimnasia acuática, step, etc.) (opcional)

#### **4.3.- MATERIAL PARA LA TOMA DE MUESTRAS Y TRANSPORTE**

- Botes contenedores de muestras de orina (60B de Labcenter) y tubos Ependorf para la toma de alícuotas (1,5 ml.). Material aislante para el transporte
- Frigorífico-Congelador (-25° C)
- Nevera de transporte y nieve carbónica (Dry Ice Block) (-12° C) para el transporte de las muestras congeladas (Stratacooler Benchtop Cooler) (2h. -15° C)
- Material aislante de transporte y contenedor para transporte de las muestras de orina, hasta el laboratorio de Madrid.

#### **4.4.- MATERIAL DE LABORATORIO. APARATOS DE LABORATORIO**

- Baño de Incubación (Kowell), regulador de Temperatura con agitador (Vortex)
- Balanza de precisión (AND)
- Placa emisora de calor (Agimatic-selecta), con Agitador magnético para tubos tipo Vortex (Mixo-Tub) con Autovortex Mixer SA2, así como recipientes resistentes al calor (Pyrex)
- Termómetro regulador de la temperatura del agitador magnético
- Ultracentrífuga Sorval (rpm:4000, rcf:2755, rotor:3360, radius:15,4)
- Espectrofotómetro ultravioleta visible (Ubicón 810)
- 2 Armarios congeladores (-78°C)

Los productos fungibles de laboratorio, fueron suministrados por las casas SIGMA-ALDRICH-FLUCA, LABCENTER, SARSTEDT, QUIMEBORA y MERCK

#### **4.5.- MATERIAL FUNGIBLE Y DESECHABLE**

- guantes Quimebora SL
- puntas de micropipetas Labcenter

- tubos de ensayo Sarstedt
- cubetas para espectrofotómetro Sarstedt

#### 4.6.- REACTIVOS

- a.- Acido Fosfórico ( $\text{PO}_4\text{H}_3$ )  
(Cristales de ácido ortofosfórico)  
Phosphoric Acid. 5 gr. (99%) - Sigma-Aldrich Química S.A.
- b.- Acido tiobarbitúrico (TBA)  
2-Thiobarbituric Acid minimum 25 gr. (98%) - Sigma-Aldrich Química S.A.
- c.- Butilhidroxitolueno (BHT)  
Butylated Hydroxytoluene Crystallin E 100 gr. Sigma-Aldrich Química S.A.  
(Fluca)
- d.- Tampón Fosfato  
50 nM, pH: 7,4: 0,82 gr de  $\text{KH}_2\text{PO}_4$  + 3,30 gr de  $\text{K}_2\text{HPO}_4$
- e.- N-Butanol al 98%  $\text{CH}_3(\text{CH}_2)_3\text{OH}$  Pm = 74,12 -
- f.- Malóndialdehido.  
Malondialdehybis. 250 ml. (Dimethylacetal)  $\text{C}_7\text{H}_{16}\text{O}_4$  - Merck
- g.- Etanol  $\text{CH}_3\text{CH}_2\text{OH}$  -
- h.- Ácido Clorhídrico (ClH) 1N y agua destilada y desionizada

#### 4.7.- MATERIAL INFORMÁTICO

##### Hardware:

- Microordenador Hewlett Packard, con Procesador Intel Pentium III, 1000 Mhz.  
20Gb (HD) 128 Mb. (RAM)
- Microordenador AMD K7, Procesador Intel Pentium III, 1200 Mhz. 40Gb (HD)  
256 Mb. (RAM). Monitor digital
- Scanner HP 4400 C
- Microordenador portátil Hewlett Packard Omnibook XE<sub>2</sub>, Pentium II,  
300Mhz. 3,4 Gb (HD) 64 Mb (RAM) y Hundyx, Pentium III, 700Mhz. 10 Gb  
(HD) 25 Mb (RAM). Monitor TFT 14"
- Impresora Láser HP-4M Laserjet Plus (16 Mb) e Impresora Láser Inves LP8500
- Impresora HP Deskjet 660C (Color)

##### Software:

- *Presta PC, SPSS Win, Statgraphics 6.0*: Cálculo matemático, estudio y análisis bioestadístico. Procesamiento de Datos

- *Microsoft Word/97 Professional y Word/2000*: Proceso de textos y elaboración de Tablas
- *Microsoft Access 2.0 y dBase IV*: Bases de Datos:
- *Microsoft Excell*: Entrada de Datos y Hojas de Cálculo
- *Fig P60, Fig P 2.98, Paint Shop Pro 7.0, Statgraphics 6.0, Harvard Graphics*: Gráficos y Figuras
- *Microsoft Power Point/97 y Corel Draw*: Slides y presentaciones
- *Windows/98 y 2000; MS-DOS 7.0*: Sistemas operativos



**5.- MÉTODOS**

### **5.1.a.- MÉTODOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN DEL BALNEARIO**

La selección del Balneario se realizó entre los existentes en el territorio español, que dispusieran del siguiente perfil:

1. Aguas bicarbonatadas sulfatadas
2. Abiertos todo el año
3. Incluidos en el Programa de Termalismo Social del IMSERSO, con turnos de 14 días continuados de tratamiento, a lo largo del año.
4. Tratamientos crenoterápicos por vía tópica, hidropínica y respiratoria
5. Mismo tipo de comidas y régimen alimenticio a los pacientes, con dieta controlada.
6. Equipo profesional de médicos especialistas en Hidrología Médica, que ofreciera un mínimo de garantías en el estudio para el control, seguimiento médico y toma de datos y muestras.
7. Realización diaria por parte de los pacientes, de actividad y ejercicio físico moderado (mínimo una hora/día: piscina, paseos).
8. Un número de pacientes elevado, distribuidos durante todo el año, entre los cuales se pudieran obtener voluntarios para la realización del estudio.

El balneario seleccionado, por adaptarse al perfil establecido, fue el de Sicilia, en la localidad de Jaraba, provincia de Zaragoza, dirigido por un equipo de médicos especialistas en Hidrología, así como un equipo sanitario auxiliar competente.

Se estableció contacto con la Gerencia del Balneario y la Dirección Médica del mismo, consiguiendo su aprobación y colaboración.

## 5.1.b.- MÉTODOS Y CRITERIOS DE SELECCIÓN DE LA MUESTRA POBLACIONAL<sup>129,130,131,132,133,134,135,136,137,138</sup>

### **Cálculo del tamaño muestral y su análisis estadístico:**

Se trata de un estudio descriptivo del estado oxidativo de los pacientes antes y después de la crenoterapia.

Se ha pretendido alcanzar un nivel de significación determinado (Probabilidad de error de  $p < 0,05$ ), que es unánimemente aceptado y constituiría la seguridad mínima exigida (95%) para el menos seguro de los resultados, calculando sobre él la muestra necesaria y dejando, como así ocurrió, que tras el análisis estadístico, pudieran salir al final seguridades mayores ( $p < 0.01$  ó  $p < 0.001$ ) en otros resultados para los que la muestra habría quedado sobredeterminada.

Para evitar que el estudio se quedara corto, sin poder demostrar resultados significativos, o bien excesivo en la recogida de la información, con el consiguiente esfuerzo y coste innecesarios, se estableció un tamaño idóneo mediante una muestra adecuada que permitiera comprobar la efectividad del tratamiento y poder obtener conclusiones generalizables a la población, con una seguridad aceptable. Este equilibrio entre la seguridad estadística de los resultados y el esfuerzo requerido para demostrar la citada seguridad, debería ser el punto de partida del diseño racional del estudio.

Con los datos obtenidos del primer grupo, se realizó una prueba piloto, que inicialmente, aunque no diera una diferencia significativa entre el comportamiento de los grupos antes y después del tratamiento, al aumentar el número de pacientes, pudiera llegar a probarlo. Esta prueba, se redujo a estudiar el correspondiente error estándar para medir el intervalo de confianza de cada parámetro que se analizaba, obteniendo el margen de confianza del parámetro, es decir la influencia del azar, sobrepasada la cual, la diferencia sería estadísticamente significativa.

Se partió del convencimiento que, amplias diferencias de comportamiento entre dos grupos podrían ser demostradas con muestras reducidas y diferencias pequeñas en grupos más numerosos. La muestra poblacional se eligió de forma aleatoria y se solicitó a los médicos hidrólogos del balneario que pidieran el consentimiento informado a los pacientes que asistieron al mismo y quisieran participar en el estudio.

El Test de Friedman y de Wilcoxon para datos apareados de la muestra pretratamiento, contrastada con la diferencia, nos serviría para comprobar si existía dife-

rencia estadísticamente significativa (d.e.s) para  $p < 0.05$ . Por otra parte la comparación de medias por la "t" de Student, para datos no apareados, también detectaría d.e.s entre las dos medias contrastadas, control y diferencia ( $p < 0.05$ ). El cálculo del tamaño muestral «n» se hizo en base a diferencias de las varianzas ( $\sigma^2$ ) de datos apareados.

Las muestras fueron de igual tamaño y con los mismos individuos considerados antes y después del tratamiento (*Homogeneidad de dos medias en datos apareados*) estando los valores medidos relacionados, pues cada individuo presentó uno antes y otro después del tratamiento, considerándose las dos muestras como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores (antes y después del tratamiento), una única serie de incrementos, es decir la serie de diferencias (positivas o negativas) entre los datos de cada paciente antes y después del tratamiento. De esta forma se simplificó el estudio y fue mucho más exacto, con su propia media y desviación típica. En relación con el estudio de la variable "tensión arterial", el grupo control lo constituyeron los normotensos y el grupo estudio, los hipertensos, estuvieran en tratamiento o no.

Los métodos y criterios de selección excluyentes de la muestra han sido puramente técnicos, ya que de los voluntarios se rechazaron aquellos que no terminaron el tratamiento, o no se obtuvieron datos de las tres muestras de orina (prueba control, a mitad del tratamiento y prueba postratamiento) y en último lugar, aquellos casos, en los que aún cumpliendo los anteriores requisitos, sin embargo, existió algún percance en la manipulación de las muestras de orina, que no asegurara un 100% su fiabilidad.

Inicialmente, quedó establecido que el número de pacientes con los que se debería contar para realizar el estudio, debería obtener un error inicial de muestreo entre 0.05 y 0.065 con errores de precisión entre 5 y 6.5, con un rango de edad comprendido entre 60 y 80 años. Se testó si los dos grupos presentaban edades homogéneas.

Tras los correspondientes cálculos matemáticos, se determinó seleccionar un mínimo de 118 voluntarios (error de muestreo de  $d=0.05$  y  $p < 0.05$ ), que a efectos prácticos, fueron 120 voluntarios, 60 hombres y 60 mujeres, ya que era importante que los voluntarios fueran iguales o similares en sexo, edad y número, para que no existiera d.e.s. entre ambos grupos, resultando ser homogéneo en su conjunto. El proyecto se ha realizado con *muestras apareadas dependientes*, coincidiendo el propio grupo de trabajo con el grupo control, siendo estudiado antes y después del tratamiento y considerándose d.e.s.  $p < 0.05$ .

**CALCULO DEL TAMAÑO MUESTRAL** 132, 133,135,137.

$n = \frac{t\alpha^2 \times \sigma^2}{d^2}$	$t\alpha^2$ = Error de Precisión $\sigma^2$ = Varianza d = Error de muestreo n = Tamaño muestral
---	---

<b><math>t\alpha = 1.96</math> (<math>p &lt; 0.05</math>)</b>	<b><math>t\alpha = 2.6</math> (<math>p &lt; 0.01</math>)</b>
d= 0.155 (error $\pm 15$ ) $\cong$ precisión (n = 12)	d= 0.155 (error $\pm 15$ ) $\cong$ precisión (n = 21)
d= 0.100 (error $\pm 10$ ) $\cong$ precisión (n = 29)	d= 0.100 (error $\pm 10$ ) $\cong$ precisión (n = 52)
d= 0.05 (error $\pm 5$ ) $\cong$ precisión <b><math>n = 118</math></b>	d= 0.05 (error $\pm 5$ ) $\cong$ precisión (n = 208)
d= 0.065 (error $\pm 6,5$ ) $\cong$ precisión (n = 70)	d= 0.065 (error $\pm 6,5$ ) $\cong$ precisión <b>n = 123</b>
d= 0.065 (error $\pm 8,5$ ) $\cong$ precisión (n = 40)	d= 0.085 (error $\pm 8,5$ ) $\cong$ precisión (n = 72)

*Resumen:* Se realizó un estudio descriptivo con muestras apareadas dependientes, de igual tamaño, coincidiendo el propio grupo de trabajo con el grupo control, siendo estudiado antes y después del tratamiento. En relación con el estudio de la variable "tensión arterial", el grupo control lo constituyeron los normotensos y el grupo estudio, los hipertensos, estuvieran en tratamiento o no. Los valores de peroxidación lipídica medidos en orina estuvieron relacionados en cada paciente, pues cada individuo presentó uno antes y otro después del tratamiento, por lo que las dos muestras podrían considerarse como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores (antes y después del tratamiento), una única serie de incrementos, con su propia media y desviación típica, correspondiente a las diferencias positivas o negativas (variable dependiente) entre los datos de cada paciente. El método más apropiado para su estudio fue la comparación de medias para datos apareados (Test de Friedman y Wilcoxon) y para datos no apareados ("t" de Student, Kruskal-Wallis). El cálculo del tamaño muestral <<n>> se calculó en base a diferencias de las varianzas ( $\sigma^2$ ) de datos apareados. De esta forma, se simplificó el estudio, siendo mucho más exacto, ya que se trató con datos obtenidos antes y después del tratamiento.

## 5.1.c.- ANÁLISIS FÍSICO-QUÍMICO ACTUALIZADO DE LAS AGUAS DEL BALNEARIO Y SUS RESULTADOS

### Análisis Químico del agua

Análisis de las aguas facilitado por la Dirección Médica del Balneario de Sicilia (Jaraba) y realizado por el Laboratorio Dr. Oliver Rodés, S.A. (29-04-2000)<sup>13</sup>

Manantial: San Vicente, Balneario de Sicilia (Jaraba- Zaragoza)

Muestra tomada en fecha: 29-04-2000

#### *Caracteres Generales:*

##### *Determinaciones Organolépticas:*

- Limpida
- Color .....< 5 mg (Pt/Co)
- Olor .....Inodora
- Sabor ..... Insípida
- Turbidez .....0,1 U.N.F.
- No se aprecian materias en suspensión

##### *Determinaciones físico-químicas:*

- Temperatura de emergencia .. 32°C
- Temperatura ambiente.....15°C
- Concentraciones de iones de hidrógeno (pH).....7.42
- Conductividad eléctrica .....846 mS/cm  
(micro Siemens/cm) a 20°C
- Oxidabilidad al KmnO<sub>4</sub>..... 0,8 mg/l

##### *Determinaciones Auxiliares Físico-Químicas:*

- Residuo seco a 180 °C..... 599 mg/l
- Residuo seco a 110 °C..... 750 mg/l
- Dureza total..... 41,9 °F.
- Dureza total.(TAC).. (CO<sub>3</sub>Ca)..... 419 mg/l
- Alcalinidad .(TA).... (CO<sub>3</sub>Ca)..... 0 mg/l

##### *Determinación de Radiactividad:*

Radón Concentración..... 4,07 Bq/l (0.11 nCi/l)

### Mineralización

- Sulfuro de Hidrógeno (H<sub>2</sub>S).....<0.05 mg/l
- Anhídrido Carbónico (CO<sub>2</sub>) .....25 mg/l
- Oxígeno (O<sub>2</sub>) ..... 8 mg/l

### B.- Sustancias no Ionizadas

(Anhídrido silícico).(SiO<sub>2</sub>)..... 9.8 mg/l

### C.- Sustancias Ionizadas

1.- ANIONES	Mg/l	mEq/l-mval/l	% mEq/l
1.-Bicarbonatos (HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup> )	301,3	10,38	55,24
2.- Sulfatos (SO <sub>4</sub> <sup>=</sup> )	158,4	6,58	35,00
3.- Cloruros (Cl <sup>-</sup> )	65,7	1,82	9,76
4.- Bromuros (Br)	<0,2		
5.- Ioduros (I)	<0,05		
6.- Fluoruros (F)	<0,2		
TOTAL:	526	18,78	100,00

Nitratos (NO<sub>3</sub><sup>-</sup>) .....12,4 mg/l  
(espectrofotometría de absorción, con un límite de detección de 0,5 mg/l)  
Nitritos . (NO<sub>2</sub><sup>-</sup>)..... <0,02 mg/l

2.- CATIONES	Mg/l	mEq/l-mval/l	% mEq/l
1. Calcio (Ca <sup>2+</sup> )	100,3	5,00	48,51
2. Sodio (Na <sup>+</sup> )	42,5	1,85	17,92
3. Potasio (K <sup>+</sup> )	2,5	0,06	0,62
4. Magnesio (Mg <sup>2+</sup> )	40,9	3,36	32,61
5. Estroncio (Sr <sup>2+</sup> )	1,08		0,34
6. Litio (Li <sup>+</sup> )	0,03		
7. Manganeso (Mn <sup>2+</sup> )	<0,005		
8. Hierro (Fe <sup>2+</sup> )	<0,01		
9. Amonio (NH <sub>4</sub> )	<0,1		
TOTAL:	187,46	10,32	100,00

### Análisis Bacteriológico:

Ausencia de Coliformes totales, estreptococos fecales, esporas de clostridium sulfitorreductoras, Escherichia coli, salmonella spp y pseudomonas aeruginosa. (Agua potable, bacteriológicamente considerada)

### Características y clasificación de las aguas:

Las Aguas Minero-medicinales tienen un residuo seco, a 110° C de aproximadamente 750 mg/l. Están clasificadas como mesotermales, con una temperatura de 34°C, bicarbonatadas sulfatadas cálcico-magnésicas, con 158,4 mg/l de sulfatos. Fueron declaradas de utilidad pública, por R.O de 17 de Febrero de 1888. Su caudal es abundante, emergiendo de siete manantiales diferentes, siendo los más importantes los de San Vicente y Santa Dorotea. Las aguas se embotellan con la denominación de "Fontjaraba".

## 5.2.a.- DESARROLLO DE LOS TRABAJOS DE CAMPO. PROTOCOLO<sup>131,137,138</sup>

Con el fin de evitar oxidaciones que desvirtuaran o falsearan los datos obtenidos, fue necesario trabajar con muestras que, tras ser obtenidas, fueron inmediatamente congeladas.

Una vez realizada la toma de muestras de orina a los pacientes, en botes contenedores asépticos, se les protegió inmediatamente con su tapa protectora y a continuación se les envolvió con papel de estaño para, una vez congeladas, conservar mejor la baja temperatura. Se les identificó con las firmas establecidas y la congelación fue a  $-20^{\circ}\text{C}$ , manteniéndose en frigorífico-congelador hasta realizar su traslado por carretera a los laboratorios centrales en Madrid, en nevera especial de transporte, con Hielo seco y Stratacooler Benchtop Cooler, producto especial que mantiene las bajas temperaturas durante 2 horas a  $-15^{\circ}\text{C}$ .

La temperatura de transporte fue de  $-12^{\circ}\text{C}$ . Una vez realizado el viaje, en el laboratorio, se redujo la temperatura de congelación de  $-5^{\circ}\text{C}$  (temperatura a la que llegaban las muestras, ya que ésta se incrementaba durante el trayecto), hasta  $-78^{\circ}\text{C}$ , conservándose así hasta el momento de llevarse a cabo la técnica empleada para la medición de TBARS.

Fue esencial, que en todo momento las muestras estuvieran en estado de congelación, para evitar la oxidación de los productos obtenidos, descongelándose, de forma natural, única y simultáneamente en el momento de realizar los análisis y mediciones en el laboratorio.

### **PROTOCOLO del Trabajo de Campo** (entregado a los médicos hidrólogos del balneario):

1º.- Se elegirán un número de pacientes, determinado por el tamaño muestral (mitad hombres y mitad mujeres) en cada uno de los tres turnos diferentes (primavera, verano, otoño) a lo largo del año 2000/2001, entre los beneficiarios del programa de Termalismo Social del IMSERSO, siendo el número total de pacientes a estudiar superior al centenar, (según las cifras que se obtengan del cálculo estadístico de la muestra poblacional). Los pacientes serán voluntarios, y se les informará del estudio que se va a realizar y procediendo a obtener el correspondiente consentimiento informado, previo a su participación en el estudio. Los resultados, en caso de desearlo, les será comunicado, desde Madrid, de forma individual.



2º.- Deberán rellenar un bote contenedor de orina, que se les facilitará y responder a una encuesta, con datos correspondientes a las variables a estudiar (Anexo I) que les formulará el médico hidrólogo del balneario.

3º Antes de cumplimentar todos los datos de la Historia Clínica por el médico hidrólogo, les será tomada la TA, dentro de la consulta, tras un período de descanso entre 20 y 30 minutos, en posición sentada, con la espalda apoyada en el respaldo de la silla, los pies apoyados en el suelo, con el brazo sobre una mesa, encontrándose éste a la altura del nivel del corazón. Se utilizarán esfigomanómetros manuales. La TA será tomada por la tarde, en caso de haber llegado de viaje por la mañana, y al día siguiente si se llegó de viaje por la tarde. Se les deberá realizar dos o tres tomas de TA, no siendo siempre la misma persona quién se las tome.

4º.- Las tomas de muestras de orina, se obtendrán antes de pasar por la consulta médica, el 1º, 9º y último día del tratamiento balneario, por lo que se deberá insistir a los participantes, que deben asistir a la consulta en 3 ocasiones diferentes, no olvidándose de la segunda de ellas en el 9º día.

5º.- Una vez depositada la orina en el contenedor y tapado éste (tapa roja) se escribirá con rotuladores especiales el NIP (Nº de Identificación del Paciente), que deberá coincidir con el de su hoja de consulta, recubriéndolo con papel de estaño y adheriendo la pegatina identificativa o escribiendo otra vez el NIP (negro= hombres, rojo=mujeres). Se llevará inmediatamente al congelador, siendo la rapidez en realizar este paso importante, ya que de ello dependerá la fiabilidad de los resultados que se obtengan.

6º.- Las muestras de orina se quedarán en el congelador hasta que personal especializado pase a recogerlas y transportarlas a los laboratorios centrales en Madrid, junto a las encuestas realizadas.

7º.- El médico hidrólogo o el balneario aportará los diferentes menús preestablecidos (de dieta y normales), que tomaron los pacientes durante su estancia en el balneario, al ser una variable influyente en su estado oxidativo, por lo que se evaluará y cuantificará la cantidad de antioxidantes ingeridos, por un médico especialista en dietética, así como otros datos generales, como tipo de actividad física, hábitos de los pacientes etc. (Junto a la Encuesta Balnearia, se facilitarán hojas preparadas para recopilar este tipo de datos (Anexo II), así como todo tipo de material necesario para el estudio).

## **5.2.b.- TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN**

La aplicación de las aguas bicarbonatadas sulfatadas se ha realizado por una de las siguientes vías de administración<sup>72,73,139</sup>

### **A.- VÍA TÓPICA:**

#### **1.- APLICACIONES TÓPICAS:**

##### **a.- BALNEOTERAPIA TERMAL:**

Se han aplicado baños termales generales con agua Minero-medicinal en Bañera de Balneación simple<sup>140</sup>. En algunos casos también se aplicaron Masajes subacuáticos y/o Baños de Hidromasaje, en los que se inyecta en el agua aire a presión constante en Bañera de balneación con Burbujas.

Los baños se han aplicado a una temperatura de 37.5 - 39°C, con una duración de quince a veinte minutos. Es de destacar que, diariamente formando parte del tratamiento balneoterápico, a continuación de recibir el baño, se procedió a producir una fase de hipersudoración que facilitara la reacción orgánica, mediante un período de descanso, con la cobertura total del cuerpo con mantas, durante 30-60 minutos/día, en posición de decúbito supino.

##### **b.- CHORROS**

Se han utilizado chorros con salida única, sin fragmentarla, dando lugar a una intensa acción mecánica (presión) y térmica. Fueron administrados a media presión y temperatura entre 39 y 42°C.

### **c.- MASAJES SUBACUÁTICOS e HIDROMASAJES**

Baños con inyección en el agua, de aire a presión constante en bañera de balneación con burbujas (Baño de Hidromasaje).

En Jaraba-Sicilia se utiliza el *masaje bajo agua, o masaje de Vichy*, en el que se acuesta el paciente en una camilla recubierto de tela impermeable, mientras cae sobre él, agua termal regulable a voluntad, en forma de lluvia muy fina, procedente de cuatro dispositivos en forma de flor de regadera. Un fisioterapeuta realiza un masaje con movimientos pasivos de los miembros. Su duración es de 10 minutos, acabando con un chorro grueso de agua termal con poca presión.

### **d.- Balneación general en piscina (opcional)**

#### **B.- VÍA INHALATORIA:**

#### **2.- APLICACIONES POR VÍA RESPIRATORIA:**

Se han utilizado una serie de técnicas combinadas con las que se intenta hacer llegar el agua minero-medicinal del manantial y sus gases a los distintos sectores del árbol respiratorio<sup>144,145,146</sup>.

Estas aplicaciones han sido:

- Inhaladores y propulsores de chorros para Lavados Nasales y Gargarismos
- Nebulización colectiva en sala
- Nebulización individual naso-faríngea
- Estufa húmeda colectiva

Los voluntarios realizaron un inhabitual ejercicio físico moderado, superior a 60-90 minutos diarios de paseos y caminatas y en algunos casos, ejercicios de natación en piscina (opcional).

#### **C.- VÍA HIDROPÍNICA o de bebida.**

Se prescribió la ingesta de 1,8 litros de agua minero-medicinal diarios, en tres tomas repartidas a lo largo del día. El agua minero-medicinal es un agente medicamento que debe administrarse con control del médico hidrólogo.

Nombre	Identificación	Tipo de	0	1	2	3	4
--------	----------------	---------	---	---	---	---	---

de la variable	de la variable	variable					
ID	IDENTIFICACION		Núm.				
OR	ORIGEN	CL,N,I	RURAL	URBANO			
SEX	SEXO	CL,N,I	VARON	MUJER			
EDA	EDAD	Q, C	Núm.				
COE	CODIGO EDAD	CL,O,I	≤ 60	61-65	66-70	71-75	≥76
CONT	[TBARS] CONTROL (BASAL)	Q	Núm.				
MITAD	[TBARS] MITAD (9º día)	Q, D	Núm.				
POST	[TBARS] SALIDA (POST-TRATAMIENTO-14º día)	Q	Núm.				
DIFE Efecto Terap.(ET)	[TBARS] POST-CONT	D,Q	Núm.				
% DIFE		Valor absouto					
SOL	MÁX. HORAS DE SOL RECIBIDAS	D, Q	Núm.				
COSOL	CODIGO HORAS SOL	C, Q	Núm.				
PAT0	RESPIRATORIA (21,7%)	CL, O	80.9 (Nov.)	82.1 (Marzo)	112.1 (Mayo)		
PAT1	REUMATOLOG (90,8%)	N, QL, Dic	NO	SI			
PAT2	CARDIOVASC (55%)	N, QL, Dic	NO	SI			
PAT3	DIABETES (8%)	N, QL, Dic	NO	SI			
PAT4	HIPERLIPEMIA (24,2%)	N, QL, Dic	NO	SI			
PAT5	OTRAS PAT. (62,5%)	N, QL, Dic	NO	SI			
TSE	Tensión sistólica de entrada	Q,C	Núm.				
TDE	Tensión sistólica de salida	Q,C	Núm.				
TSS	Tensión diastólica de entrada	Q,C	Núm.				
TDS	Tensión diastólica de salida	Q,C	Núm.				
COTA	CODIGO Tensión arterial	CL, O, I	Normotenso (N)	Hipertenso tratado farmacol. (TF)	Hipertenso no tratado farmacol. (NTF)		
RHT	Respuesta hipertensora al tratamiento balneario	N, QL, Dic	NO	SI			
FCE	Frecuencia cardíaca entrada	C, Q	Núm.				
FCS	Frecuencia cardíaca salida	C, Q	Núm.				
FUM	FUMADOR	N, QL, Dic	NO	SI			
BEB	BEBEDOR	N, QL, Dic	NO	SI			
TRB0	Tratamiento balneario Tópico, Baño,	N, QL, Dic	NO	SI			
TRB1	Tratamiento balneario Tópico Chorro, Duchas, Ducha Circ.	N, QL, Dic	NO	SI			
TRB2	Respiratorio	N, QL, Dic	NO	SI			
TRB3	Hidropínico	N, QL, Dic	NO	SI			
TRB4	Otros, parafangos, piscina, masajes	N, QL, Dic	NO	SI			
AL	Dieta Alimenticia	N, QL, Dic	NO	SI			

Tabla 5.2.1

Tipos de Variables: (CL: Cualitativa, Q:Cuantitativa, N:Nominal, O:Ordinal, C:Continua, I:Independiente, D:Dependiente, Dic: Dicotómica)

#### **5.2.d.- ENCUESTA BALNEARIA<sup>132</sup>**

Tras su llegada al balneario, se realizó una consulta médica, cumplimentando un cuestionario objetivo variado y posterior baremación de variables que se describen a continuación (Anexo I).

Se encuestó sobre las patologías que declaraban tener los pacientes, descritas en los resultados. Como se podrá observar, también existe un porcentaje muy pequeño, correspondiente a determinadas y excepcionales patologías, que no permitió hacer un tratamiento estadístico.

Posteriormente a la encuesta, se procedió a baremar los resultados obtenidos para terminar con la correspondiente entrada de datos y su posterior proceso y tratamiento informático.

**- ENCUESTA BALNEARIA - (Anexo I)**

**1.- NÚMERO DE IDENTIFICACION DEL PACIENTE (NIP):**

<b>NIP Pretratamiento</b> (Llegada)	<b>A</b>
<b>NIP Intertratamiento</b> (9º día)	<b>B</b>
<b>NIP Post-tratamiento</b> (14º día)	<b>C</b>
<b>Apellidos, Nombre</b>	
<b>Calle, nº, piso</b>	
<b>Distrito postal, ciudad, provincia</b>	
<b>Teléfonos de contacto (incluir prefijo)</b>	
<b>Tratamiento en Balneario de</b>	<b>JARABA SICILIA</b>
<b>Fechas</b>	
<b>Llegada/Salida</b>	

Balneario de Sicilia: (NIP HOMBRES: del 1 al 100 - Escritura negra en fondo blanco)  
(NIP MUJERES: del 101 al 199 - Escritura roja en fondo blanco)

<b>2.- EDAD</b>	
<b>AÑO DE NACIMIENTO</b>	

<b>3.- PATOLOGÍA PREDOMINANTE</b>	(marcar X)	
<b>3.1.- Cardiovascular</b>		
<b>3.2.- Respiratoria</b>		
<b>3.3.- Reumatológica</b>		
<b>3.3.bis- Localización de dolores</b>		
<b>3.4.- Diabetes</b>		
<b>3.5.- Otras (especificar)</b>		

	Llegada TAS/TAD	Salida TAS/TAD	Evolución TA en el Balneario
<b>4.- TENSIÓN ARTERIAL:</b>			
<b>5.- FRECUENCIA CARDÍACA:</b>			

## 6.- MEDICACIÓN al llegar al balneario:

Nombre comercial del fármaco	Dosis diaria	Cuánto tiempo lleva tomándolo	Va a seguir tomándolo en el Balneario	Subgrupo farmacéutico Principio activo (NO RELLENAR)	Gasto Mensual (NO RELLENAR)
1.-					
2.-					
3.-					
4.-					

	SÍ (cuántos cigarrillos)	NO			
7.- ¿Es fumador?					
			VINO (Cantidad)	CERVEZA (Cantidad)	B.A.DESTILADAS (Cantidad)
8.- Consumo de Bebidas Alcohólicas diarias					

## 9.- TRATAMIENTO QUE RECIBIRÁ EN EL BALNEARIO:

	Nº de sesiones	Nº de días
9.1.- Balneoterápico Baños		
9.2.- Chorros		
9.3.- Ducha Ducha circular		
9.4.- Piscina		
9.5.- Peloterápico Parafangos		
9.6.- Inhalatorio		
9.7.- Dieta alimenticia		
9.8.-Otros(especificar)		

## 10.- OBSERVACIONES:

**Nota:** El nº de identificación de la etiqueta de la muestra de orina debe coincidir con el NIP (Nº de identificación del paciente) (negro para hombres y rojo para mujeres, y (a) muestra pretratamiento (b) muestra intertratamiento (c) muestra post-tratamiento.

**- DATOS GENERALES -**

**Importante: APORTAR por el médico o el Balneario:**

**1.- Menús completos del balneario durante el turno IMSERSO**

**Fechas:**

<b>Día</b>	<b>1º</b>	<b>2º</b>	<b>3º</b>	<b>4º</b>	<b>5º</b>
<b>Desayuno</b>					
<b>Comida</b>					
<b>Cena</b>					

<b>Día</b>	<b>6º</b>	<b>7º</b>	<b>8º</b>	<b>9º</b>	<b>10º</b>
<b>Desayuno</b>					
<b>Comida</b>					
<b>Cena</b>					

<b>Día</b>	<b>11º</b>	<b>12º</b>	<b>13º</b>	<b>14º</b>	
<b>Desayuno</b>					
<b>Comida</b>					
<b>Cena</b>					



## 2.- Factores climatológicos durante el turno en el Bañero:

(Indicar temperatura media diaria aproximada y marcar una o varias X en el resto, según proceda) Fechas:

Día	1º	2º	3º	4º	5º
Temperatura (°C)(aprox.)					
Sol					
Nublado					
Lluvia					
Niebla					

Día	6º	7º	8º	9º	10º
Temperatura (°C)(aprox.)					
Sol					
Nublado					
Lluvia					
Niebla					

Día	11º	12º	13º	14º	
Temperatura (°C)(aprox.)					
Sol					
Nublado					
Lluvia					
Niebla					

**3.- Hábitos y costumbres (en general) de los pacientes en el balneario durante el turno IMSERSO**

**Fechas:**

	<b>ESTIMACIONES DEL MÉDICO</b>
<b>Ejercicio Físico</b>	
<b>Horas diarias de descanso en cama</b>	
<b>Nº aproximado de horas de Exposición diaria a radiaciones solares</b>	
<b>Incidencias a destacar (ej. crisis termales, intoxicaciones alimentarias etc.</b>	
<b>Otros (especificar)</b>	

## 5.2.e.- CLASIFICACION Y BAREMACION DE VARIABLES; Error! Marcador no definido.

1.- ID.....Identificación

2.- Ciudad de Origen..... 2.0: Rural 2.1: Urbana

3.- SEXO .....Sexo:

3.0 Varón .....0  
3.1 Mujer ..... 1

4.- CODED .....Código Edad:

4.0.- < 60 .....0  
4.1.- 61 - 65 .....1  
4.2.- 66 - 70 .....2  
4.3.- 71 - 75 .....3  
4.4.- > 76 .....4

5.- CONT (CONT).....[MDA] nM (Control) (Basal)

6.- MITAD (MITAD) .....[MDA] nM (9º día del tratamiento)

7.- POST (POST).....[MDA] nM (Postratamiento)

8.- DIFE..... (Cont – Post) (Efecto Terapéutico **(ET)**)

9.- CoSOL .....Máxima absorción posible de Radiaciones solares, según la fecha de tratamiento en el balneario (Inst. Nal. de Meteorología)

9.0.- 2810 - 1111 ...0 (80,9 Horas de Sol)  
9.1.- 1403 - 2803...1 (82,1 Horas de Sol)  
9.2.- 0805 - 2205 ...2 (112,1 Horas de Sol)

10.- PAT .....Patologías:

10.0.- Respiratoria .....PAT0  
10.1.- Reumatológica .....PAT1  
10.2.- Cardiovascular.....PAT2  
10.3.- Diabético.....PAT3  
10.4.- Hiperlipidémico.....PAT4  
10.5.- Otras patologías.....PAT5

11.- CoTA .....Código Tensión Arterial: (\*)

T.A.E= de Entrada al Balneario

T.A.S= de Salida del Balneario

11.0.- NORMOTENSO  
Diabético < 130/85 .....0  
No Diabético <140/90 .....0  
11.1.- HIPERTENSO  
No Diabético ≥ 140/90 .....1 (TF) 2 (NTF)  
Diabético ≥130/85 .....1 (TF) 2 (NTF)

(\*) Para establecer el criterio de HTA se tuvo en cuenta los criterios actuales de la OMS de considerar HTA valores superiores a/o 140/90 en población no diabética y/o 130/85 en población diabética.

**11.- Respuesta Hipertensora tras el tratamiento (RHT):**

11.0.- NO.....0  
11.1.- SI .....1

**13.- FUMA (F) .....Fumador:**

13.0.- NO.....0  
13.1.- SI .....1

**14.- BEBE (B).....Bebedor**

14.0.- NO.....0  
14.1.- SI .....1

**15.- TRATBA (T) .....Tratamiento Balneario recibido:**

15.0.- (Tópico) Transcutáneo: Baño y/o Peloide.....TRB0  
15.1.- (Tópico) Chorro y/o Duchas, Ducha circular.....TRB1  
15.2.- Respiratorio..... TRB2  
15.3.- Hidropínico .....TRB3  
15.4.- Otros: (Parafangos, piscina, masajes, etc.).....TRB4

**CLASIFICACION Y BAREMACION DE VARIABLES CUANTITATIVAS:**

**16.- Edad**

16.0.- < 60 .....0  
16.1.- 61 - 65 .....1  
16.2.- 66 - 70 .....2  
16.3.- 71 - 75 .....3  
16.4.- > 76 .....4

**17.- Tensión Arterial**

T.A.E= de Entrada al Balneario  
T.A.S= de Salida del Balneario

TSE: Tensión Sistólica de Entrada  
TDE: Tensión Diastólica de Entrada  
TSS: Tensión Sistólica de Salida  
TDS: Tensión Diastólica de Salida

**18.- Frecuencia Cardíaca**

FCE: Frecuencia Cardíaca de Entrada  
FCS: Frecuencia Cardíaca de Salida

## 5.2.f.- DIETA ALIMENTICIA

Durante los 14 días del tratamiento termal se realizaron un régimen de comidas distribuido en desayuno, comida y cena, con dietas diarias entre 2.000 y 2.500 calorías, rica en verduras y vegetales, con agua del propio manantial (rica en sodio) durante las comidas y vino, de tal forma que la estimación de ingesta diaria de sodio, además de la obtenida de los alimentos sólidos, se vió incrementada por la existente en la bebida, siendo superior a 110 mEq/24 h. que hubiera sido lo ideal.

Menú: (Se incluye dieta normal y otra para pacientes diabéticos)

Desayuno: (Café + Bollería o tostada) + Zumo

Comida: (Hidratos de Carbono y/o Verduras) + (Pescado o Huevos) + Fruta

Cena: (Sopa o Crema o Ensalada) + (Carne o pescado) + Fruta o Yogurt o Natillas

La dieta alimenticia basada en la “*dieta mediterránea*”, como se puede comprobar fue rica en verduras, frutas, cereales y leguminosas y moderado consumo de lácteos y carnes, pescado, especialmente azules, de marcado efecto antioxidante<sup>147,148,149</sup> que potenció el de las aguas. El aceite de oliva sería el elemento integrador de la gran variedad de alimentos, utilizándolo como parte integrante de la grasa culinaria que impidiera la penetración de grasa caliente al interior de los alimentos, con poca pérdida del valor nutritivo de los alimentos fritos, constituyendo el principal factor longevo de la dieta mediterránea<sup>150</sup>.

## MENÚS:

Grupo 1 (Del 14 al 27/Marzo)	COMIDA		CENA		Ca- lorí- as /día
	Sin Dieta	Con Dieta	Sin Dieta	Con Dieta	
Día 14/3	Ensalada tropical Patatas a la aragonesa Filetes a la jardinera	Ensalada Legumbre Filete ternera	Sopa minestrone Salmón a la plancha Fritura variada	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 15/3	Ensalada alemana Spaguettis bolognesa Escalopines al vino tinto	Ensalada Crema espinacas Pavo	Judías verdes jamón Tortilla atún Fiambre variado	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 16/3	Ensalada paraiso Arroz milanesa Pavo cazadora	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema imperator Guisantes francesa Gallos andaluza	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 17/3	Ensalada tropical Garbanzos Bacalo vizcaina	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa minestrone Merluza a la vasca Huevos revueltos	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 18/3	Entremeses especiales Macarrones Pollo al ajillo	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Judías verdes jamón Jamón serrano p,t	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 19/3	Cocktail de marisco Puerros gratinados Ternasco asado	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema verduras Panaché Palitos merluza orly	Verdura Fiambre sin sal	
Día 20/3	Ensalada ilustrada Arroz a la griega Ragout ternera	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Sopa cocido Acelgas rehogadas Gallos andaluza	Sopa Juliana Merluza plancha	
Día 21/3	Ensaladilla rusa Macarrones Albóndigas	Ensalada Legumbre Filete ternera	Crema marisco Tortilla Alfonso I Ventrescasalsa Verdi	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 22/3	Ensalada mimosa Alubias blancas Ternera braseada	Ensalada Crema espinacas Pavo	Sopa pescado Pudin verduras Filetes romana	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 23/3	Ensalada picada Lassaña Pollo asado manzana	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema vichyssoise Judías verdes jamón Trucha navarra	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 24/3	Ensalada aragonesa Arroz hortelana Bonito riojana	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa castellana Huevos inglesa Emperador plancha	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 25/3	Ensalada tomate/atún Spaguetti Chuletas cerdo	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Salmón a la sidra Jamón serrano pan, to	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 26/3	Entremeses especiales Paella Chuletas cordero	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema parmantier Repollo rehogado Filete ruso	Verdura Fiambre sin sal	
Día 27/3	Ensalada Sicilia Lentejas estofadas Pollo asado	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Cema reina Cardo salteado Merluza inglesa	Sopa Juliana Merluza plancha	

## MENÚS :

Grupo 2 (Del 8 al 21/Mayo)	COMIDA		CENA		Ca- lorí- as /día
	Sin Dieta	Con Dieta	Sin Dieta	Con Dieta	
Día 8/5	Ensalada ilustrada Arroz a la griega Ragout ternera	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Sopa cocido Acelgas rehogadas Gallos andaluza	Sopa Juliana Merluza plancha	
Día 9/5	Ensaladilla rusa Macarrones Albóndigas	Ensalada Legumbre Filete ternera	Crema marisco Tortilla Alfonso I Ventrescasalsa Verdi	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 10/5	Ensalada mimosa Alubias blancas Ternera braseada	Ensalada Crema espinacas Pavo	Sopa pescado Pudin verduras Filetes romana	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 11/5	Ensalada picada Lassaña Pollo asado manzana	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema vichyssoise Judías verdes jamón Trucha navarra	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 12/5	Ensalada aragonesa Arroz hortelana Bonito riojana	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa castellana Huevos inglesa Emperador plancha	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 13/5	Ensalada tomate/atún Spaguetti Chuletas cerdo	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Salmón a la sidra Jamón serrano pan, to	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 14/5	Entremeses especiales Paella Chuletas cordero	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema parmantier Repollo rehogado Filete ruso	Verdura Fiambre sin sal	
Día 15/5	Ensalada Sicilia Lentejas estofadas Pollo asado	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Crema reina Cardo salteado Merluza inglesa	Sopa Juliana Merluza plancha	
Día 16/5	Ensalada tropical Patatas a la aragonesa Filetes a la jardinera	Ensalada Legumbre Filete ternera	Sopa minestrone Salmón a la plancha Fritura variada	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 17/5	Ensalada alemana Spaguettis bolognesa Escalopines al vino tinto	Ensalada Crema espinacas Pavo	Judías verdes jamón Tortilla atún Fiambre variado	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 18/5	Ensalada paraíso Arroz milanese Pavo cazadora	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema imperator Guisantes francesa Gallos andaluza	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 19/5	Ensalada tropical Garbanzos Bacalo vizcaina	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa minestrone Merluza a la vasca Huevos revueltos	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 20/5	Entremeses especiales Macarrones Pollo al ajillo	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Judías verdes jamón Jamón serrano p,t	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 21/5	Cocktail de marisco Puerros gratinados Ternasco asado	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema verduras Panaché Palitos merluza orly	Verdura Fiambre sin sal	

## MENÚS:

Grupo 3 (Del 28/X al 11/XI)	COMIDA		CENA		Ca- lorí- as /día
	Sin Dieta	Con Dieta	Sin Dieta	Con Dieta	
Día 28/10	Entremeses especiales Macarrones Pollo al ajillo	Ensalada Legumbre Filete ternera	Sopa minestrone Salmón a la plancha Fritura variada	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 29/10	Cocktail de marisco Puerros gratinados Ternasco asado	Ensalada Crema espinacas Pavo	Judías verdes jamón Tortilla atún Fiambre variado	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 30/10	Ensalada ilustrada Arroz a la griega Ragout ternera	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema imperator Guisantes francesa Gallos andaluza	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 31/10	Ensaladilla rusa Macarrones Albóndigas	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa minestrone Merluza a la vasca Huevos revueltos	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 1/11	Ensalada mimosa Alubias blancas Ternera braseada	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Judías verdes jamón Jamón serrano p,t	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 2/11	Ensalada picada Lassaña Pollo asado manzana	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema verduras Panaché Palitos merluza orly	Verdura Fiambre sin sal	
Día 3/11	Ensalada aragonesa Arroz hortelana Escalopines vino tinto	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Sopa cocido Acelgas rehogadas Gallos andaluza	Sopa Juliana Merluza plancha	
Día 4/11	Ensalada tomate/atún Spaguetti Chuletas cerdo	Ensalada Legumbre Filete ternera	Crema marisco Tortilla Alfonso I Ventrescasalsa Verdi	Menestra verduras Pechuga plancha	
Día 5/11	Entremeses especiales Paella Chuletas cordero	Ensalada Crema espinacas Pavo	Sopa pescado Pudin verduras Filetes romana	Hervido verduras Pescado andaluza	
Día 6/11	Ensalada Sicilia Lentejas estofadas Pollo asado	Crema verduras Acelgas Redondo ternera	Crema vichyssoise Judías verdes jamón Trucha navarra	Cardo salteado Lenguado plancha	
Día 7/11	Ensalada tropical Patatas a la aragonesa Filetes a la jardinera	Ensalada Judías verdes port Pollo manzana	Sopa castellana Huevos inglesa Emperador plancha	Panaché verduras Trucha encebolla- da	
Día 8/11	Ensalada alemana Spaguettis bolognesa Escalopines al vino tinto	Crema puerros Verdura Pescado plancha	Consomé Salmón a la sidra Jamón serrano pan, to	Sopa pescado Pechuga pavo	
Día 9/11	Ensalada paraiso Arroz milanese Pavo cazadora	Ensalada Arroz hortelana Carne plancha	Crema parmantier Repollo rehogado Filete ruso	Verdura Fiambre sin sal	
Día 10/11	Ensalada tropical Garbanzos Ossobuco ternera	Ensalada Judías verdes Pollo asado	Cema reina Cardo salteado Merluza inglesa	Sopa Juliana Merluza plancha	



### 5.3.- TÉCNICA DE DETECCIÓN EN ORINA HUMANA DE PRODUCTOS DE PEROXIDACIÓN LIPÍDICA, (TBARS):

La metodología seguida es una modificación de la realizada por Uchiyama, M. y Mihara M.<sup>124</sup> descrita en 1978, que en en la década de los noventa comenzó a utilizarse y perfeccionarse<sup>155,156</sup> en productos humanos de peroxidación lipídica (orina), sirviendo de indicador del estado oxidativo de los pacientes. Esta técnica refleja la peroxidación lipídica, produciendo diferentes productos característicos de la peroxidación. El estrés oxidativo influye sobre el incremento y la degradación del MDA<sup>157</sup>

Con el fin de evitar oxidaciones que desvirtuen las muestras de orina para el estudio del MDA o sesgaran los datos obtenidos, será necesario, inmediatamente después de ser realizada las tomas de muestras de orina a los pacientes, congelarlas en botes contenedores asépticos, cubiertos con papel de estaño, manteniéndolos en frigorífico-congelador a -20° C hasta realizar su transporte por carretera, en nevera de transporte, con hielo seco y Stratacooler Benchtop Cooler, (2 horas a -15° C), bajando la temperatura en el laboratorio hasta -78°C y conser-vándose así hasta el momento de llevarse a cabo los análisis.

#### **Técnica:**

Se añaden a 0.14 ml. de cada muestra de orina, tras descongelación, 1 ml. de ácido fosfórico y 33 microlitros de Butilhidroxitolueno (antioxidante), haciendo lo mismo con un "blanco" que sirva de punto de referencia en la medición con el espectrofotómetro, para evitar la sobrevaloración de los niveles de absorbancia y transmitancia. Luego se añade el reactivo: 0,3 ml. de Acido tiobarbitúrico (TBA), se hierve durante 45 minutos, y después de enfriar los tubos, se añade 1,4 ml. de N-Butanol, para separar la Fase Orgánica. Se centrifuga a 4.000 r.p.m. durante 15 minutos. manteniendo los tubos de ensayo a una temperatura de 5°C. Se recoge la Fase Orgánica, y se mide en el espectrofotómetro ultravioleta, con una Longitud de Onda de 535 nm.

#### 5.4.- INFLUENCIA DE LOS ELEMENTOS CLIMATOLÓGICOS EXPOSICIÓN A RADIACIONES SOLARES UV-B

Los pacientes del estudio pudieron estar expuestos durante los 14 días que duró el tratamiento a la acción de las radiaciones solares, dependiendo su intensidad y cuantía de la estación del año en la que estuvieron en el Balneario y en consecuencia suponiendo un factor importante a tener en cuenta en el momento de valorar y discutir los resultados antioxidantes obtenidos en este trabajo.

Es importante destacar que la especial ubicación del Balneario, que tiene una protección montañosa característica de sus inmediaciones, le dotan de un microclima especial<sup>165</sup>, más suavizado en temperaturas y otros elementos climatológicos que los existentes en el resto de la zona y sus alrededores.

Para calcular la influencia de las radiaciones solares sobre los resultados obtenidos<sup>166</sup>, se estableció contacto con la Dirección del Instituto Nacional de Meteorología, para conseguir de su Banco de Datos, información y datos climatológicos, referentes a la Estación de Control Meteorológico nº 9390, correspondiente al Centro Meteorológico Territorial de Daroca, la más cercana al Balneario de Jaraba.

Los datos de localización geográfica del citado Centro y los del Balneario son muy próximos (20 Km.), por lo que pudieron servir de referencia para establecer el máximo número de radiaciones solares que los pacientes pudieron percibir<sup>167</sup>.

DAROCA OBSERVATORIO	BALNEARIO
Longitud: 01º-24'-39W	≅
Latitud: 41º-06'-53	≅
Altitud: 779	Altitud: 763

La información fue facilitada en soporte magnético, con datos correspondientes a los valores diarios con series completas correspondientes a los datos de insolación (Horas de sol despejado), en horas y décimas, nubosidades etc., así como otros datos referentes a temperaturas, nubosidad, pluviosidad y otros datos climatológicos.

Esta información fue muy importante ya que gracias a ella y a la que se disponía, facilitada por los servicios médicos del Balneario (Anexo II), referente a los días que habían permanecido los pacientes de cada turno en el balneario, se pudo averi-

guar el número máximo de radiaciones solares que pudieron percibir, estableciendo correspondencias con los resultados obtenidos en el laboratorio (Tabla 5.4.I).

Al tener en cuenta estos datos meteorológicos y tras consultar con los servicios médicos balnearios, se estableció que los pacientes, independientemente de los turnos, tenían similares hábitos diarios en relación al número de horas de exposición a radiaciones solares en sus horas de paseo, descanso y otros.

**CLASIFICACIÓN DE LOS PACIENTES SEGÚN EL NÚMERO MÁXIMO DE RADIA-  
CIONES SOLARES QUE PUDIERON PERCIBIR:**

<u>GRUPOS</u>	<u>FECHAS</u>	<u>HORAS DE SOL</u>	<u>CASOS</u>	<u>H---M</u>
Grupo 1 .	(14-03 al 28-03)	(82,1 horas de sol).....	40 casos	(20+20)
Grupo 2 .	(08-05 al 22-05)	(112,1 horas de sol).....	40 casos	(20+20)
Grupo 0 .	(28-10 al 11-11)	(80,9 horas de sol).....	40 casos	(20+20)
(n=120)				

Tabla 5.4.I

**Elementos climatológicos observados según fecha de tratamiento**

<b>Balneario: Sicilia (Jaraba – Zaragoza) Altitud: 763 m</b>	<b>Grupo 0</b>	<b>Grupo 1</b>	<b>Grupo 2</b>
	<b>NOVIEMBRE</b> 28/Oct.– 10/Nov.	<b>MARZO</b> 14-27 Marzo	<b>MAYO</b> 8-21 Mayo
	81	82	112
	9 °C	14°C	23°C
<b>Sol</b>	6	15	13
MEDIAS JORNADAS	16	10	7
MEDIAS JORNADAS	6	3	8
MEDIAS JORNADAS	0	0	0
<b>TOTAL:</b>	14 x 2	14 x 2	14 x 2

Tabla 5.4.II

Existen numerosos rasgos biológicos ligados a ritmos diarios, anuales o estacionales y es posible que la eliminación urinaria de TBARS dependa de

estos biorritmos. Las épocas del año y por tanto las radiaciones recibidas fueron distintas, existiendo una relación lineal positiva entre el nivel de TBARS en orina en condiciones basales con la disminución al final del tratamiento y con el Efecto Trapéutico. Las pendientes de estas relaciones dependen de la época del año, por lo que las tasas de eliminación de productos de lipoperoxidación y la respuesta del organismo a los tratamientos antioxidantes mediante crenoterapia siguen un ritmo anual<sup>168,169</sup>.

### DATOS INSTITUTO NACIONAL DE METEOROLOGÍA

Cuenca:	9390	INSOLACIÓN				10500	Horas/día	% sobre
DAROCA		(en décimas de hora)					de	Insolación
Observatorio	AAAAMMDD	De 0 a	De 7 a	De 13 a	De 18 a	De 00 a	Insolación	en base al:
		7 h.	13 h.	18 h.	24 h.	24 h.	en base al:	(día del año y latitud)
<b>MARZO</b>								
105009390	20000314	0	5,9	3,7	0	9,6	81	
105009390	20000315	0	5,4	4,4	0	9,8	82	
105009390	20000316	0,2	6	4,4	0	10,6	88	
105009390	20000317	0	5,9	4,6	0	10,5	87	
105009390	20000318	0	4,9	3,9	0	8,8	73	
105009390	20000319	0	5,6	2,7	0	8,3	68	
105009390	20000320	0	1,3	0,8	0	2,1	17	
105009390	20000321	0	1,4	1,5	0	2,9	24	
105009390	20000322	0	0	0	0	0	0	
105009390	20000323	0	2,6	3,1	0	5,7	46	
105009390	20000324	0	3	1,4	0	4,4	36	
105009390	20000325	0	1,3	0,2	0	1,5	12	
105009390	20000326	0	2,9	1,3	0	4,2	34	
105009390	20000327	0	3,5	0,2	0	3,7	30	
<b>105009390</b>	<b>20000328</b>							
<b>TOTAL:</b>		0,2	49,7	32,2	0	<b>82,1</b>	<b>48,4</b>	
<b>MAYO</b>								
105009390	20000508	0	0,5	0	0	0,5	3	
105009390	20000509	0,8	5,5	0,3	0	6,6	46	
105009390	20000510	0,9	2,1	0	0	3	21	
105009390	20000511	0,9	4,8	3,4	0,1	9,2	64	
105009390	20000512	0,3	4,4	2	0,3	7	49	
105009390	20000513	1,4	6	5	0,5	12,9	89	

105009390	20000514	1,4	6	5	0,5	12,9	89
105009390	20000515	1,4	6	4,8	0,5	12,7	87
105009390	20000516	1,4	6	3,7	0,1	11,2	77
105009390	20000517	0	3,9	0,9	0,4	5,2	36
105009390	20000518	0	5,1	4,4	0,5	10	68
105009390	20000519	0	2,6	5	0,5	8,1	55
105009390	20000520	1,1	5,5	3,3	0,1	10	68
105009390	20000521	1,2	1,6	0	0	2,8	19
<i>105009390</i>	<i>20000522</i>						
<b>TOTAL:</b>		10,8	60	37,8	3,5	<b>112,1</b>	<b>55,1</b>

**OCT-NOV.**

105009390	20001028	0	5,3	3,7	0	9	85
105009390	20001029	0	0	1,7	0	1,7	16
105009390	20001030	0	4,7	2,4	0	7,1	68
105009390	20001031	0	5,3	3,6	0	8,9	85
105009390	20001101	0	3,8	3,5	0	7,3	70
105009390	20001102	0	0	0	0	0	0
105009390	20001103	0	5,1	3,7	0	8,8	85
105009390	20001104	0	5,1	2,5	0	7,6	74
105009390	20001105	0	0	0	0	0	0
105009390	20001106	0	4,2	3,1	0	7,3	72
105009390	20001107	0	1,9	2,4	0	4,3	42
105009390	20001108	0	3	2,3	0	5,3	52
105009390	20001109	0	3,2	2,9	0	6,1	60
105009390	20001110	0	4,8	2,7	0	7,5	75
<i>105009390</i>	<i>20001111</i>						
<b>TOTAL:</b>		0	46,4	34,5	0	<b>80,9</b>	<b>56,0</b>

15º Día No computado por haber realizado ya los pacientes la última toma de muestra de orina el 14º día

<i>105009390</i>	<i>20000328</i>	<i>0,2</i>	<i>5</i>	<i>0,4</i>	<i>0</i>	<i>5,6</i>	<i>45</i>
<i>105009390</i>	<i>20000522</i>	<i>0</i>	<i>4,7</i>	<i>4,9</i>	<i>0,6</i>	<i>10,2</i>	<i>69</i>
<i>105009390</i>	<i>20001111</i>	<i>0</i>	<i>0,5</i>	<i>0,2</i>	<i>0</i>	<i>0,7</i>	<i>7</i>

**DATOS CLIMATOLOGÍA LOCAL (Control y cotejo de observaciones)**

Día	1º	2º	3º	4º	5º
<b>Temperatura (°C)(aprox.)</b>					
Grupo 0	18	16	8	8	12
Grupo 1	11 (3.7-17.8)	10 (3.3-15.7)	8 (-0.8 –16.8)	9 (-1.8-20.2)	9 (0.2-17.8)
Grupo 2	20	23	20	18	20
<b>Sol</b>					
Grupo 0	X				
Grupo 1	XX	XX	XX	XX	XX
Grupo 2	X		X		
<b>Nublado</b>					
Grupo 0		X	X	X	X
Grupo 1					
Grupo 2	X	X	X	X	X
<b>Lluvia</b>					
Grupo 0			X		
Grupo 1					
Grupo 2			X	X	
<b>Niebla</b>					
Grupo 0					
Grupo 1					
Grupo 2					

Día	6º	7º	8º	9º	10º
<b>Temperatura (°C)(aprox.)</b>					
Grupo 0	6	6	6	6	8
Grupo 1	6 (-0.5-12.5)	8 (2.8-14.3)	10 (6.8-14.4)	10 (6.9-11.8)	10 (6.3-12.9)
Grupo 2	23	24	23	22	21
<b>Sol</b>					
Grupo 0					
Grupo 1	XX				
Grupo 2	X	X	X	X	X
<b>Nublado</b>					
Grupo 0	X	X	X	X	X
Grupo 1		X	X	X	X
Grupo 2				X	X
<b>Lluvia</b>					
Grupo 0	X		X		
Grupo 1		X			X
Grupo 2					XX
<b>Niebla</b>					
Grupo 0					
Grupo 1					
Grupo 2					

Día	11º	12º	13º	14º
<b>Temperatura (°C)(aprox.)</b>				
Grupo 0	6	6	10	10
Grupo 1	6 (3.5-13.8)	7 (1.4-14.2)	8 (3.9-11.9)	7 (2.5-12.2)
Grupo 2	21	21	22	23
<b>Sol</b>				
Grupo 0	X	X	XX	XX
Grupo 1	X		X	
Grupo 2	X	X		
<b>Nublado</b>				
Grupo 0	X	XX	X	X
Grupo 1	X	X	X	X
Grupo 2	X	X	X	X
<b>Lluvia</b>				
Grupo 0				
Grupo 1				
Grupo 2			X	XX
<b>Niebla</b>				
Grupo 0				
Grupo 1				
Grupo 2				

## 5.5.- ANÁLISIS ESTADÍSTICO DE LOS RESULTADOS <sup>129,130,131,132,133,134,135,136,137,138</sup> TRATAMIENTO Y PROCESO INFORMÁTICO DE LOS DATOS

Todos los valores obtenidos se expresaron como Media  $\pm$  Error Standard de la Media (EEM). Los valores de TBARS se expresaron como nM/ml urinarios de Malondialdehído [MDA].

Las condiciones en las cuales se desarrolló el estudio fueron muy favorecedoras, pues se dispuso de varios grupos de personas de ambos sexos, durante 14 días seguidos, recibiendo el mismo tratamiento y realizando los mismos hábitos, tanto dietéticos como de comportamiento, con unas condiciones difícilmente posible de conseguir en otros lugares.

Se ha realizado *un diseño de muestras apareadas dependientes*, en las que los mismos individuos son analizados antes y después de realizar el tratamiento, ganando de esta forma potencia el estudio y reduciendo, por otro lado el número de pacientes necesarios. Se consiguió así un diseño experimentalmente planificado para verificar la eficacia del tratamiento en los pacientes, tratados y seguidos durante igual período de tiempo a través de la comparación de los resultados obtenidos. En consecuencia, el efecto observado (aumentando o disminuyendo la producción de TBARS) se debe sólo al tratamiento crenoterápico recibido y a los factores ambientales coadyuvantes, que en su conjunto forman parte de la cura termal y no a ninguna otra causa.

Se trató estadísticamente de forma diferenciada al grupo de hombres, al de mujeres y al de hombres más mujeres, aumentando en este último caso la potencia del estudio, al aumentar los grados de libertad, al tratar conjuntamente los dos sexos, consiguiendo de esta forma disminuir su dispersión.

Al tener muestras apareadas dependientes, se tiene la ventaja de que los dos grupos CONT (datos del estado oxidativo basal de la población a su llegada al balneario) y POST (datos de la población en el día 14<sup>o</sup> de su estancia en el balneario) de pacientes al ser los mismos, las discrepancias en edades, sexo etc. no pueden producirse. De esta forma los datos que se obtuvieron vinieron por parejas (antes y después del tratamiento) por lo que se encontraban relacionados entre sí. La única diferencia entre ambos fue el tratamiento ("CONT" no lo recibió y "POST" sí) por lo que la significación, en caso de producirse, se debería exclusivamente al tratamiento y a los factores ambientales, propios de la cura termal, en que se desarrolló.



CONT y POST eran variables independientes y DIFE dependiente (la diferencia entre Cont y Post, o Efecto Terapéutico (ET) o crenoterápico producido en el balneario. Igualmente se analizaron los resultados mediante Regresión Lineal y Regresión Múltiple.

El apareamiento que se realizó fue artificial (muestras apareadas artificiales), al aparear los datos de la muestra por su pertenencia a un mismo "bloque artificial" (hombres, mujeres, cinco grupos de edades, tres grupos de posibles cantidades de radiaciones UV solares recibidas, fumadores o no, hipertensos o normotensos etc.)

Con el apareamiento se ha intentado eliminar otras posibles fuentes de variabilidad biológica mediante la homogeneidad de los grupos comparados con respecto a variables o características influyentes en la concentración de Malondialdehído en orina.

Los pacientes de forma sucesiva han sido analizados, previamente, al noveno día de tratamiento y 14 días después de recibir la crenoterapia. Las características de control, concurrencia en el tiempo y aleatorización fueron respetadas. Esta última característica se hizo por bloques, según sexos, para intentar obtener igual número de hombres y mujeres, equilibrando los tamaños finales.

Las muestras eran de igual tamaño y además los mismos individuos considerados antes y después del tratamiento, por lo que se cumplía la Homogeneidad de dos medias con datos apareados. La muestra con la que se realizó este estudio presentaba una distribución normal. Se realizó un análisis estadístico de los datos para demostrar la asociación o correlación entre las diferentes variables estudiadas. Al cumplir las pruebas de normalidad estaba incluido en los límites de una campana de Gauss.

Los valores medidos (CONT y POST) estaban relacionados, pues cada individuo presentaba uno y otro después del tratamiento, de tal forma que las dos muestras podían considerarse como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores, una única serie de incrementos (DIFE), es decir la serie de diferencias positivas o negativas, entre los datos de cada paciente antes y después del tratamiento. Así, se simplifica el estudio y esta nueva y única serie tendría su propia media y desviación típica.

El estudio no se pudo hacer ni a doble, ni a triple ciego, ya que tanto el paciente como el médico y el comité evaluador del estudio sabían que se iba a realizar éste. No podía existir el efecto placebo, pues es difícil de hacer pensar lo contrario al pa-

ciente y además éticamente era impensable no dar el tratamiento a un paciente que vino a recibirlo y pagó por él.

Se dió una explicación detallada a los pacientes del tratamiento y pruebas que se les iban a realizar, también se les informó que los investigadores no sabrían a quién correspondía cada prueba, para desconocer en todo caso su identidad, asignándoles números rojos a las mujeres y negros a los hombres, teniendo sólo datos de su Historia Clínica no nominativa.

Para comprobar la comparación entre las variables, independientes y apareadas, se procedió, en primer lugar, a comparar las varianzas mediante la prueba de Snedecor para comprobar si existe diferencias o no y en base al resultado obtenido aplicar la “t” de Student para datos apareados con la correspondiente corrección de Welch, cuando las varianzas no eran homogéneas, considerando diferencia estadísticamente significativa (d.e.s) ( $p < 0,05$ ). Este procedimiento es importante pues la comparación de dos muestras varía si las varianzas de éstas son iguales o distintas, llegando a existir d.e.s. o no.

Ocasionalmente se utilizó el Método de Wilcoxon, Kruskal-Wallis y Bonferroni para comparar más de dos medias, así como la Regresión Múltiple.

Al final del estudio se comprobó el peso de todas las variables (diabetes, tabaco etc.) sobre el resultado final del tratamiento, para ver si coadyuvaron o no, de tal forma que tras realizar los modelos simples (variable a variable), se hizo el modelo múltiple en el cual fueron incluidas las variables que salieron estadísticamente significativas en los modelos simples y se fueron quitando una a una mediante el método “Stepwise Backwards” de atrás adelante, también denominado “Regresión paso a paso” o “Regresión por etapas”.

El programa informático utilizado para comprobar el peso de cada variable en el estudio permitió realizar cuatro niveles de exigencia diferentes. Se hizo un análisis independiente por sexos y posteriormente tratando conjuntamente hombres y mujeres.

## TRATAMIENTO Y PROCESO INFORMÁTICO DE LOS DATOS

La introducción de los datos obtenidos de la encuesta balnearia y de los resultados de laboratorio, así como los provenientes del Instituto Nacional de Meteorología han sido introducidos y tratados en la hoja de cálculo Microsoft Excell. A continuación estos datos han sido exportados al programa Presta, para su tratamiento estadístico e informático (\* ver Procedimientos metodológicos estadísticos).

Los resultados estadísticos obtenidos en el programa Presta, corroborados con el programa Statgraf (en el caso de las regresiones lineales), han sido representados gráficamente en los programas para gráficos científicos FigP (representación en diagramas de barras con errores standard) y Statgraf (regresiones lineales) y posteriormente, mediante su captación o bien a través del programa Paint Shop Pro (regresiones lineales) o por el propio escritorio de Windows (resto de gráficos), exportados al programa Corel Draw para su impresión gráfica y al programa Microsoft Power Point para su presentación a través de ordenador.

### PROCEDIMIENTOS METODOLÓGICOS ESTADÍSTICOS:

En los test paramétricos, donde ( $n_1 \neq n_2$ ) (datos no apareados)

**1º.-** Inicialmente ha sido necesario comparar las dos varianzas, mediante la prueba de Snedecor (F de Snedecor) de los ficheros seleccionados que contenían tamaños muestrales diferentes, especificando las variables a comparar (CONT y POST).

Esta prueba sirvió para indicar, si las varianzas eran iguales o diferentes.

**2º.-** A continuación se realizó la comparación de medias de las dos muestras, mediante la prueba de "t" de Student, teniendo en cuenta el resultado anterior obtenido (varianzas iguales o diferentes)

En las pruebas de los test no paramétricos, donde ( $n_1 = n_2$ ) (datos apareados), la prueba de la "t" de Student no se pudo realizar, ya que se trataba de datos apareados y su tratamiento, para que no fuera demasiado estricto, debe realizarse mediante otras pruebas específicas más exactas, tales como el test de Friedman y el test de Wilcoxon para datos apareados, el cual sólo se utilizó en el caso de que  $n > 6$ . En caso contrario,  $n < 6$ , se hizo la comparación de medias de una serie de muestras, mediante el test de Friedman para muestras apareadas.

**Balneario de Sicilia  
(Jaraba - Zaragoza  
C.A. de Aragón  
(Año 2001)**

ID	OR	SEX	EDA	COED	CONT	MITAD	POST	DIFE	% DIFE	SOL	COSOL	PAT0	PAT1	PAT2	PAT3	PAT4	PAT5	TSE	TDE	TSS	TDS	%difT5	%difTD	COTA	RHT	FCE	FCS	FUM	BEBE	TRB0	TRB1	TRB2	TRB3	TRB4	DA	
<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>					<b>HOMBRES:</b>						
1	1	0	66	2	0.324	0.301	0.278	0.046	14.2	82.1	1	1	1	0	0	0	1	130	80	140	100	7.1	20.0	0	1	78	66	0	0	1	1	1	1	1	0	0
2	1	0	79	4	0.416	0.405	0.393	0.023	5.5	82.1	1	1	1	0	0	0	0	140	65	130	70	-7.7	7.1	0	0	72	65	0	0	1	1	0	1	1	0	
3	1	0	75	3	0.313	0.313	0.301	0.012	3.8	82.1	1	0	1	0	0	0	1	150	95	160	100	6.3	5.0	2	1	78	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
4	0	0	64	1	0.347	0.336	0.313	0.034	9.8	82.1	1	0	1	1	0	1	1	140	90	130	70	-7.7	-28.6	1	0	84	72	0	0	1	1	0	1	0	0	
5	1	0	74	3	0.474	0.451	0.439	0.035	7.4	82.1	1	1	0	1	0	0	0	140	80	130	100	-7.7	20.0	0	1	65	70	1	0	0	1	0	1	1	0	
6	1	0	73	3	0.382	0.370	0.359	0.023	6.0	82.1	1	0	1	1	0	0	0	135	80	150	80	10.0	0.0	1	1	64	61	0	0	1	1	0	1	0	0	
7	1	0	75	3	0.347	0.324	0.313	0.034	9.8	82.1	1	0	1	0	0	0	1	145	90	140	100	-3.6	10.0	1	1	65	68	0	0	1	1	0	1	1	0	
8	0	0	67	2	0.301	0.301	0.278	0.023	7.6	82.1	1	1	1	1	0	0	1	130	80	130	70	0.0	-14.3	1	0	80	70	0	0	1	1	1	1	1	1	
9	1	0	71	3	0.451	0.439	0.428	0.023	5.1	82.1	1	0	1	1	0	0	1	140	80	130	90	-7.7	11.1	1	0	64	66	0	0	0	1	0	1	0	0	
10	1	0	69	2	0.278	0.278	0.267	0.011	4.0	82.1	1	0	1	0	0	0	1	140	70	140	70	0.0	0.0	0	0	60	60	0	0	1	1	0	0	0	0	
11	1	0	70	2	0.289	0.289	0.278	0.011	3.8	82.1	1	0	1	1	0	1	1	155	90	135	80	-14.8	-12.5	1	0	48	48	0	1	1	1	0	1	0	0	
12	1	0	66	2	0.451	0.439	0.428	0.023	5.1	82.1	1	0	0	1	0	1	1	150	80	150	80	0.0	0.0	1	0	78	62	1	0	1	1	0	1	0	0	
13	1	0	70	2	0.428	0.405	0.393	0.035	8.2	82.1	1	0	1	1	0	1	0	170	80	170	100	0.0	20.0	2	1	72	72	0	0	1	1	0	1	0	1	
14	1	0	76	4	0.267	0.267	0.255	0.012	4.5	82.1	1	0	1	1	1	0	1	150	70	140	65	-7.1	-7.7	1	0	86	85	0	0	1	1	0	1	0	0	
15	1	0	63	1	0.382	0.370	0.359	0.023	6.0	82.1	1	1	1	0	0	0	0	120	60	130	80	7.7	25.0	0	1	66	72	0	0	1	1	1	1	0	1	
16	0	0	72	3	0.509	0.486	0.474	0.035	6.9	82.1	1	0	1	1	0	0	1	130	80	120	90	-8.3	11.1	0	0	78	72	0	0	1	1	0	1	0	0	
17	1	0	73	3	0.255	0.255	0.243	0.012	4.7	82.1	1	0	1	1	1	0	1	130	80	150	80	13.3	0.0	1	1	69	72	0	0	1	1	0	0	0	0	
18	1	0	75	3	0.532	0.509	0.486	0.046	8.6	82.1	1	1	1	1	0	0	1	140	75	140	80	0.0	6.3	1	0	72	66	1	0	1	1	1	1	1	0	
19	0	0	69	2	0.462	0.428	0.416	0.046	10.0	82.1	1	0	1	1	0	0	1	150	90	120	80	-25.0	-12.5	1	0	66	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
20	1	0	60	0	0.313	0.313	0.301	0.012	3.8	82.1	1	0	1	1	0	1	1	150	80	150	90	0.0	11.1	2	1	76	80	0	0	1	1	0	1	0	0	
21	0	0	81	4	0.543	0.497	0.485	0.058	10.7	112.1	2	0	1	1	0	0	1	80	50	90	50	11.1	0.0	0	0	80	84	0	0	0	0	0	0	1	1	
22	1	0	78	4	0.502	0.485	0.474	0.028	5.6	112.1	2	1	1	1	0	0	0	150	80	140	75	-7.1	-6.7	1	0	60	64	0	1	1	1	1	1	1	0	
23	1	0	72	3	0.382	0.382	0.347	0.035	9.2	112.1	2	0	0	1	0	0	0	200	90	170	90	-17.6	0.0	1	0	60	80	0	0	1	1	1	1	1	0	
24	1	0	73	3	0.347	0.324	0.301	0.046	13.3	112.1	2	0	1	1	0	0	1	160	80	160	80	0.0	0.0	1	0	64	64	1	0	1	0	0	1	0	0	
25	1	0	76	4	0.451	0.416	0.405	0.046	10.2	112.1	2	0	1	0	1	0	1	140	75	130	70	-7.7	-7.1	0	0	68	70	0	0	1	1	0	1	0	0	
26	1	0	83	4	0.463	0.439	0.428	0.035	7.6	112.1	2	0	1	1	0	1	1	130	65	160	70	18.8	7.1	1	1	64	68	0	0	0	1	0	1	0	0	
27	0	0	70	2	0.474	0.451	0.416	0.058	12.2	112.1	2	0	1	0	0	1	0	110	75	120	60	8.3	-25.0	0	0	80	60	0	0	1	1	0	1	0	0	

ID	OR	SEX	EDA	COED	CONT	MITAD	POST	DIFE	% DIFE	SOL	COSOL	PAT0	PAT1	PAT2	PAT3	PAT4	PAT5	TSE	TDE	TSS	TDS	%difTS	%difTD	COTA	RHT	FCE	FCS	FUM	BEBE	TRB0	TRB1	TRB2	TRB3	TRB4	DA	
28	1	0	76	4	0.497	0.462	0.451	0.046	9.3	112.1	2	1	1	0	0	0	1	160	85	140	80	-14.3	-6.3	0	0	68	66	0	0	1	1	1	1	0	0	
29	1	0	70	2	0.359	0.339	0.324	0.035	9.7	112.1	2	0	1	0	0	0	1	130	70	120	60	-8.3	-16.7	0	0	58	60	0	0	1	1	0	1	0	0	
30	1	0	67	2	0.520	0.497	0.474	0.046	8.8	112.1	2	0	1	1	0	0	1	170	85	140	70	-21.4	-21.4	1	0	62	72	1	0	1	1	0	1	0	0	
31	1	0	84	4	0.324	0.301	0.278	0.046	14.2	112.1	2	0	1	1	0	0	1	125	70	120	75	-4.2	6.7	1	0	66	72	0	0	1	1	0	1	0	0	
32	1	0	68	2	0.543	0.509	0.497	0.046	8.5	112.1	2	0	1	1	0	1	1	135	70	110	65	-22.7	-7.7	1	0	70	84	0	0	1	1	0	1	1	0	
33	0	0	80	4	0.382	0.370	0.359	0.023	6.0	112.1	2	1	0	1	1	0	1	130	80	160	80	18.8	0.0	1	1	74	76	0	0	1	1	1	1	1	0	0
34	0	0	78	4	0.416	0.393	0.382	0.034	8.2	112.1	2	0	1	1	0	0	1	150	70	150	85	0.0	17.6	1	1	64	64	0	0	0	1	0	0	0	1	0
35	0	0	68	2	0.451	0.428	0.416	0.035	7.8	112.1	2	0	0	0	0	0	1	130	80	100	60	-30.0	-33.3	0	0	68	64	0	0	1	1	0	1	0	0	
36	0	0	71	3	0.347	0.347	0.313	0.034	9.8	112.1	2	1	1	0	1	0	1	145	70	140	70	-3.6	0.0	0	0	76	60	0	0	1	1	1	1	1	0	0
37	1	0	70	2	0.497	0.474	0.451	0.046	9.3	112.1	2	0	1	1	1	0	0	140	80	140	80	0.0	0.0	0	0	78	68	0	0	1	1	1	1	1	0	0
38	1	0	78	4	0.566	0.532	0.502	0.064	11.3	112.1	2	0	1	0	1	0	0	120	65	120	60	0.0	-8.3	0	0	68	64	0	0	1	1	0	1	0	0	
39	0	0	66	2	0.428	0.393	0.382	0.046	10.7	112.1	2	0	0	0	0	0	1	140	75	140	70	0.0	-7.1	0	0	60	64	0	0	1	1	0	0	0	1	0
40	1	0	65	1	0.532	0.497	0.485	0.047	8.8	112.1	2	0	1	0	0	0	0	140	80	150	80	6.7	0.0	0	0	64	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
41	0	0	77	4	0.313	0.301	0.301	0.012	3.8	80.9	0	0	1	1	0	1	1	120	60	130	70	7.7	14.3	0	0	64	64	1	0	0	1	0	1	1	1	0
42	0	0	75	3	0.255	0.255	0.232	0.023	9.0	80.9	0	0	1	1	0	0	0	140	70	130	70	-7.7	0.0	0	0	70	68	1	0	1	1	0	1	0	0	
43	1	0	66	2	0.220	0.208	0.208	0.012	5.5	80.9	0	0	1	0	0	0	0	130	70	130	70	0.0	0.0	0	0	68	65	0	0	1	1	0	1	0	0	
44	0	0	67	2	0.382	0.382	0.370	0.012	3.1	80.9	0	0	1	1	0	0	0	150	80	160	80	6.3	0.0	0	0	68	68	1	0	1	1	0	1	0	0	
45	1	0	68	2	0.416	0.393	0.382	0.034	8.2	80.9	0	1	1	0	0	0	1	130	70	130	70	0.0	0.0	0	0	78	76	0	0	1	1	1	1	1	0	1
46	0	0	75	3	0.209	0.197	0.197	0.012	5.7	80.9	0	1	0	0	0	0	1	140	80	140	80	0.0	0.0	0	0	85	70	0	0	1	0	1	1	1	0	0
47	0	0	64	1	0.220	0.209	0.209	0.011	5.0	80.9	0	0	1	0	0	0	1	120	70	115	70	-4.3	0.0	0	0	70	62	1	1	0	1	0	1	0	0	
48	0	0	73	3	0.347	0.324	0.313	0.034	9.8	80.9	0	0	1	0	0	0	0	150	70	130	70	-15.4	0.0	0	0	72	68	0	0	1	1	0	1	0	0	
49	1	0	74	3	0.197	0.197	0.185	0.012	6.1	80.9	0	0	1	0	0	0	0	150	90	130	80	-15.4	-12.5	2	0	75	78	0	0	1	1	0	1	0	0	
50	0	0	65	1	0.243	0.243	0.232	0.011	4.5	80.9	0	0	1	0	0	0	1	140	70	140	80	0.0	12.5	0	0	64	70	0	0	1	1	0	1	0	0	
51	1	0	69	2	0.220	0.208	0.208	0.012	5.5	80.9	0	1	1	0	0	0	1	130	70	140	80	7.1	12.5	0	0	56	60	0	0	1	1	1	1	1	0	0
52	0	0	74	3	0.313	0.301	0.290	0.023	7.3	80.9	0	0	1	0	0	0	0	110	60	130	80	15.4	25.0	0	1	64	68	1	0	1	1	1	0	0	0	
53	1	0	76	4	0.232	0.220	0.209	0.023	9.9	80.9	0	0	1	1	1	0	0	120	60	130	70	7.7	14.3	1	0	64	64	0	0	1	1	1	0	1	0	0
54	1	0	75	3	0.197	0.185	0.185	0.012	6.1	80.9	0	1	1	1	1	0	0	120	60	120	60	0.0	0.0	0	0	60	62	0	0	1	1	0	0	0	0	0
55	0	0	75	3	0.243	0.243	0.220	0.023	9.5	80.9	0	0	0	0	0	0	1	120	60	120	70	0.0	14.3	0	0	64	64	0	0	1	1	0	1	0	0	
56	1	0	67	2	0.336	0.324	0.313	0.023	6.8	80.9	0	1	1	0	0	0	1	160	80	150	80	-6.7	0.0	2	0	59	62	0	0	1	1	1	1	1	0	0
57	0	0	72	3	0.370	0.347	0.336	0.034	9.2	80.9	0	1	1	1	0	0	0	140	70	140	70	0.0	0.0	1	0	68	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
58	1	0	70	2	0.197	0.185	0.185	0.012	6.1	80.9	0	0	1	1	0	1	1	110	60	140	70	21.4	14.3	1	1	64	72	0	0	1	1	0	1	0	0	
59	1	0	68	2	0.232	0.220	0.209	0.023	9.9	80.9	0	0	1	1	0	1	1	200	120	140	90	-42.9	-33.3	1	0	64	70	0	0	1	1	0	1	0	0	
60	1	0	72	3	0.451	0.428	0.416	0.035	7.8	80.9	0	0	1	0	0	0	1	120	80	120	70	0.0	-14.3	0	0	64	70	0	0	1	1	0	1	0	1	0

MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:			MUJERES:								
ID	OR	SEX	EDA	COED	CONT	MITAD	POST	DIFE	% DIFE	SOL	COSOL	PAT0	PAT1	PAT2	PAT3	PAT4	PAT5	TSE	TDE	TSS	TDS	%difT	%difTD	COTA	RHT	FCE	FCS	FUM	BEBE	TRB0	TRB1	TRB2	TRB3	TRB4	DA
101	0	1	73	3	0.313	0.313	0.289	0.024	7.7	82.1	1	0	1	1	0	0	0	140	80	140	80	0.0	0.0	0	0	66	64	0	0	1	1	0	1	0	1
102	1	1	72	3	0.347	0.336	0.324	0.023	6.6	82.1	1	0	1	0	0	0	1	130	70	140	85	7.1	17.6	0	1	74	65	0	0	1	1	0	1	1	0
103	1	1	73	3	0.382	0.370	0.370	0.012	3.1	82.1	1	0	1	1	0	0	1	150	70	130	70	-15.4	0.0	1	0	78	75	0	0	1	1	0	1	1	0
104	1	1	72	3	0.278	0.278	0.267	0.011	4.0	82.1	1	0	1	1	0	0	1	150	70	140	80	-7.1	12.5	0	0	68	72	0	0	1	1	0	1	0	0
105	1	1	72	3	0.439	0.428	0.416	0.023	5.2	82.1	1	0	1	1	0	0	0	150	85	160	80	6.3	-6.3	1	0	80	64	0	0	1	1	0	1	1	0
106	0	1	69	2	0.324	0.324	0.313	0.011	3.4	82.1	1	0	1	1	0	0	0	140	75	140	80	0.0	6.3	1	0	72	84	0	0	1	1	0	1	0	0
107	0	1	80	4	0.267	0.267	0.255	0.012	4.5	82.1	1	0	1	1	0	0	1	160	80	160	80	0.0	0.0	1	0	76	102	0	0	1	1	0	1	0	0
108	1	1	76	4	0.313	0.313	0.301	0.012	3.8	82.1	1	0	1	1	0	0	0	150	90	150	90	0.0	0.0	1	0	73	60	0	0	1	1	0	1	1	0
109	1	1	68	2	0.382	0.382	0.370	0.012	3.1	82.1	1	0	1	1	0	0	1	140	70	140	90	0.0	22.2	1	1	66	85	0	0	1	1	0	1	0	0
110	1	1	70	2	0.474	0.439	0.416	0.058	12.2	82.1	1	1	1	0	0	0	1	120	70	125	80	4.0	12.5	0	0	92	82	0	0	1	1	1	1	1	0
111	1	1	70	2	0.289	0.289	0.278	0.011	3.8	82.1	1	1	1	0	0	0	1	120	60	130	70	7.7	14.3	0	0	80	66	0	0	1	1	1	1	1	0
112	1	1	85	4	0.497	0.474	0.474	0.023	4.6	82.1	1	0	1	1	0	0	0	140	80	140	90	0.0	11.1	1	1	64	80	0	0	1	1	0	1	0	0
113	0	1	63	1	0.462	0.439	0.416	0.046	10.0	82.1	1	0	1	1	0	0	1	140	80	130	90	-7.7	11.1	0	1	78	75	0	0	1	1	0	1	0	0
114	1	1	60	0	0.255	0.255	0.243	0.012	4.7	82.1	1	1	1	0	0	0	1	125	70	120	70	-4.2	0.0	0	0	65	66	0	0	1	1	1	1	1	0
115	1	1	58	0	0.313	0.313	0.301	0.012	3.8	82.1	1	0	1	0	0	0	1	140	85	160	90	12.5	5.6	0	1	64	75	0	0	1	1	0	1	0	0
116	1	1	69	2	0.416	0.405	0.393	0.023	5.5	82.1	1	0	1	1	0	1	0	120	70	140	80	14.3	12.5	0	0	66	90	0	0	0	1	0	1	0	0
117	1	1	75	3	0.474	0.451	0.439	0.035	7.4	82.1	1	1	0	0	0	0	1	130	80	160	100	18.8	20.0	0	1	82	74	0	0	1	1	0	1	0	0
118	1	1	65	1	0.338	0.313	0.313	0.025	7.4	82.1	1	0	1	1	1	0	1	150	90	160	80	6.3	-12.5	1	0	72	64	0	0	1	1	0	0	0	1
119	1	1	61	1	0.301	0.301	0.289	0.012	4.0	82.1	1	1	1	0	0	0	1	140	80	130	90	-7.7	11.1	0	1	60	66	0	0	1	1	1	1	1	1
120	1	1	74	3	0.382	0.370	0.370	0.012	3.1	82.1	1	0	1	1	0	0	0	145	70	130	80	-11.5	12.5	1	0	72	66	0	0	1	1	0	1	0	0
121	1	1	80	4	0.416	0.359	0.347	0.069	16.6	112.1	2	0	1	1	0	0	1	135	90	150	100	10.0	10.0	1	1	72	80	0	0	0	1	0	1	0	0
122	1	1	74	3	0.370	0.338	0.301	0.069	18.6	112.1	2	0	1	0	0	0	0	150	100	140	80	-7.1	-25.0	1	0	76	64	0	0	1	1	0	1	0	0
123	0	1	71	3	0.474	0.451	0.416	0.058	12.2	112.1	2	0	1	0	0	1	0	120	80	130	70	7.7	-14.3	0	0	70	76	0	0	1	1	0	1	0	0
124	1	1	59	0	0.267	0.267	0.255	0.012	4.5	112.1	2	0	1	0	0	0	0	140	80	140	70	0.0	-14.3	0	0	82	80	0	0	1	1	0	1	0	0
125	1	1	72	3	0.428	0.393	0.359	0.069	16.1	112.1	2	1	1	0	0	0	0	140	80	140	70	0.0	-14.3	0	0	70	80	0	0	1	1	1	1	1	0
126	1	1	76	4	0.532	0.509	0.485	0.047	8.8	112.1	2	0	1	0	0	0	1	150	80	120	60	-25.0	-33.3	0	0	68	72	0	0	1	1	0	1	1	0
127	0	1	68	2	0.497	0.463	0.439	0.058	11.7	112.1	2	0	1	0	0	0	0	120	80	130	70	7.7	-14.3	0	0	64	72	0	0	1	1	0	1	0	0
128	0	1	64	1	0.324	0.324	0.301	0.023	7.1	112.1	2	0	1	0	0	0	1	130	65	120	70	-8.3	7.1	0	0	87	80	0	0	1	1	1	1	1	0
129	1	1	71	3	0.532	0.497	0.474	0.058	10.9	112.1	2	0	1	0	0	1	1	140	80	135	90	-3.7	11.1	0	1	66	64	0	0	1	1	0	1	0	0
130	1	1	67	2	0.543	0.509	0.485	0.058	10.7	112.1	2	0	1	0	0	0	1	120	65	110	60	-9.1	-8.3	0	0	68	66	0	0	1	1	0	1	0	0
131	1	1	67	2	0.382	0.370	0.324	0.058	15.2	112.1	2	1	1	0	0	1	0	140	85	160	90	12.5	5.6	0	1	82	88	0	0	1	1	1	1	1	0
132	0	1	75	3	0.532	0.497	0.462	0.070	13.2	112.1	2	0	1	1	0	1	0	140	70	140	85	0.0	17.6	1	1	60	60	0	0	1	1	0	0	1	0
133	1	1	62	1	0.509	0.497	0.439	0.070	13.8	112.1	2	0	0	0	0	1	1	130	70	110	65	-18.2	-7.7	0	0	72	56	0	0	1	1	0	1	1	1
134	0	1	45	0	0.428	0.405	0.382	0.046	10.7	112.1	2	0	1	0	0	0	1	110	70	110	60	0.0	-16.7	0	0	72	64	1	0	1	1	0	1	0	0

ID	OR	SEX	EDA	COED	CONT	MITAD	POST	DIFE	% DIFE	SOL	COSOL	PAT0	PAT1	PAT2	PAT3	PAT4	PAT5	TSE	TDE	TSS	TDS	%difTS	%difTD	COTA	RHT	FCE	FCS	FUM	BEBE	TRB0	TRB1	TRB2	TRB3	TRB4	DA	
135	0	1	77	4	0.543	0.502	0.467	0.076	14.0	112.1	2	0	1	1	0	1	0	115	70	130	80	11.5	12.5	1	1	84	84	0	0	1	1	0	1	0	0	
136	0	1	68	2	0.439	0.416	0.382	0.057	13.0	112.1	2	0	1	1	0	0	0	120	80	160	90	25.0	11.1	1	1	72	80	0	0	1	1	0	1	0	0	
137	0	1	62	1	0.451	0.428	0.393	0.058	12.9	112.1	2	0	1	1	0	1	0	130	80	120	70	-8.3	-14.3	1	0	74	80	0	0	1	1	0	1	0	0	
138	1	1	64	1	0.555	0.509	0.474	0.081	14.6	112.1	2	0	1	1	0	0	0	125	80	140	70	10.7	-14.3	1	0	70	72	0	0	1	1	0	1	1	0	
139	1	1	75	3	0.451	0.428	0.393	0.058	12.9	112.1	2	0	1	1	0	1	1	120	60	150	80	20.0	25.0	1	1	64	72	0	0	1	1	0	1	1	0	
140	1	1	73	3	0.428	0.416	0.359	0.069	16.1	112.1	2	0	1	0	0	0	0	140	70	140	70	0.0	0.0	0	0	66	64	0	0	1	1	0	1	0	0	
141	0	1	73	3	0.428	0.416	0.405	0.023	5.4	80.9	0	0	1	0	0	1	1	120	60	130	70	7.7	14.3	0	0	72	66	0	0	0	1	0	0	1	0	
142	1	1	75	3	0.439	0.428	0.416	0.023	5.2	80.9	0	1	1	0	0	0	1	140	70	140	70	0.0	0.0	0	0	66	66	0	0	1	1	1	1	1	0	0
143	1	1	75	3	0.209	0.197	0.197	0.012	5.7	80.9	0	0	1	1	0	0	0	150	80	160	80	6.3	0.0	1	0	72	70	0	0	1	1	0	1	0	0	
144	0	1	66	2	0.347	0.324	0.324	0.023	6.6	80.9	0	0	1	1	0	0	1	120	60	120	60	0.0	0.0	1	0	66	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
145	1	1	62	1	0.197	0.185	0.185	0.012	6.1	80.9	0	0	1	1	0	0	0	180	100	190	100	5.3	0.0	1	1	78	68	0	0	1	1	0	1	0	0	
146	1	1	76	4	0.255	0.232	0.232	0.023	9.0	80.9	0	0	1	1	0	1	1	140	70	140	70	0.0	0.0	1	0	60	60	0	0	1	1	0	1	0	0	
147	1	1	77	4	0.232	0.232	0.220	0.012	5.2	80.9	0	0	1	0	0	0	1	140	70	130	70	-7.7	0.0	0	0	68	68	0	0	1	1	1	1	1	0	
148	1	1	64	1	0.324	0.313	0.301	0.023	7.1	80.9	0	0	1	1	0	1	1	160	80	140	80	-14.3	0.0	1	0	62	58	0	0	1	1	0	1	1	0	
149	0	1	63	1	0.393	0.382	0.370	0.023	5.9	80.9	0	1	1	0	0	0	1	130	70	140	80	7.1	12.5	0	0	72	70	0	0	1	1	1	1	1	0	0
150	1	1	64	1	0.336	0.313	0.313	0.023	6.8	80.9	0	1	1	1	0	1	1	150	70	130	80	-15.4	12.5	1	0	62	60	0	0	1	1	1	1	1	0	0
151	1	1	67	2	0.197	0.185	0.185	0.012	6.1	80.9	0	0	0	0	1	1	110	60	100	60	-10.0	0.0	0	0	62	56	0	0	1	1	0	1	0	0		
152	0	1	74	3	0.359	0.359	0.336	0.023	6.4	80.9	0	0	1	1	0	0	1	130	70	130	80	0.0	12.5	1	0	70	60	0	0	0	1	0	1	0	0	
153	0	1	81	4	0.313	0.313	0.301	0.012	3.8	80.9	0	0	1	1	0	0	0	150	80	140	80	-7.1	0.0	1	0	56	60	0	0	1	1	1	1	1	0	0
154	1	1	77	4	0.220	0.208	0.197	0.023	10.5	80.9	0	0	1	0	0	0	1	150	70	130	75	-15.4	6.7	0	0	68	66	0	0	1	1	0	1	0	0	
155	1	1	71	3	0.255	0.232	0.220	0.035	13.7	80.9	0	0	1	1	0	1	0	130	70	120	70	-8.3	0.0	1	0	66	58	0	0	1	1	1	0	0	0	
156	0	1	72	3	0.243	0.243	0.232	0.011	4.5	80.9	0	0	1	1	0	0	1	150	80	160	70	6.3	-14.3	1	0	56	60	0	0	1	1	0	1	0	0	
157	0	1	70	2	0.197	0.185	0.185	0.012	6.1	80.9	0	0	1	1	0	0	1	130	70	130	80	0.0	12.5	0	0	58	62	0	0	1	1	0	1	1	0	
158	1	1	82	4	0.290	0.278	0.267	0.023	7.9	80.9	0	0	1	1	0	1	0	140	70	140	70	0.0	0.0	1	0	80	76	0	0	0	1	0	1	0	0	
159	1	1	71	3	0.209	0.197	0.197	0.012	5.7	80.9	0	0	1	0	0	1	1	130	70	150	80	13.3	12.5	0	0	60	58	0	0	0	1	0	1	0	0	
160	1	1	69	2	0.232	0.220	0.209	0.023	9.9	80.9	0	0	1	1	0	1	0	140	70	140	70	0.0	0.0	1	0	72	68	0	0	1	1	0	1	1	0	

ID	AINES	ALOPUR	AARRIT	DIURET	ERGOL	ESTATI	ARA2	ACALCI	AALFA	IECAS	INHBPR	AaCIDO	AHISTA	ADO	AH2	PSICOT	INMSUP	CORTIC	BETABL	DIGITA	BRONCOD	SEROTO	DOPA	ESTROG	VASOD	NITRIT	C
----	-------	--------	--------	--------	-------	--------	------	--------	-------	-------	--------	--------	--------	-----	-----	--------	--------	--------	--------	--------	---------	--------	------	--------	-------	--------	---

HOMBRES:	HOMBRES:					HOMBRES:					HOMBRES:					HOMBRES:					HOMBRES:						
1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
2	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
4	0	1	1	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
5	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
6	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
7	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
8	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
9	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
10	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
11	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
12	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
13	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
14	1	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
16	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
17	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
18	1	0	0	1	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
19	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
20	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
21	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0
22	0	0	0	0	0	0	0	1	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
23	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
24	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
25	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
26	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0
27	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
28	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0
29	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
30	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
31	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
32	1	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
33	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
34	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1
35	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
36	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
37	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
38	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
39	0	0	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
40	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
41	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
42	0	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
43	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
44	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
46	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

ID	AINES	ALOPUR	AARRIT	DIURET	ERGOL	ESTATI	ARA2	ACALCI	AALFA	IECAS	INHBPR	AaCIDO	AHISTA	ADO	AH2	PSICOT	INMSUP	CORTIC	BETABL	DIGITA	BRONCOD	SEROTO	DOPA	ESTROG	VASOD	NITRIT	C
----	-------	--------	--------	--------	-------	--------	------	--------	-------	-------	--------	--------	--------	-----	-----	--------	--------	--------	--------	--------	---------	--------	------	--------	-------	--------	---





132	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	
133	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0
134	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
135	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
136	0	0	0	0	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
137	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
138	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
139	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0
140	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
141	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
142	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
143	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
144	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
145	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
146	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
147	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	1	0	0	0	0	0
148	1	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
149	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0
150	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1
151	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
152	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
153	1	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
154	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
155	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
156	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0
157	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
158	1	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
159	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
160	0	0	0	0	0	1	1	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

## 5.6.- BÚSQUEDAS BIBLIOGRÁFICAS. PALABRAS CLAVE

Los principales buscadores que se han utilizado han sido:

Ebsco, Google, Terra-Lycos, Eresmás, Webcrawler Search, Yahoo, Pubmed Amadeo, Infoseek, Excite, Healthgate, MedicinaTV y Saludalia

Las bases de datos utilizadas han sido:

- Medline (1966-2001)
- HealthSTAR(1990-2001)
- Embase (1990-2001)
- OSH-ROM (2001)

Las principales palabras clave utilizadas (key words) en la búsqueda de documentación han sido: Antioxidantes, Radicales Libres, Crenoterapia, Envejecimiento, Aguas minero-medicinales bicarbonatadas sulfatadas, así como otras relacionadas y combinadas descritas en los siguientes cuadros:

<b>Nº</b>	<b>English key words</b>	<b>Palabras clave en español</b>
1	Balneary	Balneario
2	Balneotherapy	Balneoterapia
3	Balneology	Balneología
4	Bath	Baño
5	Crenotherapy	Crenoterapia
6	Health resort treatment	Tratamiento de recurso de salud
7	Hydrology	Hidrología
8	Hydrothermal therapy	Terapia hidrotermal
9	Hydromineral treatment	Tratamiento hidromineral
10	Spa	Balneario
11	Spa resort	Recurso balneario
12	Spa Therapeutical indications	Indicaciones terapéuticas balnearias
13	Spa therapy	Terapia balnearia
14	Spring mineral waters	Fuentes de agua mineral
15	Mineral waters	Aguas minerales
16	Mineral water baths	Baños de agua mineral
17	Minero medicinal waters	Aguas minero medicinales
18	Minero medicinal waters resort	Recursos de aguas minero medicinales
19	Thermalism	Termalismo
20	Thermal Center	Centro termal
21	Drinking cure	Cura de bebida (Hidropínica)
22	Hydrotherapy	Hidroterapia
23	Hydropinic therapy	Terapia hidropínica
24	Moud therapy	Terapia con barros
25	Pelotherapy	Peloterapia
26	Talasotherapy	Talasoterapia

27	Antioxidant	Antioxidante
28	Bicarbonated mineral water	Agua mineral bicarbonatada
29	Biological effects	Efectos biológicos
30	Free radicals	Radicales libres
31	Hydrogen Sulfide baths	Baños con sulfuro de hidrógeno
32	Lipid-peroxidation	Lipoperoxidación (Peroxidación lipídica)
33	Lipid-peroxide	Lipoperóxido
34	Malondialdehyde	Malondialdehído
35	Oxidative stress	Estrés oxidativo
36	Peroxidation	Peroxidación
37	Scavenger	Barredor
38	Sulfer	Sulfuro
39	Sulfurous	Sulfuro
40	Sulfur (Sulphur)	Sulfuro
41	Sulfured (Sulphured)	Sulfurado
42	Sulfured (Sulphured) mineral waters	Aguas minerales sulfuradas
43	Sulfated (Sulphated)	Sulfatada
44	Hydrogen Sulfide baths	Baños de agua sulfurada
45	Thermal sulfurous water	Aguas sulfuradas termales
46	Thiobarbituric acid reactive substances [TBARS]	Sustancias reactivas al Acido tiobarbitúrico
47	Insolation	Insolación
48	Solar Radiations	Radiaciones solares
49	UV radiations	Radiaciones ultravioletas
50	Osteoarthritis	Osteoartritis
51	Reumathoid arthritis	Artritis reumatoide
52	Biorhythms	Biorritmos
53	Chronobiology	Cronobiología

Tabla 5.6.I

Otras combinaciones de palabras clave utilizadas, han sido:

1	Antioxidants-insolation
2	Bicarbonated mineral water
3	Bicarbonated water
4	Free radicals and mechanism
5	Free radicals and mineral water
6	Free radicals and scavengers
7	Insolation and free radicals
8	Insolation and MDA
9	Insolation and [TBARS]
10	MDA and free radicals
11	[TBARS] and free radicals
12	MDA and mineral water
13	[TBARS] and mineral water
14	Medicinal water
15	Solar radiation and free radical
16	Sulfated (Sulphated) mineral water
17	Sulfated (Sulphated) water
18	Sulfured (Sulphured) Thiobarbituric acid reactive

<b>19</b>	Sulfured (Sulphured) water
<b>20</b>	Sulfur (Sulphur) and free radicals
<b>21</b>	Sulfured (Sulphured) mineral water
<b>22</b>	Sulfide baths
<b>23</b>	Thiobarbituric acid reactive substances [TBARS]
<b>24</b>	UV insulations and free radicals
<b>25</b>	UV radiations and free radicals
<b>26</b>	UV solar radiations and free radicals

Tabla 5.6.I (Cont.)

**6.- RESULTADOS**

## 6.- RESULTADOS

### 6.1.a- EFECTO CRENOTERÁPICO EN LA ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS (HOMBRES + MUJERES) (n=120) (Balneario de Jaraba-Sicilia (Zaragoza))

Independientemente de los resultados de medición obtenidos en el laboratorio, la respuesta de los voluntarios al tratamiento ha obtenido una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar.

La excreción urinaria de TBARS en el grupo "Total", de hombres más mujeres, antes de recibir tratamiento a su llegada al Balneario (Estado Oxidativo Basal), fue de  $0.368 \pm 0.095$  nM/ml y después de 14 días de tratamiento (Estado Oxidativo Postratamiento), de  $0.337 \pm 0.0083$  nM/ml, obteniendo una diferencia estadísticamente significativa (d.e.s.) en la eliminación urinaria de TBARS ( $p < 0.001$ ). Estos resultados también han sido expresados según el sexo. (Tabla 6.1.I, Figuras 6.1.1 y 6.1.2).

Efecto Terapéutico (variable ET) = Eliminación urinaria basal de TBARS (variable CONT) – Eliminación urinaria de TBARS Postratamiento (variable POST)
--

ET = CONT - POST
------------------

El Efecto Terapéutico (ET) es la diferencia entre los niveles de eliminación urinaria de TBARS al llegar al balneario (estado oxidativo basal) y al acabar el tratamiento. En los resultados obtenidos, se ha comprobado que a medida que aumenta el número de días de tratamiento, más aumenta el ET (Figura 6.1.1b).

Tanto en hombres como en mujeres los resultados fueron casi similares. Sin embargo, es de destacar que las mujeres obtuvieron un ET, ligeramente más marcado (9% de disminución) que los hombres (7,8% de disminución) (Tabla 6.1.I) (Figuras 6.1.1, 6.1.2 y 6.1.1b). El ET, fue efectivo tanto en hombres como en mujeres, analizados conjunta o separadamente, confirmándose la eficacia del tratamiento e independencia del sexo (Tabla 6.2.II).

Como se puede observar (Tabla 6.1.I), la disminución urinaria de TBARS, tanto en hombres como en mujeres comienza a apreciarse, de una manera estadísticamente significativa ( $p < 0.01$ ), en los resultados de los análisis realizados al noveno día del tratamiento (variable "Mitad") consiguiéndose desde entonces un efecto terapéutico antioxidante eficaz. Además, continuándolo hasta el decimocuarto día, el efecto antioxidante total se vio potenciado, ya que los niveles urinarios de TBARS continuaron disminuyendo entre el noveno y decimocuarto día (Figura 6.1.1b).

El análisis mediante Regresión Lineal entre el estado oxidativo basal (CONT) y el estado oxidativo postratamiento (POST) y la diferencia entre ambos (ET), muestra que existe una correlación positiva entre CONT- POST y CONT- ET. El coeficiente de correlación (r) varía entre 0.995 y 0.986 para POST (Figura 6.1.3) y 0.795 y 0.755 para ET (Figura 6.1.4)

### EFFECTO CRENOTERÁPICO EN LA ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS

CONTROL/POSTRATAMIENTO	HOMBRES (n=60)	MUJERES (n=60)	TOTAL (H+M) (n=120)
<b>Control</b>			
Media ± EEM	0.369 ± 0.0136	0.367 ± 0.0134	0.368 ± 0.0095
<b>Mitad</b>			
Media ± EEM	0.353 ± 0.0126	0.351 ± 0.0124	0.352 ± 0.0088
<b>Postratamiento</b>			
Media ± EEM	0.340 ± 0.0123	0.334 ± 0.0114	0.337 ± 0.0083
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>			
Media ± EEM	0.029 ± 0.0018	0.033 ± 0.0029	0.031 ± 0.0017
<b>% disminución</b>	7.8 %	9 %	8.4 %
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>			
CONT-POST	p<0.001	p<0.001	p<0.001
CONT-MITAD	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MITAD-POST	p<0.001	p<0.001	p<0.001

Tabla 6.1.I

### SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA DE LA ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS ENTRE HOMBRES Y MUJERES ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA

CONTROL/POSTRATAMIENTO "t" de Student	Significación Estadística CONT-CONT	Significación Estadística MITAD-MITAD	Significación Estadística POST-POST	Significación Estadística ET-ET
<b>HOMBRES y MUJERES</b> (n <sub>1</sub> =60) + (n <sub>2</sub> =60) = 120	n.s. p=0.9165	n.s. p=0.9183	n.s. p=0.7593	n.s. p=0.8

Tabla 6.1.II

Estudiadas, mediante regresión paso a paso, las diferentes variables que pudieran influir sobre el estado oxidativo basal, se observó que la única que tenía un peso importante fue la "época del año". Por el contrario, en el resultado final postratamiento, además de la citada variable, aunque en menor medida, también influyeron el estado oxidativo basal, la tensión arterial y la crenoterapia con aguas bicarbonatadas sulfatadas administradas hidropínicamente.



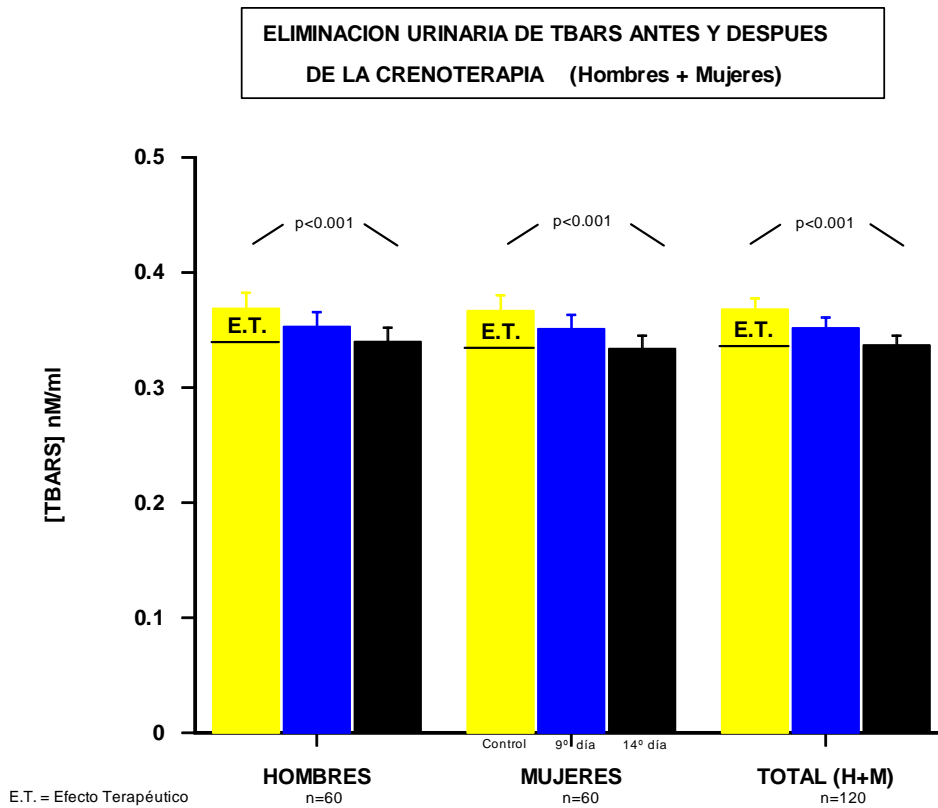


Figura 6.1.1

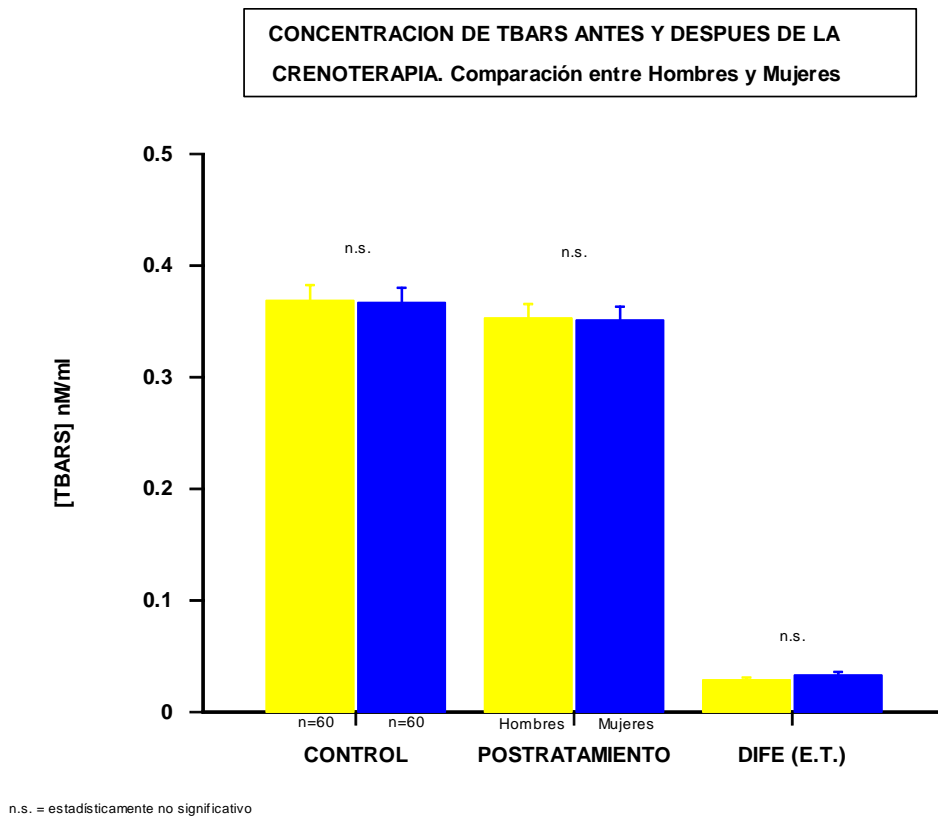


Figura 6.1.2

# Efecto Terapéutico (ET) obtenido en el transcurso de 14 días de Crenoterapia

[TBARS] nM/ml

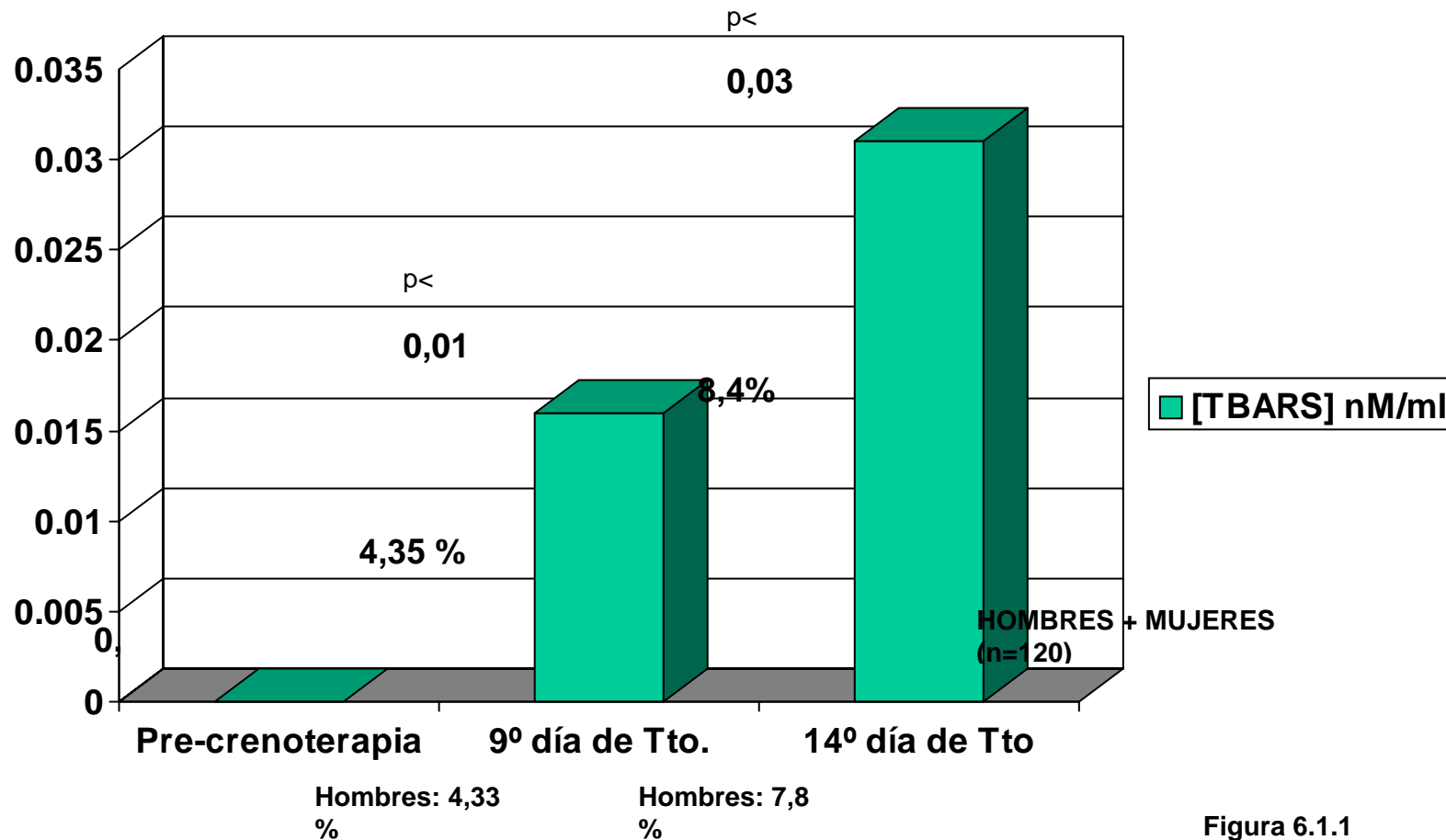
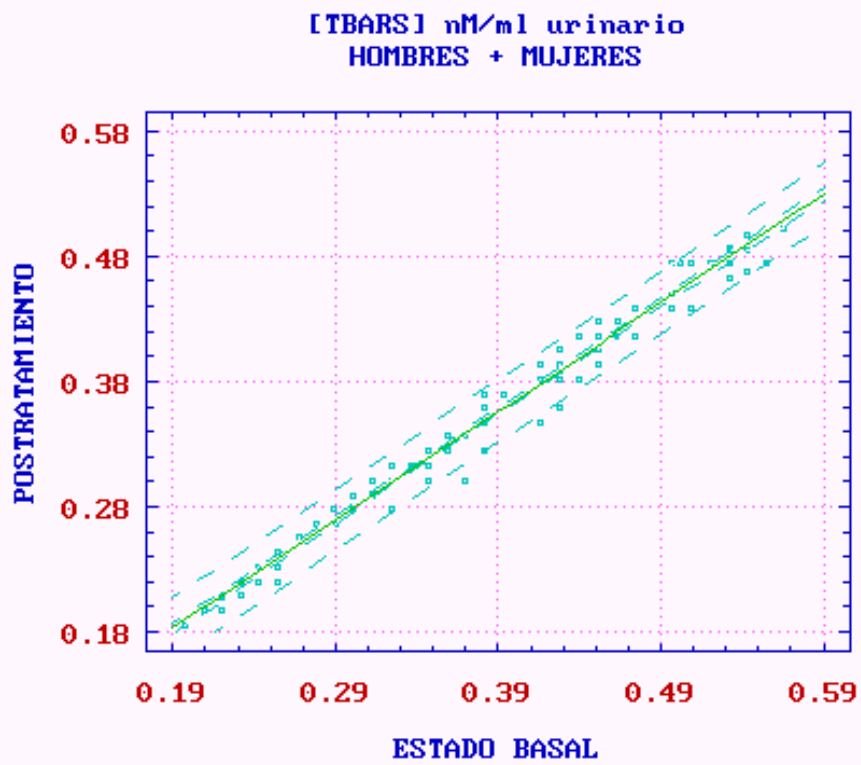
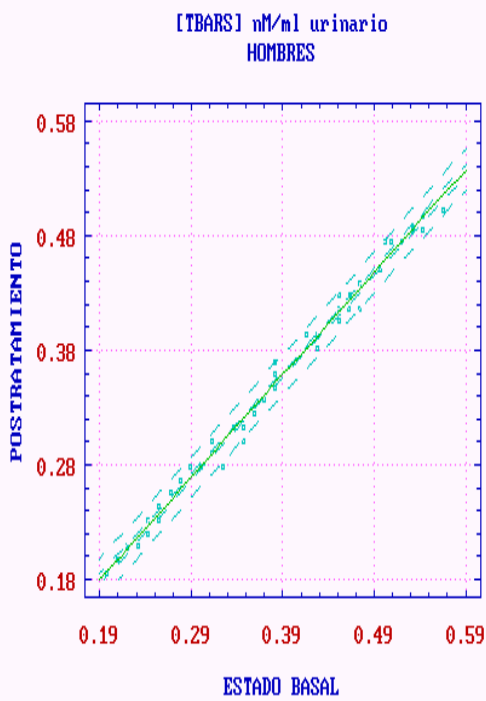


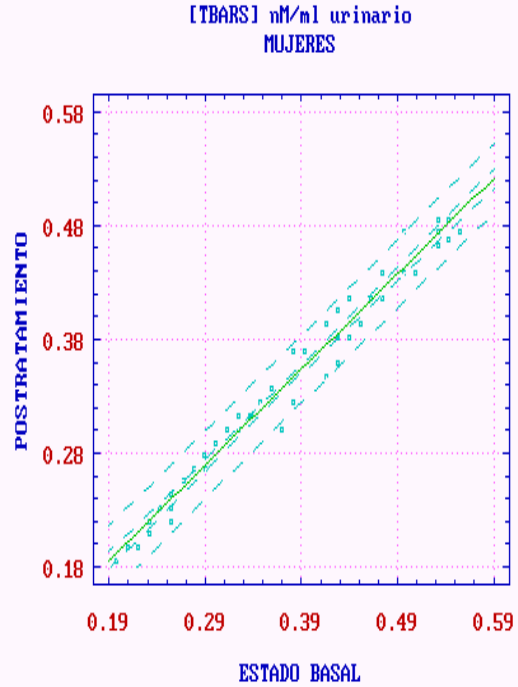
Figura 6.1.1



$r=0.99$   $EE=0.01$   $p<0.001$   $y=0.921x+0.013$

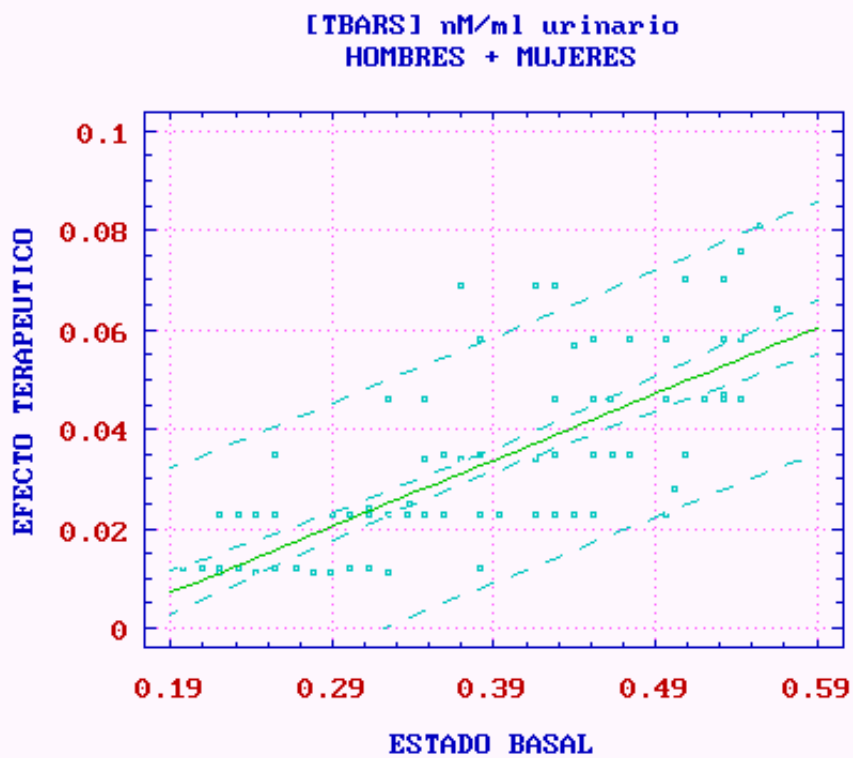


$r=0.995$   $EE=0.01$   $p<0.001$   $y=0.922x+0.013$

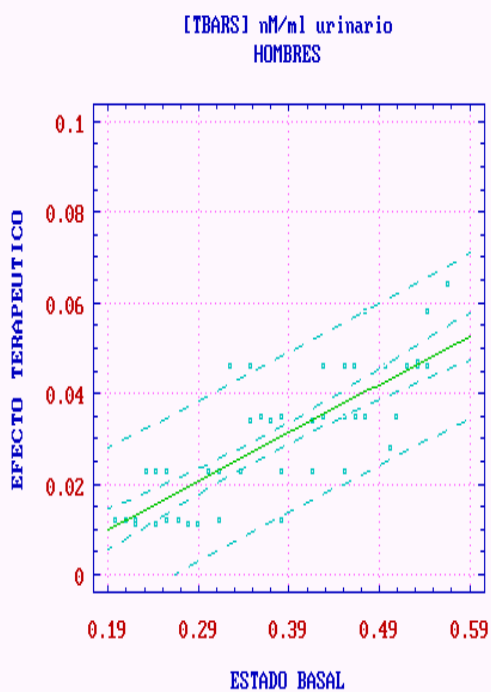


$r=0.99$   $EE=0.11$   $p<0.001$   $y=0.919x+0.014$

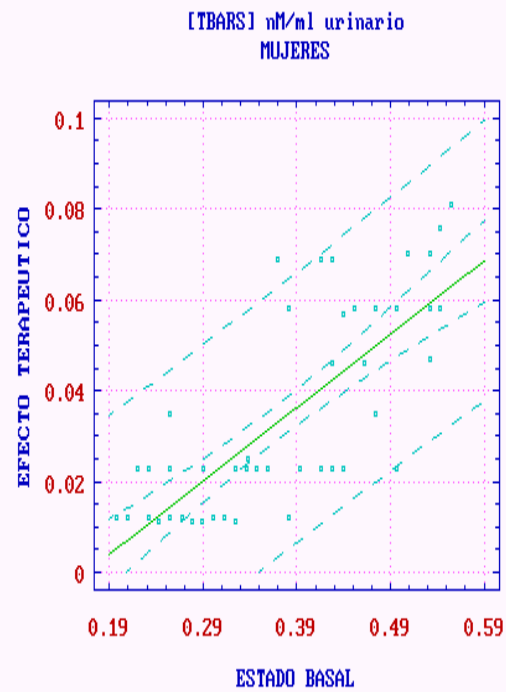
**Figura 6.1.3**



$r=0.75$   $EE=0.13$   $p<0.001$   $y=0.133x-0.018$



$r=0.77$   $EE=0.01$   $p<0.001$   $y=0.105x-0.009$



$r=0.75$   $EE=0.01$   $p<0.001$   $y=0.161x-0.026$

**Figura 6.1.4**

### 6.1.b.- PATOLOGÍAS PREDOMINANTES (HOMBRES + MUJERES) (n=120)

El análisis de las patologías predominantes entre la población estudiada, según se manifieste de forma independiente o asociadas entre sí y su incidencia se encuentra reflejado en la Tabla 6.1.III. Se puede comprobar como la patología reumatológica es la predominante, seguida de cerca por la cardiovascular.

#### PATOLOGÍAS PREDOMINANTES DE LA MUESTRA POBLACIONAL (Hombres + Mujeres)

<b>PATOLOGÍAS PREDOMINANTES SOLAS O ASOCIADAS</b>	<b>Nº de casos HOMBRES (n=60)</b>	<b>Nº de casos MUJERES (n=60)</b>	<b>Nº de casos TOTAL (H+M) (n=120)</b>	<b>% de pacientes que presentan la patología</b>
Respiratoria	16	10	<b>26</b>	21,6
Reumatológica	52	57	<b>109</b>	90,8
Cardiovascular	33	33	<b>66</b>	55,0
Diabetes	9	1	<b>10</b>	8,3
Hiperlipidemia	11	18	<b>29</b>	24,1
Otras Patologías	40	35	<b>75</b>	62,5
Respiratorio + Reumatológico	13	9	<b>22</b>	18,3
Respiratorio + Reumatológico + Cardiovascular	3	1	<b>4</b>	3,3

*Tabla 6.1.III*

La patología reumatológica, independiente o asociada a otra patología tiene una prevalencia de 0.9, apareciendo en el del 90,8% de la población estudiada. En la Tabla 6.1.IV, se puede comprobar los niveles de eliminación urinaria de TBARS obtenidos en la población que presentaba esta patología y que, excepto un mínimo porcentaje del 9,2% coincide con la muestra poblacional total.

Las figuras 6.1.5, 6.1.6 y 6.1.7 muestran las patologías predominantes en el Grupo Total y separadas por sexos.

## NIVELES DE ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS EN PACIENTES CON PATOLOGÍA REUMATOLÓGICA INDEPENDIENTE O ASOCIADA A OTRA PATOLOGÍA

Patología Reumatológica Hombres (n=52) Mujeres (n=57)	HOMBRES n=52	MUJERES n=57	TOTAL (H+M) (n=109)
<b>Control</b>			
Media ± EEM	0.368 ± 0.0149	0.366 ± 0.0135	0.367 ± 0.0100
<b>Mitad</b>			
Media ± EEM	0.352 ± 0.0138	0.353 0 0.0124	0.351 ± 0.0092
<b>Postratamiento</b>			
Media ± EEM	0.338 ± 0.0133	0.333 ± 0.0114	0.336 ± 0.0087
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM	0.030 ± 0.0021	0.032 ± 0.0029	0.031 ± 0.0018
<b>% disminución (ET)</b>	8.1	8.7	8.4
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>			
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>

Tabla 6.1.IV

### Conclusiones:

1. El Efecto Terapéutico obtenido (ET) confirma la eficacia del tratamiento y es independiente del sexo.
2. Nueve días de tratamiento son suficientes para obtener un efecto terapéutico antioxidante eficaz y significativo, potenciándose si se aumenta hasta 14 días.
3. Existe una relación lineal positiva entre la eliminación urinaria de TBARS basal (CONT) y la del postratamiento (POST), así como con el ET. Por lo que CONT condiciona ET y POST.
4. La patología predominante en la población tratada fue la reumatológica, seguida de la cardiovascular

**PATOLOGIAS PREDOMINANTES**  
Población Total (n=120)

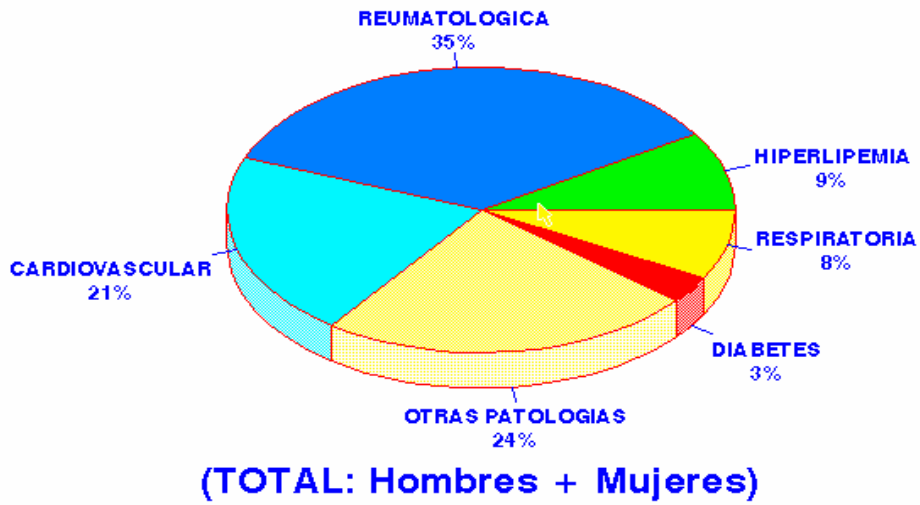


Figura 6.1.5

**PATOLOGIAS PREDOMINANTES**  
Población Masculina (n=60)

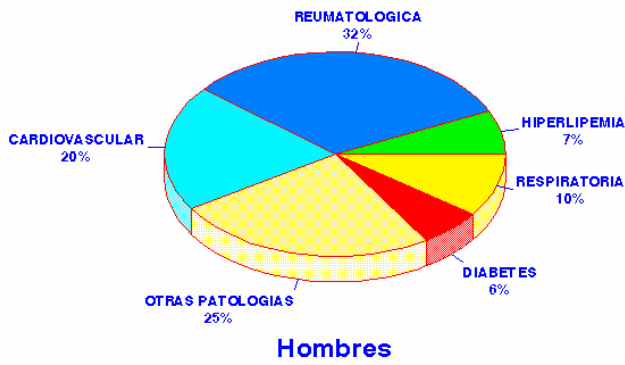


Figura 6.1.6

**PATOLOGIAS PREDOMINANTES**  
Población Femenina (n=60)

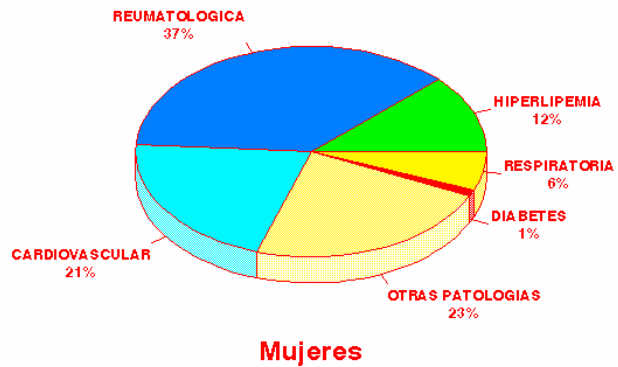


Figura 6.1.7

## 6.2.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS ENTRE POBLACIÓN DE ORIGEN RURAL Y URBANO (HOMBRES + MUJERES )(n=120) (Balneario de Jaraba-Sicilia (Zaragoza))

Actualmente ya no hay las diferencias tan grandes que antes existían entre la población de origen rural y urbano. Nuevamente en este estudio, se ha comprobado que el lugar de origen de la población no es una variable que influya sobre el resultado final obtenido. Gracias a los diferentes medios de comunicación la cultura ha llegado a todos los hogares y las buenas vías de comunicación hacen posible un acercamiento entre el mundo rural y urbano. Este acercamiento se ve reflejado en las costumbres, la cultura, estilos de vida y también en los resultados obtenidos de los estudios que analizan estos factores y variables, como el actual estudio crenoterápico.

Los efectos antioxidantes obtenidos, tanto en voluntarios de origen rural como de origen urbano han sido similares, siendo ligeramente mejor los obtenidos en voluntarios de origen rural (8.6%) frente a los de origen urbano (8.2%).

Los niveles urinarios de TBARS obtenidos a la llegada al balneario de los voluntarios fueron muy similares (Tablas 6.2.I,II,y III)(Fig. 6.2.1) independientemente de que provinieran de un medio rural (33%) o urbano (67%) y los resultados obtenidos también fueron muy similares, lo que nos indica que: "El lugar de origen de la población no es una variable que influya sobre el resultado final obtenido. (Tablas 6.2.I,II,y III)(Fig. 6.2.1).

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO TOTAL (Hombres+Mujeres)</b> (n=120)	<b>Origen Rural</b> (n=40)	<b>Origen Urbano</b> (n=80)
<b>Control</b> Media ± EEM	0.372 ± 0.0153	0.366 ± 0.0121
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.357 ± 0.0137	0.350 ± 0.0114
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.340 ± 0.0129	0.335 ± 0.0108
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM	0.032 ± 0.0029	0.030 ± 0.0021
<b>% disminución (ET)</b>	8.6	8.2
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>		
CONT-MITAD	p<0.01	p<0.001
CONT-POST	p<0.001	p<0.001
MITAD-POST	p<0.001	p<0.001

**Tabla 6.2.I**

No se demostró significación estadística en la comparación de medias obtenidas, según el origen poblacional rural o urbano, entre los niveles de TBARS, antes,



durante o al finalizar el tratamiento, (Tabla 6.2.II) ni tampoco en los efectos terapéuticos obtenidos (Tabla 6.2.III).

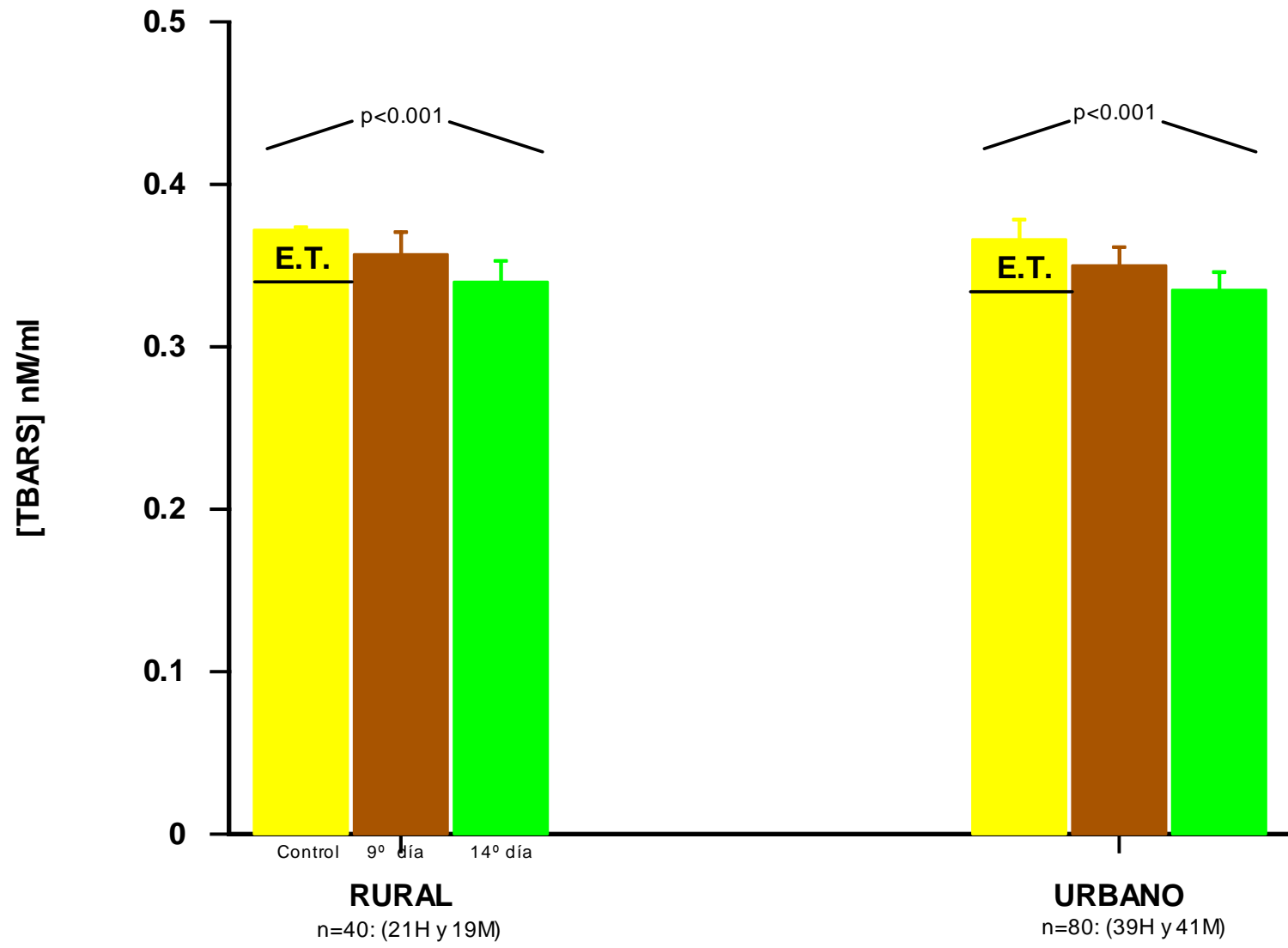
<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO Comparación de Medias "t" de Student</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>
	CONT-CONT	MITAD-MITAD	POST-POST	DIFE-DIFE (Efecto Terapéutico)
<b>Origen rural y Urbano (hombres + mujeres)</b> (n <sub>1</sub> =40) + (n <sub>2</sub> =80) = 120	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla 6.2.II

<b>EFFECTO TERAPÉUTICO (E.T) (DIFE)</b>	<b>Hombres Origen rural</b>	<b>Hombres Origen urbano</b>	<b>Mujeres Origen rural</b>	<b>Mujeres Origen urbano</b>
<b>Hombres Origen rural</b>			n.s	n.s
<b>Hombres Origen urbano</b>	n.s		n.s	n.s
<b>Mujeres Origen rural</b>	n.s	n.s		n.s
<b>Mujeres Origen urbano</b>	n.s	n.s		

Tabla 6.2.III

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA, SEGUN EL LUGAR DE ORIGEN**  
**Hombres + Mujeres**



E.T. = Efecto Terapéutico

**LUGAR DE ORIGEN**

Figura 6.2.1

### 6.3.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS Y TRAMOS DE EDADES

La media de la eliminación urinaria de TBARS en hombres y mujeres, tratados conjuntamente, fue la descrita en la Tabla 6.3.I, para los diferentes grupos de edad allí indicados y representados en la Figura 6.3.1, tanto a su llegada al Balneario como al 9º y 14º días de tratamiento,

La comparación de medias entre los niveles de oxidación obtenidos antes del tratamiento y al finalizar el mismo (CONT-POST) resultó ser e.s en todos los grupos de voluntarios clasificados por tramos de edad, siendo de aproximadamente del 8%. Es decir, que el beneficio obtenido tras la crenoterapia en el estado oxidativo (Efecto Terapéutico) es independiente de la edad, al haberse producido en todos los tramos.

#### ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS CLASIFICADAS POR EDAD (HOMBRES + MUJERES)

Hombres + Mujeres Control /Postrt. (n=120)	< 60 años (E0) n=5	61-65 años (E1) n=16	66-70 años (E2) n=34	71-75 años (E3) n=41	>76 años (E4) n=24
<b>Control</b>					
Media ± EEM	0.315 ± 0.0306	0.370 ± 0.0271	0.368 ± 0.0184	0.363 ± 0.0156	0.385 ± 0.0234
<b>Mitad</b>					
Media ± EEM	0.311 ± 0.0264	0.354 ± 0.0250	0.352 ± 0.0172	0.349 ± 0.0146	0.366 ± 0.0214
<b>Postratamiento</b>					
Media ± EEM	0.296 ± 0.0244	0.337 ± 0.0223	0.338 ± 0.0162	0.332 ± 0.0139	0.353 ± 0.0207
<b>Efecto</b>					
Media ± EEM	0.019 ± 0.0068	0.033 ± 0.0054	0.030 ± 0.0030	0.031 ± 0.0029	0.033 ± 0.0040
% disminución	6.03	8.9	8.1	8.5	8.6
<b>Significación Estadística</b>					
CONT-MITAD	n.s.	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.01
CONT-POST	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MITAD-POST	p<0.05	p<0.05	p<0.001	p<0.001	p<0.01

Tabla 6.3.I

#### PORCENTAJE DE DISMINUCIÓN DE ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS ENTRE HOMBRES Y MUJERES SEGÚN LOS TRAMOS DE EDAD

% disminución Control /Postrt. (n=120)	< 60 años (E0) n=5	61-65 años (E1) n=16	66-70 años (E2) n=34	71-75 años (E3) n=41	>76 años (E4) n=24
Hombres	3.8 %	7.2 %	8 %	7.8 %	8.5 %
Mujeres	6.6 %	9.4 %	8.8 %	9.2 %	8.5 %

Tabla 6.3.II

La disminución de la eliminación urinaria de TBARS fue ligeramente mayor en el grupo de las mujeres.

Los resultados demuestran que no existe diferencia estadísticamente significativa en los Efectos Terapéuticos entre los distintos grupos de edad. La edad, entre 60 y 76 años no condiciona la eliminación urinaria de TBARS.

Tanto en hombres, como en mujeres existe una d.e.s. entre los valores urinarios de eliminación de TBARS a su llegada al Balneario y los del 14º del tratamiento (CONT-POST) ( $p < 0.001$ ), que en algunos tramos es algo inferior o no e.s. si comparamos los niveles de oxidación entre los obtenidos antes del tratamiento y el noveno día, o entre éste y el decimocuarto día. (Tablas 6.3.III y 6.3.IV)(Figs.6.3.2 y 6.3.3)

El análisis mediante regresión lineal entre los voluntarios del estudio, clasificados por grupos de edad, muestra que el Efecto Terapéutico y el estado oxidativo basal (CONT) no dependen de la edad. (Figura 6.3.4), beneficiándose todos los participantes del estudio (rango 55-85 años)

#### ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS CLASIFICADAS POR EDAD. HOMBRES

<b>Hombres Control /Postrt. (n=60)</b>	<b>&lt; 60 años (E0) n=1</b>	<b>61-65 años (E1) n=5</b>	<b>66-70 años (E2) n=21</b>	<b>71-75 años (E3) n=20</b>	<b>&gt;76 años (E4) n=13</b>
<b>Control</b>					
Media ± EEM	0.313 ± 0.0	0.345 ± 0.0558	0.372 ± 0.0232	0.346 ± 0.0227	0.413 ± 0.0291
<b>Mitad</b>					
Media ± EEM	0.313 ± 0.0	0.331 ± 0.0509	0.355 ± 0.0218	0.334 ± 0.0214	0.391 ± 0.0265
<b>Postratamiento</b>					
Media ± EEM	0.301 ± 0.0	0.320 ± 0.0494	0.342 ± 0.0208	0.319 ± 0.0209	0.379 ± 0.0259
<b>Efecto</b>					
Media ± EEM	0.012 ± 0.0	0.025 ± 0.0069	0.030 ± 0.0033	0.027 ± 0.0025	0.035 ± 0.0046
% disminución	3.8	7.2	8	7.8	8.5
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>					
CONT-MITAD	n=1	n.s.	p<0.01	n.s	p<0.05
CONT-POST	n=1	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.01
MITAD-POST	n=1	n.s.	p<0.01	p<0.001	p<0.05

Tabla 6.III

**CONCENTRACION DE TBARS ANTES Y DESPUES DE CRENOTERAPIA  
Y GRUPOS DE EDADES (Hombres + Mujeres)**

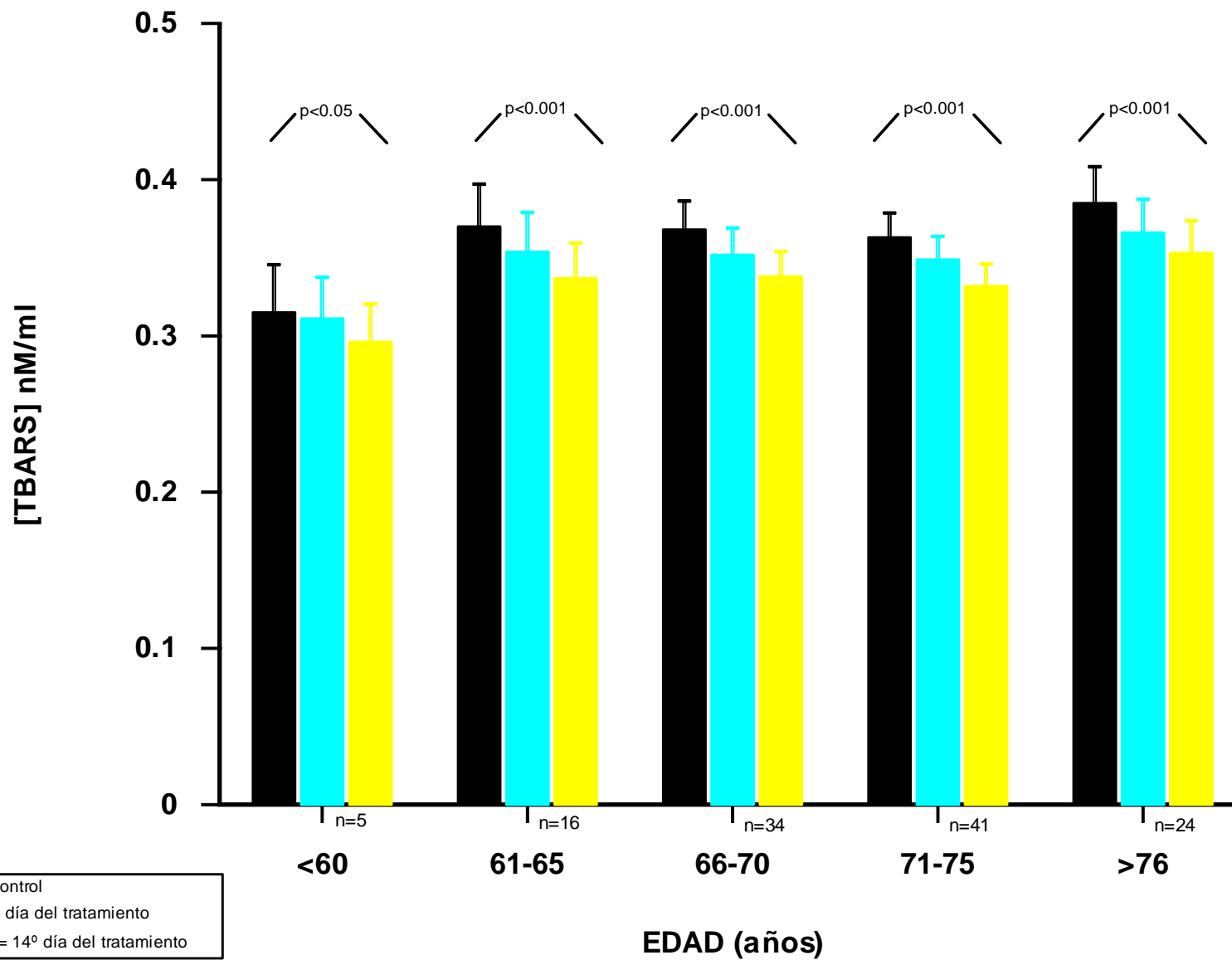


Figura 6.3.1

**CONCENTRACION DE TBARS ANTES Y DESPUES DE CRENOTERAPIA  
Y GRUPOS DE EDADES (Hombres, n=60)**

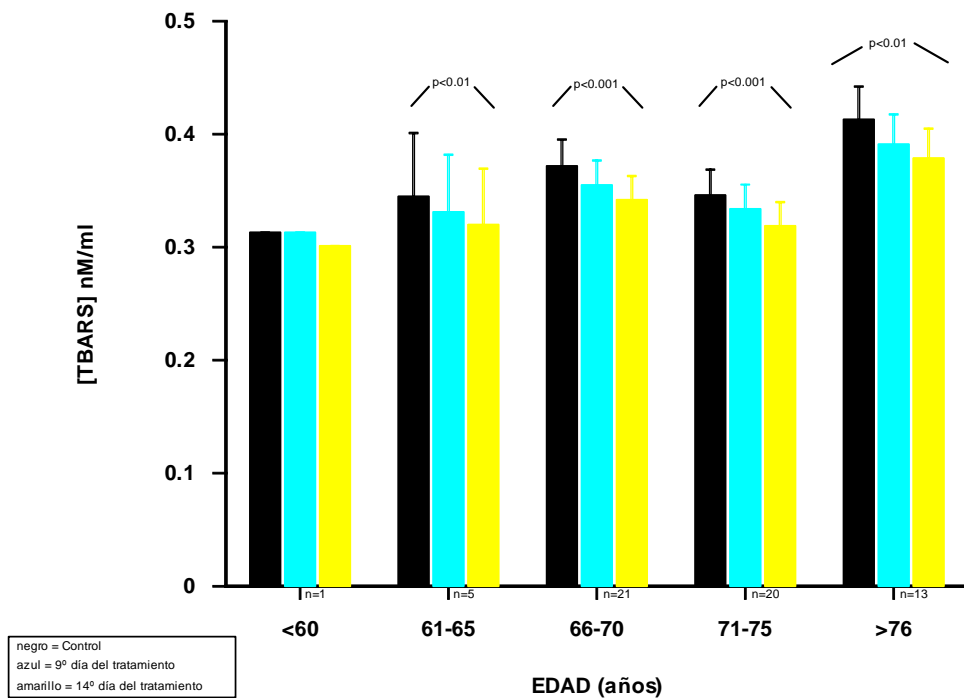


Figura 6.3.2

**CONCENTRACION DE TBARS ANTES Y DESPUES DE CRENOTERAPIA  
Y GRUPOS DE EDADES (Mujeres, n=60)**

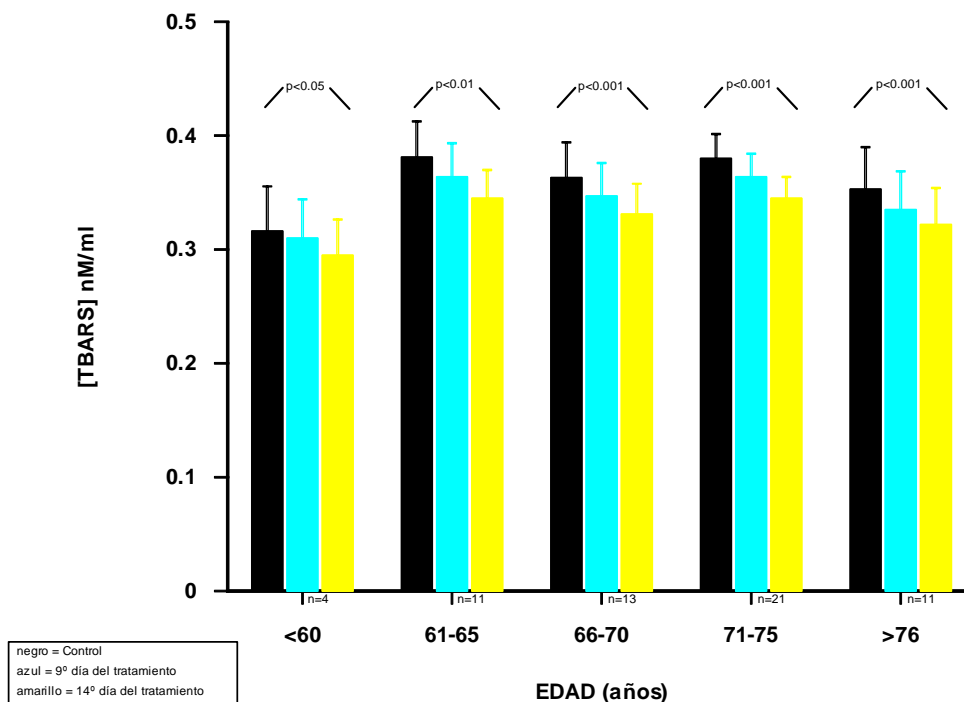


Figura 6.3.3

Aparentemente, también es de destacar, que los hombres, en el grupo de edad mayor a 76 años, tiene una tendencia a eliminar mayor cantidad de TBARS urinarios que las mujeres, aunque no exista d.e.s. entre ambos grupos.

No existe d.e.s. entre los niveles basales de eliminación urinaria de TBARS (CONT), entre los distintos grupos de edad, ni tampoco entre los Efectos Terapéuticos, lo que confirma que la edad no influye sobre el resultado obtenido.

#### ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS CLASIFICADAS POR EDAD. MUJERES

Mujeres Control /Postrt. (n=60)	< 60 años (E0) n=4	61-65 años (E1) n=11	66-70 años (E2) n=13	71-75 años (E3) n=21	>76 años (E4) n=11
<b>Control</b>					
Media ± EEM	0.316 ± 0.0394	0.381 ± 0.0315	0.363 ± 0.0312	0.380 ± 0.0214	0.353± 0.0368
<b>Mitad</b>					
Media ± EEM	0.310 ± 0.0340	0.364 ± 0.0293	0.347 ± 0.0290	0.364 ± 0.0200	0.335 ± 0.0336
<b>Postratamiento</b>					
Media ± EEM	0.295 ± 0.0315	0.345 ± 0.0249	0.331 ± 0.0267	0.345 ± 0.0186	0.322 ± 0.0322
<b>Efecto</b>					
Media ± EEM	0.021 ± 0.0085	0.036 ± 0.0072	0.032 ± 0.0060	0.035 ± 0.0050	0.030 ± 0.0070
% disminución	6.6	9.4	8.8	9.2	8.5
<b>Significación Estadística</b>					
CONT-MITAD	n.s.	n.s.	p<0.05	p<0.01	n.s.
CONT-POST	p<0.05	p<0.01	p<0.001	p<0.001	p<0.001
MITAD-POST	n.s.	n.s.	p<0.05	p<0.01	p<0.05

Tabla 6.IV

Los resultados muestran que al hacerse subgrupos de edades, la población disminuye de tal forma, que diferencias aparentes no se confirman después del análisis estadístico.

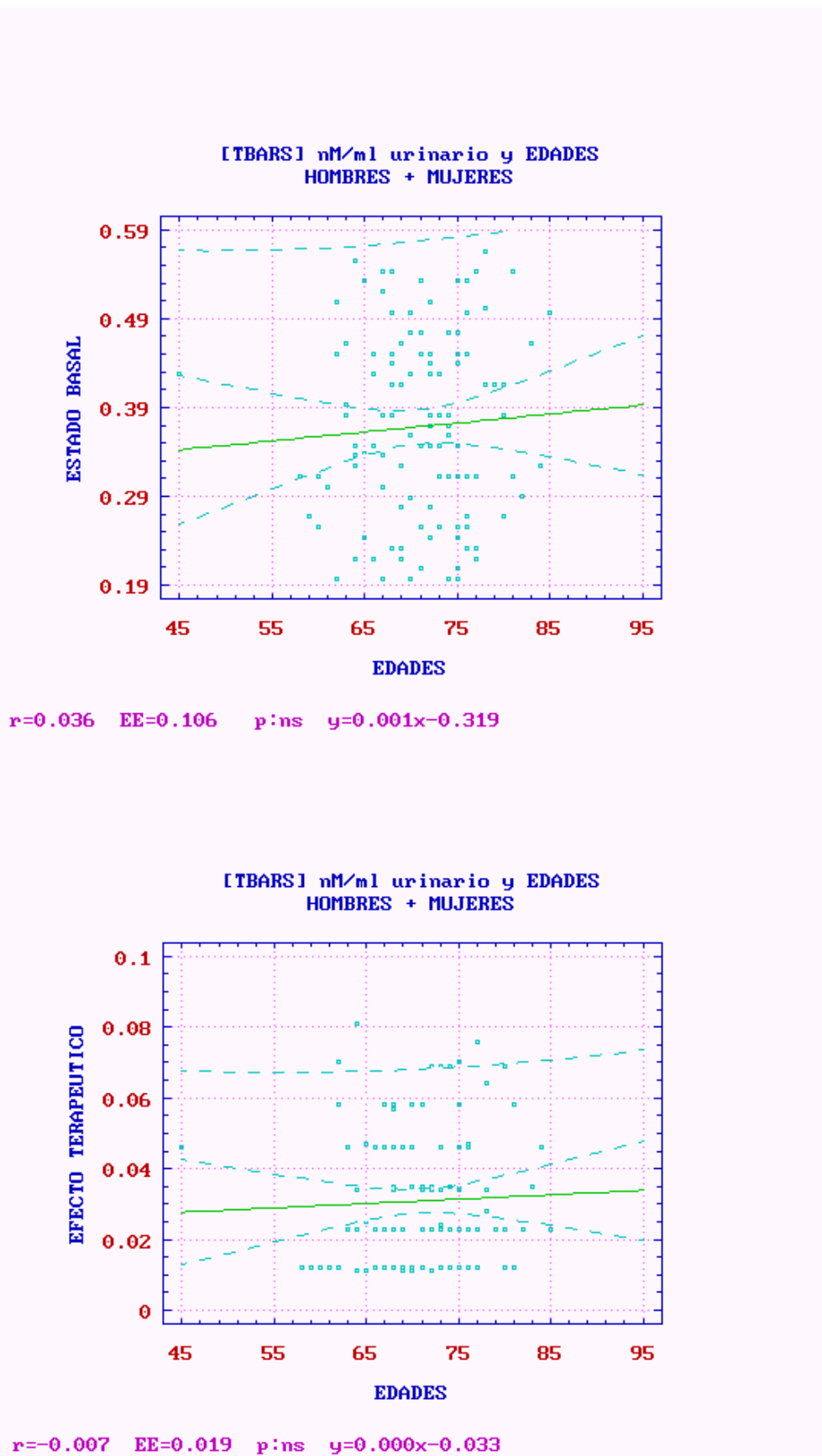


Figura 6.3.4



#### 6.4.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS, CRENOTERAPIA Y ELEMENTOS CLIMATOLÓGICOS

Los niveles de oxidación de la población estudiada son diferentes, presentando distintos niveles según la época del año de que se trate, con niveles más altos cuanto mejor sea la climatología, referida a mayor número de horas de sol recibidas, proximidad a períodos estivales, etc. (Tabla 6.4.I)(Figura 6.4.1)

En la Tabla 6.4.I, se puede apreciar, según las diferentes épocas del año, la exposición solar máxima y temperaturas medias a las que han podido estar expuestos los voluntarios del estudio. Es de destacar el progresivo aumento de los niveles urinarios de TBARS, a medida que los turnos de tratamiento se acercaban a períodos estivales.

<b>HOMBRES + MUJERES</b> Control /Post. (n=120)	<b>Grupo Sol 0</b> n=40	<b>Grupo Sol1</b> n=40	<b>Grupo Sol2</b> n=40
<b>Mes</b>	<b>NOVIEMBRE</b> (28/X-10/XI)	<b>MARZO</b> (14-27/III)	<b>MAYO</b> (8-21/V)
<b>Máximo de horas de sol recibidas</b>	80.9	82.1	112.1
<b>Temperatura media</b>	9°C	14°C	23°C
<b>Control</b>			
Media ± EEM	0.282 ± 0.0124	0.369 ± 0.0126	0.453 ± 0.0120
<b>Mitad</b>			
Media ± EEM	0.270 ± 0.0121	0.358 ± 0.0113	0.428 ± 0.0109
<b>Postratamiento</b>			
Media ± EEM	0.262 ± 0.0117	0.346 ± 0.0113	0.403 ± 0.0109
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>			
Media ± EEM	0.019 ± 0.0012	0.023 ± 0.0020	0.050 ± 0.0025
<b>% disminución (ET)</b>			
Media ± EEM	6.9 ± 0.3478	6.1 ± 0.4196	11.1 ± 0.5057
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni)			
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>	<b>p&lt;0.001</b>
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.01</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
<b>Edad (Media ± EEM)</b>	71.3 ± 0.8	70.3 ± 0.9	71.1 ± 1.1

Tabla 6.4.I

La población de los tres grupos estudiados, tanto en hombres como en mujeres, presentaron d.e.s entre los niveles de oxidación obtenidos antes y después de la crenoterapia, por lo que se deduce que, el ET obtenido en los 3 grupos, es independiente del sexo, la época del año y número de horas de sol recibidas. (Tablas 6.4I, 6.4II, 6.4III y 6.IV)(Figuras 6.4.3 y 6.4.4). Sin embargo, no existe d.e.s entre los ET grupo 0 (81 horas) y 1 (82 horas), (épocas del año diferentes y número de horas de sol recibidas parecidas), siendo el ET obtenido similar (6,9% y 6,1%).(Tabla 6.4.V)(Figura 6.4.2)

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA Y GRUPOS DE POBLACION SEGUN LA EPOCA DEL AÑO (Hombres + Mujeres)**

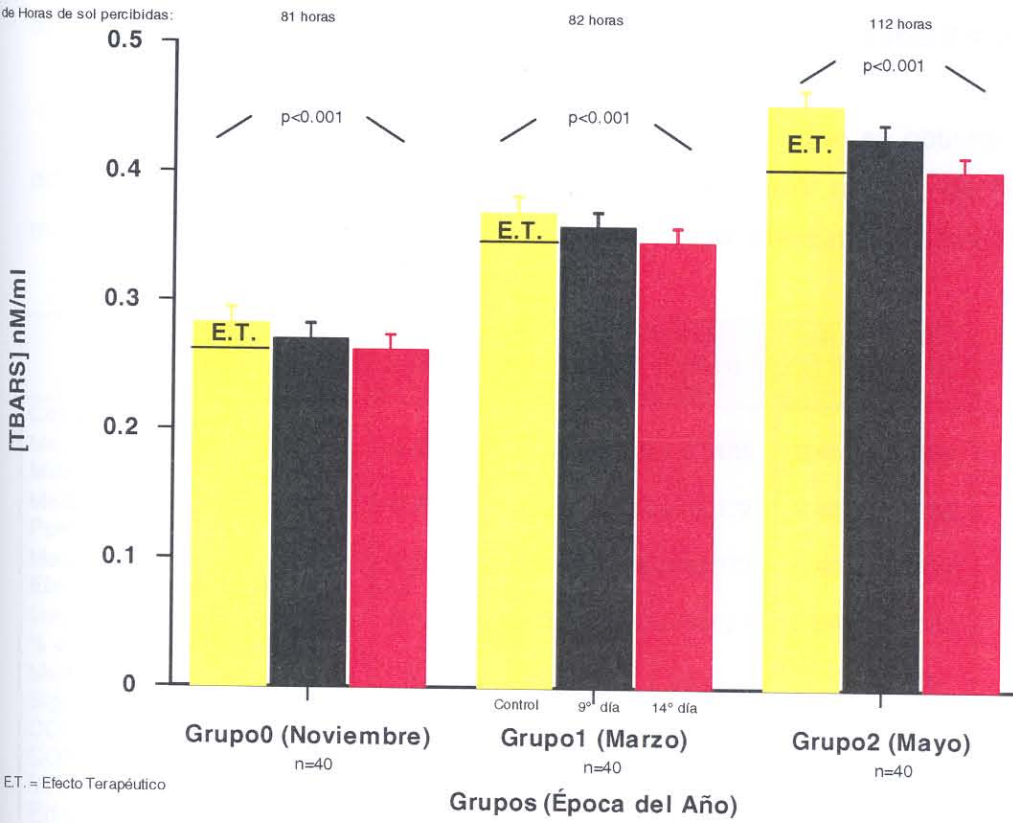


Figura 6.4.1

**EFFECTOS TERAPEUTICOS OBTENIDOS Y EPOCAS DEL AÑO/ HORAS DE SOL PERCIBIDAS (Hombres + Mujeres)**

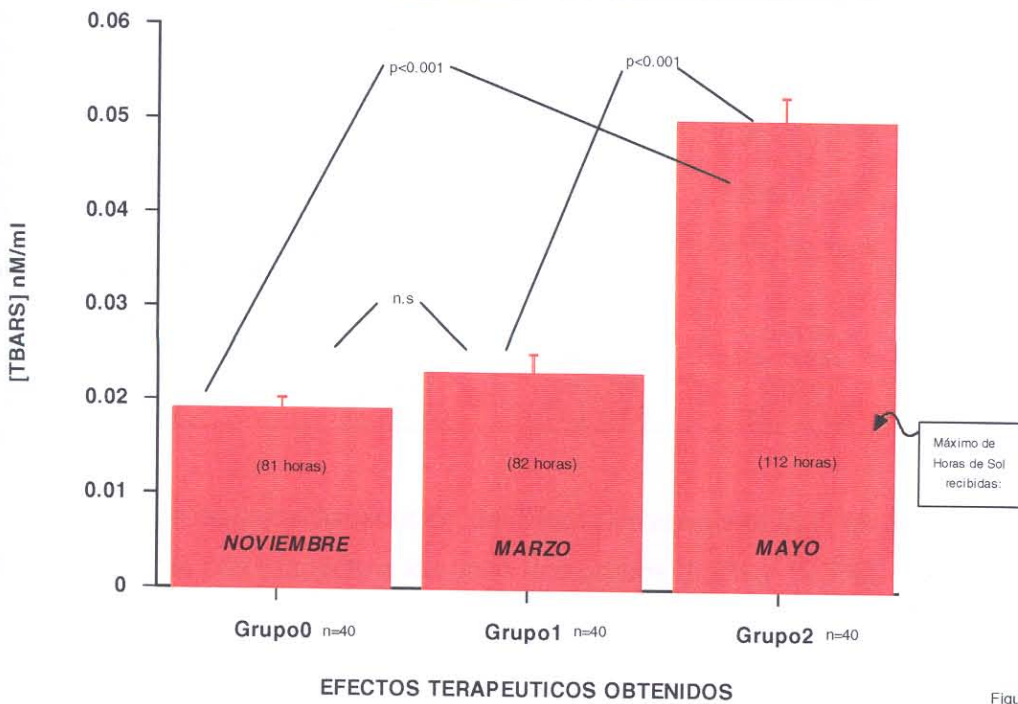


Figura 6.4.2

Ahora bien, comparando los ET de los grupos 0 y 1 con el del grupo 2, sí que se observa una d.e.s. que induce a pensar, que a mayor número de horas de sol y/o proximidad a épocas estivales y/o mayor temperatura, se consigue un mayor efecto terapéutico (11,1%) frente al 6,9% y 6,1% de los grupos 0 y 1. (Tabla 6.4.V)

Los Efectos Terapéuticos más marcados son los que se obtienen en épocas estivales (mayor intensidad de radiaciones solares, mayor número de horas de sol, más alta temperatura, menor pluviosidad y nubosidad, presión atmosférica etc.)

<b>HOMBRES.</b> (n=60)	<b>Grupo Sol 0</b> (80.9 Horas) n=20	<b>Grupo Sol1</b> (82.1 Horas) n=20	<b>Grupo Sol2</b> (112.1 Horas) n=20
<b>Control</b>			
Media ± EEM	0.280 ± 0.0178	0.376 ± 0.0189	0.451 ± 0.0167
<b>Mitad</b>			
Media ± EEM	0.269 ± 0.0170	0.364 ± 0.0172	0.427 ± 0.0152
<b>Postratamiento</b>			
Media ± EEM	0.260 ± 0.0164	0.350 ± 0.0172	0.409 ± 0.0157
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>			
Media ± EEM	0.020 ± 0.0020	0.026 ± 0.0027	0.043 ± 0.0023
<b>% disminución (ET)</b>			
Media ± EEM	6.9 ± 0.4748	6.7 ± 0.6111	9.5 ± 0.4830
<b>Significación Estadística</b>			
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.01</b>	<b>n.s</b>	<b>P&lt;0.05</b>
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>
Edad (Media ± EEM)	71.1 ± 0.9	70.3 ± 1.1	73.7 ± 1.3

Tabla 6.4.II

<b>MUJERES</b> (n=60)	<b>Grupo Sol 0</b> (80.9 Horas) n=20	<b>Grupo Sol1</b> (82.1 Horas) n=20	<b>Grupo Sol2</b> (112.1 Horas) n=20
<b>Control</b>			
Media ± EEM	0.284 ± 0.0176	0.362 ± 0.0170	0.455 ± 0.0176
<b>Mitad</b>			
Media ± EEM	0.272 ± 0.0177	0.353 ± 0.0150	0.429 ± 0.0159
<b>Postratamiento</b>			
Media ± EEM	0.265 ± 0.0170	0.342 ± 0.0151	0.397 ± 0.0154
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>			
Media ± EEM	0.019 ± 0.0015	0.020 ± 0.0029	0.058 ± 0.0037
<b>% disminución (ET)</b>			
Media ± EEM	6.9 ± 0.5208	5.4 ± 0.5498	12.7 ± 0.7484
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni)			
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.01</b>	<b>n.s</b>	<b>p&lt;0.05</b>
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>
Edad (Media ± EEM)	71.4 ± 1.3	70.2 ± 1.5	68.5 ± 1.8

Tabla 6.4.III

Existe una discreta disminución del Efecto Antioxidante (ET) en el grupo 1 (5,4%) de mujeres con respecto a los otros dos grupos (6,9% y 12,7%).

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA  
Y GRUPOS DE HOMBRES, SEGUN LA EPOCA DEL AÑO**

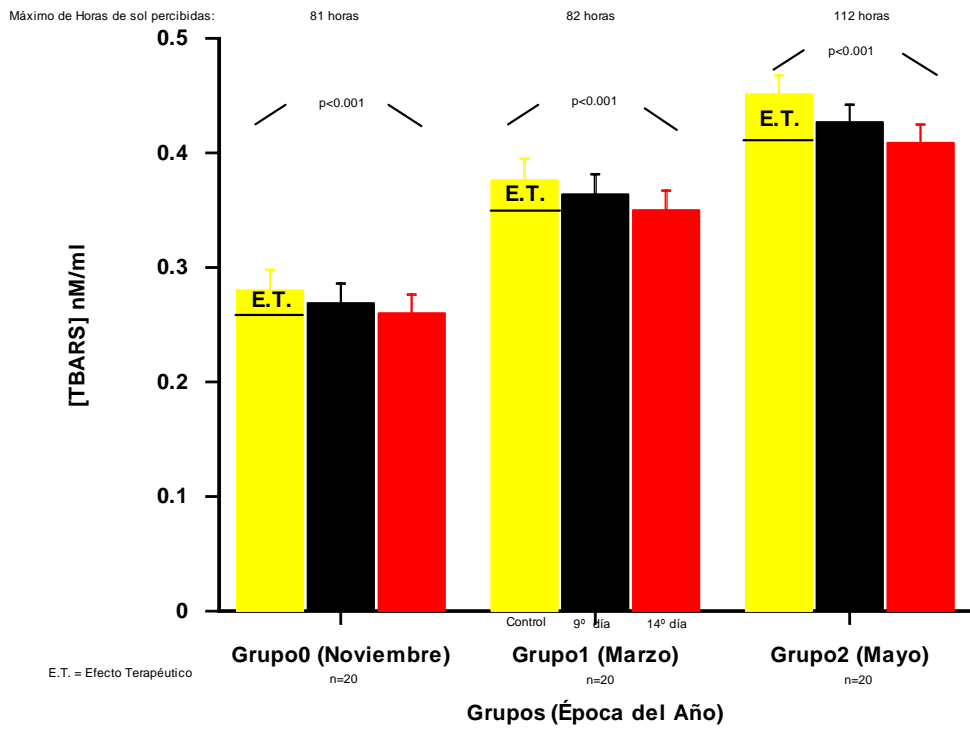


Figura 6.4.3

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA  
Y GRUPOS DE MUJERES, SEGUN LA EPOCA DEL AÑO**

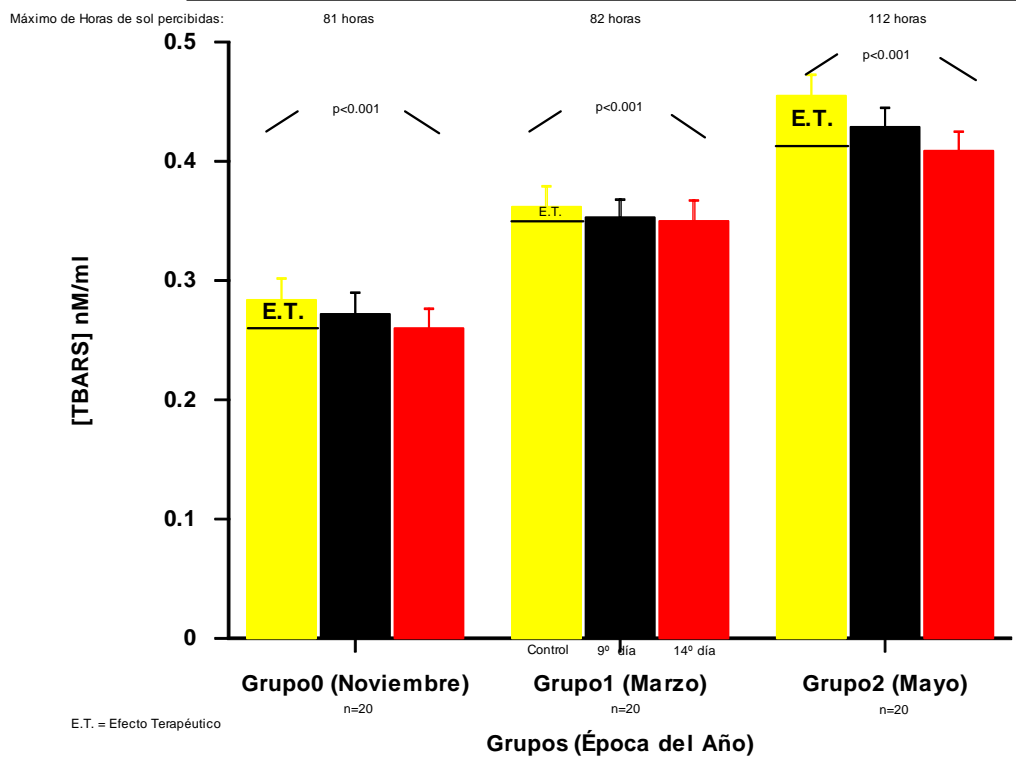


Figura 6.4.4

<b>HOMBRES + MUJERES</b> (n=120)	<b>COMPARACIÓN DE MEDIAS</b> (Bonferroni)		
<b>CONT</b>		<b>Grupo Sol1</b> n=40	<b>Grupo Sol2</b> n=40
	<b>Grupo Sol 0</b> n=40	P<0.001	P<0.001
	<b>Grupo Sol1</b>		P<0.01
<b>HOMBRES + MUJERES</b> (n=120)	<b>COMPARACIÓN DE MEDIAS</b> (Bonferroni)		
<b>MITAD</b>		<b>Grupo Sol1</b> n=40	<b>Grupo Sol2</b> n=40
	<b>Grupo Sol 0</b> n=40	P<0.001	P<0.001
	<b>Grupo Sol1</b>		P<0.01
<b>HOMBRES + MUJERES</b> (n=120)	<b>COMPARACIÓN DE MEDIAS</b> (Bonferroni)		
<b>POST</b>		<b>Grupo Sol1</b> n=40	<b>Grupo Sol2</b> n=40
	<b>Grupo Sol 0</b> n=40	P<0.001	P<0.001
	<b>Grupo Sol1</b>		P<0.05

Tabla 6.4.IV

<b>MUJERES</b> Control/Postratamiento y Horas de Sol n=60	<b>Grupo Sol 0</b> (80.9 Horas) n=20 y <b>Grupo Sol1</b> (82.1 Horas) n=20	<b>Grupo Sol1</b> (82.1 Horas) n=20 y <b>Grupo Sol2</b> (112.1 Horas) n=20	<b>Grupo Sol 0</b> (80.9 Horas) n=20 y <b>Grupo Sol2</b> (112.1 Horas) n=20
<b>Efecto Terapéutico</b> (E.T.) (Dife): (Cont – Post)	<b>n.s.</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>

Tabla 6.4.V

De igual manera, la tasa de eliminación urinaria de TBARS depende del grupo que se estudie, siendo Sol2>Sol1>Sol0

Los ET más marcados son los obtenidos en aquellos voluntarios que tenían un mayor nivel de oxidación a su llegada al balneario, antes de comenzar la crenoterapia. En toda la población se obtuvo d.e.s. en la disminución de su nivel de oxidación, pero especialmente se obtuvieron mejores resultados en el grupo 2, cuyos componentes, antes de tratarse, ya presentaban unos niveles de oxidación más elevados.

	<b>Grupo Sol 0</b>	<b>Grupo Sol1</b>	<b>Grupo Sol2</b>
	n=40	n=40	n=40
<b>Mes</b>	<b>NOVIEMBRE</b>	<b>MARZO</b>	<b>MAYO</b>
<b>Máximo de horas de sol recibidas</b>	80.9	82.1	112.1
<b>Temperatura media</b>	9°C	14°C	23°C
Pendiente (b) en la ecuación de la recta de regresión <b>CONT/POSTRATAMIENTO</b>	0.939	0.89	0.89
Pendiente (b) en la ecuación de la recta de regresión <b>CONT/EFFECTO TERAPEUTICO</b>	<b>0.006</b>	0.11	0.11

Tabla 6.4.VI

Las pendientes (b) de la Tabla 6.4.VII, en la ecuación de la recta de regresión ( $y = bx + a$ ), de los tres grupos son similares cuando se analiza la relación del nivel de oxidación del postratamiento con el nivel basal de oxidación. Sin embargo el grupo que se trató en el mes de noviembre, presenta una pendiente de dos órdenes menor al comparar el nivel oxidativo basal con el Efecto Terapéutico obtenido. Es decir, el ET es menor que en el resto de los grupos, tras la crenoterapia (Figuras 6.4.5 y 6.4.6).

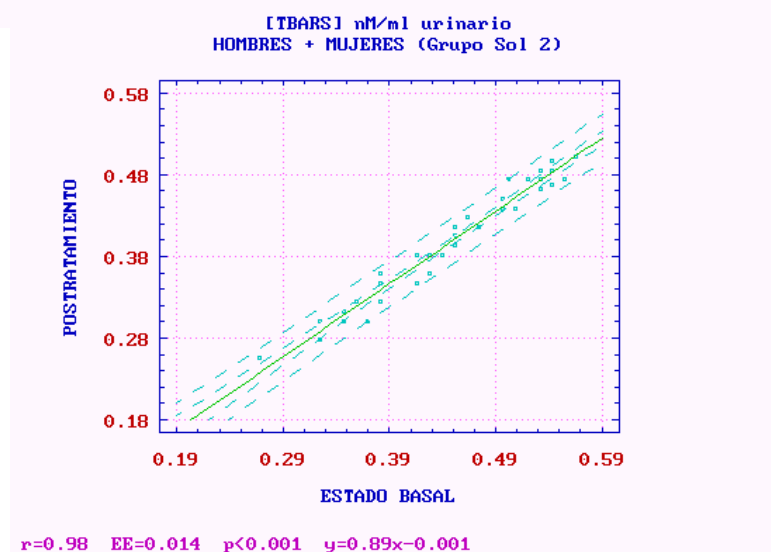
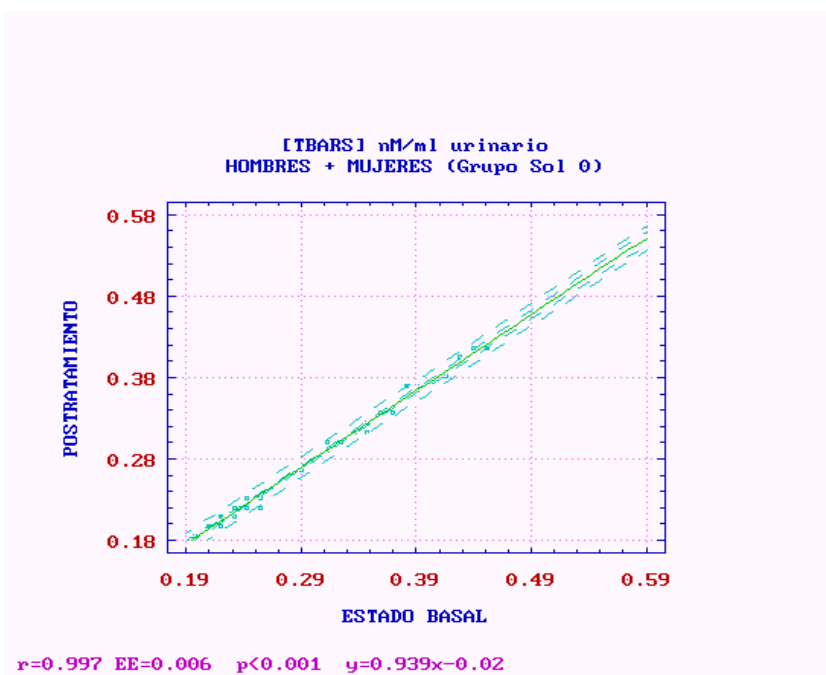
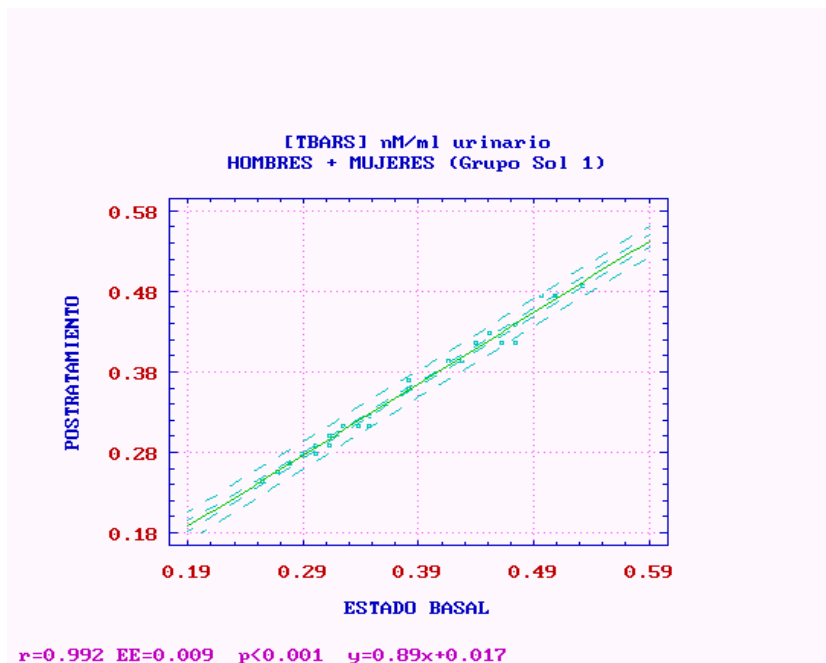


Figura 6.4.5

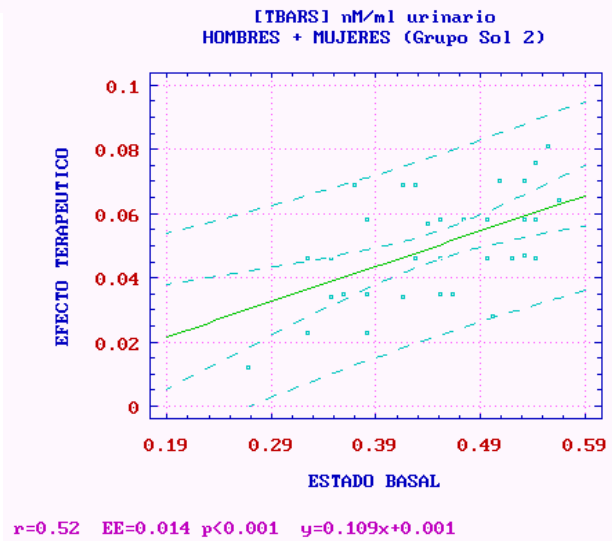
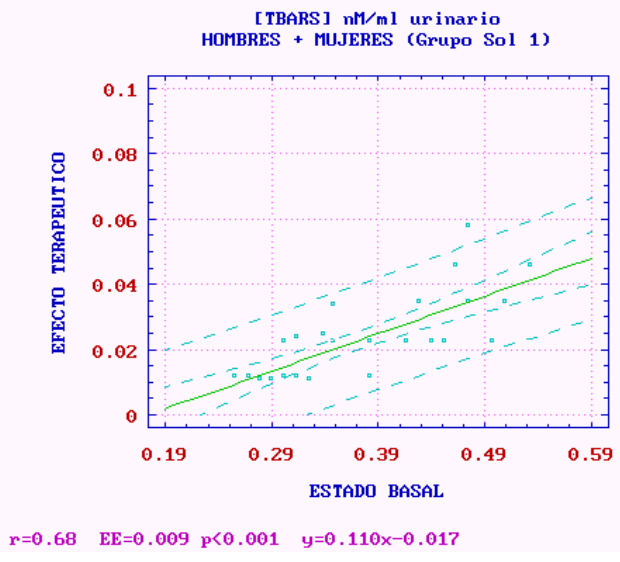
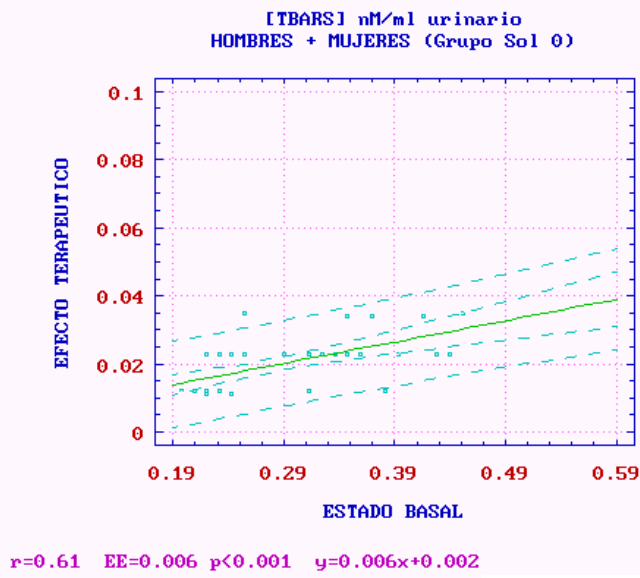


Figura 6.4.6



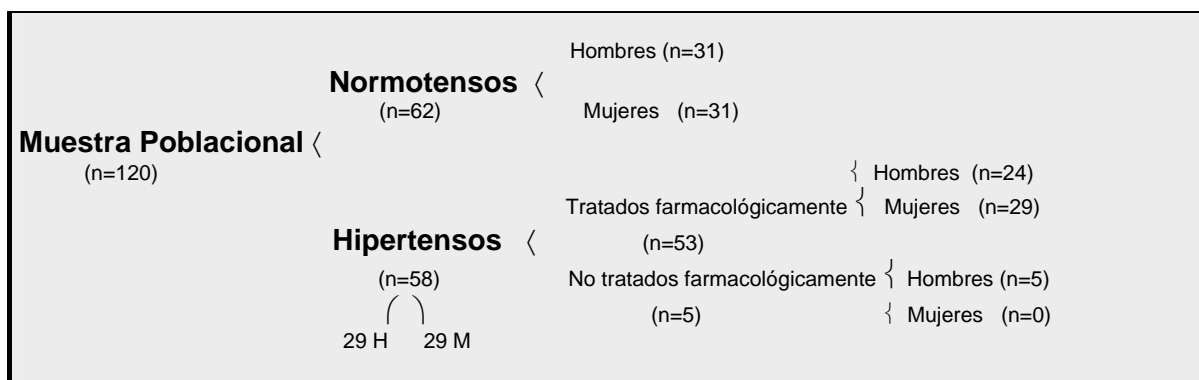
## 6.5.- CRENOTERAPIA Y TENSIÓN ARTERIAL

Tomando como referencia la Tensión Arterial, la población estudiada se clasificó en tres grupos diferentes:

- 1.- Normotensos
- 2.- Hipertensos tratados farmacológicamente
- 3.- Hipertensos no tratados farmacológicamente

Se analizó el comportamiento de la Tensión Arterial (TA) en la población, observando la posible modificación de la variable TA en relación con los niveles de concentración de TBARS, así como el control y medición de la Tensión Arterial Sistólica (TAS) y Tensión Arterial Diastólica (TAD) antes y después de la crenoterapia.

Del total de la muestra (n=120), hubo 62 normotensos y 58 hipertensos (29 hombres y 29 mujeres). De los 58 pacientes hipertensos, 53 (24 hombres y 29 mujeres) estaban tratados farmacológicamente y otros 5 hombres no (Esquema 6.5.1).



Esquema 6.5.1

A todos los pacientes se les registró la TA, aproximadamente, entre las 12 y las 24 horas de haber llegado al Balneario, tras un período de relajación y reposo previo a la consulta, para evitar incrementos que pudieran producirse por el propio viaje y traslado desde sus puntos de origen, reciente instalación y alojamiento en los hoteles del Balneario, o por el llamado “efecto bata blanca”.

La segunda medición de la TA (Postratamiento), se realizó tras catorce días de tratamiento, después de 12 horas, como mínimo, de haber recibido la última aplicación terapéutica. Los resultados obtenidos fueron los siguientes:

### 6.5.1.- TENSIONES ARTERIALES.

#### 6.5.1a.- HOMBRES + MUJERES

Pacientes (n=120)	TAS (mm Hg)	TAD (mm Hg)
<b>BASAL</b> Media ± EEM	137.5 ± 1.52	75.3 ± 0.91
<b>POST TRATAMIENTO</b> Media ± EEM	136.7 ± 1.42	76.9 ± 0.96
<b>Diferencia</b>	0.8 (0.99%)	-1.6 (-2.1%)
<b>Significación Estadística</b>	n.s.	n.s.
<b>Rangos:</b>	200-80	120-50

Tabla 6.5.I

Los datos tensionales obtenidos, no se modificaron o experimentaron un ligerísimo aumento (TAD).(Tabla 6.5.I), a diferencia de otros resultados obtenidos en estudios anteriores<sup>115</sup>.

Los resultados obtenidos en los grupos establecidos, según la clasificación descrita en el esquema 6.5.1, fueron similares, de tal forma que no se modificaron prácticamente los niveles de TA antes y después de la crenoterapia, aunque hubo una discreta disminución de la TAS (2 mm) en los hipertensos. (Tabla 6.5.II)(Figura 6.5.1)

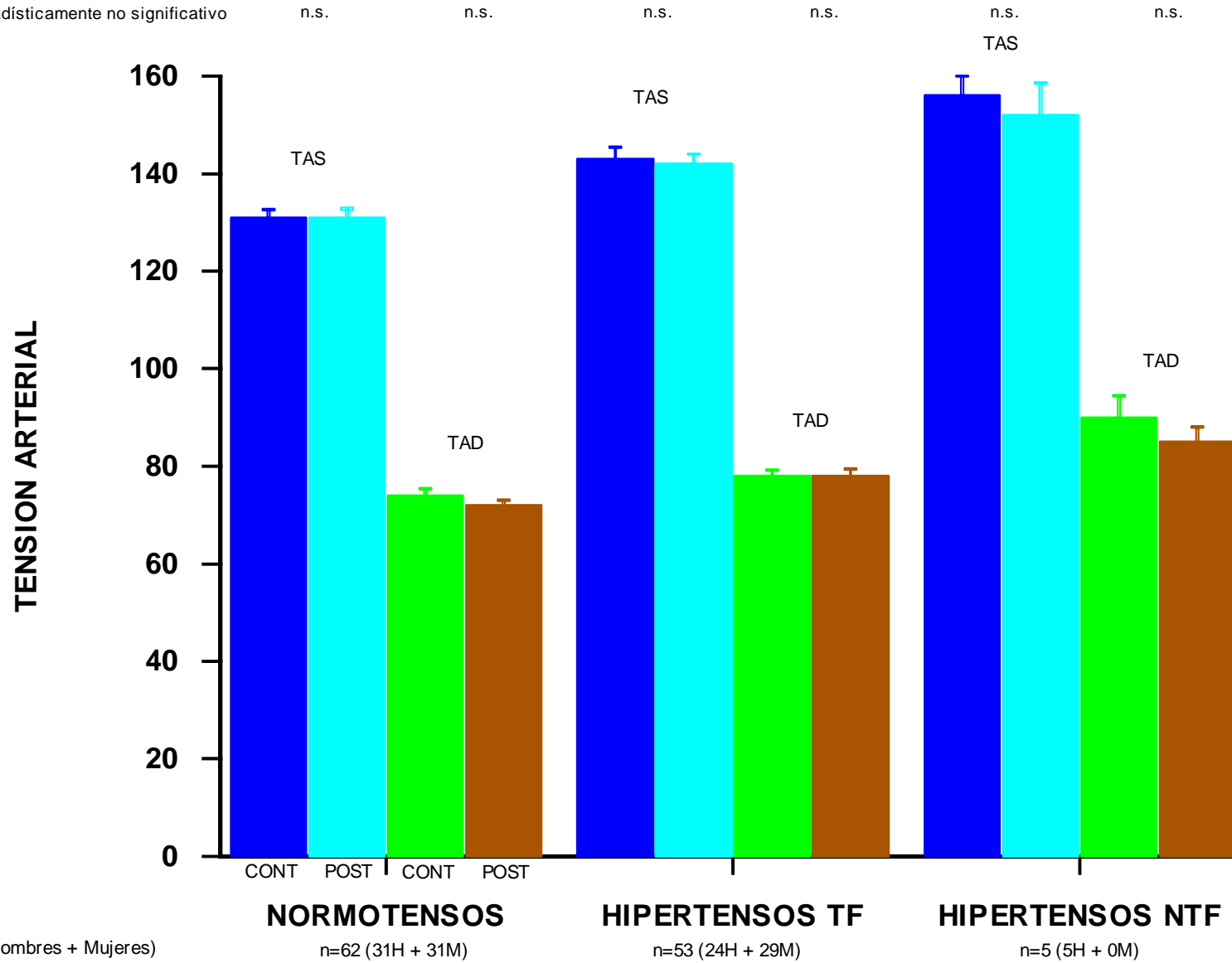
### TAS y TAD ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO EN NORMOTENSOS E HIPERTENSOS

TAS/TAD (mm Hg)(n=120)	Normotensos n=62	Hipertensos n=58	Significación Estadística
<b>Antes del Tto.</b> Media ± EEM	131/72 ± 1.6/1	144/78 ± 2.4/1.5	p<0.01
<b>Después del Tto.</b> Media ± EEM	131/74 ± 1.8/1.4	142/79 ± 2/1.2	p<0.01
<b>Disminución</b>	0/-2	1/0	p<0.01
<b>% que disminuye</b>	0/-2.7	0.7/0	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	n.s	n.s	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	n.s	

Tabla 6.5.II

**TAS TAD ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA EN NORMOTENSOS  
HIPERTENSOS TRATADOS FARMACOLOGICAMENTE (HTF)  
E HIPERTENSOS NO TRATADOS FARMACOLOGICAMENTE (NTF)**

n.s. = estadísticamente no significativo



(Hombres + Mujeres)

Figura 6.5.1

Se compararon el grupo de pacientes normotensos e hipertensos, primero globalmente (hombres + mujeres) y después por sexos independientemente. (Tablas 6.5.III, 6.5.IV y 6.5.V), observándose que en ninguno de ellos se produjo disminución e.s. de la TA, incluso a veces la TAD llegó a incrementarse ligeramente.

### TAS y TAD ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO EN NORMOTENSOS, HIPERTENSOS TF E HIPERTENSOS NTF

TAS/TAD (mm Hg)(n=120)	Normotensos n=62	Hipertensos TF n=53	Hipertensos NTF n=5	Significación Estadística TS/TD
<b>Antes del Tto.</b> Media ± EEM	131/72 ± 1.6/1	143/78 ± 2.4/1.5	156/85 ± 4/3.1	N-HTF : p<0.01/ p<0.01 N-HNTF: p<0.01/p<0.05 HTF-HNTF: p<0.05/ n.s.
<b>Después del Tto.</b> Media ± EEM	131/74 ± 1.8/1.4	142/78 ± 2/1.2	152/90 ± 6.6/4.5	N-HTF : p<0.01/ p<0.05 N-HNTF: p<0.05/p<0.05 HTF-HNTF: n.s/ n.s.
<b>Disminución</b>	0/-2	1/0	4/-5	
<b>% que disminuye</b>	0/-2.7	0.7/0	2.5/-5.5	
<b>Signific. estad. (TAS)</b>	n.s	n.s	n.s	
<b>Signific. estad. (TAD)</b>	n.s	n.s	n.s	

Tabla 6.5.III

Observando todo el estudio en su conjunto, se percibe que, dentro del margen de estabilidad observado, los mejores resultados de disminución de la TA, se produjeron en los hombres hipertensos, con porcentajes de disminución entre 2.7% en la TAS, manteniéndose inalterable la TAD.

#### 6.5.1.- TENSIONES ARTERIALES.

##### 6.5.1b.- HOMBRES:

TAS/TAD (mm Hg)(n=60)	Normotensos n=31	Hipertensos n=29	Significación Estadística TS/TD
<b>Antes del Tto.</b> Media ± EEM	131/71 ± 2.7/1.5	147/80 ± 3.7/2.2	p<0.01/ p<0.01
<b>Después del Tto.</b> Media ± EEM	130/73 ± 2.4/1.9	143/80 ± 2.7/1.8	p<0.01/ p<0.05
<b>Disminución</b>	1/+2	4/0	
<b>% que disminuye</b>	0.76% / +2.74%	2.72% / 0%	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	n.s	n.s	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	n.s	

Tabla 6.5.IV

### 6.5.1.- TENSIONES ARTERIALES.

#### 6.5.1c.- MUJERES:

TAS/TAD (mm Hg)(n=60)	Normotensas n=31	Hipertensas n=29	Significación Estadística TS/TD
<b>Antes del Tto.</b> Media ± EEM	132/73 ± 2.0/1.2	141/77 ± 2.6/1.8	p<0.01/ n.s
<b>Después del Tto.</b> Media ± EEM	133/76 ± 2.5/1.8	143/79 ± 2.8/1.7	p<0.01/ n.s
<b>Disminución</b>	+1/+3	+2/+2	
<b>% que disminuye</b>	+0.75% / +3.95%	+1.4% / +2.53%	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	n.s	n.s	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	n.s	

Tabla 6.5.V

<b>MUJERES:</b> Control y Postratamiento y Tensión Arterial n=60 "t" de Student	<b>Grupo Sol 0</b> n=20 y <b>Grupo Sol1</b> (n=20)	<b>Grupo Sol1</b> (n=20) y <b>Grupo Sol2</b> (n=20)	<b>Grupo Sol 0</b> (n=20) y <b>Grupo Sol2</b> (n=20)
<b>Tensión Arterial Sistólica al llegar al Balneario</b>	n.s.	p<0.05	p<0.05
<b>Tensión Arterial Diastólica al llegar al Balneario</b>	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla 6.5.VI

Las diferencias entre las TSE y los tres grupos creados, según la época del año en que recibieron tratamiento, sólo son e.s. cuando existe una diferencia marcada entre el número de horas de sol que reciben en épocas más cálidas.

## 6.5.2.- HIPERTENSIÓN ARTERIAL Y CONCENTRACIÓN DE TBARS ANTES Y DESPUÉS DEL TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO:

### 6.5.2a.- HOMBRES + MUJERES

No existe d.e.s. entre los valores de eliminación urinaria de TBARS de Normotensos (N), Hipertensos Tratados Farmacológicamente (HTF) y no tratados (HNTEF), oscilando los valores entre 0.299 y 0.373 (ver Tabla 6.5.VII)

Todos los grupos establecidos se han beneficiado del efecto antioxidante del tratamiento balneario, al comparar los niveles de oxidación antes del tratamiento y después del mismo (Tabla 6.5.VII), siendo el grupo de hipertensos no tratados farmacológicamente, que eran todos hombres, los que necesitaron 14 días para conseguir significación. (Tablas 6.5.VIII y 6.5.IX). (Figura 6.5.4)

HOMBRES + MUJERES Control /Post. (n=120)	Normotensos n=62	Hipertensos TF n=53	Hipertensos NTF n=5	Significación Estadística
<b>Control</b> Media ± EEM	0.373 ± 0.0140	0.367 ± 0.0137	0.317 ± 0.0368	N-H: n.s N-HTF: n.s N-HNTEF: n.s HTF-HNTEF: n.s
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.357 ± 0.0129	0.350 ± 0.0128	0.310 ± 0.0332	
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.341 ± 0.0122	0.336 ± 0.0121	0.299 ± 0.0332	N-H: n.s N-HTF: n.s N-HNTEF: n.s HTF-HNTEF: n.s
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM <b>% disminución (ET)</b>	0.032 ± 0.0024 8.6%	0.031 ± 0.0026 8.4%	0.019 ± 0.0046 6.0%	
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b> CONT-MITAD CONT-POST MITAD-POST	 p<0.001 p<0.001 p<0.001	 p<0.001 p<0.001 p<0.001	 n.s p<0.05 n.s	

Tabla 6.5.VII

Existe una relación lineal negativa entre la Tensión Sistólica Basal o de Entrada al balneario (TSE) con la eliminación urinaria de TBARS a la llegada al balneario y el ET, sin embargo no existe correlación entre la TDE y los parámetros antes citados (Figuras 6.5.5 y 6.5.6).

**Observando que:**

- 1.- La TSE influye sobre el ET y el nivel basal de eliminación urinaria de TBARS, y la TDE no.
- 2.- A mayores TSE, menores ET y niveles urinarios de eliminación de TBARS

**6.5.2.b.- HOMBRES**

HOMBRES Control /Post. (n=60)	Normotensos n=31	Hipertensos TF n=24	Hipertensos NTF n=5	Significa- ción Estadística
<b>Control</b> Media ± EEM	0.373 ± 0.0203	0.375 ± 0.0206	0.317 ± 0.0368	N-H: n.s N-HTF :n.s N-HNTF :n.s HTF-HNTF:n.s
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.355 ± 0.0186	0.360 ± 0.0194	0.310 ± 0.0332	
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.342 ± 0.0179	0.345 ± 0.0191	0.299 ± 0.0332	N-H: n.s N-HTF :n.s N-HNTF :n.s HTF-HNTF:n.s
<b>Efecto Tera- péutico (ET)</b> Media ± EEM % disminución (ET)	0.031 ± 0.0029 8.3%	0.030 ± 0.0025 8.0%	0.019 ± 0.0046 6.0%	
<b>F de Friedman</b>	56 p<0.01	45.27 p<0.01	9.29 p<0.01	
<b>Significación Estadística</b> CONT-MITAD CONT-POST MITAD-POST	p<0.001 p<0.001 p<0.001	P<0.05 p<0.001 p<0.001	n.s p<0.05 n.s	

Tabla 6.5.VIII

**6.5.2.c.- MUJERES**

MUJERES Control /Post. (n=60)	Normotensas n=31	Hipertensos TF n=29	Hipertensos NTF n=0	Significa- ción Estadística
<b>Control</b> Media ± EEM	0.374 ± 0.0197	0.360 ± 0.0185		N-H: n.s. N-HTF: n.s.
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.360 ± 0.0182	0.342 ± 0.0170		
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.340 ± 0.0167	0.328 ± 0.0157		N-H: n.s. N-HTF: n.s.
<b>Efecto Tera- péutico (ET)</b> Media ± EEM % disminución (ET)	0.033 ± 0.0038 8.8%	0.032 ± 0.0043 8.9%		
<b>F de Friedman</b>	56.48 p<0.01	50.06 p<0.01		
<b>Significación Estadística</b> CONT-MITAD CONT-POST MITAD-POST	p<0.001 p<0.001 p<0.001	p<0.001 p<0.001 p<0.001		

Tabla 6.5.IX

**ELIMINACION URINARIA DE [TBARS] ANTES Y DESPUES DE LA CRENO-  
TERAPIA EN POBLACION CLASIFICADA SEGUN SU TENSION ARTERIAL**

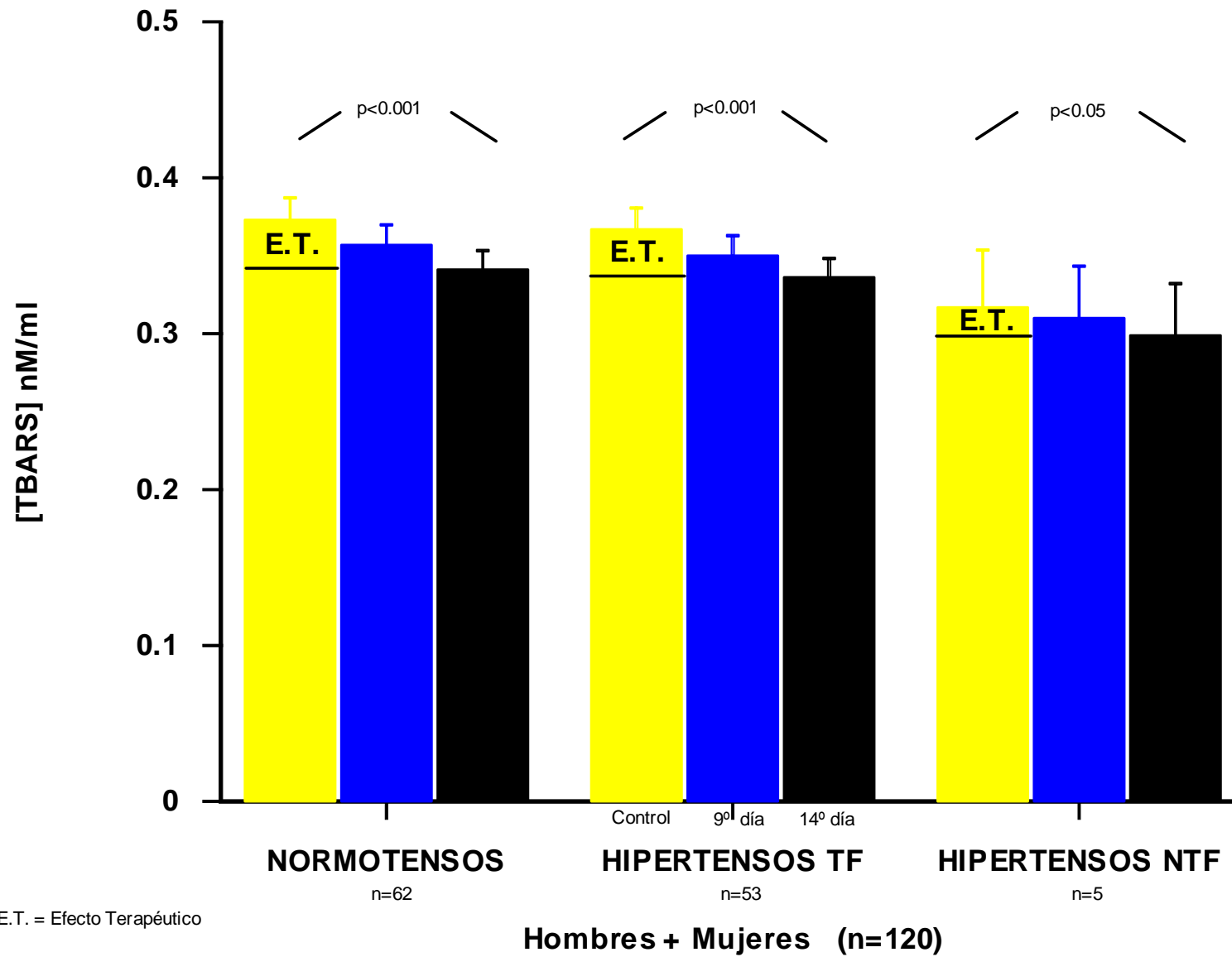


Figura 6.5.4



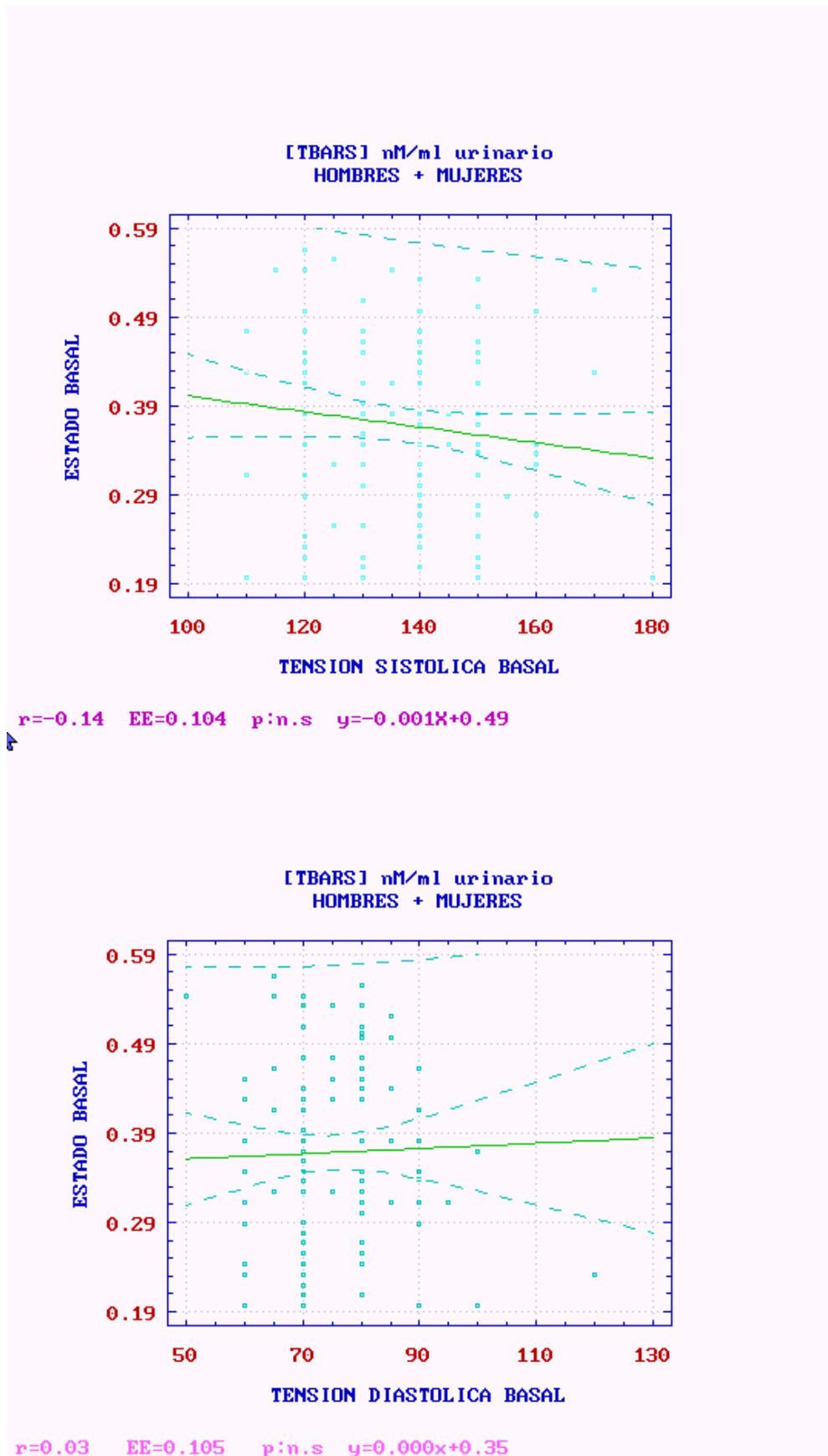
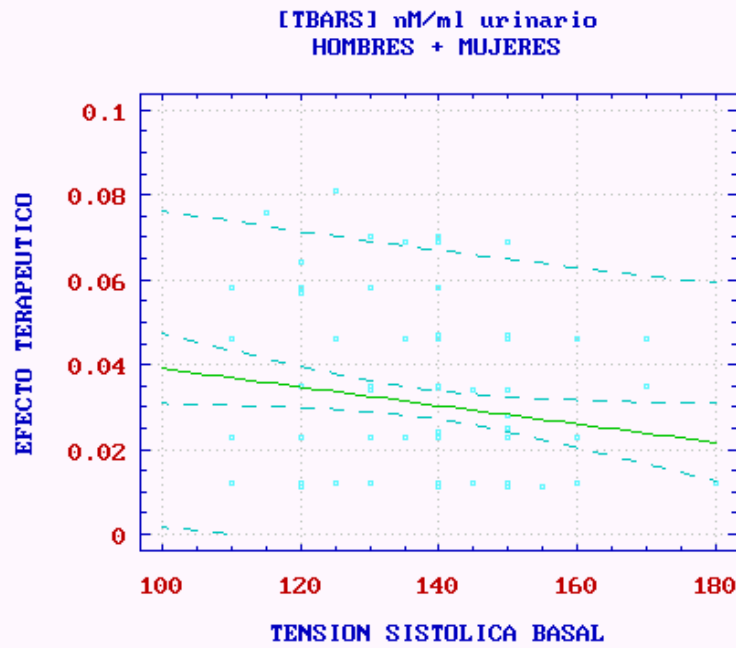
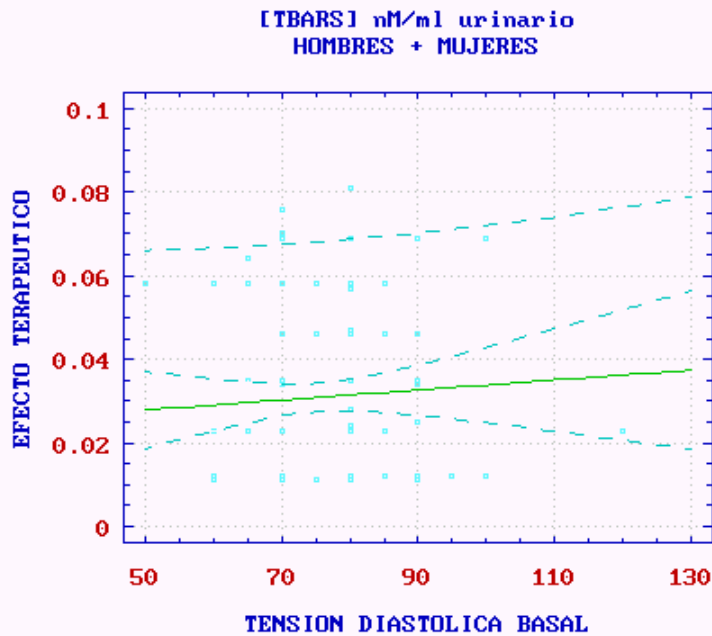


Figura 6.5.5



$r=-0.19$   $EE=0.018$   $p<0.05$   $y=-0.00x+0.06$



$r=0.06$   $EE=0.019$   $p:n.s$   $y=0.00x+0.002$

Figura 6.5.6

### 6.5.3.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS SEGÚN LA RESPUESTA HIPERTENSORA O NO A LA CRENOTERAPIA

Se produjo Respuesta o reacción hipertensora al tratamiento balneario (RHT) ( $P < 0.001$ ), es decir, que tras la crenoterapia se incrementó la TA, en el 24% de la población estudiada, (23% de los hombres y 25 % de las mujeres). (Tabla 6.5.X, XI, XII).

El 28,3% de los pacientes hipertensos tratados farmacológicamente tienen una reacción hipertensora al tratamiento balneario, mientras que el 60% de los pacientes hipertensos no tratados farmacológicamente, tienen esta reacción. (Figura 6.5.7)

Los fumadores tienen 18% de RHT frente a los no fumadores que es el 24,8%. En los que no tienen RHT baja la TAS ( $P < 0.001$ ) pero no la TAD (n.s.)

#### 6.5.3.1.- TENSIONES ARTERIALES.

##### 6.5.3.1a.- HOMBRES + MUJERES

TAS/TAD (mm Hg)(n=120)	Sin respuesta hipertensora (n=91)	Con respuesta hipertensora (n=29)	Significación Estadística TS/TD
<b>Antes del Tto.</b> Media $\pm$ EEM	138/75 $\pm$ 1.8/1	136/77 $\pm$ 2.9/1.9	n.s / n.s
<b>Después del Tto.</b> Media $\pm$ EEM	133/73 $\pm$ 1.5/0.8	147/88 $\pm$ 2.7/1.7	p<0.001/ p<0.001
<b>Diferencia</b> % que disminuye	5/2 3.6/2.6	+11/+11 +7.5/+12.5	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	p<0.01	p<0.001	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	p<0.001	

Tabla 6.5.X

##### 6.5.3.1b.- HOMBRES

TAS/TAD (mm Hg)(n=60)	Sin respuesta hipertensora (n=46)	Con respuesta hipertensora (n=14)	Significación Estadística TS/TD
<b>Antes del Tto.</b> Media $\pm$ EEM	140/76 $\pm$ 3/1.6	136/76 $\pm$ 4.4/2.9	n.s / n.s
<b>Después del Tto.</b> Media $\pm$ EEM	132/73 $\pm$ 2.2/1.3	147/87 $\pm$ 3.4/3.0	p<0.001/ p<0.001
<b>Diferencia</b> % que disminuye	8/3 5.7 / 3.9	+11/+11 +7.5 /+12.6	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	p<0.01	p<0.01	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	p<0.01	

Tabla 6.5.XI

##### 6.5.3.1c.- MUJERES

<b>TAS/TAD</b> (mm Hg)(n=60)	<b>Sin respuesta hipertensora</b> (n=45)	<b>Con respuesta hipertensora</b> (n=15)	<b>Significación Estadística TS/TD</b>
<b>Antes del Tto.</b> Media ± EEM	136/74 ± 1.9/1.2	137/79 ± 3.8/2.5	n.s / n.s
<b>Después del Tto.</b> Media ± EEM	134/73 ± 2.1/1.0	148/90 ± 4.2/1.6	p<0.01/ p<0.001
<b>Diferencia</b> % que disminuye	2/1 1.5 / 1.35	+11/+11 +7.4 / +12.2	
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	n.s	p<0.05	
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	p<0.01	

Tabla 6.5.XII

Del grupo de normotensos (n=62), 11 casos (17,7%) presentaron RHT, lo cual nos puede indicar que se trata de una población (los 11 normotensos) que potencialmente podrían, en algún momento, desarrollar una hipertensión arterial. Del grupo de hipertensos tratados farmacológicamente (n=53), 15 casos (28,3%) presentaron RHT. Por último, del grupo de hipertensos no tratados farmacológicamente (n=5), 3 de ellos (60%) presentaron RHT, coincidiendo con los datos esperados. (Figura 6.5.7)

### 6.5.3.2.- CONCENTRACIÓN DE TBARS. ENVEJECIMIENTO

#### 6.5.3.2a.- HOMBRES + MUJERES

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO TOTAL (Hombres+Mujeres)</b> (n=120)	<b>Sin respuesta hipertensora</b> (n=91)	<b>Con respuesta hipertensora</b> (n=29)
<b>Control</b> Media ± EEM	0.362 ± 0.0113	0.388 ± 0.0172
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.346 ± 0.0105	0.370 ± 0.0157
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.331 ± 0.0099	0.354 ± 0.0148
<b>Efecto</b> Media ± EEM	0.030 ± 0.0019	0.034 ± 0.0038
<b>% disminución (ET) Media ± EEM</b>	7.9 ± 0.3528	8.3 ± 0.7227
<b>Significación Estadística</b>		
CONT-POST	p<0.001	p<0.01
MITAD-POST	p<0.001	p<0.001
CONT-MITAD	p<0.001	p<0.001

Tabla 6.5.XIII

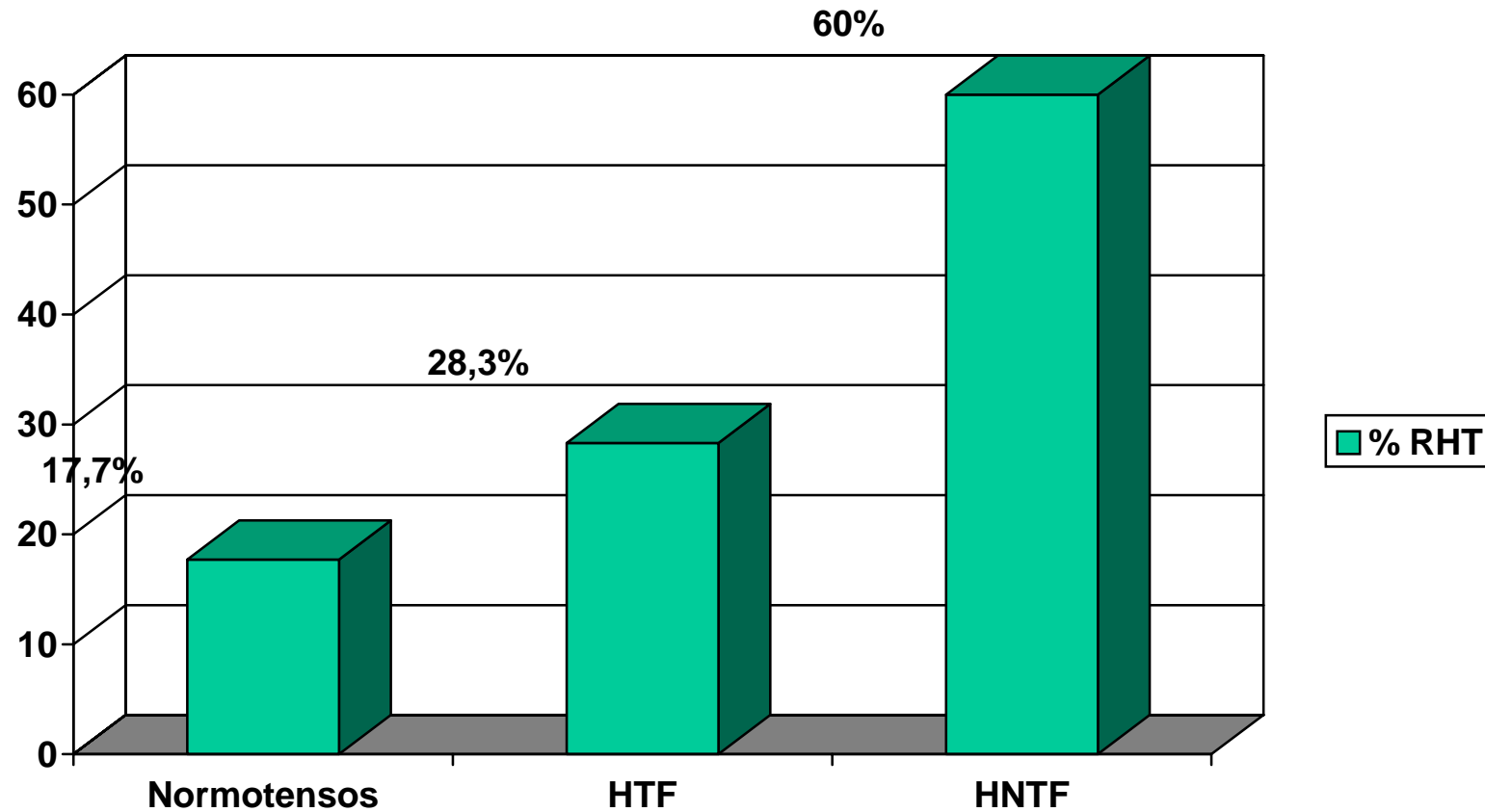
En cuanto a los niveles de oxidación estudiados, se obtuvo d.e.s. entre la entrada y la salida, en la eliminación urinaria de TBARS entre ambos grupos, independientemente que se tratara de población con RHT o no. (Tabla 6.5.XIII), no existiendo significación estadística entre ambos grupos, al comparar los niveles de oxidación antes, durante y después de la crenoterapia. (Tabla 6.5.XIV).

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO</b> <b>Comparación de Medias</b> <b>"t" de Student</b> <b>(hombres + mujeres)</b> $(n_1 = 91) + (n_2 = 29) = 120$	<b>Significación Estadística</b> CONT-CONT	<b>Significación Estadística</b> MITAD-MITAD	<b>Significación Estadística</b> POST-POST	<b>Significación Estadística</b> DIFE-DIFE (Efecto Tera- péutico)
<b>Sin respuesta hipertensora y</b> <b>Con respuesta hipertensora</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s.

Tabla 6.5.XIV

# Respuesta Hipertensora (RHT) después de 14 días de Crenoterapia

% RHT



HTF: Hipertensos tratados farmacológicamente  
HNTF: Hipertensos no tratados farmacológica-

Figura 6.5.7

## 6.6.- CRENOTERAPIA Y VÍAS DE ADMINISTRACIÓN DEL TRATAMIENTO

Las vías de administración del tratamiento, que recibió la población estudiada, clasificada por sexos, son las descritas en la Tabla 6.6.I. Como se puede apreciar, 107 de los 120 voluntarios, recibieron crenoterapia por vía tópica en forma de baños. 109 voluntarios recibieron cura de bebida o hidropínica y 11 no. Hubo 98 pacientes que simultanearon la cura hidropínica y la crenoterapia por vía tópica en forma de baños.

En relación a los tratamientos por vía respiratoria, hubo 29 pacientes que lo recibieron y al mismo tiempo también lo simultanearon con crenoterapia por vía tópica en forma de baños, sin embargo 3 de ellos no hicieron cura hidropínica de bebida.

Aplicaciones Terapéuticas	HOMBRES	MUJERES	TOTAL
Tópico: Baños	53	54	107
Hidropínico	53	56	109
No Hidropínico	7	4	11
Tópico + Hidropínico	47	51	98
Inhalatorio	16	13	29
Tópico + Inhalatorio	16	13	29
Inhalatorio + Hidropínico	14	12	26
Otros tratamientos	12	19	31
<b>TOTAL (n):</b>	<b>60</b>	<b>60</b>	<b>120</b>

Tabla 6.6.I

Según los datos obtenidos, reflejados en la Tabla 6.6.II, la mayoría de la población estudiada (109 voluntarios) además de recibir la crenoterapia por vía tópica y/o inhalatoria, también realizaron cura hidropínica (agua de bebida), por lo que la ingesta de azufre, en forma de sulfato, se hizo principalmente por vía digestiva, siendo mínima, como era de esperar de los estudios referenciados, la cantidad absorbida por vía tópica o inhalatoria.

No existió d.e.s. entre el grupo poblacional que recibió cura hidropínica y los que no la recibieron, al comparar los valores del nivel de oxidación obtenidos en CO-NT, MITAD, POST y Efecto Terapéutico.

No hubo diferencia significativa entre los valores a la entrada/mitad del tratamiento y salida, en pacientes que recibieron cualquiera de los tratamientos termales. Sin embargo, los que no realizaron cura hidropínica no tuvieron un E.T. e.s., hecho que contrasta con los otros tres grupos de tratamiento con d.e.s. (Véase Tabla 6.6.II y Figura 6.6.1)

### HOMBRES + MUJERES

<b>HOMBRES + MUJERES Control /Post.</b> (n=120)	<b>TRB0</b> Tópico Baños (n=107)	<b>TRB2</b> Inhalatorio (n=29)	<b>TRB3</b> Hidropínico (n=109)	<b>TRB3</b> No Hidropínico (n=11)
<b>Control</b> Media ± EEM	0.366 ± 0.0102	0.355 ± 0.0170	0.371 ± 0.0100	0.334 ± 0.0315
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.351 ± 0.0094	0.342 ± 0.0159	0.356 ± 0.0092	0.317 ± 0.0291
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.335 ± 0.0089	0.326 ± 0.0152	0.340 ± 0.0087	0.305 ± 0.0275
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM	0.031 ± 0.0018	0.029 ± 0.0029	0.031 ± 0.0018	0.029 ± 0.0053
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni)				
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>

*Tabla 6.6.II*

Los resultados obtenidos, al tratar de una forma conjunta (hombres + mujeres) a todo el grupo poblacional, fueron similares a los obtenidos clasificando a la población estudiada por sexos, (Tablas 6.5.III y 6.5.IV)



**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA Y VIAS DE ADMINISTRACION**

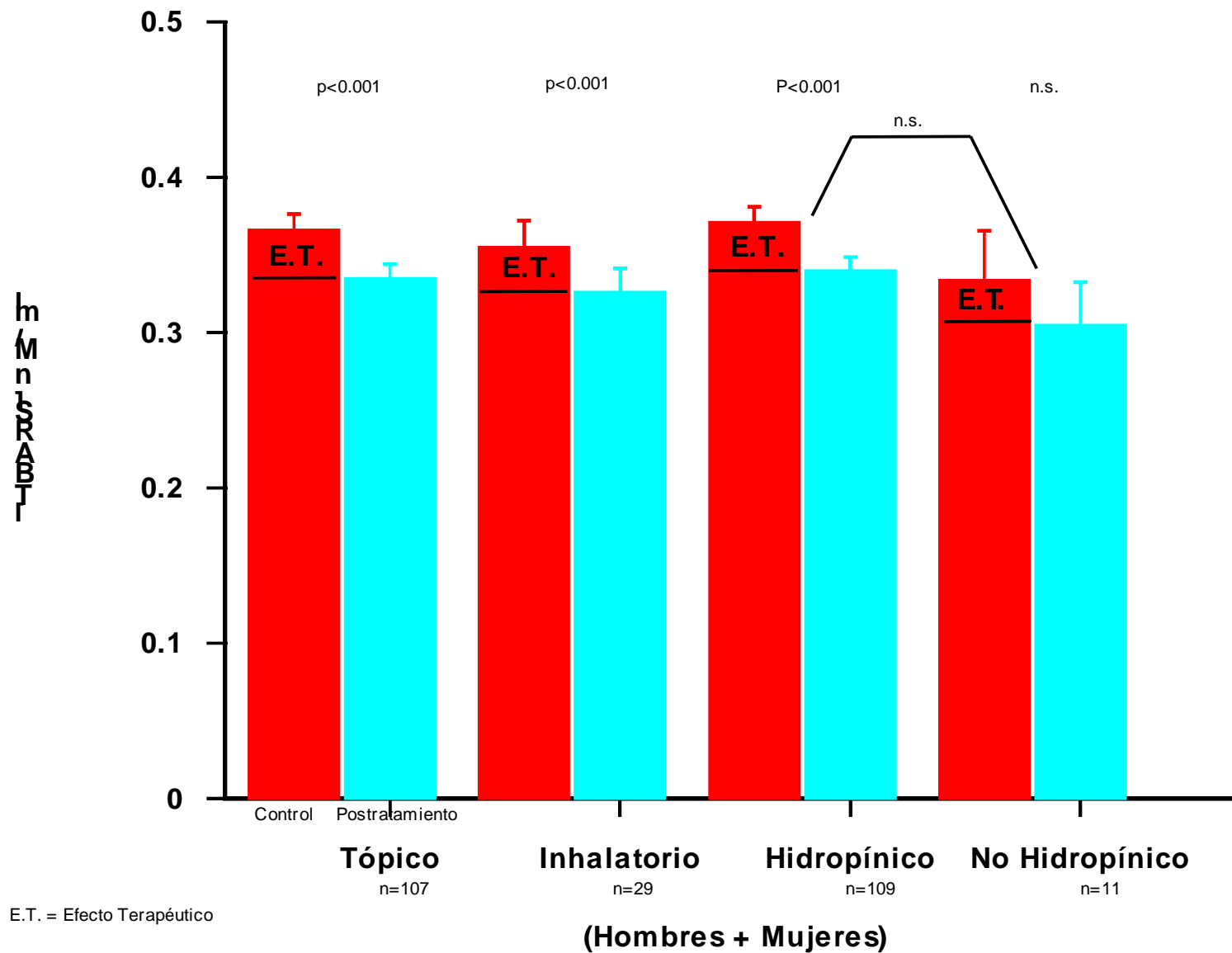


Figura 6.6.1

## HOMBRES (n=60)

HOMBRES Control /Postrt. n=60)	TRB0 Tópico Baños (n=53)	TRB2 Inhalatorio (n=16)	TRB3 Hidropínico (n=53)	TRB3 No Hidropínico (n=7)
<b>Control</b> Media ± EEM	0.363 ± 0.0144	0.367 ± 0.0256	0.378 ± 0.0145	0.303 ± 0.0337
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.348 ± 0.0139	0.353 ± 0.0249	0.362 ± 0.0134	0.289 ± 0.0303
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.334 ± 0.0130	0.337 ± 0.0235	0.347 ± 0.0130	0.280 ± 0.0295
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM	0.029 ± 0.0020	0.030 ± 0.0029	0.030 ± 0.0020	0.023 ± 0.0050
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni) CONT-MITAD CONT-POST MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.05</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.05</b>	<b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b> <b>n.s</b> <b>n.s</b>

Tabla 6.6.III

## MUJERES (n=60)

MUJERES Control /Post. (n=60)	TRB0 Tópico Baños (n=54)	TRB2 Inhalatorio (n=13)	TRB3 Hidropínico (n=56)	TRB3 No Hidropínico (n=4)
<b>Control</b> Media ± EEM	0.369 ± 0.0145	0.340 ± 0.0214	0.366 ± 0.0139	0.388 ± 0.0595
<b>Mitad</b> Media ± EEM	0.353 ± 0.0134	0.329 ± 0.0192	0.350 ± 0.0128	0.365 ± 0.0580
<b>Postratamiento</b> Media ± EEM	0.336 ± 0.0123	0.312 ± 0.0181	0.333 ± 0.0118	0.350 ± 0.0531
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b> Media ± EEM	0.033 ± 0.0031	0.029 ± 0.0056	0.032 ± 0.0030	0.038 ± 0.0109
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni) CONT-MITAD CONT-POST MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s.</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.01</b>	<b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b> <b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b> <b>n.s</b> <b>n.s</b>

Tabla 6.6.IV

De los 11 voluntarios que no recibieron cura hidropínica (7 hombres y 4 mujeres), nueve de ellos recibieron baños (6 hombres y 3 mujeres) y/u once duchas y/o 3 tratamiento inhalatorio (2 hombres y 1 mujer) y/u otros cinco, recibieron otros tratamientos.

## 6.7.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS Y HÁBITOS: TABACO, ALCOHOL, DIETA

### 6.7.a.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS EN FUMADORES Y NO FUMADORES

La crenoterapia recibida en el balneario, produjo una d.e.s. en la eliminación urinaria de TBARS, tanto en hombres como en mujeres no fumadores y en hombres fumadores, no pudiéndose calcular en mujeres fumadoras, al ser n=1. (Tablas 6.7.I y 6.7.II).

Al comparar el nivel de eliminación urinaria de TBARS, así como el ET resultante entre fumadores (n=11) y no fumadores (n=109), en los grupos estudiados (hombres, mujeres y ambos analizados conjuntamente), no aparece significación estadística con respecto al sexo, tanto antes como después del tratamiento, (Tablas 6.7.III y 6.7.IV)(Figura 6.7.1).

Aunque la población fumadora estudiada es muy pequeña (n=11), se puede apreciar que los niveles de oxidación de este grupo tienen una tendencia a ser mayores que los del grupo de no fumadores, antes de llegar al balneario. (Tablas 6.7.III y 6.7.IV)

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO TOTAL (Hombres+Mujeres)</b> (n=120)	<b>No Fumadores</b> (n=109)	<b>Fumadores</b> (n=11)
<b>Control</b>		
Media ± EEM	0.366 ± 0.0100	0.385 ± 0.0316
<b>Mitad</b>		
Media ± EEM	0.350 ± 0.0093	0.370 ± 0.0300
<b>Postratamiento</b>		
Media ± EEM	0.335 ± 0.0087	0.356 ± 0.0288
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>		
Media ± EEM	0.031 ± 0.0018	0.029 ± 0.0045
<b>% disminución (ET)</b>	8.5	7.5
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni)		
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b>	n.s
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	n.s

**Tabla 6.7.I**

La población fumadora, necesita un mínimo de catorce días de tratamiento para obtener un Efecto Terapéutico estadísticamente significativo, frente a los no fumadores que lo consiguen al noveno día.

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA EN FUMADORES Y NO FUMADORES**

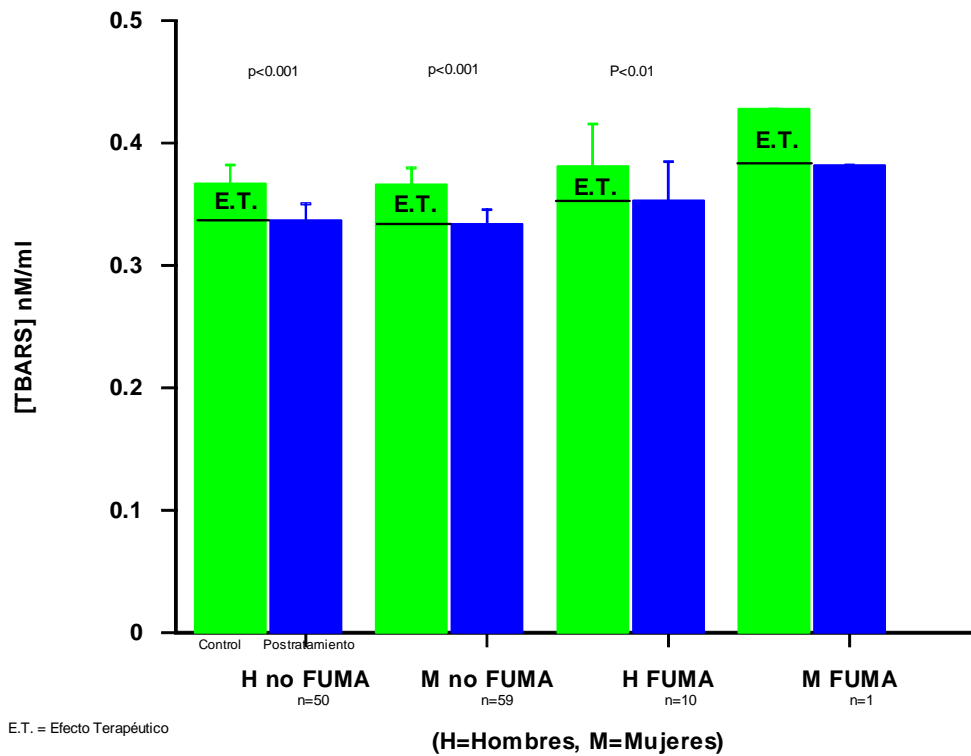


Figura 6.7.1

**ELIMINACION URINARIA DE TBARS ANTES Y DESPUES DE LA CRENOTERAPIA EN FUMADORES Y NO FUMADORES**

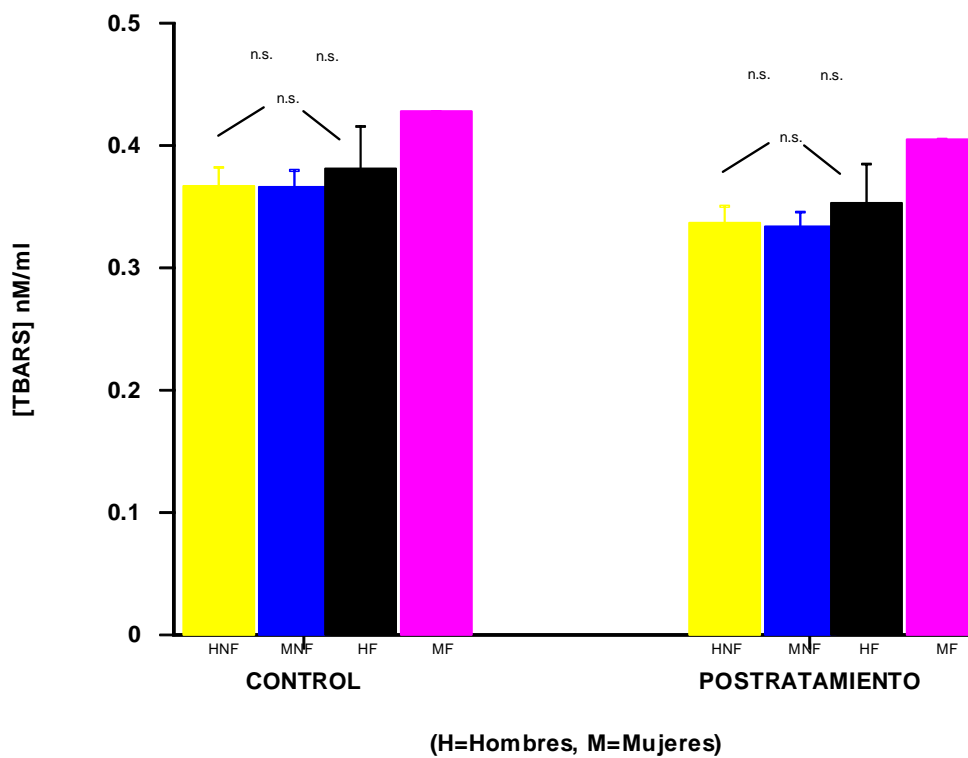


Figura 6.7.2

**ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS EN FUMADORES Y NO FUMADORES CLASIFICADOS POR SEXO (Hombres n=60) (Mujeres n=60)**

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO TOTAL (Hombres+Mujeres) (n=120)</b>	<b>Hombres No Fumadores (n=50)</b>	<b>Mujeres No Fumadoras (n=59)</b>	<b>Hombres Fumadores (n=10)</b>	<b>Mujeres Fumadoras (n=1)</b>
<b>Control</b>				
Media ± EEM	0.367 ± 0.0150	0.366 ± 0.0136	0.381 ± 0.0346	0.428
<b>Mitad</b>				
Media ± EEM	0.350 ± 0.0138	0.350 ± 0.0126	0.367 ± 0.0329	0.405
<b>Postratamiento</b>				
Media ± EEM	0.337 ± 0.0134	0.334 ± 0.0116	0.353 ± 0.0317	0.382
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>				
Media ± EEM	0.0030 ± 0.0020	0.032 ± 0.0029	0.028 ± 0.0046	0.046
<b>% disminución (ET)</b>	8.2	8.7	7.3	10.7
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>				
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.01</b>	
MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	n.s	n = 1
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	n.s	

Tabla 6.7.II

Se observa que existe una tendencia de los fumadores, a presentar un mayor nivel de eliminación urinaria de TBARS que los no fumadores, los cuales tanto a nivel basal, como al noveno día y al final del tratamiento, presentan niveles más bajos.

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO Comparación de Medias "t" de Student (n<sub>1</sub> =11) + (n<sub>2</sub> =109) = 120</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>
	CONT-CONT	MITAD-MITAD	POST-POST	DIFE-DIFE (Efecto Terapéutico)
<b>Fumadores y No Fumadores (hombres + mujeres)</b>	<b>n.s.</b> p=0.5803	<b>n.s.</b> p=0.5248	<b>n.s.</b> p=0.5128	<b>n.s.</b> p=0.7569

Tabla 6.7.III

<b>EFFECTO TERAPÉUTICO (E.T) (DIFE)</b>	<b>Hombres no Fumadores</b>	<b>Hombres Fumadores</b>	<b>Mujeres No Fumadoras</b>	<b>Mujeres Fumadoras</b>
<b>Hombres no Fumadores</b>			n.s	n.s
<b>Hombres Fumadores</b>	n.s		n.s	n.s
<b>Mujeres no Fumadoras</b>	n.s	n.s		n.s
<b>Mujeres Fumadoras</b>	n.s	n.s		

Tabla 6.7.IV

## 6.7.b.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS EN BEBEDORES Y NO BEBEDORES

Se consideró bebedor a aquellos pacientes que participaron en el estudio y relataron beber, de forma habitual y como mínimo, más de 1 litro diario de vino o cerveza.

De los resultados obtenidos, se observa que el nivel urinario de TBARS en los bebedores es menor que en los no bebedores, aunque no existe diferencia e.s. entre sus valores. El E.T. en el bebedor es menor que en el no bebedor.

En los bebedores habituales, no se produjo una disminución estadísticamente significativa en la eliminación urinaria de TBARS, mientras que sí la hubo en los voluntarios que no beben de forma habitual, aunque no se puede considerar como fiable el estudio estadístico obtenido debido al escaso número de la población considerada como bebedora (n=3).

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO TOTAL (Hombres+Mujeres)</b> (n=120)	<b>No Bebedores</b> (n=117)	<b>Bebedores</b> (n=3)
<b>Control</b>		
Media ± EEM	0.369 ± 0.0096	0.337 ± 0.0849
<b>Mitad</b>		
Media ± EEM	0.353 ± 0.0089	0.328 ± 0.0820
<b>Postratamiento</b>		
Media ± EEM	0.337 ± 0.0084	0.320 ± 0.0794
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>		
Media ± EEM	0.031 ± 0.0017	0.017 ± 0.0057
<b>% disminución (ET)</b>	7.9	5.0
<b>Significación Estadística</b> (Bonferroni)		
CONT-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>
MITAD-POST	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>
CONT-MITAD	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s</b>

Tabla 6.7.V

<b>CONTROL/POSTRATAMIENTO Comparación de Medias</b> "t" de Student  (n <sub>1</sub> =3) + (n <sub>2</sub> =117) = 120	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>	<b>Significación Estadística</b>
	CONT-CONT	MITAD-MITAD	POST-POST	DIFE-DIFE (Efecto Terapéutico)
<b>Bebedores y No Bebedores (Hombres + Mujeres)</b>	n.s.	n.s.	n.s.	n.s

Tabla 6.7.VI

### 6.7.c.- ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS ENTRE VOLUNTARIOS QUE HAN REALIZADO DIETA ALIMENTICIA O NO, DURANTE EL TRATAMIENTO BALNEOTERÁPICO

El seguimiento intrabalneario de los pacientes que realizaron dieta alimenticia durante su estancia en el balneario es complejo, por lo que, tal vez, se deberían considerar irrelevantes los datos obtenidos.

No existió d.e.s. entre los resultados obtenidos del grupo de voluntarios que supuestamente hicieron dieta alimenticia durante su estancia en el balneario y los que no la hicieron.

HOMBRES + MUJERES Control /Post. (n=120)	Sin dieta alimenticia (n=112)	Con dieta alimenticia (n=8)
<b>Control</b>		
Media ± EEM	0.368 ± 0.0101	0.374 ± 0.0263
<b>Mitad</b>		
Media ± EEM	0.352 ± 0.0093	0.362 ± 0.0244
<b>Postratamiento</b>		
Media ± EEM	0.337 ± 0.0088	0.343 ± 0.0209
<b>Efecto Terapéutico (ET)</b>		
Media ± EEM	0.031 ± 0.0018	0.031 ± 0.0062
<b>% disminución (ET)</b>	8.4	8.3
<b>Significación Estadística (Bonferroni)</b>		
CONT-MITAD	p<0.001	n.s
CONT-POST	p<0.001	p<0.001
MITAD-POST	p<0.001	n.s

Tabla 6.7.VII

CONTROL/POSTRATAMIENTO Comparación de Medias "t" de Student (n <sub>1</sub> =112) + (n <sub>2</sub> =8) = 120	Significación Estadística CONT-CONT	Significación Estadística MITAD-MITAD	Significación Estadística POST-POST	Significación Estadística DIFE-DIFE (Efecto Terapéutico)
<b>Con dieta alimenticia y Sin dieta (hombres + mujeres)</b>	n.s. p=0.8730	n.s. p=0.7737	n.s. p=0.8489	n.s. p=0.9655

Tabla 6.7.VIII

De todas formas, no se pueden valorar los datos obtenidos, ni sacar conclusiones fiables correspondientes al grupo de voluntarios que fumaban, bebían o realizaron dietas alimenticias especiales, ya que se trata de una población muy pequeña en número.

### 6.8.- CRENOTERAPIA Y TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO SIMULTÁNEO

Mediante el análisis por regresión múltiple, correspondiente a los fármacos que los voluntarios tomaban simultáneamente al tratamiento balneario o al llegar al balneario, pero que una vez allí, algunos no continuaron, se comprobó que la administración de éstos no modificaba de una manera estadísticamente significativa la eliminación urinaria de TBARS, ni el Efecto Terapéutico conseguido.

En relación a los tratamientos farmacológicos que los pacientes recibían al llegar al Balneario:

- 1º.- Se realizaron pautas de los mismos tratados como grupos terapéuticos.
- 2º.- Se comprobó qué tratamiento farmacológico estaban realizando, o si no seguían ninguno.
- 3º.- Se agruparon los medicamentos tabulados por efectos terapéuticos (ej. diuréticos, vasodilatadores etc) y no por asociaciones químicas.
- 4º.- Se realizó una Regresión Múltiple para comprobar el peso de los diferentes grupos postterapéuticos sobre los cambios observados en la eliminación urinaria de MDA

**Clasificación de la MEDICACIÓN que tomaban los asistentes al Balneario:**  
(según efectos terapéuticos):

- 01.- AINES (Antiinflamatorios no esteroideos)/ Antiagregantes plaquetarios
- 02.- Alopurinol
- 03.- Antiarrítmicos/Amiodarona
- 04.- Diuréticos
- 05.- Alcaloides del Ergot
- 06.- Hipolipemiantes (Estatinas, Clofibratos)
- 07.- Antagonistas del receptor de Angiotensina II
- 08.- Antagonistas del Calcio (Dihidropiridinas, Cinarizina, Amilodipino)
- 09.- Antagonistas receptores  $\alpha$ -adrenérgicos
- 10.- Fármacos cardiovasculares con efecto antioxidante (IECAS, Dipiridamol)
- 11.- Inhibidores Bomba de protones
- 12.- Antiácidos
- 13.- Antihistamínicos
- 14.- ADO (Antidiabéticos orales) -Insulina
- 15.- Antagonistas receptores H2
- 16.- Psicotropos-Ansiolíticos (Benzodiacepinas)
- 17.- Inmunosupresores
- 18.- Corticoides
- 19.-  $\beta$ - bloqueantes
- 20.- Digitálicos
- 21.- Broncodilatadores:  $\beta$ -Estimulantes (Salbutamol, Isoproterenol), Xantinas, Antimuscarínicos
- 22.- Inhibidores selectivos recaptación central de serotonina
- 23.- Dopaminérgicos
- 24.- Estrógenos de síntesis



- 25.- Vasodilatadores y Flavonoides
- 26.- Nitritos
- 27.- Otros fármacos (sobre todo vasodilatadores venosos y osteoporóticos)
- 28.- Sin ningún tratamiento farmacológico

**Clasificación de los FÁRMACOS que tomaban los asistentes al Balneario:**  
(según molécula química):

- 01.- AAS
- 02.- Ibuprofeno
- 03.- Lisinopril 04.- Alfuzosina / Terazosina / Tamsulosina
- 05.- Lansoprazol / Omeprazol
- 06.- Almagato / Sucralfato
- 07.- Amilorida + Hidroclorotiazida
- 08.- Enalapril/Quinalapril/Fosinopril + Hidroclorotiazida
- 09.- Indapamida
- 10.- Pravastatina/ Lavastatina
- 11.- Valsartán
- 12.- Glibenclamida / Glicacida
- 13.- Nifedipino
- 14.- Ranitidina
- 15.- Sulpirida
- 16.- Azatioprina
- 17.- Prednisona
- 18.- Meloxicam
- 19.- Sulfasalazina
- 20.- Metamizol
- 21.- Trimetazidina
- 22.- Flecainida
- 23.- Amlodipino
- 24.- Atenolol
- 25.- Digoxina
- 26.- Clortalidona
- 27.- Lorazepam/Lormetazepam/Alprazolam
- 28.- Corticoides
- 29.- Insulina
- 30.- Metformina
- 31.- Nitrandipino
- 32.- Hidroxicina
- 33.- Terbutalina
- 34.- Flunarizina
- 35.- Entacapon/Levodopa/Carbidopa
- 36.- Fluoxetina/Paroxetina
- 37.- Diltiazem
- 38.- Citrato potásico
- 39.- Finasteride
- 40.- Triptizol
- 41.- Felodipino
- 42.- Tamoxifeno
- 43.- Escina/Rutoxido (IVP)
- 44.- Carvedilol
- 45.- Bisoprolol
- 46.- Alendronato sódico
- 47.- Hidrosmina
- 48.- Lacidiano

- 49.- Clorazepato/Bromazepan
- 50.- Espirolactona
- 51.- Triflusal
- 52.- Nitroglicerina
- 53.- Pentoxifilina
- 54.- Ebastina
- 55.- Quinidina

**7.- DISCUSIÓN**

## 7.- DISCUSIÓN

### 7.1. DISCUSIÓN DE LA METODOLOGÍA

#### *Determinación de la población:*

Inicialmente se pensó realizar un estudio con dos grupos de pacientes bien diferenciados, el primero que recibiera crenoterapia y el segundo no. Sin embargo esta opción, en el sector balneario, es muy difícil realizar, por no decir imposible, sobre todo con una población de la tercera edad, beneficiaria del Programa de Termalismo del IMSERSO, ya que previamente a serle adjudicada la plaza, deben presentar un certificado médico que acredite la necesidad de recibir tratamiento balneario. Son pensionistas, casi en su totalidad mayores de 65 años, que por lo general, al ir uno de los miembros del matrimonio al balneario, el cónyuge también lo hace, siendo ambos, receptores del tratamiento. Excepcionalmente, acuden acompañados de familiares más jóvenes (sobrinos, primos etc.), casi nunca niños, adolescentes o personas en edad laboral, en consecuencia conseguir un Grupo Control, coincidente con los acompañantes, que permanezca en el balneario pero que no reciba tratamiento es muy difícil. Incluso en un hipotético caso que pudiera existir esta potencial "población control", su paso por la consulta médica sería dificultoso y realizarles controles y pruebas, aún más difícil de llevar a cabo.

Se consideró trabajar con muestras de igual tamaño y con los mismos individuos considerados antes y después del tratamiento (Homogeneidad de dos medias en datos apareados) estando los valores medidos relacionados, pues cada individuo presentó uno, antes y otro después del tratamiento, considerándose las dos muestras como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores (antes y después del tratamiento), una única serie de incrementos, es decir la serie de diferencias (positivas o negativas) entre los datos de cada paciente antes y después del tratamiento (Efecto Terapéutico). De esta forma se simplificó el estudio y fue mucho más exacto, teniendo su propia media y EEM. El hecho de que los propios voluntarios constituyeran el grupo control a su entrada al balneario, cobraba mucha más fuerza, al ser avalada estadísticamente.

La excepción fue con la variable "tensión arterial", en donde el grupo control lo constituyeron los normotensos y el grupo estudio, los hipertensos, ya fueran tratados o no farmacológicamente (*ver distribución de la población en Capítulo 7.3*)

Existen variables no controladas ni analizadas, tales como el estado anímico del paciente que produce un efecto psicosomático o la radiactividad ambiental que podría producir un posible efecto sedante, que también, en una medida no controlada

influyen de forma favorable sobre el efecto antioxidante obtenido con la crenoterapia en un ambiente y medio balneario.

A lo largo del desarrollo de la tesis se ha trabajado con más de 300 referencias bibliográficas, de las que definitivamente se seleccionaron 178, tras un análisis crítico de todas ellas, eligiendo las más actualizadas y adecuadas al contenido del estudio que se ha realizado, que pudieran aportar conocimientos y explicaciones para justificar el mismo.

## 7.2.- DISCUSIÓN DE LOS RESULTADOS. ELIMINACIÓN DE TBARS

Las sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) proceden de los lipoperoxidos urinarios que se eliminan por el riñón desde el plasma y reflejarían el nivel de peroxidación lipídica del organismo. Sin embargo, habría que tener presente también que el pequeño déficit de la función renal, debido al envejecimiento, podría enmascarar, en la orina, el aumento de TBARS en sangre.

La disminución de la eliminación urinaria de TBARS que se ha medido ha sido progresiva desde el noveno al décimocuarto día. Esta medición no se pudo realizar en estudios anteriores<sup>115</sup> en donde no hubo medición al noveno día, además de tratarse de otro tipo de aguas (sulfuradas), diferentes a las que hemos estudiado ahora (bicarbonatadas sulfatadas).

¿Cuáles son los niveles de eliminación urinaria de TBARS obtenidos?:

La eliminación urinaria media de TBARS que se han obtenido, han sido medidas en tres épocas diferentes del año (Marzo, Mayo y Noviembre).

Desde un principio se observó el progresivo aumento de los niveles de eliminación urinaria de TBARS, a medida que los turnos de tratamiento se acercaban a períodos estivales, incluso antes de comenzar el tratamiento (estado oxidativo basal CONT). (Nov.:  $0.282 \pm 0.0124$ , Marzo:  $0.369 \pm 0.0126$ , Mayo:  $0.453 \pm 0.0120$ ) (Tabla 6.4.I). En consecuencia los efectos terapéuticos obtenidos también fueron mayores. (Nov.:  $0.019 \pm 0.0012$ , Marzo:  $0.023 \pm 0.0020$ , Mayo:  $0.050 \pm 0.0025$ ), así como los porcentajes de reducción de TBARS urinarios (Nov.: 6,9%, Marzo: 6,1%, Mayo: 11.1%),(Tabla 6.4.I).

La población de los tres grupos estudiados, tanto en hombres como en mujeres, presentaron d.e.s entre los niveles de oxidación obtenidos antes y después de la crenoterapia, por lo que se deduce que, el ET obtenido en los 3 grupos, es independiente del sexo, la época del año y el número de horas de sol recibidas.

En estudios realizados anteriormente<sup>115</sup> también se produjo este incremento de los TBARS urinarios a medida que los grupos de tratamiento se acercaban a épocas estivales, incluso aunque fue realizado en un área geográfica distante en más de 600 kilómetros de la del estudio actual y con mayor número de horas de sol recibidas, lo que hace pensar que más que éstas, lo que influye es la época del año en que se realiza la medición.

En ambos estudios, a medida que los niveles urinarios de TBARS obtenidos son más altos, existe más margen para producir una disminución de éstos tras el tratamiento y consecuentemente mayores ET.

La duración del tratamiento fue de 14 días, obteniéndose significación estadística en la eliminación urinaria de TBARS desde el noveno, aunque el porcentaje disminuido siguió en aumento hasta el final del tratamiento siendo del 8,4%, en lugar del 4,35% obtenido al noveno día de tratamiento.

### 7.3.- REGRESIÓN PASO A PASO (STEPWISE BACKWARDS) SOBRE EL NIVEL DE ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS ANTES DEL TRATAMIENTO Y SOBRE EL EFECTO TERAPÉUTICO POSTRATAMIENTO.

En un principio, podría pensarse que fueran muchos los factores que pudieran influir en los resultados finales obtenidos, tales como sexo, edad, lugar de origen, estado de salud (enfermedades que presentaban los pacientes), medicación, hábitos, tensión arterial, dieta, vías de administración terapéutica y época del año/radiaciones solares recibidas en su estancia en el balneario, así como el estado inicial oxidativo (basal) antes de comenzar el tratamiento. Sin embargo, sólo algunos de ellos influyeron de una forma definitiva sobre el nivel de oxidación obtenido tras el tratamiento.

Para poder averiguar las variables que realmente influyeron y el peso específico de éstas sobre el resultado final, se realizó la técnica estadística denominada “**Regresión paso a paso**” (“Stepwise backwards”), consistente en incluir todas las variables o factores y uno a uno ir suprimiéndolos, (Tabla 7.I y 7.II).

#### 7.3.a.- FACTORES QUE CONDICIONAN A LA LLEGADA LA ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS (Regresión paso a paso)

1º.- Analizado mediante regresión paso a paso, el peso específico de las variables en la eliminación urinaria de TBARS al llegar al balneario (CONT), estadísticamente se encontró que sólo una variable superaba el 95% de índice de confianza, influyendo sobre el estado oxidativo basal. La variable fue: “Elementos climatológicos: (Época del año, Radiaciones solares recibidas)”. El resto de variables (origen rural o urbano, sexo, tensión arterial etc.), se observó una tendencia pero que en ningún caso sobrepasó el 0.05 exigido para establecer una relación, no siendo influyentes en el estado oxidativo basal de los voluntarios. (Tabla 7.I)

#### REGRESIÓN PASO A PASO SOBRE “CONT”

Variable	Época del año Elementos climatológicos Radiaciones solares			
Influencia sobre el estado oxidativo basal	>>>			

Tabla 7.I.- Stepwise backwards (Regresión paso a paso o por etapas): Influencia de las variables sobre el estado oxidativo basal de eliminación de TBARS

### 7.3.b.- MODIFICACIÓN POR LA CRENOTERAPIA

2º.- Por el contrario, el orden de influencia de las variables que condicionaron la producción final de TBARS (una vez finalizado el tratamiento) fue el siguiente:

1. *Elementos climatológicos: (Época del año, Radiaciones solares recibidas)*
2. *Estado oxidativo basal (Pretratamiento)(CONT).*
3. *Tensión arterial*
4. *Crenoterapia con aguas bicarbonatadas sulfatadas, administradas principalmente por vía hidropínica.*

#### REGRESIÓN PASO A PASO SOBRE EL EFECTO TERAPÉUTICO

Variable	Época del año Elementos climatológicos Radiaciones solares	Estado oxidativo basal (Pre-tratamiento).	Tensión arterial	Crenoterapia con aguas bicarbonatadas sulfatadas administradas hidropínicamente
Influencia sobre el resultado final	>>>	>	>	

*Tabla 7.II.- Stepwise backwards (Regresión paso a paso o por etapas): Influencia de las variables sobre el Efecto Terapéutico*

Las únicas variables que superan el 95% del índice de confianza, teniendo más peso sobre el resultado final obtenido, son las dos primeras, es decir las correspondientes a la época del año y el estado oxidativo basal pretratamiento (CONT). En el resto de las variables citadas, tan sólo existe una tendencia, pero no sobrepasan el 0.05 exigido, para considerarlas como realmente influyentes sobre el resultado.

Entre las variables estudiadas para ver la influencia sobre la producción final de TBARS, ni las patologías, el sexo, origen o la edad lo hicieron de una manera significativa, sin embargo, se comprobó que las variables más influyentes fueron la época del año en que se realizó el tratamiento, el estado oxidativo basal de los pacientes previo al tratamiento, así como las radiaciones solares recibidas durante el mismo, el tratamiento con aguas bicarbonatadas sulfatadas aplicadas hidropínicamente y la tensión arterial. Asimismo, se evidenció la eficacia del tratamiento en los pacientes, al obtener una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar.

Los resultados muestran que al hacerse subgrupos de **edades**, la población disminuye de tal forma, que diferencias aparentes no se confirman después del análisis estadístico.

La variable “**tabaco**”, en este estudio y en contra de lo esperado, posiblemente debido al bajo número de fumadores, no influye en el efecto oxidativo de la población, aunque es conocido que el tabaco produce radicales libres que dañan los lípidos, car-



bohidratos y proteínas, así como el núcleo y las mitocondrias del DNA<sup>154</sup>. El índice de fumadores entre la población estudiada es del 9,16% y el de bebedores 2,5%, siendo porcentajes bajos, estando muy por debajo de la media española, lo que indica que la población usuaria de balnearios tienen un alto concepto, preocupación y salvaguardia del sentido y uso de la salud, dedicando un tiempo importante al cuidado de la misma.

Todos los grupos terapéuticos establecidos, en orden a la **vía de administración utilizada**, obtuvieron d.e.s en la disminución de la eliminación urinaria de TBARS, salvo aquellos voluntarios que no realizaron cura hidropínica, en donde se obtuvieron unos resultados no significativos., lo que corrobora que la cura hidropínica, a través de la vía digestiva, ha sido esencial para obtener unos resultados estadísticamente significativos en la eliminación urinaria de TBARS y beneficiarse del efecto antioxidante de las aguas bicarbonatadas sulfatadas.

Los resultados obtenidos entre las poblaciones correspondientes a voluntarios que realizaron la cura hidropínica y los que no, no deberían ser comparables, por la diferencia existente entre sus poblaciones n= 11 y n=109 (posible sesgo).

Es importante destacar, que el nivel oxidativo basal (CONT) no se ha modificado por la presencia o ausencia de **fármacos**.

En relación a los “efectos antioxidantes” de las aguas y relacionado con la absorción del azufre, es destacable el siguiente hecho: En los balnearios que tienen aguas sulfuradas (Archena y Lugo), el azufre en forma de sulfuro de hidrógeno (SH<sub>2</sub>), se absorbe tópicamente a razón de 10µl/cm<sup>2</sup>/hora, produciendo el efecto antioxidante descrito<sup>115</sup>. Sin embargo, en el balneario de Sicilia-Jaraba, la absorción del azufre, en forma de sulfato (SO<sub>4</sub><sup>=</sup>), es 100 veces inferior, concretamente de 0.1 µl/cm<sup>2</sup>/hora o menos, siendo en consecuencia mínima la absorción por vía tópica, pero sin embargo máxima por vía digestiva, al realizar cura hidropínica, hecho que no se producía ni en Archena, ni en Lugo, al no beberse sus aguas.

La consecuencia de todo ello, como se ha descrito en los resultados, es la obtención de efectos antioxidantes producidos por la presencia de azufre, en forma de sulfuro de hidrógeno y sulfato, con d.e.s. aunque claramente por vías diferentes de entrada al organismo.

Las cantidades eliminadas de TBARS proceden del estrés oxidativo global del organismo, así como del producido localmente en el riñón, variable dependiente del estado fisiopatológico renal<sup>110,88</sup>.

Entre otros factores, la producción de RLO está influenciada por la edad, existiendo un aumento progresivo de MDA en plasma desde el nacimiento hasta los 90 años, cuando se expresa en tramos de 18 años<sup>160</sup>. Sin embargo, el análisis por quintiles entre 55 y 75 no muestra cambios en la eliminación urinaria de TBARS<sup>64</sup>, por lo que hay que concluir que o bien el incremento con la edad de la producción de MDA es muy paulatino o bien el pequeño déficit de función renal debido al envejecimiento enmascara en la orina el aumento de TBARS en sangre.

#### **7.4.- VARIACIONES EN LA TENSIÓN ARTERIAL**

Los voluntarios normotensos hicieron las funciones de grupo control en relación a los pacientes hipertensos.

En un estudio reciente realizado por Hernández Torres A, y Ramón JR, donde analizan la influencia de la crenoterapia con aguas sulfuradas en la tensión arterial y su relación con la lipoperoxidación<sup>66</sup>, se llegó a la conclusión que este tipo de crenoterapia, aplicada más de siete días y por vía tópica, disminuía la tensión arterial en todos los pacientes y voluntarios, independientemente de la edad y sexo, existiendo dependencia de la vía de administración utilizada. De la misma forma, las aguas sulfatadas podrían tener un efecto similar.

Así, en este estudio, se ha observado una tendencia no e.s. a disminuir los niveles urinarios de TBARS en normotensos, mayor que en HTF (Tabla 6.5.VI) y aún mayor que en HNTF, para las variables CONT, MITAD, POST y DIFE (ET).

Hubo que tener presente en los resultados obtenidos que el aumento de TA que se produce con la edad, desequilibra en cierta medida, el balance oxidativo (peróxidos, superóxidos, sistema renina-angiotensina)<sup>170</sup>, aunque al estar comprendida toda la muestra poblacional en márgenes de edad superiores a 65 años, todos registraron este sesgo.

Se ha observado que existe la tendencia a presentar ET mayores, cuanto menor es la TSE, probablemente expresión de disminución de la función renal. Por el contrario la TD, tiene tendencia a mantenerse o aumentar ligeramente con respecto al

ET. Cuando aumenta la eliminación urinaria de TBARS, manteniéndose la TD o aumentando ligeramente, se observa que los niveles urinarios basales de eliminación de TBARS (CONT) tienen tendencia a presentar valores más bajos.

Es de destacar, que formando parte de las técnicas balneoterápicas que recibieron, tras recibir el baño y para favorecer la reacción orgánica, se provoca una fase de hipersudoración, mediante la cobertura total del cuerpo con mantas, durante un período de 30-45 minutos/día, en posición de decúbito supino. Sin embargo, este hecho no influyó sobre la TA, ya que el balance hídrico se recupera nuevamente al beber líquidos y las mediciones de TA están realizadas siempre 24 horas después, como mínimo. El balance iónico también se recuperaría, en gran parte, con la ingesta de aguas minero-medicinales.

Posiblemente, las TAS y TAD no han experimentado ninguna modificación tras la crenoterapia, influidas por la presencia de sodio en este tipo de aguas que, contrarrestó el ya descrito potencial efecto hipotensor del tratamiento balneario, en su conjunto.

En estudios anteriores realizados en los balnearios de Archena<sup>115,172</sup> y Lugo<sup>112</sup>, que tienen aguas sulfuradas, las TAS y TAD disminuyeron de una forma significativa, en porcentajes comprendidos entre un 8 y un 12,7%. Haciendo un estudio comparativo entre las aguas de estos balnearios y las de Sicilia-Jaraba, podemos observar que mientras en los dos primeros balnearios los cationes sodio y potasio están elevados, en el balneario de Sicilia-Jaraba, se encuentran en unos niveles bajos, hecho que ocurre al revés al observar los cationes calcio y magnesio (Figura 6.5.3). El estudio de los aniones revela que los tres balnearios tienen similares proporciones. (Figura 6.5.2).

Los balnearios de Archena y Lugo tienen mayor cantidad/litro de sodio en sus aguas que la que tiene Sicilia-Jaraba, e inicialmente se podría pensar que en esa medida, mayor sería la cantidad de sodio que ingresaría en el organismo de los pacientes. Sin embargo, se produce un hecho muy significativo: En el balneario de Sicilia-Jaraba se realiza "cura hidropínica", donde se bebe aproximadamente dos litros/día de agua minero-medicinal bicarbonatada sulfatada, es decir, se ingieren 85 mg/día de sodio por vía digestiva. Este tipo de cura, no se realiza en los balnearios de Archena<sup>115</sup> y Lugo<sup>112</sup>, donde el sodio que penetra al organismo se sospecha que sólo lo hace por vía tópica y en mínimas cantidades, que no han sido cuantificadas.

Este hecho es fundamental para intentar explicar porqué la TA disminuye en los balnearios de Archena y Lugo, que tienen 940 y 131 mg/l de sodio, superior al de Sicilia-Jaraba, con tan solo 42.5 mg/l, (Tabla 7 V). Sin embargo debido a la vía de administración de los tratamientos (tópica en los dos primeros y digestiva en el último) es sólo en Sicilia-Jaraba donde los pacientes absorben el sodio del agua (aproximadamente 85 mg/día), ya que por vía tópica el sodio sólo se absorbe en cantidades inferiores a 0.01  $\mu\text{l}/\text{cm}^2/\text{hora}$ .

**1a.- HOMBRES + MUJERES** (Tensiones arteriales sistólicas y diastólicas)

n <sub>1</sub> = 110 (Archena) n <sub>2</sub> = 162 (Lugo) n <sub>3</sub> = 120 (Jaraba)	TENSION ARTERIAL SISTÓLICA			TENSION ARTERIAL DIASTÓLICA		
	(Archena)	(Lugo)	(Jaraba)	(Archena)	(Lugo)	(Jaraba)
<b>BASAL</b> Media $\pm$ EEM	137.9 $\pm$ 1.7	145,5 $\pm$	137.5 $\pm$ 1.52	82.4 $\pm$ 0.95	84,1 $\pm$	75.3 $\pm$ 0.91
<b>POST TRATA- MIENTO</b> Media $\pm$ EEM	129.1 $\pm$ 1.49	132,6 $\pm$	136.7 $\pm$ 1.42	76.2 $\pm$ 0.74	77.0 $\pm$	76.9 $\pm$ 0.96
<b>Diferencia</b>	8.8 (7%)	12,9 (8,86%)	0.8 (0.99%)	6.2 (7.9%)	7,1 (8,44%)	-1.6 (-2.1%)
<b>Significación Estadística</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s.</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>p&lt;0.001</b>	<b>n.s.</b>
<b>Rangos:</b>	190-100	190-80	200-80	100-60	115-60	120-50

*Tabla 7.III*

**1b.- HOMBRES + MUJERES** (Tensiones arteriales en normotensos y pacientes hipertensos)

TAS/TAD (mm Hg) Archena n=110    Lugo n=162    Jaraba n=120	Normotensos			Hipertensos		
	Archena n=49	Lugo n=128	Jaraba n=62	Archena n=61	Lugo n=34	Jaraba n=58
<b>Antes del Tto.</b>	124/76			149/87		
Media ± EEM	± 1.5/0.9			± 1.8/1.2		
<b>Después del Tto.</b>	116/72			142/78		
Media ± EEM	± 1.6/0.8			± 2.0/1.2		
<b>Diferencia</b>	8/4			10/8		
% que disminuye	5.7/ 5.3			6.7/9.2		
<b>Significación Estad. (TAS)</b>	n.s	p<0.01	p<0.001	n.s	p<0.01	p<0.001
<b>Significación Estad. (TAD)</b>	n.s	p<0.01	p<0.001	n.s	p<0.01	p<0.001

*Tabla 7.IV*

**% mEq/l DE PRINCIPALES ANIONES EN LOS BALNEARIOS DE ARCHENA, LUGO Y JARABA (Sicilia)**

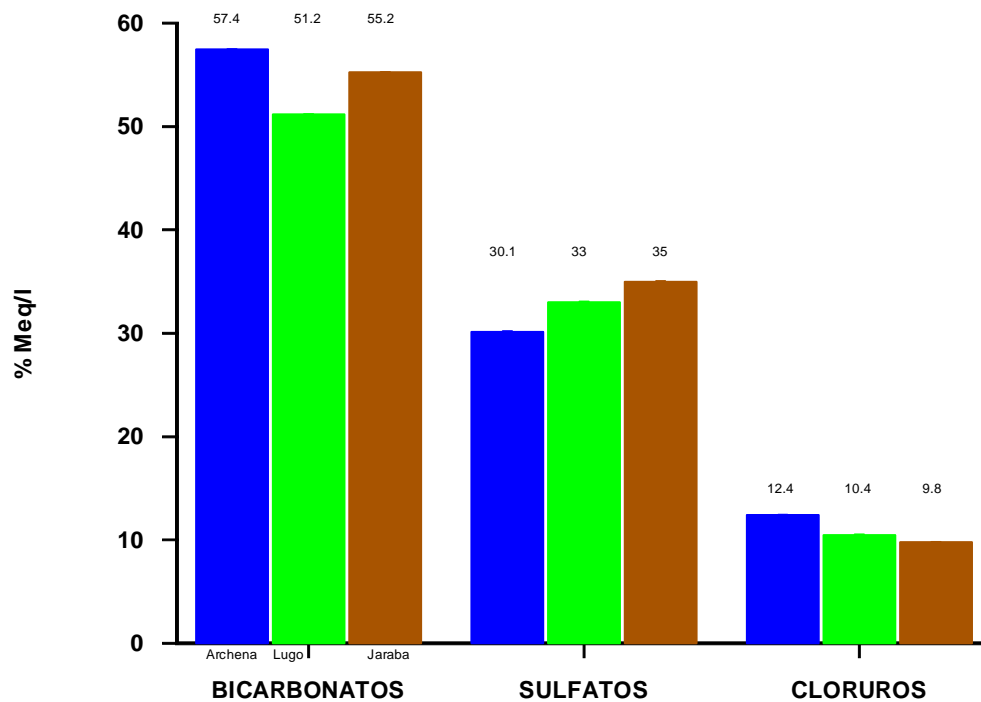


Figura 6.5.2

**% mEq/l DE PRINCIPALES CATIONES EN LOS BALNEARIOS DE ARCHENA, LUGO Y JARABA (Sicilia)**

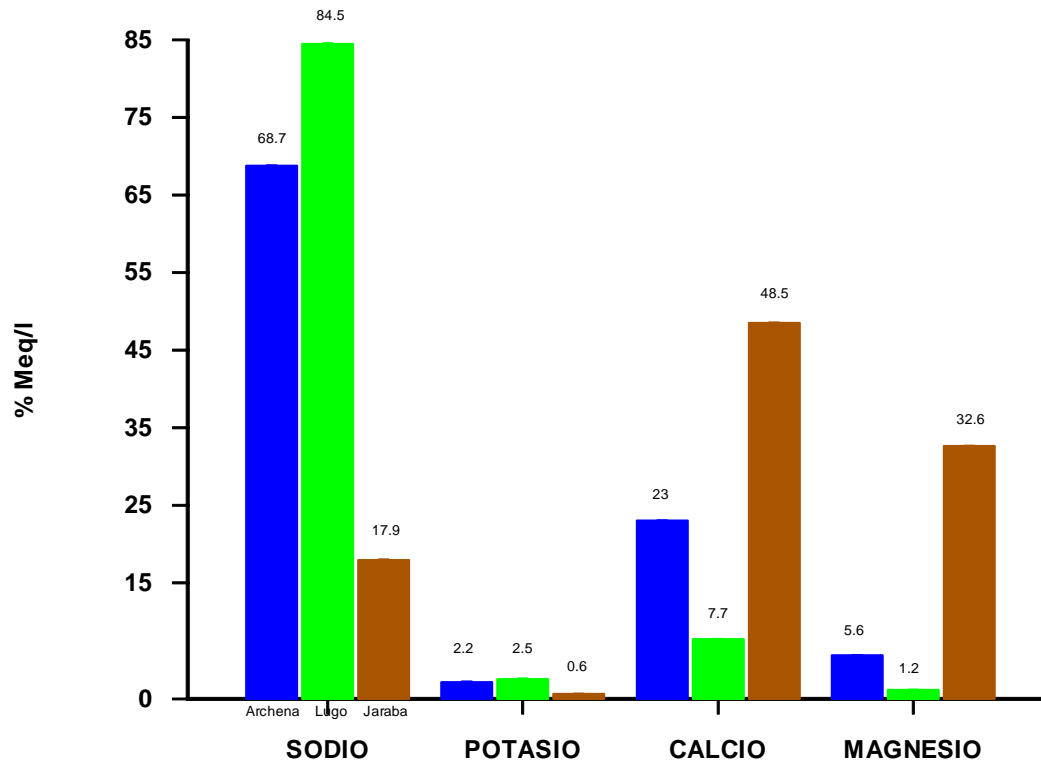


Figura 6.5.3

**COMPARACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL ANÁLISIS DE LAS AGUAS MINERO-MEDICINALES DE LOS BALNEARIOS DE ARCHENA (Murcia)\*, LUGO\*\* Y SICILIA (Jaraba)\*\*\***

	<u>Archena</u>	<u>Lugo</u>	<u>Sicilia</u>	<u>Archena</u>	<u>Lugo</u>	<u>Sicilia</u>	<u>Archena</u>	<u>Lugo</u>	<u>Sicilia</u>
<b>CATION</b>	<b>mg/l</b>			<b>mEq/l-mval/l</b>			<b>% mEq/l</b>		
<b>Calcio</b>	274,00	10,40	100,30	13,67	0,52	5,00	<b>22,98</b>	<b>7,70</b>	<b>48,51</b>
<b>Sodio</b>	940,00	130,81	42,50	40,91	5,69	1,85	<b>68,75</b>	<b>84,49</b>	<b>17,92</b>
<b>Potasio</b>	50,30	6,71	2,50	1,29	0,17	0,06	<b>2,16</b>	<b>2,55</b>	<b>0,62</b>
<b>Magnesio</b>	40,50	0,96	40,90	3,33	0,08	3,36	<b>5,60</b>	<b>1,17</b>	<b>32,61</b>
<b>Otros</b>	2,11	1,90	1,26	0,30	0,28	0,02	0,51	4,09	0,34
<b>TOTAL:</b>	1306,91	150,78	187,46	59,50	6,74	10,32	100,00	100,00	100,00
<b>ANIÓN</b>	<b>mg/l</b>			<b>mEq/l - mval/l</b>			<b>% mEq/l</b>		
<b>Bicarbonato</b>	363,7	176,5	301	12,54	6,08	10,38	<b>57,44</b>	<b>51,17</b>	<b>55,24</b>
<b>Sulfato</b>	347	94,3	158	14,44	3,92	6,58	<b>30,15</b>	<b>33,00</b>	<b>35,00</b>
<b>Cloruros</b>	2300	44,21	65	64,88	1,25	1,82	<b>12,40</b>	<b>10,49</b>	<b>9,76</b>
<b>Otros</b>	10,68	21,1	0	0,32	0,63	0,00	0,00	5,34	0,00
<b>TOTAL:</b>	3021,38	336,11	524,00	92,18	11,88	18,78	100,00	100,00	100,00

**Tabla 7.V**

\* Análisis físico-químico de las aguas M-m obtenido de la Dirección Médica del Balneario. 1993<sup>115</sup>

\*\* Análisis físico-químico de las aguas M-m obtenido de la Tesis Doctoral de la Dra. Rosa Mejjide Failde 1994<sup>112</sup>

\*\*\* Análisis físico-químico de las aguas M-m obtenido de la Dirección Médica del Balneario. 2000<sup>113</sup>

En consecuencia, es posible que, las TAS y TAD, en el balneario Sicilia-Jaraba, no hayan experimentado prácticamente ninguna disminución tras la crenoterapia, debido a la ingestión y posterior absorción de sodio en la cura hidropínica<sup>99</sup>, contrarrestando, de una forma decisiva, el potencial efecto hipotensor que se podría obtener por el tratamiento balneario, en su conjunto.

Aún, quedaría la duda sobre la posible acción hipotensora de las aguas sulfatadas, sin la influencia del sodio, presente en las aguas de este estudio. Este hecho debería ser comprobado en modelos de laboratorio en animales de experimentación y en caso de ser positivo, abriría una nueva e importante vía terapéutica para la hipertensión arterial. Sin embargo, habría que tener en cuenta los niveles de toxicidad del azufre sobre el organismo, así como otros factores complicados de aplicación del tratamiento, por lo que la terapéutica más segura y eficaz, en caso de escoger este tratamiento, podría ser la crenoterapia con aguas sulfatadas y/o sulfuradas, descritas en anteriores estudios<sup>115</sup>.

Por último, añadir que en relación con la época de tratamiento, habría que tener en cuenta que los niveles oxidativos basales de producción de TBARS bajos, como ocurre en determinadas épocas de año, serían propensos a conllevar ET más pequeños, ya que el margen o recorrido para disminuir también es más pequeño.

## 7.5.- RITMO BIOLÓGICO ANUAL Y ELIMINACIÓN URINARIA DE TBARS

Además de las radiaciones solares recibidas, en la peroxidación final obtenida, deben de intervenir otras **variables climatológicas** y estacionales propias de cada época del año, tales como la lluvia, temperatura, nubosidad, presión atmosférica etc, que en su conjunto constituyen la climatología del balneario en un momento determinado, así como un biorritmo circa-anual de la peroxidación, que influye, no solo, sobre la eliminación urinaria de TBARS, sino sobre el diferente comportamiento de los Efectos Terapéuticos obtenidos.

Existen numerosos rasgos biológicos ligados a ritmos diarios, anuales o estacionales y es posible que la eliminación urinaria de TBARS dependa de estos biorritmos. Las épocas del año y por tanto las radiaciones recibidas fueron distintas, existiendo una relación lineal positiva entre el nivel de TBARS en orina en condiciones basales con la disminución al final del tratamiento y con el Efecto Terapéutico. Las pendientes de estas relaciones dependen de la época del año, por lo que las tasas de eliminación de productos de lipoperoxidación y la respuesta del organismo a los tratamientos antioxidantes mediante crenoterapia siguen un ritmo anual<sup>168,169</sup>.

Algunos autores<sup>171,173,175</sup> han comprobado que existen variaciones circadianas del MDA en plasma, lo que explicaría en parte los diferentes resultados obtenidos, según la época del año de que se trate.

El presente trabajo muestra que la eliminación urinaria basal de TBARS (CONT) y el ET varían también con la época del año y éste último tiene menos relación con las horas de radiación solar recibidas que la que se pensaba en anteriores estudios<sup>115</sup>, ya que el ET obtenido ahora con 82,1 horas en el mes de Marzo es menor que el obtenido con similares horas de sol (80,9) en el mes de Noviembre. (Figura 6.4.1) (Tabla 7.VI).



## ELIMINACIÓN URINARIA BASAL DE TBARS (CONT) Y ET EN RELACIÓN CON LA ÉPOCA DEL AÑO Y LAS RADIACIONES SOLARES RECIBIDAS

ÉPOCA DEL AÑO	Eliminación urinaria Basal de TBARS (CONT) nM/ml	Efecto Terapéutico (ET) Media ± EEM	% disminución (ET) Media ± EEM	Radiaciones solares recibidas (en horas)
Noviembre	0.282 ± 0.0012	0.019 ± 0.0012	6.9 ± 0.3478	80.9
Marzo	0.369 ± 0.0012	0.023 ± 0.0020	6.1 ± 0.4196	82.1
Mayo	0.453 ± 0.0012	0.050 ± 0.0025	11.1 ± 0.5057	112

Tabla 7.VI

Esta disminución de la eliminación urinaria es proporcional a la cantidad de TBARS urinarios a la llegada al balneario; la pendiente de dicha correlación define la efectividad o potencia del efecto antioxidante del tratamiento (mayor o menor disminución para la misma concentración de TBARS basales (Figuras 6.4.5 y 6.4.6), siendo un fenómeno generalizado, ya que es bien sabido que a mayor Tensión Arterial más efectivo es un antihipertensor. La efectividad del efecto antioxidante varía con la época del año siguiendo un patrón sinusoidal.

¿Cuáles pueden ser las causas de esta ritmicidad?:

Como único factor hay que excluir las horas de radiación solar, pues no existe estricta relación. También, como factores contribuyentes habría que considerar las diferentes tasas de síntesis de factores antioxidantes (A. Úrico, Vitamina D, Glutación, etc.); así como la variación estacional de contenido de moléculas antioxidantes que se ingieren con la alimentación, fundamentalmente frutas y verduras (Vitaminas C y E, licopenos, quercetoides, isoflavonas, resveratroles, etc...), aunque este factor esté disminuido en la composición nutricional debido a los cultivos intensivos de vegetales. Por otra parte, la síntesis de vitamina D, varía con la época del año y la distancia del ecuador<sup>116</sup> siendo un antioxidante de membrana ya que la vitamina D<sub>3</sub> (colecalfiferol), su metabolito 1,25-dehidroxicole-calciferol y la vitamina D<sub>2</sub> (ergocalciferol), inhiben la lipoperoxidación dependiente del hierro<sup>117</sup>.

Lenton y cols.<sup>118</sup> han demostrado una correlación entre el contenido de glutación y vitamina C en linfocitos humanos, dos antioxidantes que se complementan en su efecto barredor de RLO, de tal modo que la administración de ascorbato incrementa los niveles de glutación. El análisis estacional de los niveles de Vitamina C en linfocitos muestra que existe un máximo desde finales de primavera y el verano y un mínimo en otoño-invierno. Como Glutación y ascorbato van paralelos se puede deducir que ambos antioxidantes tienen su máximo en primavera-verano. Estos resultados no

explican el incremento de productos de lipoperoxidación, precisamente en los meses en que hay una tasa mayor de glutatión y ascorbato.

En resumen, existen variaciones estacionales de los productos de peroxidación lipídica y de la efectividad del efecto antioxidante de la crenoterapia. Los factores causales son una conjunción de diferentes agentes oxidantes (horas de radiación solar ...) y antioxidantes (dieta, niveles plasmáticos de antioxidantes...).

## **CONCLUSIONES**

---

### **8.- CONCLUSIONES**

## 8.- CONCLUSIONES

1. Se confirma que la técnica, empleada en este estudio, para la determinación de Sustancias Reactivas al Ácido Tiobarbitúrico (TBARS), es "no invasiva", de fácil manejo e indicadora del estado oxidativo de los pacientes.
2. La crenoterapia con aguas bicarbonatadas-sulfatadas, conlleva un efecto barredor (scavenger) de radicales libres, consiguiendo una disminución de la excreción urinaria de TBARS (Efecto Terapéutico) en la población estudiada, independiente del sexo, sugiriendo un desplazamiento del balance oxidativo hacia el lado antioxidante.
3. Existe una relación lineal positiva entre la eliminación urinaria de TBARS basal (CONT) y la del postratamiento (POST), así como con el Efecto Terapéutico. Por lo que la basal condiciona la del postratamiento y el Efecto Terapéutico.
4. Son suficientes nueve días de tratamiento para obtener un efecto terapéutico antioxidante eficaz y estadísticamente significativo, potenciándose al doble, si se continúa hasta 14 días.
5. La variable más influyente sobre el estado oxidativo basal fue la época del año, y sobre el resultado final post-tratamiento: la época del año, el estado oxidativo basal, tensión arterial y cura hidropínica con aguas bicarbonatadas sulfatadas.
6. El lugar de origen de la población, rural o urbano, no fue una variable que influyera ni sobre el resultado final obtenido, ni sobre la eliminación urinaria de TBARS antes del tratamiento.
7. La edad, entre 55 y 85 años no condicionó el Efecto Terapéutico
8. Los niveles de eliminación urinaria de TBARS presentan una clara dependencia con las épocas del año (ritmo circanual). Lo mismo sucede con el Efecto Terapéutico.
9. Las tensiones arteriales sistólica y diastólica no han experimentado prácticamente ninguna disminución tras la crenoterapia.

10. Existe una tendencia a la disminución del Efecto Terapéutico en relación al aumento de la Tensión sistólica antes del tratamiento. Sin embargo esto no ocurre con la Tensión diastólica antes del tratamiento.
11. La cura hidropínica (vía digestiva) con aguas bicarbonatadas sulfatadas, ha sido esencial para obtener el Efecto Terapéutico.
12. No se ha podido demostrar la influencia sobre el efecto oxidativo de la población estudiada, de las variables "tabaco", "alcohol", ni "dieta especial alimenticia".
13. El índice de fumadores entre la población estudiada es del 9,16% y el de bebedores 2,5%, estando muy por debajo de la media española, lo que confirma que la población usuaria de balnearios tiene un alto concepto y preocupación del sentido y uso de la salud.

## **REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

---

### **9.- REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS**

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 001.- SIES H, "El estrés oxidativo: de la investigación básica a la aplicación clínica" *Amer Jour of Med.* 1993 (suppl 3c): 31s-38s.
- 002.- SIES H, "Oxidative stress: oxidants and antioxidants". *London: Academic Press.* 1991.
- 003.- MÚZES M, "Effects of silymarin treatment on the antioxidant defence system and lipid peroxidation in patients with chronic alcoholic liver disease". *Orvosi Hetilap* 1990;131: 863-866
- 004.- HERNÁNDEZ TORRES A, "Peloterapia y Radicales Libres. Tratamiento frente a la Inflamación". *Procc. Simposium Internac. Impacto de los Radicales Libres en Biomedicina y Salud. 26-27 de Febrero/90. Madrid.* 1990.
- 005.- RODRÍGUEZ MARTÍNEZ MA, "Comportamiento de los sistemas enzimáticos antioxidantes frente a la producción de Radicales Libres durante el envejecimiento humano, y su relación con el Síndrome de Aceite Tóxico como modelo de Stress Oxidativo". *Tesis Doctoral. Fac. de Medicina. Univ. Autónoma. Madrid.* 1992.
- 006.- BAZO MT, GARCÍA SANZ B, MAIZTEGUI OÑATE C, MARTÍNEZ P, "Envejecimiento y sociedad: una perspectiva internacional". *Ed. Soc Esp Geriat Gerontol. Madrid* 1998.
- 007.- GARCÍA SANZ B, "El envejecimiento demográfico: Tendencias y consecuencias". *En: Lecturas sobre el envejecimiento. Real Academia de Ciencias Morales y Políticas. Madrid.* 1999.
- 008.- FERNÁNDEZ CORDÓN JA, "Proyecciones de la población española" *Instituto de Economía y Geografía. Consejo Superior de Investigaciones Científicas.* 1998.
- 009.- INSTITUTO NACIONAL DE ESTADÍSTICA (INE). Anuario de Estadística 1998. *INE* (1999)
- 010.- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. "Indicadores de Salud. 3ª Evaluación en España del Programa Regional Europeo "Salud para todos". *Madrid, MSC, 1995*
- 011.- DE JONG-GIERVELD J, VAN SOLINGE H, "Ageing and its consequences for the sociomedical system". *Demography. Population Studies Series* (Council of Europe); 29.1995.
- 012.- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO. "Encuesta Nacional de Salud 1997". *Madrid.* 1999.
- 013.- HERNÁNDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E, "Tratamientos preventivos hidrotermales en Geriatria". *Actas de las III Jdas. Internac. de Geriatria y Gerontología. 24-28 Abril/91. Andorra.* 1991.
- 014.- DE LA FUENTE M, FERRANDEZ MD, BURGOS MS, SOLER A, PRIETO A, MIQUEL J, "Immune function in aged women is improved by ingestion of vitamins C and E". *Can J Physiol Pharmacol* 1998; 76:373-80
- 015.- DE LA FUENTE M, MIQUEL J, "Mechanism of Ageing and Development". *Elsevier.* 1998; 104:213-25
- 016.- DE LA FUENTE M, VICTOR VM, "Antioxidants as modulators of immune function" *Immunol Cell Biol* 2000; 78:49-54
- 017.- HARMAN D, "Aging: Overview", *Ann NY Acad Sci*, 2001; 928: 1-21
- 018.- HARMAN D, "Aging: minimizing free radical damage". *J Anti-Aging Med*, 1999; 2: 15-36
- 019.- BARJA DE QUIROGA G, "Ascorbic acid and aging". *Subcell Biochem Biol* 1996; 25: 157-88
- 020.- BARJA DE QUIROGA G, "El problema del envejecimiento". *Editorial Akal. Madrid.* 2000
- 021.- BARJA DE QUIROGA G, "Mitochondrial free radical generation: Sites of production in states 4 and 3, organ specificity and relationship with aging rate. *J Bioenerg Biomembr* 1999; 31: 347-66
- 022.- MIQUEL J, "An update on the oxygen stress mitochondrial mutation theory of aging: genetic and evolutionary implications". *Exp Gerontol* 1998;33:113-126.

- 023.- BACHOWSKI S, XU Y, STEVENSON DE, WALBORG EF Jr., KLAUNIG JE,** "Role of oxidative stress in the selective toxicity of dieldrin in the mouse liver". *Toxicol appl Pharmacol.* 1998; 150(2):301-9
- 024.- COMMONER B, TOWNSEND J, PAKE G,** "Free Radicals in biological materials". *Nature* 1953; 174:689-91.
- 025.- LANE MA, BAER DJ, RUMPLER WV, WEINDRUCH R, INGRAM DK, TILMONT EM, CUTLER RG, ROTH GS,** "Caloric restriction lowers body temperature in rhesus monkey, consistent with a postulated anti-aging mechanism in rodents". *Proc Natl Acad Sci* 1996;93: 4159-4164
- 026.- HALL DM, OBERLEY TD, MOSELEY PM, BUETTNER GR, OBERLEY LW, WEINDRUCH R, KREGEL,** Caloric restriction improves thermotolerance and reduces hyperthermia –induced cellular damage in old rats. *FASEB J.* 2000;14: 78-86
- 027.- MERRY BJ,** "Caloric restriction and age-related oxidative stress". *Ann. NY Acad. Sci* 2000; 908: 180-198
- 028.- HALLIWELL B,** "Reactive oxygen species in living systems: Source, Biochemistry, and role in human disease". Oxidants and antioxidants:Pathophysiological determinants and therapeutic agents. Proceedings Symposium: *Am J Med* 1991 (suppl 3C); 14-22.
- 029.- LUNEC J, BLAKE D,** "Oxygen free radicals: their relevance to disease processes". En: Cohen RD, Lewis B, Alberti KGMM and Denman AM eds. The metabolic and molecular basis of acquired diseases. Vol. I. London Baillière Tindall. 1990; 189-212.
- 030.- RAMON GIMÉNEZ JR,** "Papel de los Radicales Libres en Medicina". En: Anuario'87. Ed. Tiempos Médicos. Madrid. 1988; 214-217.
- 031.- ROSHAN-ALI Y,** "Oxidants and Antioxidants: Pathophysiological determinants and therapeutic agents". *International Symposium (Zambon Group). October 26-27, Marbella. Spain.*
- 032.- STRYER L,** "Bioquímica". Barcelona Ed. Reverté; 1985
- 033.- LEHNINGER AL,** "Bioquímica". Barcelona Ed. Omega SA. 1982
- 034.- FRIDOVICH I,** "Oxigen radicals, hydrogen peroxide and oxigen toxicity". En: Free radicals in biology. Y. W.A. PRYOR ed. Academic Press, New York. 1986; 239.
- 035.- MIGNINI E, GIANI P, LANGLOIS GCM, PANTAROTTO C,** "Aging and free radical formation. A biochemical approach to evaluate the efficacy of cosmetic preparations". *Int J Cosm Sci.* 1989; 11:21-26.
- 036.- KINDER R, ZIEGLER C, WESSELS JM,** "Gamma –irradiation UV-C light-induced lipid peroxidation a Fourier transform-infrared absorption spectroscopic study". *Int J Radiat Biol* 1997; 71(5):561-71
- 037.- HADLEY M, DRAPER HH,** "Isolation of a guanine-malondialdehyde adduct from rat and human urine". *Lipids.* 1990; 25(2):82-5
- 038.- GUTTERIDGE JMS, MITCHELL J,** "Redox imbalance in the critically ill". *Br Med Bull* 1999; 55:49-75
- 039.- MONCADA S AND HIGGS EA,** "Endogenous nitric oxide: physiology, pathology and clinical relevance". *Eur. J. Clin. Invest.* 1991, 21: 361-74
- 040.- HUIE RE, PADMAJA S,** "The reaction of NO<sup>•</sup> with superoxide". *Free Rad. Res. Commun.* 1993; 18:195-9
- 041.- HALLIWELL B,** "Superoxide, iron, vascular endothelium and reperfusion injury". *Free Rad.- Res. Commun.* 1989; 5: 315-18
- 042.- PADMAJA S, HUIE RE,** "The reaction of nitric oxide with organic peroxy radicals". *Biochem. Biophys. Res Commun.* 1993; 195: 539-44
- 043.- BARJA DE QUIROGA G,** "Commentary: Oxygen radicals, a failure or a success of evolution?". *Free Rad Res Comms.* 1993. 18 (2): 63-70.
- 044.- NEMOTO S, TAKEDA K, YU ZX, FERRANS VJ, FINKEL T,** Role for mitochondrial oxidants as regulators of cellular metabolism. *Mol Cell Biol* 2000; 20:7311-7318



- 045.- RUIZ TORRES A**, "Envejecimiento y muerte celular". *Medicine*. 1995; 6 (87): 3817-3825.
- 046.- BARJA G**, "Los Radicales Libres mitocondriales como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 31(3): 153-161.
- 047.- GERSCHMAN R, GILBERT DL, NYE SW, DWYER P, FENN WO**, "Oxygen poisoning and X-irradiation: A mechanism in common". *Science* 1954; 623-626.
- 048.- MIQUEL J**, "Historical Introduction to Free Radical and Antioxidant Biomedical Research". Miquel J., Quintanilha A.T. & Weber H, eds. CRC Hand book of free Radicals and antioxidants in Biomedicine. Boca Raton, Florida: CRC Press 1989; 1:3-13.
- 049.- WALTON JR, PACKER L**, "Free Radical Damage and Protection: Relationship to cellular aging and cancer". En: Machlin TJ, de. Vitamin E. A comprehensive treatise in basic and clinical Nutrition, Vol.1. New York: Pergamon Press 1980; 495-517.
- 050.- HARMAN D**, "La teoría gerontológica de los Radicales Libres" Free Radical Theory of aging: history". En: Emerit I, Cance B, Eds. Free Radicals and Aging. Basel: Birkhauser, 1992:1-10
- 051.- MIQUEL J**, "Papel de los oxi-radicales libres y mitocondrias en el envejecimiento: conceptos teóricos y datos experimentales". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996; 31 (3): 145-152.
- 052.- BARJA G, HERRERO A**, "Oxidative damage to mitochondrial DNA is inversely related to maximum life span in the Heart and brain of mammals". *FASEB J*. 2000; 14: 312-318.
- 053.- MACIEIRA-COELHO A**, "On the risk of malignant transformation with attempts to improve the growth potential of somatic cells". En: Ruiz Torres A, Hofecker G, eds. Modification of the Rate of Aging. Viena: Facultas, 1992; 33-39.
- 054.- RAMON GIMÉNEZ JR**, "Radicales Libres y Antioxidantes en Clínica Humana". Ed. IDEPSA. Madrid. 1993.
- 055.- SARAN M, BORS W**, "Oxygen radicals acting as chemical messengers: a hypothesis". *Free Rad. Res Commun* 1989; 7: 213-20
- 056.- PEDERSEN BK**, "Vitamina C. Efecto antioxidante". *Med Sci Sports and Exer*, 1994; 26, 2:140.
- 057.- VIÑA J, SASTRE J, ANTÓN V, ASENSI M**, "Efecto del envejecimiento sobre el metabolismo y las funciones del Glutati6n (GSH) en: CRYSTAL RG, RAMÓN JR, eds. GSHSystem. Glutati6n: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam: Excerpta Médica, 1992; 65-78.
- 058.- DANSETTE PM, SASSI A, DESCHAMPS C, MANSUY D**, "Sulfur containing compounds as antioxidants". En: Emerit I et al. eds. Antioxidants in therapy and preventive medicine. Nueva York: Plenum Press, 1990; 209-215.
- 059.- SAN EMETERIO BARRAGAN MM, CARMONA RUIZ E, ORTEGA COMUNIAN L, SAN MARTIN BACAICOA J**, "Selenio.Oligoelemento esencial". *Bol Soc Esp Hidrol Med* 2001;16(2):99-101
- 060.- MOORE GA, WEIS M, ORRENIUS S, O'BRIEN PJ**, "Role of sulphhydryl groups in benzoquinone induced Ca<sup>2+</sup> release by rat liver mitochondria". *Arch Biochem Biophys* 1988; 267: 539-50.
- 061.- POKLA BS, DONATI Y, KONDO M et al.**, "Protection from cellular oxidative injury and calcium intrusion by N-(2-mercaptoethyl)-1,3-propanediamine, WR 1065". *Biochem Pharmacol* .1990; 40: 1469-76.
- 062.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ J.R, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "Acci6n antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides, en relaci6n con la vías de administraci6n utilizadas". *Bol Soc Esp Hidrol Med* 1998;13(1):27-39
- 063.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ J.R, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "Eliminaci6n urinaria de TBARS en una poblaci6n de la Tercera Edad. Su modificaci6n por la Crenoterapia y la radiaci6n solar". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998;33 (S 1):129
- 064.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ J.R, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "Acci6n antioxidante de la crenoterapia con aguas sulfuradas y peloides sobre el organismo humano, en relaci6n con la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1999;34 (4):223-235

- 065.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ J.R, MARTELL CLAROS N, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "Resultado de la acción crenoterápica con aguas sulfuradas y peloides y otras medidas no farmacológicas sobre la tensión arterial en el Balneario" *Bol Soc Esp Hidrol Med* 2000;15(1):35-46
- 066.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ J.R, MARTELL CLAROS N, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "Cambios en la peroxidación lipídica humana y en la tensión arterial en una población hipertensa y normotensa tratada crenoterápicamente con aguas sulfuradas y peloides". *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2002; 37:147-155
- 067.- BARQUINERO J**, "Los antioxidantes defienden la vida" en: GSHSYSTEM. Glutación: eje de la defensa antioxidante". Crystal RG, RAMON JR. *Excerpta Médica. Amsterdam.* 1992.
- 068.- BARJA DE QUIROGA G**, "Dietary Vitamin E decreases lipid peroxidation products in human urine". *VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical Research. Barcelona 1-5 Oct./1996.*
- 069.- YANG**, Citado por RODRÍGUEZ MARTÍNEZ MA. " Comportamiento de los sistemas enzimáticos antioxidantes frente a la producción de Radicales Libres durante el envejecimiento humano, y su relación con el Síndrome de Aceite Tóxico como modelo de Stress Oxidativo". *Tesis Doctoral. Fac. de Medicina. Univ. Autónoma. Madrid.* 1992.
- 070.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ JR, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J**, "The antioxidant action of crenotherapy treatment by sulphured mineral waters and peloids on human beings: Changes in urinary levels of Tbars. *Proceedings of the 33<sup>rd</sup> World Congress of the ISMHC:1998 Oct 4-11;Karlovy Vary (Czech Republic) P.90*
- 071.- HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ JR, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J, MARAVER EYZAGUIRRE F**, "Elder population in a spanish spa: Changes in urinary levels of TBARS". *Proceedings of the VIII Biennial Meeting International Society for Free Radical. Barcelona. Oct 1-5; 1996:62*
- 072.- ARMIJO VALENZUELA M, SAN MARTÍN BACAICOA J, et al.** "Curas Balnearias y Climáticas. Talasoterapia y Helioterapia". *Edit. Complutense.* Madrid. 1994; 18 y 255.
- 073.- ARMIJO VALENZUELA M**, "Compendio de Hidrología Médica". *Edit. Científico-Médica.* Barcelona. 1968.
- 074.- SAN MARTÍN BACAICOA I, ARMIJO CASTRO F**, "El azufre en las aguas Minero-medicinales: Aguas Sulfatadas y aguas sulfuradas". en: ARMIJO M. et al. "Curas Balnearias y Climáticas. Talasoterapia y Helioterapia". *Edit Complutense.* Madrid. 1994; (18): 243-257.
- 075.- MOZOTA SAGARDIA S**, "Estudio hidrológico médico de la Estación Termal de Jaraba". Tesis doctoral. 1945. Zaragoza.
- 076.- MINISTERIO DE SANIDAD Y CONSUMO.** "Control de la Hipertensión Arterial en España". Ed. IDEPSA. Madrid. 1996.
- 077.- CASCALES ANGOSTO M**, "Osteoporosis, calcio y envejecimiento" En: El problema del Envejecimiento. Gustavo Barja (ed.). Madrid. 1998; 156-158.
- 078.- SAN MARTÍN BACAICOA J, VALERO CASTEJÓN A**, "Acción Terapéutica de las aguas del Balneario de Alhama de Granada". *Anal. Real Acad. Nac Farm.* 2002; 68:475-500
- 079.- SAN MARTÍN BACAICOA J**, "Acción diurética y ponderal de las aguas débilmente mineralizadas" *Anal. Real Acad. Nac Medic.* 1989; 106:567-583
- 080.- ARMIJO CASTRO F**, "El azufre en las Aguas Minero-medicinales". *Bol Soc Esp Hidrol Méd.* 1990; 5 (3):109-112.
- 081.- ARMIJO CASTRO F**, "Estructura y Propiedades Físicas, Físico-Químicas y Químicas de las aguas Minero-medicinales", en: ARMIJO M.: "Curas Balnearias y Climáticas *Edit. Complutense.* Madrid. 1994; 18 y 114-115.
- 082.- SAN MARTÍN BACAICOA J, SAN JOSÉ ARANGO MC**, "Paso a través de la piel de los factores mineralizantes de las aguas utilizadas en balneación". *Bol Soc Esp Hidrol Méd.* 1989; 4 (1): 27-32.
- 083.- PRÄTZEL H**, "Welche Bilanzänderung der Elektrolyte ist durch Baden in Heilwässern möglich?" Z

*Phys Med Baln Med Klim.* 1982;11: 431-445.

- 084.- GUALTIEROTTI R**, "Azioni farmacologiche e crenoterapiche sull'apparato cutaneo." *Med Term e Clin.* 1989; 1 (3):21.
- 085.- DREXEL H, DIRNAGL K**, "Der Stoffaustausch durch die Haut unter hydrotherapeutischen und bädetherapeutischen Massnahmen". *Arch Phys Ther.* 1967; 20: 361.
- 086.- PRÄTZEL H, SCHNIZER W**, "Medizinisch orientierte Grenzwert für Badeheilwässer auf der Grundlage von Gesetzmässigkeiten der Hautpermeation. *Z Phys Med Bal Med Klim.* 1987; 16:367.
- 087.- DREXEL H, DIRNAGL K, PRÄTZEL H**, "Experimentelle Befunde zum chemischen wirkungsmechanismus der Sole und Beebäder". *Z F Phys Med.* 1970; 1(3): 201-222.
- 088.- TOYOKUNI S, UCHIDA K, OKAMOTO K, HATTORI-NAKAKUKI Y, HIAI H, STADTMAN ER**, "Formation of 4-hydroxi-nonenal-modified proteins in the renal proximal tubules of rats treated with a renal carcinogen, ferric nitrilotriacetate". *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1994; 91:2616-20
- 089.- FOOTE ChS**, "Light, Oxygen and toxicity". En: Anne P. Autor. *Pathology of Oxygen* . Londres: Academic Press. 1982; 21-44.
- 090.- TYRREL RM**, "Ultraviolet radiations and free radical damage to skin" En: *Free Radicals and oxidative stress. Environment Drugs and Food aditivs.* Rice-Evans C, Halliwell B, Lunt GC. Portland Press. Londres. 1995; 45-54.
- 091.- ORGANIZACIÓN METEOROLÓGICA MUNDIAL**, "Agujero de la Capa de Ozono". Informe Noviembre/95. 1995.
- 092.- CASADO A, LOPEZ-FERNANDEZ ME, GIL P, GÁMEZ I, FARIÑAS J** "Malondialdehyde: a possible marker of ageing". *Gerontology* 2002;48(4):209-214.
- 093.- MARRUGAT J, GIL M**, "Epidemiología de HTA". *Medicine* 1993; 49:20
- 094.- ROSE GA**, "Hypertension in the Community". En: Bulpitt CJ, de. *Handbook of hypertension.* Vol. 6 Epidemiology of hypertension. Amsterdam, Elsevier 1985; 1-14.
- 095.- RIBERA CASADO JM**, "Hipertensión sistólica aislada. Prevalencia" en: Guillén F. y Luque M., *Editores Científicos.* Madrid. 1992; 1-11.
- 096.- TAYLOR JO, CORNONI-HUNTLEY J, CURB JD, MANTON KG, OSTFELD AM, SCHERR P, et al.**, "Blood pressure and mortality risk in the elderly". *Am J Epidemiolol* 1991;134: 489-501.
- 097.- BERT J**, "Thérapeutique Thermale et Climatique. *Ed. Masson et Cie.*1972; 400.
- 098.- MARTÍNEZ GALÁN I**, "Modificaciones de las cifras de Tensión arterial en el medio balneario". *Bol Soc Esp Hidrol Med* 1996; 11(2): 77-80.
- 099.- HERNANDEZ TORRES A**, "Influencia de las aguas mineromedicinales oligometálicas ricas en sodio sobre la hipertensión en la población balnearia de Sta. Mª del Rosario (Cuba). (Comunicación personal a S. Gral. de Control). Instituto de Salud Carlos III. 1992.
- 100.- DE SIMONE G, et al.**, "Weight reduction lowers blood pressure independently of salt restriction". *J. Endocrinol. Invest.* 1992;15:339-343
- 101.- HERMANSEN K**, "Diet, blood pressure and hypertension". *British Journal of Nutrition.* 2000; 83, Suppl. 1, S113-S119
- 102.- SADA BELTRÁN J**, "Balneario de Sicilia" (Jaraba). *Bol. Soc. Esp. Hidrol. Méd.* 1986, 1,(3): 115-117
- 103.- TURESPAÑA** "Guía de Balnearios". *Subd. Gral. de Promoción exterior del Turismo. Secretaría Gral. de Turismo. Mº de Comercio y Turismo. Madrid.* 1994; 40-41.
- 104.- CRUZ CANTARERO J**, "Guía de Balnearios y Estaciones Termales de España". *Dirección Gral. de Política Turística.* 1986; 49-50
- 105.- TENA CALVO JM, AUQUE SANZ LF, GIMENO SERRANO MJ, MANDADO COLLADO JM, DE LEIVA A**, "Evolución físicoquímica y geotermometría del sistema hidrotermal de Alhama-Jaraba". *Institución Fernando el Católico. Zaragoza.* 1995

- 106.- **BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**, Resoluciones de la D.G. INSERSO de: 22/6/89; 26/1/90; 30/1/91; 16/12/91; 4/12/92; 20/12/93; 5/12/94; 27/11/95; 21/11/96; 10/11/97; 16/11/9,22/11/99, 28/11/2000; 23/11/01.
- 107.- **BOLETÍN OFICIAL DEL ESTADO**, Nº 81: (5-4-89). Orden 15/3/89, por la que se establece y regula el Servicio de Termalismo Social del INSERSO. 1989.
- 108.- **INSERSO**, "Termalismo social para la tercera edad". *Ed. Mº Asuntos Sociales. Madrid. 1992.*
- 109.- **HERNANDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E**, "Salud y Envejecimiento de la Población en relación con el Servicio de Termalismo Social del INSERSO". *Procc. I Simposium Internacional sobre Envejecimiento, Turismo y Salud. Ed. Asoc. Gerontológica del Mediterráneo. Alicante. 1993: 33-45.*
- 110.- **SICIARZ A, WEINBERGER B, WITZ G, HIATT M, HEGY T**, "Urinary thiobarbituric acid-reacting substances as potential biomarkers of intrauterine hypoxia". *Arch. Pediatr. Adolesc. Med 2001; 155: 718-22*
- 111.- **SOLSONA F**, "Balnearios aragoneses. Pasado, presente y futuro". Zaragoza. Diputación General de Aragón. 1992; 70-77
- 112.- **MEIJIDE FAILDE R**, "Aportación a la Cura Balneoterápica en el Balneario de Lugo". *Tesis Doctoral. Universidad de Santiago. 1994.*
- 113.- **LABORATORIO OLIVER RODÉS, S.A.**, Análisis de las aguas del Balneario de Sicilia (Jaraba). Barcelona.2000
- 114.- **JIMÉNEZ HERRERO JB**, "Rasgos socio-demográficos de una población subvencionada del Centro Termal Baños de Serón- Balneario Sicilia (Jaraba - Zaragoza)". *Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1995.*
- 115.- **HERNANDEZ TORRES A**, "Niveles urinarios de los productos de peroxidación lipídica: Acción antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides" *Tesis Doctoral. UCM. Madrid. 1997*
- 116.- **ROSTAND SG**, "Ultraviolet light may contribute to geographic and racial blood pressure differences". *Hypertension 1997; 30:150-156*
- 117.- **WIDEMAN H**, "Vitamin D is a membrane antioxidant. Ability to inhibit iron-dependent lipid peroxidation in liposomes compared to cholesterol, ergosterol and tamoxifen and relevance to anticancer action". *FEBS-Lett. 1993; 326: 285-288*
- 118.- **LENTON KJ, THERRIAULT H, CANTIN AM, FÜLÖP T, PAYETTE H, WAGNER JR**, "Direct correlation of glutathione and ascorbate and their dependence on age and season in human lymphocytes". *Am J Clin Nutr 2000; 71: 1194-1200*
- 119.- **SADA BELTRAN JJ**, «Balnearios: turismo de salud para la tercera edad». *Revista "65 y más". INSERSO. 1985: 5-6.*
- 120.- **PRÄTZEL H, BÜRING M, EVERS A**, "Schwefel in der Medizin". *Edit Demeter Verlag GMBH. Gräfelfing. Alemania.1990.*
- 121.- **ALBERTINI MC, CANESTRARI F, SAMMARTINO V, ROVIDATI S, GALLI F, DACHÁ M**, "Traitement Hydrominéral avec une eau sulfurée: evaluation du stress oxydatif". *Presse Thermale et Climatique. 1999; 136, (1): 31-35*
- 122.- **ALBERTINI MC, CANESTRARI F, SAMMARTINO V, ROVIDATI S, GALLI F, et al.** "Traitement Hydrominéral avec une eau sulfurée chez l'homme". *Presse Thermale et Climatique. 1999; 136, (1): 36-42*
- 123.- **KOSUGI H, ENOMOTO H, ISHIZUCA Y, KIKUGAWA K**, "Variations in the level of urinary thiobarbituric acid reactant in healthy humans under different physiological conditions". *Biol. Pharm.Bull. 1994; 17:1645-1650.*
- 124.- **UCHIYAMA M, MIHARA M**, "Determination of Malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test". *Analyt. Biochem.1978; 86: 271-278.*
- 125.- **YU BP**, "Aging and oxidative stress modulation by dietary restriction". *Free Rad Biol Med. 1996; 21: 651-*

- 126.- **L'VOVA NV, SOROKINA EI, BOBKOVA AS**, "Use of hydrogen sulfide baths in the treatment of patients with hypertension". *Vopr-Kurortol-Fizioter-Lech-Fiz-Kult*. 1988 May-Jun (3): 10-3
- 127.- **ABANTO ALDA JJ, MARTÍNEZ TERRER T**, Valoración médico-social de unos turnos de termalismo. Actas de la *Semana Gerontológica del Consejo Aragonés de la Tercera Edad*. Zaragoza . Nov. 1991.
- 128.- **FREIRE MAGARIÑOS A**, Tratamiento termal y reducción del gasto sanitario Curso "Bases Clínicas de la Terapéutica Termal". *Univ. de la Coruña, 18-19 de Abril.1999. Lugo*
- 129.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL, LÓPEZ MR**, "Ejercicios y Problemas de Estadística Biomédica". *Ed. Ciencia 3*. Madrid. 1985.
- 130.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL**, "Bioestadística Especial". *Ed. Ciencia 3*. Madrid. 1985.
- 131.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL**, "El Método estadístico en la Investigación Médica". *Ed. Ciencia 3*. Madrid. 1983.
- 132.- **CARRASCO DE LA PEÑA JL**, "Bioestadística Básica". *Ed. Ciencia 3*. Madrid. 1988.
- 133.- **DOMENECH JM**, "Bioestadística". *Ed. Herder*. Barcelona. 1980.
- 134.- **LEGUINA J**, "Fundamentos de Demografía". *Ed. Siglo XXI de España*. Madrid. 1989.
- 135.- **MARTÍN ANDRÉS A**, "Bioestadística para las Ciencias de la Salud". *Ed. Norma S.A*. Las Rozas. (Madrid).1989.
- 136.- **PASCUA M**, "Metodología Bioestadística". *Ed. Paz-Montalvo*. Madrid. 1974.
- 137.- **RONALD GOLD M**, "Epidemiología y Salud Pública". *Edic. McGraw-Hill*. 1982.
- 138.- **SAN MARTIN H, MARTÍN AC, CARRASCO JL**, "Epidemiología, Teoría, Investigación y Práctica". *Ed. Díaz de Santos S.A*. Madrid. 1986.
- 139.- **CEBALLOS HERNANSANZ MA**, "Glosario de Hidrología Médica". *Universidad Europea-CEES Ediciones*. Madrid.2001
- 140.- **VERHAGEN AP, de VET HCW, de BIE RA, KESSELS AGH, BOERS M, KNIPSCHILD PG**, Balneo-therapy for rheumatoid arthritis and osteoarthritis". *The Cochrane Lbrary*. 2000; 1:1-15
- 141.- **ARAMBURU DE VEGA C, MUÑOZ DÍAZ E, IGUAL CAMACHO C**, "Electroterapia, Termoterapia e Hidroterapia". Editorial Síntesis. Madrid. 1998.
- 142.- **MARTINEZ GALAN I**, "Lumbalgia mecánica crónica y tratamiento termal". *Bol Soc Esp Hidrol Med* 1995;10(3):127-130
- 143.- **CONSTANT F**, "Evaluation des cures thermales dans le traitement des lombalgies chroniques". Tesis doctoral. Universidad Henri Poincare. Nancy I. Facultad de Medicina de Nancy. Francia. Febrero-1998
- 144.- **NAPPI G**, "La crenoterapia inalatoria solfurea nelle vie aeree superiori: contributo sperimental". *Med Clin e Term*. 1992; 19: 71.
- 145.- **NAPPI G**, "Risultati della Terapia inalatoria solfurea nelle sinusopatie croniche". *Med Clin e Term*.1992; 21: 191.
- 146.- **PÉREZ VIZCAYNO A**, "Estudio del efecto de productos termales sobre células humanas a nivel respiratorio y cutáneo". Tesina de Licenciatura. Fac. de Farmacia. UCM. 1998
- 147.- **GIL HERNÁNDEZ A, RUIZ LÓPEZ MA, SASTRE GALLEGO A, SCHWARTZ RIERA S**, "Nutrición Clínica: Implicaciones del estrés oxidativo y de los alimentos funcionales". *Editorial McGraw-Hill-Interamericana de España*. Madrid. 2001
- 148.- **BERDONCES SERRA JL**, "Aspectos de nutrición natural: antioxidantes y suplementos dietéticos". Edic. ROL S.A. Barcelona. 2001

- 149.- **ARUOMA OI**, "Free radicals, antioxidants and international nutrition" (review article) *Asia Pacific J Clin Nutr.* 1999;8(1):53-63
- 150.- **VIÑA J, SASTRE P, PALLARDÓ F**, "Nutrición, dieta antioxidantes y prevención de la enfermedad" En: Barja G, ed. El problema del envejecimiento. Madrid: *Akal.* 1998;50-60
- 151.- **RAMÓN GIMÉNEZ JR, HDEZ-TORRES A, GONZÁLEZ-MORALES MA, RUBIO S, ALONSO MB, B.M. RAMÓN BM, MÁRQUEZ J**, "Nutrición y Vitaminas. Antioxidantes y Cardiopatía isquémica". *Revista de Nutrición Práctica.* 1997; 1:93-99
- 152.- **DE LA FUENTE M**, "Papel de los antioxidantes en la nutrición del anciano" *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2000; 35 (S4):63-71
- 153.- **GUTTERIDGE JM, HALLIWELL B**, "Antioxidants in nutrition, health, and disease". *Oxford University Press. New York.* 1996.
- 154.- **MOON-HAE K, HAE-RAN M, SUNG-HYUN H**, "Determination of urinary 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine as a DNA damage marker". *American Clinical Laboratory. Clinical Note.* 2001: 42-45
- 155.- **AGARWAL S, WEE JJ, HADLEY M, DRAPER HH**, "Identification of a deoxyguanosine-malondialdehyde adduct in rat and human urine". *Lipids.* 1994;29(6):429-32
- 156.- **DE LA FUENTE M**, "Effects of antioxidants on immune system ageing" *European Journal of Clinical Nutrition.* 2002; 56 (S3):55-58
- 157.- **MAHMOODI H, HADLEY M, CHANG YX, DRAPER HH**, "Increased formation and degradation of malondialdehyde-modified proteins under conditions of peroxidative stress" *Lipids.* 1995; 30(10):963-6
- 158.- **DRAPER HH, POLENSEK L, HADLEY M, MCGIRR LG**, "Urinary malondialdehyde as an indicator of lipid peroxidation in the diet and in the tissues". *Lipids.* 1984;19(11):836-43
- 159.- **GUICHARDANT M, VALETTE-TALBI L, CAVADINI C, CROZIER G, BERGER M**, "Malondialdehyde measurement in urine". *J Chromatogr B Biomed Appl.* 1994; 655(1):112-6
- 160.- **GIL P, FARIÑAS F, CASADO A, LÓPEZ-FERNÁNDEZ E**, "Malondialdehyde: A possible marker of ageing". *Gerontology* 2002;48:209-214
- 161.- **DRURY JA, NYCYK JA, COOKE RW**, "Comparison of urinary and plasma malondialdehyde in pre-term infants". *Clin Chim Acta.* 1997 Jul 25; 263 (2):177-85
- 162.- **DHANAKOTI SN, DRAPER HH**, "Response of urinary malondialdehyde to factors that stimulate lipid peroxidation in vivo". *Lipids.* 1987; 22(9):643-6
- 163.- **TAGESSON C, KÄLLBERG M, WINGREN G**, " Urinary malondialdehyde and 8-hydroxydeoxyguanosine as potential markers of oxidative stress in industrial art glass workers" *International Archives of Occupational Environmental Health.* 1996; 69(1):5-13
- 164.- **BROWN ED, MORRIS VC, RHODES DG, SINHA R, LEVANDER OA**, "Urinary malondialdehyde-equivalents during digestion of meat cooked at high or low temperatures". *Lipids.* 1995; 30(11):1053-6
- 165.- **CASTRO IZQUIERDO A**, "Metodología para la determinación de un microclima" *Bol Soc Esp Hidrol Med* 2002;17(1):19-27
- 166.- **FERNÁNDEZ F**, "Manual de Climatología aplicada. Clima, medio ambiente y planificación". *Edit. Síntesis. Madrid.* 1995
- 167.- **JOVER FERNÁNDEZ DE BOBADILLA D**, "Estudio del clima de los balnearios (Memoria nº 17)". *Instituto de España. Real Academia de Farmacia. Madrid.* 1990; 56
- 168.- **RAMÓN JR, HERNÁNDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E, CASADO A, LÓPEZ FERNÁNDEZ E**, "Biorritmos y eliminación urinaria de TBARS" *Actas de la VII Reunión del Grupo español de Radicales Libres y III Reunión Iberoamericana . Cáceres 26-28/IX/2002.* 1-13:25
- 169.- **RAMÓN GIMÉNEZ JR, HERNÁNDEZ TORRES A, CUENCA GIRALDE E, CASADO MORAGÓN A, LÓPEZ FERNÁNDEZ E, CHAMORRO JC, GUILLÉN J, CABALLERO C**, "La eliminación urinaria de productos de lipoperoxidación depende del ritmo biológico anual". *Actas del XXIV Congreso Nacional de la SEGG. Murcia, 5-8 de Junio 2002*

- 170.- **GOODFRIEND TL, SOWERS JR, MESSERLI FH, et al.** - "Primer de Hipertensión. Fundamentos de hipertensión arterial". Izzo JL, Black HR editores. American Heart Association. Barcelona 1996: 43-52.
- 171.- **LUO H, GUO H, XIAO J, XUE Z,** "Circadian variations of plasma SOD and MDA in Health subjects" (abstract) *Hua Xi Yi Ke Da Xue Xue Bao* 1997; 28 (4):401-3
- 172.- **HERNÁNDEZ TORRES A, RAMÓN GIMÉNEZ JR, MARTELL CLAROS N, CUENCA GIRALDE E, MÁRQUEZ MONTES J,** "Human lipid peroxidation and blood pressure changes in normotensive and hypertensive patients crenotherapy-treated with sulphured mineral waters and peloids" *Proceedings of 17º Congress of the International Association of Gerontology. 1-6 Julio. 2000. Vancouver. Canada. P* 398
- 173.- **HERNÁNDEZ TORRES A,** "Influencia de las aguas mineromedicinales oligometálicas ricas en sodio sobre la hipertensión en la población balnearia de Sta. Mª del Rosario (Cuba). Informe al *Subdirector General de Control del Instituto de Salud Carlos III.* 1992.
- 174.- **SOLAR P, TOTH G, SMAJDA B, AHLERS I, AHLERSOVA E,** "Circadian and circaannual oscillations of tissue lipoperoxides in rats" *Physiol Res* 1995; 44(4):249-56
- 175.- **BELLO-KLEIN A, MORGAN-MARTINS MI, BARP J, LLESUY S, BELLO AA, SINGAL PK,** "Circaannual changes in antioxidants and oxidative stress in the heart and liver in rats" *Comp Biochem Physiol C Toxicol Pharmacol* 2000; 126 (2):203-8
- 176.- **BRIDGES A, SCOTT NA, McNEILL GP, PRINGLE TH, BELCH JJ,** "Circadian variations of white blood cell aggregation and free radical indices in men with ischaemic heart disease" *Eur Heart J.* 1992; 13 (12):1632-6
- 177.- **DE LA FUENTE M, MIQUEL J, CATALÁN MP, VICTOR VM, GUAYERBAS N.** "The amount of thiolic antioxidant ingestion needed to improve several immune functions is higher in aged than in adult mice". *Free Rad Res.* 2002; 36:119-126
- 178.- **HARMAN D,** "La teoría gerontológica de los Radicales Libres" *Rev Esp Geriatr Gerontol* 2001; 36 (4):187