

Duración mínima del tratamiento balneario con aguas bicarbonatadas sulfatadas para conseguir un efecto antioxidante en personas mayores de 65 años*

A. Hernández-Torres^a, E. Cuenca^b, J.R. Ramón^c, A. Casado^d y E. López-Fernández^d

^aAgencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

^bServicio de Prevención. ASEPEYO. Madrid.

^cSubdirección General de Investigación Sanitaria. Instituto de Salud Carlos III. Madrid.

^dCentro de Investigaciones Biológicas. Consejo Superior de Investigaciones Científicas (CSIC). Madrid. España.

*Premio Pañella Casas a la mejor Comunicación oral, de la Sección Biológica, del Vth European Congress of Gerontology. VL Congreso de la SEGG y 12.º Congreso de la Sociedad catalanoblear de Geriatria y Gerontología (Barcelona, julio de 2003).

RESUMEN

Introducción: desde que se utilizan los tratamientos balnearios, siempre ha habido la duda sobre el tiempo mínimo necesario para que dicho tratamiento fuera eficaz y efectivo. Forma parte de la tradición balnearia realizar la llamada «la novena», que se corresponde con la duración mínima de 9 días continuados de tratamiento y estancia balnearia para conseguir los efectos beneficiosos de la cura balnearia, hechos que han sido observados durante años.

Objetivo: estudiar y evaluar el tiempo mínimo de tratamiento crenoterápico con aguas bicarbonatadas sulfatadas necesario para obtener una disminución estadísticamente significativa de la eliminación de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) en una población balnearia mayor de 65 años.

Pacientes y método: estudio clínico prospectivo realizado en el balneario de aguas bicarbonatadas sulfatadas de Jaraba-Sicilia (Zaragoza) en 3 estaciones climatológicas diferentes del mismo año, con 120 voluntarios del Programa de Termalismo Social del IMSERSO, 60 varones y 60 mujeres (edad media 70,9 ± 0,5 años); no había diferencias estadísticamente significativas entre la edad de ambos grupos, homogéneos en su conjunto y de muestras pareadas dependientes e igual tamaño. Se obtuvieron muestras de orina para determinar la concentración de TBARS mediante espectrofotometría a la llegada al balneario, a los 9 y a los 14 días de tratamiento; se les realizó una historia clínica completa y se valoraron diferentes variables médicas tras aplicar crenoterapia por vía tópica (baños de 37,5-39 °C durante 15 min) y/o hidropínica. Las muestras urinarias se analizaron siguiendo una modificación de la técnica descrita en 1978 por Mihara et al.

Resultados: la producción urinaria de peroxidación lipídica (TBARS) en orina, principalmente malondialdehído, fue, a la llegada, de 0,368 ± 0,0095 nM/ml, a los 9 días de tratamiento de 0,352 ± 0,0088 nM/ml y al finalizar el mismo, tras 14 días de crenoterapia, de 0,337 ± 0,0083 nM/ml; el beneficio poscrenoterápico obtenido en su estado oxidativo (efecto crenoterápico terapéutico) fue de -0,016 ± 0,0019 (4,35%) a los 9 días, el cual se duplicó a los 14 días, con cifras de -0,031 ± 0,0017 (8,4%). Esta disminución de los valores de oxidación obtenidos presentó diferencias estadísticamente significativas ($p < 0,001$) en toda la población estudiada.

Conclusión: a partir del noveno día de tratamiento con aguas bicarbonatadas sulfatadas hay evidencias de que el efecto crenoterápico antioxidante comienza a ser eficaz y estadísticamente significativo en la población estudiada, lo que coincide con la mejoría física obtenida. Este efecto crenoterápico se potencia al doble si se prolonga el tratamiento hasta 14 días.

Palabras clave

Crenoterapia. Aguas mineromedicinales bicarbonatadas sulfatadas. Antioxidantes. Barredores de radicales libres. Envejecimiento. Lipoperoxidación.

Minimum duration of spa treatment with bicarbonated-sulfated waters to obtain an antioxidant effect in persons aged more than 65 years

ABSTRACT

Introduction: ever since spa treatments have been used, there has always been doubt about the minimum time needed for the treatment to be effective. It is a spa tradition to perform what is known as the "ninth", which corresponds to a minimum stay and treatment duration of 9 continuous days in a spa in order to obtain benefits from the spa treatment. This phenomenon has been observed for years.

Objective: to study and evaluate the minimum time period needed for crenotherapeutic treatment with bicarbonated-sulfated waters

Correspondencia: Dr. A. Hernández-Torres.
P.º de la Habana, 174, 4.º E. 28036 Madrid. España.
Correo electrónico: hertoran@isciii.es

Recibido el 25-11-03; aceptado el 10-03-04.

in order to obtain a statistically significant reduction in excretion of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) in a spa population of persons aged more than 65 years.

Material: we performed a prospective clinical study in the Jaraba-Sicilia spa with bicarbonated-sulfated waters (Zaragoza, Spain) in three different seasons of the same year. One hundred twenty volunteers from the Social Thermalism Program of the IMSERSO participated (60 men and 60 women; mean age 70.9 ± 0.5). There were no statistically significant differences in age between groups. The groups showed overall homogeneity. Dependent paired samples were used and the groups were of the same size.

Patients and method: urine samples were obtained to determine the concentration of TBARS through spectrophotometry on arrival at the spa, and after 9 and 14 days of treatment. A complete medical history was taken and the different medical variables were evaluated after topical application of crenotherapy (baths between $37.5-39^\circ\text{C}$ for 15 minutes) and/or hydroponic application. Urine samples were analysed following a modification of the technique described in 1978 by Mihara et al.

Results: urinary excretion of lipid peroxidation products (TBARS), mainly malondialdehyde, was 0.368 ± 0.0095 nM/ml on arrival, 0.352 ± 0.0088 nM/ml after 9 days of treatment and 0.337 ± 0.0083 nM/ml at the end of treatment, after 14 days of crenotherapy. The post-crenotherapeutic benefit obtained in oxidative state (therapeutic effect) was -0.016 ± 0.0019 (4.35%) after 9 days. This benefit doubled after 14 days to -0.031 ± 0.0017 (8.4%). The decrease obtained in oxidation levels was statistically significant ($p < 0.001$) in the entire population studied.

Conclusions: there is evidence that from the ninth day of treatment with bicarbonated-sulfated waters onwards, the antioxidant therapeutic effect became effective and statistically significant in the population studied, which coincided with the physical improvement observed. This therapeutic effect doubled if the treatment was prolonged to 14 days.

Key words

Crenotherapy. Bicarbonated-sulfated waters. Antioxidants. Free Radical Scavengers. Ageing. Lipid-Peroxidation.

INTRODUCCIÓN

Desde que se utilizan los tratamientos balnearios, siempre ha habido la duda sobre el tiempo mínimo necesario para que dicho tratamiento fuera efectivo. Formaba parte de la tradición balnearia realizar la llamada «la novena», que se correspondía con la duración mínima de 9 días continuados de tratamiento y estancia balnearia, para conseguir los efectos beneficiosos de la cura balnearia, hechos que han sido observados durante años.

Hasta ahora, la subjetividad ha desempeñado un papel importante en la respuesta, pero su medición objetiva se podría realizar mediante la valoración del estado oxidativo de los pacientes al coincidir la mejoría física que se manifiesta con la disminución de sus valores de peroxidación lipídica.

El «estrés oxidativo» es el efecto que producen los radicales libres de oxígeno (RLO) en los organismos vivos y depende 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 sufre el

efecto¹. Nuestro organismo intenta producir un «equilibrio oxidativo» entre la acción oxidante de los radicales libres y la eficacia de las defensas antioxidantes disponibles^{2,3}.

Los efectos antioxidantes de determinadas aguas mineralocinéticas y las técnicas hidrológicas que con ellas se prescriben abren nuevas vías terapéuticas para tratar la inflamación⁴ y los procesos degenerativos, pero también podrían actuar contra el propio proceso natural del envejecimiento, retrasando su avance.

Los radicales libres 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, la elastina y el material cromosómico⁵.

Diferentes autores⁶⁻¹¹ consideran que la causa esencial del envejecimiento es la producción de radicales libres en las crestas de la membrana interna de las mitocondrias, con la consiguiente lesión del ADN mitocondrial, la pérdida de la capacidad de regeneración y el aumento de las alteraciones metabólicas.

Miquel⁸ propone que el envejecimiento es un resultado no programado pero inevitable de la desorganización desde el ataque de los radicales libres 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 primaria.

La hipótesis del ataque mitocondrial de los radicales libres de oxígeno explicaría, no sólo el envejecimiento, sino también el mecanismo de ciertas enfermedades degenerativas.

Por ser las mitocondrias el lugar donde se realiza el transporte de electrones, son la principal fuente de radicales libres y su diana más importante. El ADN mitocondrial es particularmente sensible a su acción, como han demostrado Barja y Herrero¹². Además, hay una relación inversa entre el daño del ADN mitocondrial y la máxima esperanza de vida en diversas especies de mamíferos; estos autores no han encontrado ninguna relación entre el daño del ADN nuclear y la esperanza de vida. Los radicales libres mitocondriales se muestran como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento, y la longevidad máxima es el resultado de un balance entre los radicales libres mitocondriales y los sistemas antioxidantes, salvo en especies longevas, como el hombre y las aves, donde se especula que hay una baja velocidad de producción de radicales libres cerca del ADN y una alta velocidad de reparación de éste, produciendo en su conjunto un menor daño oxidativo al ADN y, por tanto, menor velocidad de envejecimiento¹³. Otros autores, como Mignini et al¹⁴, han demostrado la acción perjudicial de los radicales libres 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 radicales libres, que vuelve rígidas a las macromoléculas, causando pérdida de su función e inutilizándolas.

Estudios anteriores realizados en balnearios de aguas mineromedicinales sulfuradas muestran que dichas aguas son capaces de producir una acción antioxidante y disminuyen la eliminación urinaria de productos de lipoperoxidación (TBARS)¹⁵, presumiblemente a través de la absorción de azufre, componente de grupos tioles que son antioxidantes.

Objetivo

El objetivo del presente estudio es analizar y evaluar el tiempo mínimo necesario de tratamiento crenoterápico con aguas bicarbonatadas sulfatadas para obtener una disminución estadísticamente significativa de la eliminación urinaria de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS) como exponente del equilibrio oxidativo del individuo, en una población balnearia mayor de 65 años, considerando esencial establecer un paralelismo con la disminución simultánea de los valores de oxidación en los pacientes.

Al mismo tiempo, se analiza si las aguas mineromedicinales con «grupos sulfato» podrían tener un efecto antioxidante similar al obtenido en los anteriores estudios con aguas sulfuradas¹⁵.

PACIENTES Y MÉTODO

Pacientes

Se trata de un estudio clínico prospectivo, realizado en el balneario de aguas bicarbonatadas sulfatadas de Jaraba-Sicilia (Zaragoza) en 3 estaciones climatológicas diferentes del mismo año (invierno, primavera y otoño), con 120 voluntarios del Programa de Termalismo Social del IMSERSO, 60 varones y 60 mujeres (edad media 70,9 ± 0,5 años), sin que haya diferencias estadísticamente significativas entre la edad de ambos grupos, homogéneos en su conjunto y de muestras pareadas dependientes e igual tamaño. Todos los individuos integrantes del trabajo fueron previamente informados del estudio que se iba a realizar y dieron su conformidad para ser incluidos en él.

En todos ellos se determinó, en orina, la concentración de TBARS a su llegada al balneario, a los 9 y a los 14 días de tratamiento, para valorar el estado oxidativo antes, durante y después de la crenoterapia. A todos los integrantes del estudio se les realizó una historia clínica completa y se valoraron diferentes variables médicas tras aplicar crenoterapia por las siguientes vías de administración:

1. Vía tópica. Se aplicaron baños termales generales con agua mineromedicinal en una bañera de balneación simple. Los baños se aplicaron a una temperatura de 37,5-39 °C, con una duración de 15-20 min. También se administraron chorros a media presión y temperatura entre 39 y 42 °C, con salida única, dando lugar a una intensa acción mecánica (presión) y térmica. A continuación de recibir el baño, se procedió a producir una fase de hipersudación que facilitara la reacción orgánica mediante un período de descanso con la cobertura total del cuerpo con mantas, durante 30-60 min/día. 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 una bañera de balneación con burbujas. En el balneario estudiado se utiliza el «masaje bajo agua o masaje de Vichy», en el que se acuesta al paciente en una camilla recubierto con una 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 y acaba con un chorro grueso de agua termal a poca presión.

2. Vía inhalatoria. Se utilizó una serie de técnicas combinadas con las que se intentó hacer llegar el agua mineromedicinal del manantial y sus gases a los distintos sectores del árbol respiratorio. Estas técnicas fueron: inhaladores y propulsores de chorros para lavados nasales y gargarismos, nebulización colectiva en sala, nebulización individual nasofaríngea y estufa húmeda colectiva.

3. Vía hidropónica o de bebida. Se prescribió la ingesta de 1,8 l de aguas mineromedicinales bicarbonatadas sulfatadas cálcico-magnésicas, mesotermales, declaradas de utilidad pública (RO de 17/II/1888) en 3 tomas repartidas a lo largo del día, cuya composición se describe en la tabla 1.

Durante los 14 días del tratamiento termal se realizó un régimen de comidas distribuido en desayuno, comida y cena, con dietas diarias entre 2.000 y 2.500 calorías, ricas en verduras y vegetales, con agua del propio manantial durante las comidas y 250 ml de vino. La dieta alimenticia basada en la dieta mediterránea fue rica en verduras, frutas, cereales y leguminosas, y un moderado consumo de lácteos, pescados y carnes. Los voluntarios realizaron un inusual ejercicio físico moderado, superior a 60-90 min diarios de paseos y caminatas y, en algunos casos, ejercicios opcionales de natación en piscina.

Método

Técnica de detección en orina humana de productos de peroxidación lipídica

Las muestras de orina fueron recogidas en botes contenedores asépticos cubiertos con papel de estaño para,

TABLA 1. Composición de las aguas mineromedicinales bicarbonatadas sulfatadas cálcico-magnésicas mesotermales

Aniones	mg/l	% mEq/l	Cationes	mg/l	% mEq/l
Sustancias ionizadas					
Bicarbonatos (HCO ₃ ⁻)	301,3	55,24	Calcio (Ca ²⁺)	100,3	48,51
Sulfatos (SO ₄ ⁼)	158,4	35,00	Sodio (Na ⁺)	42,5	17,92
Cloruros (Cl ⁻)	65,7	9,76	Potasio (K ⁺)	2,5	0,62
Bromuros (Br)	< 0,2		Magnesio (Mg ²⁺)	40,9	32,61
Ioduros (I)	< 0,05		Estroncio (Sr ²⁺)	1,08	0,34
Fluoruros (F)	< 0,2		Litio (Li ⁺)	0,03	
			Manganeso (Mn ²⁺)	< 0,005	
			Hierro (Fe ²⁺)	< 0,01	
			Amonio (NH ₄)	< 0,1	
Total	526	100,00	Total	187,46	100,00
Sustancias no ionizadas:					
(anhídrido silícico; SiO ₂)			9,8 mg/l		
Mineralización: gases disueltos					
Sulfuro de hidrógeno (H ₂ S)			< 0,05 mg/l		
Anhídrido carbónico (CO ₂)			25 mg/l		
Oxígeno (O ₂)			8 mg/l		

una vez congeladas (-20 °C), conservar mejor la baja temperatura. Se las identificó con las firmas establecidas y se mantuvieron en el frigorífico congelador hasta realizar su traslado por carretera en una nevera especial de transporte, con hielo seco y Stratacooler, hasta el laboratorio de Madrid. Para evitar oxidaciones que desvirtuaran o falsearan los datos obtenidos, las muestras se mantuvieron congeladas hasta su valoración, la cual se realizó de forma natural, única y simultáneamente en el momento de realizar los análisis y mediciones en el laboratorio.

La metodología utilizada es una modificación de la técnica realizada por Uchiyama y Mihara¹⁶ descrita en 1978. A 0,14 ml de cada muestra de orina (una vez descongelada) se le añadió 1 ml de ácido fosfórico y 33 l de butilhidroxitolueno (antioxidante), haciendo lo mismo con un «blanco» que sirve de referencia. A continuación se añadieron 0,3 ml de ácido tiobarbitúrico (TBA), se hirvió durante 45 min y, después de enfriar los tubos, se añadió 1,4 ml de N-butanol, para separar la fase orgánica. Se centrifugó a 4.000 rpm durante 14 min y se mantuvieron los tubos de ensayo a una temperatura de 5 °C; a continuación se recogió la fase orgánica y se midió en el espectrofotómetro a una longitud de onda de 535 nm.

Análisis estadístico

Todos los valores obtenidos se expresaron como media ± error estándar de la media (EEM). Los valores de TBARS se expresaron como nM/ml. Los datos obtenidos se comprobaron mediante el test de la t de Student, previa prueba de Snedecor y la correspondiente corrección de Welch cuando las varianzas no eran homogéneas. Se realizó un test de ANOVA para las comparaciones múlti-

ples. Ocasionalmente, se utilizaron los métodos de Wilcoxon, Kruskal-Wallis y Bonferroni para comparar más de 2 medias, así como el test de regresión múltiple. Se consideró significativo un valor de p < 0,05.

RESULTADOS

Efecto crenoterápico en la eliminación urinaria de TBARS (varones + mujeres)

La excreción urinaria de TBARS en el grupo total, en el que se incluyó a varones y mujeres, antes de recibir tratamiento a su llegada al balneario (estado oxidativo basal), fue de 0,368 ± 0,095 nM/ml, a los 9 días de tratamiento fue de 0,352 ± 0,0088 nM/ml y al finalizar el tratamiento, después de 14 días (estado oxidativo posttratamiento), fue de 0,337 ± 0,0083 nM/ml, obteniéndose una diferencia estadísticamente significativa en la eliminación urinaria de TBARS (p < 0,001) en todos los grupos de la población estudiada (tabla 2; figs. 1 y 2).

El efecto crenoterápico terapéutico (ET) es la diferencia entre el estado oxidativo basal y el de las sucesivas determinaciones al noveno y decimocuarto día. En los resultados obtenidos se ha comprobado que a medida que aumenta el número de días de tratamiento, el ET es mayor (fig. 3):

Efecto crenoterápico terapéutico = eliminación urinaria basal de TBARS (CONT) – eliminación urinaria de TBARS posttratamiento (POST).

Tanto en varones como en mujeres, los resultados fueron casi similares (tabla 2). Sin embargo, cabe destacar

TABLA 2. Efecto crenoterápico en la eliminación urinaria de TBARS

Control/postratamiento	Varones (n = 60)	Mujeres (n = 60)	Total (V + M) (n = 120)
Control, media ± EEM	0,369 ± 0,0136	0,367 ± 0,0134	0,368 ± 0,0095
Mitad, media ± EEM	0,353 ± 0,0126	0,351 ± 0,0124	0,352 ± 0,0088
Postratamiento, media ± EEM	0,340 ± 0,0123	0,334 ± 0,0114	0,337 ± 0,0083
Efecto crenoterápico terapéutico (ET), media ± EEM	0,029 ± 0,0018	0,033 ± 0,0029	0,031 ± 0,0017
% disminución	7,8%	9%	8,4%
Significación estadística (Bonferroni)			
CONT-POST	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CONT-mitad	< 0,001	< 0,001	< 0,001
mitad-POST	< 0,001	< 0,001	< 0,001

Concentración de malondialdehído (MDA) expresado en nM/ml a la llegada al balneario (control), al noveno día del tratamiento (mitad) y a su finalización en el día 14 día (postratamiento) de la crenoterapia (balneoterapia), en grupos de varones, mujeres y varones + mujeres (total). Se aprecia que la eliminación urinaria de MDA disminuyó de una manera estadísticamente significativa en los 3 grupos.

que las mujeres obtuvieron un ET ligeramente más marcado (9% de disminución) que los varones (7,8% de disminución), pero no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos sexos (figs. 1-3). El ET fue efectivo tanto en varones como en mujeres, analizados conjunta o separadamente, lo que confirma la eficacia del tratamiento con independencia del sexo (tabla 3).

Como se puede observar en la tabla 2, la disminución urinaria de TBARS, tanto en varones como en mujeres, comienza a apreciarse de manera estadísticamente significativa ($p < 0,01$) en los resultados de los análisis realizados al noveno día del tratamiento (variable «mitad»), y

se consigue desde entonces un efecto terapéutico antioxidante eficaz, con un beneficio poscrenoterápico obtenido en su estado oxidativo de $-0,016 \pm 0,0019$ (4,35%) a los 9 días. Además, si se continuaba hasta el decimo-cuarto día, el efecto antioxidante se veía potenciado (fig. 3), ya que los valores urinarios de TBARS continuaron disminuyendo entre el noveno y el decimo-cuarto día, en el cual se duplicó el ET obtenido: $-0031 \pm 0,0017$ (8,4%).

Como era de esperar, el descenso de TBARS fue tanto mayor cuanto más elevado fuera el valor al principio (estado basal). El análisis mediante regresión lineal entre la CONT y POST y la diferencia entre ambos (ET) muestra

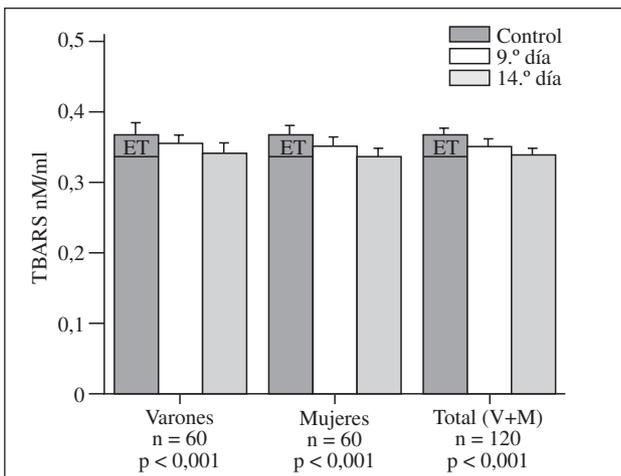


Figura 1. Eliminación urinaria de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico), principalmente malondialdehído (MDA) expresada en nM/ml, antes, durante y después de la crenoterapia (balneoterapia), en pacientes clasificados según el sexo. Valores expresados como media ± error estándar de la media. Se observa que tras el tratamiento, el contenido urinario de TBARS es significativamente menor que al inicio. La diferencia de valores entre la excreción urinaria antes del tratamiento (control) y después de éste (postratamiento) es el denominado efecto terapéutico (ET).

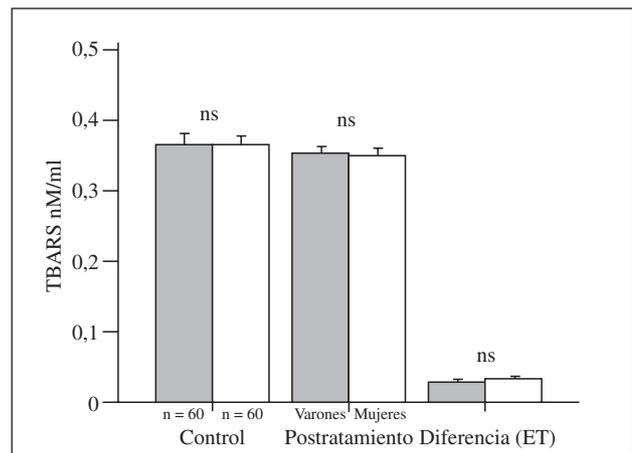


Figura 2. Eliminación urinaria de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico), principalmente malondialdehído (MDA) expresada en nM/ml, antes y después de la crenoterapia (balneoterapia), entre varones y mujeres comparados entre sí. Valores expresados como media ± error estándar de la media. Se observa que no se produce una significación estadística entre sexos, lo que confirma que tanto los varones como las mujeres se beneficiaron del tratamiento. La diferencia de valores entre la excreción urinaria antes del tratamiento (control) y después de éste (postratamiento) es el denominado efecto terapéutico (ET).

que existe una correlación positiva entre CONT-POST y CONT-ET. El coeficiente de correlación (r) varía entre 0,795 y 0,755 para ET (fig. 4; tabla 2).

Al estudiar, 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 «estación climatológica 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 presión arterial y la crenoterapia con aguas bicarbonatadas sulfatadas administradas hidropínicamente (tabla 3).

DISCUSIÓN

Discusión de la metodología

Determinación de la población

Inicialmente se pensó realizar un estudio con 2 grupos de pacientes bien diferenciados, el primero que recibiera crenoterapia y el segundo no. Sin embargo, en el sector balneario, esta opción es muy difícil de realizar, por no decir imposible, sobre todo con una población mayor, beneficiaria del Programa de Termalismo del IMSERSO, ya que con anterioridad a que se les adjudique 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 y, por lo general, al ir uno de los miembros del matrimonio al balneario, el cónyuge también lo hace, con lo que ambos son receptores del tratamiento.

Excepcionalmente, acuden acompañados de familiares más jóvenes y, en consecuencia, conseguir un grupo control que coincida con los acompañantes, que permanezca en el balneario pero que no reciba tratamiento, es muy difícil. Incluso en el hipotético caso de que pudiera existir esta potencial «población de control», su paso por la consulta médica sería dificultoso, y más aún la realización de controles y pruebas.

El estudio fue diseñado para que cada sujeto fuera su propio control a la llegada al balneario. Por ello, se trabajó con muestras de igual tamaño y con los mismos individuos antes y después del tratamiento (homogeneidad de 2 medias en datos pareados); los valores medidos estaban relacionados, pues cada sujeto presentó uno antes, otro a la mitad y un tercero al finalizar el tratamiento. Ambas muestras fueron consideradas como una sola y, en vez de la serie doble de valores (antes, al noveno día y al final del tratamiento), se tomó 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 (ET). 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 cons-

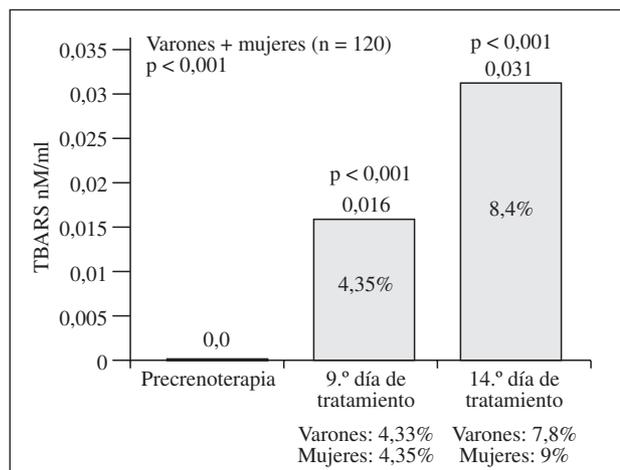


Figura 3. Porcentajes medios entre varones y mujeres de disminución de los niveles de eliminación urinaria de TBARS (sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico) obtenidos, principalmente malondialdehído (MDA) expresados en nM/ml, durante los 14 días de crenoterapia. Se observa que los porcentajes de disminución obtenidos en varones y mujeres son muy similares, y que son ligeramente superiores, sobre todo al final del tratamiento, en mujeres.

tituyeran el grupo control a su entrada al balneario refuerza el análisis estadístico.

Se ha observado el llamado «efecto balneario», consistente en el efecto producido por variables no controladas ni analizadas, como el estado anímico del paciente, que producen un efecto psicósomático, así como la radiactividad ambiental que podría producir un posible

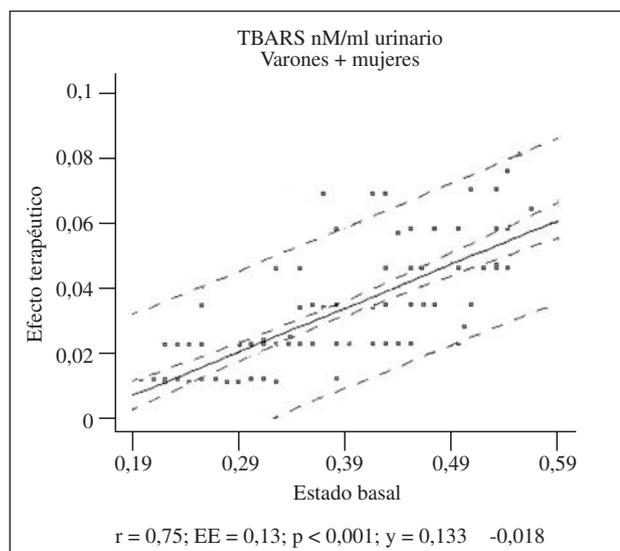


Figura 4. Análisis mediante regresión lineal entre la eliminación urinaria basal de TBARS (CONT) de los pacientes y la eliminación urinaria de TBARS postratamiento (POST) y la diferencia entre ambos: efecto terapéutico (ET). Se observa que existe una correlación positiva entre CONT-POST y CONT-ET. El coeficiente de correlación (r) varía entre 0,795 y 0,755 para ET.

TABLA 3. Significación estadística de la eliminación urinaria de TBARS entre varones y mujeres antes, durante y después de la crenoterapia

Control/postratamiento t de Student	Varones y mujeres (n ₁ = 60) + (n ₂ = 60) = 120
Significación estadística CONT-CONT	p = 0,9165 n.s.
Significación estadística MITAD-MITAD	p = 0,9183 n.s.
Significación estadística POST-POST	p = 0,7593 n.s.
Significación estadística ET-ET	p = 0,8

Se observa que no se produce significación estadística, lo que confirma que tanto los varones como las mujeres se beneficiaron del tratamiento.

efecto sedante, el cual, en una medida no controlada, posiblemente influiría de forma favorable sobre el efecto antioxidante obtenido con la crenoterapia en un ambiente y medio balneario.

Discusión de los resultados. Eliminación de TBARS

Los TBARS proceden de los lipoperóxidos 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 CONT que se ha medido ha sido progresiva desde el noveno al decimocuarto día. Esta medición, al noveno día, no se realizó en estudios anteriores¹⁷ en los que, además, se trataba de otro tipo de aguas (sulfuradas), diferentes a las que hemos estudiado ahora (bicarbonatadas sulfatadas).

En éste y anteriores estudios¹⁸⁻²⁰, a medida que los valores urinarios de TBARS obtenidos son más altos, hay un margen más amplio para producir una disminución mayor de éstos tras el tratamiento y, en consecuencia, mayores ET. En otras palabras, la tasa de peroxidación espontánea del individuo condiciona positivamente la respuesta crenoterapéutica (fig. 4).

La duración del tratamiento fue de 14 días y se obtuvieron CONT estadísticamente significativas desde el noveno día, aunque el porcentaje de reducción siguió potenciándose hasta el final del tratamiento, donde fue del 8,4% en lugar del 4,35% obtenido al noveno día de tratamiento. Esto sugiere un efecto acumulativo en el tiempo de tratamiento.

Entre las múltiples variables estudiadas para valorar su influencia y peso específico sobre la producción final

de TBARS, analizadas mediante la técnica estadística denominada regresión paso a paso (*stepwise backwards*), ni las enfermedades, el sexo, ni el origen o la edad de los voluntarios lo hicieron de una manera significativa. Sin embargo, se comprobó que las variables más influyentes fueron la estación climatológica del año en que se realizó el tratamiento, el estado oxidativo basal de los pacientes, así como las radiaciones solares recibidas durante éste, la cura hidropínica del tratamiento con aguas bicarbonatadas sulfatadas y la presión arterial.

Todos los grupos terapéuticos establecidos, en orden a la vía de administración utilizada, obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en la disminución de la CONT, salvo los voluntarios que no realizaron cura hidropínica, en los que se obtuvieron unos resultados no significativos. Esto corrobora que la cura hidropínica, a través de la vía digestiva, ha sido esencial para obtener unos resultados estadísticamente significativos en la CONT y para beneficiarse del efecto antioxidante de las aguas bicarbonatadas sulfatadas.

Respecto a los «efectos antioxidantes» de las aguas y en relación con la absorción del azufre, cabe destacar que en los balnearios con aguas sulfuradas, el azufre en forma de sulfuro de hidrógeno (SH₂) se absorbe tópicamente a razón de 10 l/cm²/h, produciendo el efecto antioxidante descrito¹⁷. Sin embargo, en el balneario ahora estudiado, la absorción del azufre en forma de sulfato (SO₄⁼) es 100 veces inferior, concretamente de 0,1 l/cm²/h o menos, por lo que la absorción por vía tópica es mínima. Sin embargo, ésta es máxima por vía digestiva, al realizar la cura hidropínica, hecho que no se producía en balnearios de aguas sulfuradas, en los que sus aguas no se bebían.

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^{21,22}.

Entre otros factores, la producción de radicales libres de oxígeno está influida por la edad, y se produce un aumento progresivo de malondialdehído en el plasma desde el nacimiento hasta los 90 años, cuando se expresa en tramos de 18 años²³.

En nuestro análisis, en un tramo de edad entre 61 y 75 años no se observan cambios en la CONT, probablemente porque el tramo de edad estudiado no tiene la suficiente amplitud como para mostrar ningún cambio. A esto hay que añadir posibles cambios en la fisiología renal que hagan que los datos en plasma y en orina no sean completamente comparables.

Por último, queda de manifiesto que el efecto antioxidante de estas aguas mineromedicinales en parte está condicionado por el nivel de peroxidación basal del indi-

viduo. Este fenómeno es muy habitual en la clínica humana; así, por ejemplo, el efecto hipotensor de ciertos medicamentos es mayor cuanto más alta es la presión arterial del paciente.

CONCLUSIONES

1. Este estudio coincide con la antigua observación balnearia, denominada «la novena» (es suficiente un mínimo de 9 días de tratamiento para obtener una mejoría física), que se puede evidenciar con un efecto terapéutico antioxidante eficaz, efectivo y estadísticamente significativo respecto a la situación basal, que se potencia al doble si se continúa el tratamiento hasta los 14 días.

2. Hay una relación lineal positiva entre la CONT y la POST, así como con el ET, de tal forma que el descenso de los valores basales de eliminación urinaria de TBARS es tanto mayor cuanto superior es su valor al principio (condicionan los resultados terapéuticos).

3. El efecto crenoterápico obtenido muestra la efectividad del tratamiento antioxidante de las aguas bicarbonatadas sulfatadas, que es independiente del sexo.

BIBLIOGRAFÍA

- Müzes M. Effects of silymarin treatment on the antioxidant defence system and lipid peroxidation in patients with chronic alcoholic liver disease. *Orvosi Hetilap* 1990;131:863-6.
- Sies H. Oxidative stress: oxidants and antioxidants. London: Academic Press, 1991.
- Sies H. El estrés oxidativo: de la investigación básica a la aplicación clínica. *Am J Med* 1993;(Suppl 3c):S31-8.
- Hernández Torres A. Peloterapia y radicales libres. Tratamiento frente a la inflamación. *Procc Simposium Internac. Impacto de los radicales libres en biomedicina y salud*. Madrid, 26-27 de febrero, 1990.
- Ruiz Torres A. Envejecimiento y muerte celular. *Medicine* 1995;6:3817-25.
- Barja G. Los radicales libres mitocondriales como factores principales determinantes de la velocidad del envejecimiento. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31:153-61.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. *Science* 1954;67:623-6.
- Miquel J. Historical introduction to free radical and antioxidant biomedical research. En: Miquel J, Quintanilha AT, Weber H, editors. *CRC hand book of free radicals and antioxidants in biomedicine*. Boca Raton: CRC Press, 1989;1:3-13.
- Walton JR, Packer L. free radical damage and protection: relationship to cellular aging and cancer. En: Machlin TJ, editor. *Vitamin E. A comprehensive treatise in basic and clinical nutrition*. Vol. 1. New York: Pergamon Press, 1980; p. 495-517.
- Harman D. La teoría gerontológica de los radicales libres. En: Emerit I, Cance B, editors. *Free radicals and aging*. Basel: Birkhauser, 1992; p. 1-10.
- Miquel J. Papel de los oxirradicales libres y mitocondrias en el envejecimiento: conceptos teóricos y datos experimentales. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1996;31:145-52.
- 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;14:312-8.
- 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, editors. *Modification of the rate of aging*. Viena: Facultas, 1992; p. 33-9.
- 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;11:21-6.
- Hernández Torres A, Ramón Giménez JR, Cuenca Giralde E, Márquez Montes J. Eliminación urinaria de TBARS en una población de la tercera edad. Su modificación por la crenoterapia y la radiación solar. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998;33(Suppl 1):129.
- Uchiyama M, Mihara M. Determination of malondialdehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. *Analyt Biochem* 1978;86:271-8.
- Hernández 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]. Madrid: UCM, 1997.
- Hernández Torres A, Ramón Giménez JR, Cuenca Giralde E, Márquez Montes J. Eliminación urinaria de TBARS en una población de la tercera edad. Su modificación por la crenoterapia y la radiación solar. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1998;33(Supl 1):129.
- Hernández Torres A, Ramón Giménez JR, Cuenca Giralde E, Márquez Montes J. Acción antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas. Relación con la edad. *Rev Esp Geriatr Gerontol* 1999;34:215-23.
- Hernández Torres A, Ramón Giménez JR, Cuenca Giralde E, Márquez Montes J. Acción antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides, en relación con la vía de administración utilizadas. *Bol Soc Esp Hidrol Med* 1998;13:27-39.
- 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.
- Toyokuni S, Uchida K, Okamoto K, Hattori-Nakakuki Y, Hiari 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.
- Gil P, Fariñas F, Casado A, López-Fernández E. Malondialdehyde: a possible marker of ageing. *Gerontology* 2002;48:209-14.