

Acción antioxidante en el organismo humano del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas y peloides, en relación con la vías de administración utilizadas.

Autores: Hernández Torres A.;^{*DH} Ramón Giménez J.R.;^{***D} Cuenca Giralde E.^{****H}; Márquez Montes J. **

RESUMEN

Palabras Clave: Crenoterapia, Aguas minero-medicinales sulfuradas, Antioxidantes, Barredores de Radicales Libres, Envejecimiento, Lipoperoxidación. Vías de Administración.

La crenoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas disminuye la producción de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), de las cuáles la más importante es el Malon-dialdehído (MDA), indicando una disminución del proceso de lipoperoxidación o envejecimiento, probablemente debido a la absorción del azufre, que aumenta los radicales SH presentes en la cisteína del tripéptido Glutathione, actuando como antioxidante y buen barredor de Radicales Libres.

Se estudiaron 110 pacientes (55 hombres y 55 mujeres), edad media 68.46 ± 0.51 , Balneario de Archena (Murcia). Diferentes factores, como hábitos, estado de salud, radiaciones solares recibidas, edad, dieta, vías de administración etc. fueron controlados, así como muestras de orina para el análisis de TBARS (método no invasivo determinante de la lipoperoxidación). La influencia de la Crenoterapia fue decisiva y especialmente estudiada, comprobándose una diferencia estadísticamente significativa en la disminución de la producción urinaria de TBARS, antes y después del tratamiento ($p < 0.01$).

La vía de administración tópica, disminuyó la excreción urinaria de MDA, en hombres y mujeres ($p < 0.05$), siendo determinante para obtener resultados satisfactorios frente a la vía inhalatoria que no indujo ningún tipo de cambio significativo. Los baños fueron de 15 minutos a temperaturas entre 37.5 y 39°C, que permitieran una importante vasodilatación y absorción transcutánea de 10 ml.cm².h⁻¹.

SUMMARY

"Antioxidant action in human organism with sulphured mineral waters crenotherapy and peloids relationship with ways of administration".

Key Words: Crenotherapy, Sulphured Mineral Waters, Antioxidants, Free Radicals Scavengers, Aging, Lipoperoxidation. Way of Treatment

Crenotherapy with sulphured mineral waters diminish Thiobarbituric Acid Reactant Substances (TBARS) production, from which Malondehaldehyde (MDA) is the most important, decreasing the process of lipoperoxidation and aging, probably due to the absorption of Sulphur and consequent increase of SH radicals (Glutathione) a scavenger of Free Radicals.

* Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Instituto de Salud "Carlos III". ** Instituto de Salud "Carlos III" - Hospital Universitario "Clínica Puerta de Hierro". *** INSALUD
D Doctor en Medicina. H Especialista en Hidrología Médica

55 men and 55 women, age 68.46 ± 0.51 , were studied at the spa of Archena (Murcia, Spain). Different factors as habits, medical condition, sun radiation, aging, diet and ways of administration were controlled. Urinary samples of the volunteers were analyzed following the usual method for detection of TBARS (a non invasive method of determination of lipoperoxidation). The influence of Crenotherapy and different conditions characteristic of elder population was analyzed. Daily urinary production of TBARS was 0.418 ± 0.025 nM/ml in the 1st day (basal) and 0.333 ± 0.019 in the 15th day of Crenotherapy ($p < 0.01$);

The topic way of administration decreased the urinary MDA ($p < 0.05$). Inhalatory administration did not induce any significant change in these parameters in men or women. The way of administration was determinant to get the benefits: topic administration, with an important surface for absorption, induced CE significantly; on the other hand, inhalatory absorption did not modify the urinary elimination of TBARS. We must take into account that the baths lasted for more than 15 mins., temperature ranging between 37.5 to 39 °C, sufficient enough to allow important vasodilation and transcutaneous absorption of $10 \text{ ml. cm}^{-2} \cdot \text{h}^{-1}$.

RESUMÉ

"Action Antioxydant dans l'organisme humain avec crenothérapie des eaux minérales sulfureuses et rapport du peloids avec administration des façons de."

Mots Clefs: Crenotherapy, Eaux minérales Sulfureuses, Antioxydants, Charognards des

Radicaux Libres, Vieillir, Lipoperoxidation, Le Traitement de la façon de

Crenotherapy avec les eaux minérales sulfureuses diminuent la production de Thiobarbituric Substances du Réactif Acides (TBARS), étant le plus important le Malondialdéhyde (MDA), diminuer le processus de lipoperoxidation et vieillir, probablement dû à l'absorption de Soufre et augmentation conséquente de radicaux SH (Glutathione) un charognard de Radicaux Libres.

55 hommes et 55 femmes, vieillissez-en 68.46 ± 0.51 , ont été étudié à la station thermale d'Archena (Murcia, Espagne). Facteurs différents comme habitudes, condition médicale, radiation du soleil, vieillir, l'alimentation et administration des façons d'étaient contrôlées. Les échantillons urinaires des volontaires ont été analysés suivre la méthode habituelle pour découverte de TBARS (une méthode de l'invasive du non de détermination de lipoperoxidation). L'influence de Crenotherapy et caractéristique des conditions différente de population âgée a été analysée. La production urinaire journalière de TBARS était 0.418 ± 0.025 nM/ml en le 1er jour (fondamental) et 0.333 ± 0.019 en le 15e jour de Crenotherapy ($p < 0.01$);

L'administration de la façon de du sujet a diminué le MDA urinaire ($p < 0.05$). L'administration Inhalatory n'a pas induit tout changement considérable dans ces paramètres dans les hommes ou les femmes. L'administration de la façon d'était déterminant pour obtenir les avantages: administration du sujet, avec une surface importante pour absorption, CE provoquée considérablement; de l'autre côté, l'absorption de l'inhalatory n'a pas

modifié l'élimination urinaire de TBARs. Nous devons prendre en considération que les bains ont duré pour plus de 15 mins., température qui aligne entre 37.5 a 39° C, suffisant assez autoriser vasodilation important et absorption du transcutaneous de 10 ml.cm⁻².h⁻¹.

INTRODUCCION

El objetivo base para realizar este estudio fue comprobar si con el tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas, dependiendo de la vía de administración utilizada, disminuía o no los niveles oxidativos de los pacientes tratados, lo que indicaría **una acción antioxidante, barredora de Radicales Libres de las aguas sulfuradas.**

Nuestro organismo necesita de energía diaria para poder efectuar toda una serie de procesos naturales como la respiración, digestión y el metabolismo en general. Productos residuales, colaterales de este proceso de creación de energía son los Radicales Libres (RLs), particularmente de oxígeno, que dan lugar a la formación diaria en nuestro cuerpo, de aproximadamente 10 billones¹⁴.

Estos RLs, debido a su gran capacidad reactiva, ejercen una acción oxidante y destructora, lesionando las células, y envejeciendo nuestros órganos y tejidos, tal como ya definieran diferentes autores en la década de los años 50,^{6,7} mediante las teorías generales de los efectos tóxicos del oxígeno y del envejecimiento^{4,11}, ante lo cual hemos de defendernos con antioxidantes celulares, bien producidos por nuestro propio organismo

(endógenos) o bien de forma exógena, (Vitamina C, Vitamina E, betacarotenos) y posiblemente las aguas minero-medicinales sulfuradas, además de formas y hábitos de vida que disminuyan las acciones oxidativas diarias.

Este balance oxidativo existente entre la acción oxidante de los RLs y las medidas que, nuestro propio organismo o nosotros mismos podamos tomar para ejercer una acción antioxidante, es lo que ha venido a llamarse "equilibrio oxidativo", que separa los dos platillos de la balanza: mantenerse sano y joven o enfermo y envejecido. Existe la certeza de que los RLs están implicados en todas las reacciones químicas de los organismos vivos, actuando beneficiosamente en algunos casos (defensa contra virus y bacterias) o perjudicialmente en otros, produciendo oxidación celular (procesos inflamatorios⁸, artrósicos, envejecimiento etc.). Son compuestos muy reactivos que participan en numerosos procesos fisiológicos y también patológicos. Frente a ellos, los antioxidantes, de los cuáles están dotadas las células, nos defienden oponiéndose a la acción tóxica del oxígeno¹².

Los RLs intervienen en un buen número de enfermedades. Estas especies químicas son potencialmente dañinas para la salud humana y una actuación sobre estos sistemas oxidantes, como parece ser que ocurre con la crenoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas, puede abrir nuevas formas de tratar la enfermedad y prevenir la salud.

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. El objetivo base de este estudio, englobado en el desarrollo durante cuatro años, de un Proyecto de Investigación mucho más amplio, estudiaba diferentes factores que pudieran influir en los resultados obtenidos, así como el establecimiento de una **Técnica de Medición incruenta** del nivel oxidativo, mediante el análisis de los productos de peroxidación en orina y sus variaciones, eliminación urinaria de Malon-dialdehído (MDA), y la comprobación del cambio que se produce en el proceso oxidativo humano, con el paso del tiempo, en un grupo de pacientes geriátricos, mediante **técnicas crenoterápicas con aguas minero-medicinales sulfuradas y peloides** macerados con las citadas aguas, estudiando **la peroxidación** en relación con la modificación del **equilibrio oxidativo** en clínica humana y observando los cambios y modificaciones producidos **después del tratamiento crenoterápico** mediante la determinación de los productos de peroxidación en orina (indicador del estudio fisiopatológico), con el fin de evitar la peroxidación lipídica de los pacientes tratados, Asimismo se comprobó la evidencia de la eficacia del tratamiento en unos pacientes que obtuvieron una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar.

MATERIAL Y MÉTODOS

Una vez establecido el tamaño muestral, se contó con la colaboración voluntaria de 123 pacientes (62 mujeres y 61 hombres), beneficiarios del Programa de Termalismo Social del IMSERSO que asistieron al Balneario de Archena (Murcia) a recibir tratamiento crenoterápico, distribuidos en 3 grupos, según la época del año en que fueron tratados, estudiándose finalmente un total de **110 individuos** sanos con un rango de edad

comprendido entre 52 y 81 años, cuya edad media fue de $68,46 \pm 0,51$ años, de los cuáles **55 eran hombres** ($69,3 \pm 0,7$ años) y **55 mujeres** ($67,4 \pm 0,7$ años), no existiendo diferencia estadísticamente significativa (d.e.s). entre la edad de ambos grupos, por lo que el grupo, en su conjunto, resultó ser homogéneo. Se consideró d.e.s. $p < 0.05$. En consecuencia, se realizó un estudio con **muestras apareadas dependientes**, de igual tamaño, coincidiendo el propio grupo de trabajo con el grupo control, siendo estudiado antes y después del tratamiento.

Los valores medidos estaban relacionados, pues cada individuo presentaba uno antes y otro después del tratamiento, en consecuencia, las dos muestras podían considerarse como una sola, tomando en vez de la serie doble de valores (antes y después del tratamiento), una única serie de incrementos, (correspondiente a los E.T. o diferencias positivas o negativas entre los datos de cada paciente) con su propia media y desviación típica. De esta forma se simplificó el estudio, siendo mucho más exacto.

Para el análisis de los resultados obtenidos, se realizó un step wise hacia atrás, técnica que consiste en incluir todas las variables o factores que pudieran influir en los resultados finales obtenidos, y uno a uno ir suprimiéndolos, comprobando su peso o influencia en el resultado final. Así se pudo comprobar que los resultados obtenidos fueron debidos al tratamiento crenoterápico recibido con aguas sulfuradas, influyendo también el sexo del paciente y su nivel oxidativo a la llegada al balneario.

La metodología seguida en la Técnica de detección en orina humana de productos de peroxidación lipídica, como el malondialdehído (MDA) es una modificación de la realizada por

Uchiyama, M. y Mihara, M. descrita en 1978¹⁸, aunque en este estudio, ha sido utilizada aplicándose a productos humanos de peroxidación lipídica (orina). Esta técnica refleja la peroxidación de proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos que dan lugar a diferentes productos característicos de la peroxidación.

Para evitar oxidaciones y sesgos, fue necesario, inmediatamente después de ser realizada las tomas de muestras de orina a los pacientes, congelarlas en botes contenedores asépticos, envueltos en papel de estaño, para conservar mejor la baja temperatura. Se les identificaba con las firmas establecidas, manteniéndose en frigorífico-congelador a -20°C hasta realizar su transporte por carretera, en Nevera de transporte, con Hielo seco y Stratacooler Benchtop Cooler, producto especial que conserva las bajas temperaturas durante 2 horas a -15°C).

Técnica

Ya en el laboratorio, se bajaba la temperatura hasta -78°C, conservándose así hasta el momento de llevarse a cabo las reacciones, cuya técnica consistió básicamente en: Añadir a 0.14 ml. de cada muestra de orina, después de haber sido descongelada, 1 ml. de ácido fosfórico y 33 microlitros de Butilhidroxitolueno que actuó como antioxidante, haciendo lo mismo con un "blanco" que sirvió de punto de referencia en la medición con el espectofotómetro, para evitar la sobrevaloración de los niveles de absorbancia y transmitancia. Luego se añadió el reactivo: 0,3 ml. de Ácido tiobarbitúrico (TBA), se hirvió durante 45 minutos, y después de enfriar los tubos, se añadió 1,4 ml. de N-Butanol, para separar la Fase Orgánica. Se centrifugó a 4.000 r.p.m. durante 15 minutos, manteniendo los tubos de ensayo a una temperatura de 5°C,

recogiéndose la Fase Orgánica, y midiéndose en el Espectofotómetro, con una Longitud de Onda de 535 nm.

Vías de Administración:²

La aplicación de las aguas sulfuradas se realizó por una de las siguientes vías de administración²:

A.- VÍA TÓPICA: Aplicación de Baños Termales de agua mineromedicinal sulfurada en forma de Baños Termales generales en dos modalidades, unos con agua parada, durmiendo en Bañera de Balneación simple, a una temperatura de 37 y 39°C (15-20'). Tras el baño se recomendó descanso en cama durante una hora, para facilitar la racción orgánica. En algunos casos también se aplicaron Masajes subacuáticos y Baños de Hidromasaje, en los que se inyectó en el agua aire a presión constante en Bañera de balneación con Burbujas; Balneación general en Piscina sin agua minero medicinal, que junto a la mecanoterapia, se utilizaron en rehabilitación, como complementos rehabilitadores de la balneoterapia que sólo en época estival fue de uso generalizado.

También fueron aplicados Peloides macerados con Aguas Mineromedicinales sulfuradas de forma general o local, según las indicaciones terapéuticas prescritas a cada paciente¹⁰.

B - VÍA INHALATORIA O ATMIOATRICA:

Fueron utilizadas las siguientes técnicas:

Inhaladores y propulsores de chorros para Lavados Nasales y Gargarismos, Nebulizador colectivo en sala e individuales naso-faríngeos, Pulverizadores Faríngeos, Aerosoles sónicos y Vaporizadores naso-faríngeos

Se utilizaron técnicas combinadas con las que se intentó hacer llegar el agua minero-medical del manantial y sus gases a los distintos sectores del árbol respiratorio, mezclando, en algunos casos determinados medicamentos, siendo menos utilizada la Estufa húmeda colectiva. No se utilizó cura hidropínica.

RESULTADOS:**EFFECTO CRENOTERAPICO EN LA EXCRECION URINARIA DE MDA**

La excreción- urinaria media de TBARS (eliminación urinaria de MDA) en hombres y mujeres, tratados conjuntamente fue de 0.418 ± 0.025 nM/ml a su llegada al Balneario y de 0.333 ± 0.02 a los 14 días de tratamiento, siendo la d.e.s.($p < 0.01$). El Efecto Terapéutico (E.T.) (diferencia entre los niveles de MDA antes y después del tratamiento) fue menos marcado en mujeres que en hombres (Tabla I)(Figura 1).

Los resultados obtenidos después del tratamiento demuestran que existe una d.e.s. ($p < 0.01$) en todos los grupos (hombres, mujeres y hombres + mujeres tratados conjuntamente), lo que **confirma la eficacia del tratamiento**.

El análisis por regresión lineal mostró que tanto en hombres como en mujeres, aparecía una diferencia positiva del Efecto Terapéutico con los valores de excreción urinaria de MDA a la llegada al Balneario. Es decir, **la producción basal de TBARS condicionaba el E.T.**

CONTROL / POSTRATAMIENTO	TOTAL (H+M) (n=110)	HOMBRES (n=55)	MUJERES (n=55)
Control Media $\pm$ EEM σ	0.418 ± 0.025 0.262	0.418 ± 0.027 0.205	0.418 ± 0.042 0.310
Postratamiento Media $\pm$ EEM σ	0.333 ± 0.02 0.207	0.329 ± 0.021 0.160	0.337 ± 0.033 0.246
Efecto Terapéutico (E.T.) Media $\pm$ EEM σ	0.085 ± 0.0188 0.198	0.089 ± 0.0294 0.218	0.081 ± 0.0238 0.177
Significación Estadística (Cont/Post)	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.01

Tabla I

A su llegada al Balneario, no existía d.e.s. entre el grupo de hombres y el grupo de mujeres al analizar su producción de TBARS (niveles de eliminación urinaria de MDA), siendo prácticamente los mismos. Al acabar el tratamiento crenoterápico, en ambos sexos se produjo una disminución de la concentración urinaria de MDA con una d.e.s. ($p < 0.01$) de los niveles que tenían antes del tratamiento, pero al comparar nuevamente los niveles de concentración de MDA, entre los dos grupos, se observó que continuaban siendo similares, sin

existir d.e.s. En consecuencia se puede afirmar que El Efecto terapéutico fue independiente del sexo, ya que no existió d.e.s. entre los Efectos Terapéuticos obtenidos en hombres y mujeres.

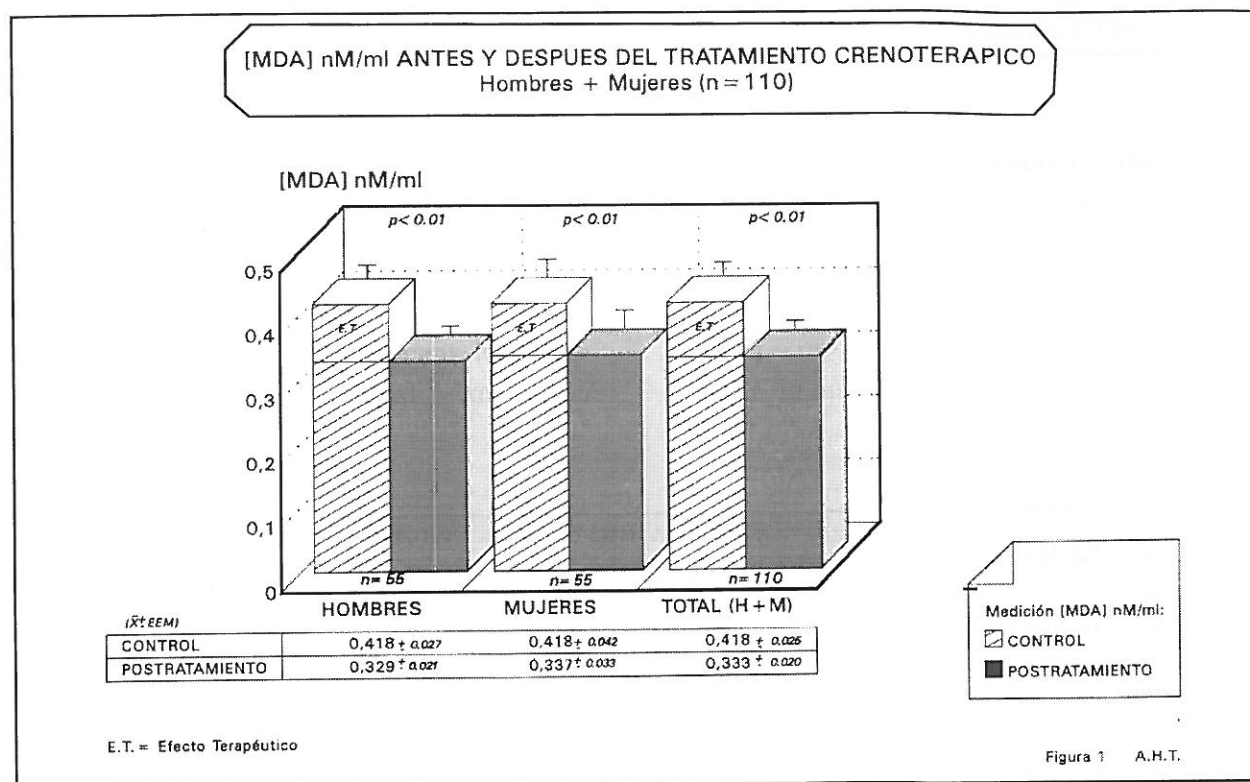
VIAS DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO RECIBIDO

Los hombres y mujeres que recibieron tratamiento tópico (n=88), presentaron una disminución en la eliminación urinaria de MDA

con d.e.s. ($p < 0.05$), disminución que aún fue más significativa ($p < 0.01$) si la vía de administración tópica era doble ($n=53$) (balneoterapia + peloterapia). Sin embargo los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio puro o combinado con baños y/o peloides ($n=22$), no presentaron esta disminución de una forma significativa (Figura 1)(Tabla II)

El tratamiento inhalatorio, tanto en hombres como en mujeres, no produjo una significación estadística. Sin embargo, el tratamiento tópico balneoterápico sí ($p < 0.05$) en hombres y ($p < 0.01$) en mujeres (Tabla III)

Al hacer la comparación de las medias entre los efectos terapéuticos obtenidos en hombres y mujeres, según las dos vías de tratamiento



recibido, no se produjo una d.e.s, por lo que no existía diferencia en la respuesta a los diferentes tipos de tratamiento crenoterápicos recibidos, dependiendo del sexo. (Figura 2)

La administración inhalatoria pura, sólo se aplicó a 3 hombres y a ninguna mujer, ya que casi siempre se combinaba con tratamiento tópico (peloides y/o baños)(Tablas IV y V), pero este hecho supuso que los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio combinado

con tópico, recibieron tratamiento tópico la mitad de sesiones (7) que los pacientes que exclusivamente recibieron tratamiento tópico puro (14), lo que indicaba que para que el tratamiento tópico fuera eficaz, al ser acumulativo, era necesario recibirlo como mínimo más de 7 sesiones y con seguridad 14, siendo en este caso $p < 0.01$ para hombres y $p < 0.05$ para mujeres.

TRATAMIENTO CRENOTERÁPICO RECIBIDO	Hombres Tópico	Hombres Inhalat. (n=17)	Mujeres Tópico (n=50)	Mujeres Inhalat. (n=5)	H + M Tópico (n=88)	H + M Inhalat. (n=22)
Control						
Media $\pm$ EEM	0.382 $\pm$ 0.03	0.498 $\pm$ 0.058	0.425 $\pm$ 0.044	0.354 $\pm$ 0.016	0.406 $\pm$ 0.028	0.465 $\pm$ 0.057
σ	0.179	0.239	0.309	0.351	0.261	0.266
Postratamiento						
Media $\pm$ EEM	0.304 $\pm$ 0.02	0.384 $\pm$ 0.052	0.337 $\pm$ 0.035	0.336 $\pm$ 0.011	0.323 $\pm$ 0.022	0.373 $\pm$ 0.047
σ	0.125	0.213	0.248	0.254	0.2048	0.217
Efecto Terapéutico (E.T.)						
Media $\pm$ EEM	0.078 $\pm$ 0.031	0.114 $\pm$ 0.0664	0.088 $\pm$ 0.025	0.018 $\pm$ 0.061	0.083 $\pm$ 0.02	0.092 $\pm$ 0.053
σ	0.192	0.274	0.18	0.136	0.184	0.25
Significación Estadística	P < 0.01	n. s.	P < 0.05	n. s.	P < 0.05	n. s.

Tabla II

Tratamiento Crenoterápico recibido y Tensión Arterial:

En relación con la Tensión Arterial (TA), se comprobó que el hecho de recibir un tratamiento tópico o inhalatorio pudo condicionarla al final del mismo, pero no antes

de empezarlo, por lo que debe existir algún factor intrínseco influyente, debido a los pacientes, a las patologías o a los fármacos.

La vía de administración utilizada para recibir el tratamiento crenoterápico recibido condicionó la respuesta de la T.A.

SIGNIFICACIÓN ESTADÍSTICA	HOMBRES (n=21)	MUJERES (n=32)	TOTAL (H + M) (n=53)
TRATAMIENTO TÓPICO (Balneoterápico + Peloterápico)	P < 0.01	P < 0.01	P < 0.01

Tabla III

comprobandose que la vía tópica de administración del tratamiento crenoterápico, disminuyó la T.A. y la producción urinaria de MDA, en hombres y mujeres. Sin embargo la administración inhalatoria pura y/o combinada no produjo ningún cambio significativo.

La Tensión Sistólica globalmente fue más baja en los pacientes que recibieron tratamiento inhalatorio en lugar del tópico, tal vez debido o a la patología respiratoria o al tratamiento farmacológico que simultáneamente estuvieran recibiendo, que condicionaron una TA más baja.

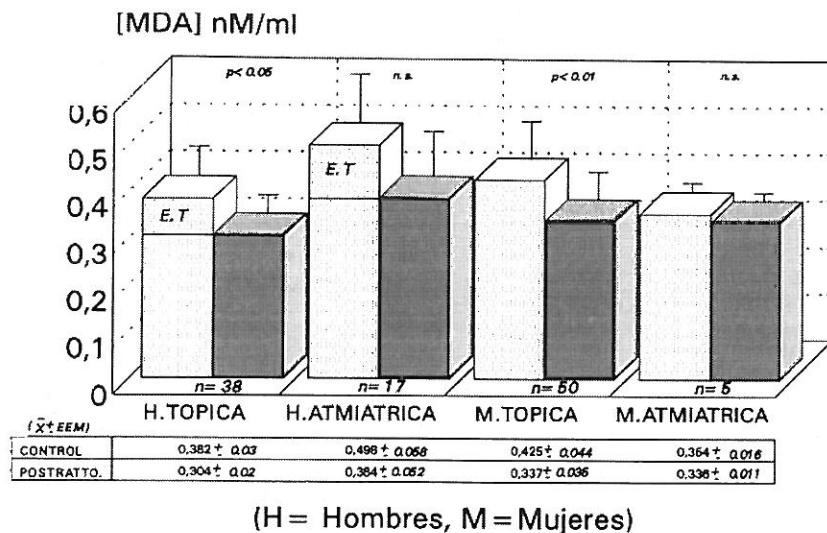
La comparación de medias de los Efectos Terapéuticos (E.T.) entre las mujeres que recibieron tratamiento tópico y tratamiento inhalatorio no demostró d.e.s. ($p < 0.59$), ocurriendo lo mismo con los hombres ($p < 0.62$).

DISCUSION:

TRATAMIENTO CRENOTERAPICO Y EXCRECION URINARIA DE MDA. GENERALIDADES:

En general, la técnica que se ha utilizado en la determinación de productos reactivos al ácido

**[MDA] nM/ml ANTES Y DESPUES DEL TRATAMIENTO CRENOTERAPICO
Y VIA DE ADMINISTRACION DEL TRATAMIENTO**
(HOMBRES + MUJERES) (n = 110)



n.s. = estadísticamente no significativo
E.T. = Efecto Terapéutico

Medición [MDA] nM/ml:
□ CONTROL
■ POSTRATTO.

Figura 2 A.H.T

tiobarbitúrico (TBARS), es la seguida por otros grupos de estudio^{16,18}. Aunque es conocido que esta técnica no discrimina tan finamente como la High Performance Liquid Chromatography (HPLC)^{9,16}, ha sido utilizada por la versatilidad y la facilidad de la misma. Los resultados obtenidos se han expresado como niveles urinarios de MDA.

Los análisis practicados a los pacientes mostraron que es posible determinar los productos de peroxidación de una manera incruental no agresiva, es decir, se puede acceder al conocimiento del estado oxidativo de los pacientes mediante determinaciones urinarias. Kosugi et al.⁹ ha descrito determinaciones urinarias en 10 voluntarios de edades comprendidas entre 21 y 53 años,

mostrando que los niveles urinarios de TBARS presentan variaciones circadianas (incrementos de hasta tres veces a partir del mediodía con disminución nocturna y matinal de los mismos), así como incrementos importantes de la eliminación de TBARS tras ingesta alcohólica, esfuerzo físico extenuante o mantenimiento continuado del estado de vigilia.

Estos resultados no son contradictorios con los obtenidos en el presente estudio, que muestran la variabilidad de la eliminación urinaria de TBARS (MDA) con factores tales como la edad, sexo, exposición a radiaciones solares, medicación vías de administración etc. y tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas.

TRATAMIENTO TÓPICO	APLICACIÓN	HOMBRES	MUJERES
	baños	3	4
	peloides	14	14
	baños + peloides	21	32
TOTAL (n=88)		38	50

Tabla IV

TRATAMIENTO INHALATORIO	APLICACIÓN	HOMBRES	MUJERES
	Inhalatorio	3	0
	Inhalatorio + Baños	2	1
	Inhalatorio + Peloides	4	1
	Inhalatorio + Baños + Peloides	8	3
TOTAL (n=22)		17	5

Tabla V

Otros autores como Bellometti et al.³ también han demostrado una disminución en suero de MDA e incremento en las defensas antioxidantes tras tratamiento con peloides macerados con aguas sulfuradas. Como complemento a este estudio otros autores¹⁵, 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 contrarregulación positivo frente a la mayor producción de Radicales Libres.

En los resultados obtenidos en la excreción urinaria media de TBARS expresados en nM/ml de MDA existió un control de parámetros que pudieran influir en la lipoperoxidación tales como la dieta ejercicio

etc. Estos resultados no se pueden comparar con los de Kosugi et al.⁹ que aunque sólo han controlado a 10 pacientes, en lugar de 1101 como en nuestro estudio han expresado sus resultados como "pigmento rojo" expresados en nM/Kg.día.

Resultados similares con d.e.s. en la eliminación de MDA pero en suero han sido descritos por Bellometti et al.³ en 13 pacientes (8 hombres y 5 mujeres) de edades comprendidas entre 52 y 73 años tras tratamiento peloterápico con aguas sulfuradas durante doce días.

No se encontraron diferencias entre la eliminación urinaria de TBARS entre hombres y mujeres ni a la llegada al Balneario ni a los 14

días de tratamiento crenoterápico; no habiendo d.e.s. en los Efectos Terapéuticos de ambos grupos.

Un hallazgo constante ha sido la correlación lineal positiva entre los niveles urinarios de TBARS de los pacientes a su llegada al Balneario y el Efecto Terapéutico alcanzado, pudiéndose especular que a mayor nivel de producción de lipoperóxidos al comienzo del tratamiento, se producía un aumento lineal de la actividad de los mecanismos antioxidantes que el tratamiento crenoterápico activa.

¿Qué posibles mecanismos activarían el tratamiento crenoterápico?. Aunque no ha sido el objeto de este estudio avanzar hipótesis sobre los mecanismos de absorción, transporte y metabolismo se ha especulado que el mecanismo más sencillo, podría ser que a través de la piel y del árbol respiratorio se absorbiera sulfuro de hidrógeno y en menor proporción sulfhidrato u otros compuestos de estas moléculas^{1,17}. El azufre existente en las aguas sulfuradas, mediante absorción por diálisis a través de la piel, o en menor escala por vía respiratoria, puede ser precursor del GSH y forma parte integrante del sistema Glutación, aumentando los niveles séricos y produciendo una acción antioxidante. En el Glutación tisular y en otros muchos componentes tisulares la forma disulfurada acepta hidrógenos y la forma tiol es reductora¹⁹. Estos productos sulfurados podrían ser con posterioridad incorporados al torrente circulatorio, para aumentar los precursores de compuestos portadores de puentes disulfuro, tales como cisteína y otros. El resultado final sería un aumento de los niveles

de glutación, mediante un mecanismo de acción similar al de la NAC. La demostración de esta hipótesis implica la medición de cambios de los niveles plasmáticos de glutación en condiciones control y tras recibir el tratamiento crenoterápico. También pueden estar involucrados el aumento de transferrina y ceruloplasmina³.

TRATAMIENTO CRENOTERAPICO RECIBIDO Y VIA DE AMINISTRACION:

Los pacientes que recibieron 14 sesiones de balneoterapia y/o peloterapia (vía tópica), a través de una superficie corporal de absorción extensa, presentaron d.e.s en la eliminación de TBARS. Sin embargo, los pacientes que recibieron crenoterapia con aguas sulfuradas, por vía inhalatoria, sola o asociada a 7 sesiones de tratamiento crenoterápico por vía tópica, no la obtuvieron, por lo que se puede deducir que tanto la vía de administración del tratamiento como la duración del mismo influyen de una manera significativa, necesitándose 7 sesiones de tratamiento crenoterápico por vía tópica para conseguir un ET significativo.

Por otro lado, no parece ser que el tratamiento recibido por vía inhalatoria sea capaz de disminuir significativamente la eliminación urinaria de TBARS.

En conclusión hay que especular que la absorción y el metabolismo de las aguas sulfuradas son diferentes cuando se realizan por vía tópica que cuando se hace a través del árbol broncopulmonar.

Quedarían pendientes de resolver las siguientes preguntas, ya que con los medios utilizados en el presente estudio no se puede

valorar la absorción de azufre en plasma, ni la formación de antioxidantes azufrados del tipo glutatión y sus compuestos, por ser éste un estudio no invasivo y necesitar de otros medios de control.

¿Se absorbe menos azufre a través de la vía inhalatoria que de la tópica?

¿Pasan menos productos antioxidantes a la sangre por vía inhalatoria que por vía tópica?

¿Depende de la superficie de contacto existente?

Superficie corporal humana - Arbol respiratorio

¿Es necesario un número de sesiones superior a 7 (posiblemente 14), para que el tratamiento sea efectivo?

Resultados obtenidos permiten afirmar que para conseguir un mejor efecto antioxidante se debería recibir el tratamiento crenoterápico por vía tópica y a ser posible en forma de balneoterapia y peloterapia, ya que se ha comprobado que los pacientes que recibieron durante los 14 días de tratamiento ambas técnicas, absorbieron más productos antioxidantes que los pacientes que sólo recibieron balneoterapia ($p < 0.05$), consiguiendo una significación estadística superior ($p < 0.001$).

CONCLUSIONES:

- 1.- El tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas disminuye la excreción urinaria de TBARS (Efecto Terapéutico) en hombres, en mujeres y en hombres y

mujeres analizados conjuntamente, por lo que se deduce que **el Efecto Terapéutico es independiente del sexo**, siendo sugerente de un desplazamiento del balance oxidativo de los pacientes hacia el lado antioxidante.

- 2.- La técnica empleada, en este estudio, para la determinación de productos reactivos el ácido tiobarbitúrico (TBARS) es una **técnica no invasiva y de fácil manejo**, ya que mediante simples determinaciones urinarias, antes y después del tratamiento, se **ha podido acceder al conocimiento del estado oxidativo de los pacientes**.

- 3.- Existe una correlación lineal positiva entre los niveles urinarios de TBARS de los pacientes a su llegada al Balneario y el Efecto Terapéutico alcanzado. **La producción basal de TBARS condiciona el Efecto Terapéutico**.

- 4.- Existe una relación entre la vía de administración del tratamiento crenoterápico y la disminución en la producción de TBARS: **Solo se produce disminución en la eliminación urinaria de TBARS por vía tópica** y no por inhalatoria, encontrándose que, para que sea eficaz, **la duración del tratamiento crenoterápico con aguas sulfuradas, debe ser superior a 7 días y con seguridad 14**.

Agradecimientos: Al Dr. Francisco Maraver Eyzaguirre, Profesor Titular del Departamento de Medicina Física y Rehabilitación. Hidrología Médica de la UCM, por su ayuda y facilitación de documentación relativa a peloides.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- **ARMÍJO CASTRO F, RAMOS M, VAZQUEZ F, SAN MARTÍN J.:** "Estudio del coeficiente de permeabilidad de las membranas". Bol Soc Esp Hidrol Méd. 1990; 5 (1): 41-42.
- 2.- **ARMÍJO VALENZUELA M, SAN MARTÍN BACAICOA J, ARMÍJO CASTRO F, et al.:** "Curas Balnearias y Climáticas". Edit. Complutense. Madrid. 1994.
- 3.- **BELLOMETTI S, CECCHETTIN M, LALLI A, GALZIGNA L.:** "Mud pack treatment increases serum antioxidant defenses in osteoarthrotic patients". Biomed & Pharmacother. 1996; 50: 37.
- 4.- **COMMONER B, TOWNSEND J, PAKE G.:** "Free Radicals in biological materials". Nature 1953; 174:689-91.
- 5.- **FLOYD RA, ZALESKA MM, HARMAN HH.:** "Possible involment of iron and oxygen free radicals in aspects of aging brain". In: Armstrong D, Sohal RS, Cutler RG, Slater TF, eds. Free radicals in molecular biology, aging and disease. Raven Press. New York. 1984; 143-161.
- 6.- **GERSCHMAN R, GILBERT DL, NYE SW, DWYER P, FENN WO.:** "Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common". Science. 1954; 67: 623-626.
- 7.- **HARMAN D.:** "Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry". J Gerontol. 1956; 11: 298-300.
- 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. 26-27 de Febrero/90. Madrid 1990.
- 9.- **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.
- 10.- **MARAVAR F, AGUIRRE M, ARMÍJO F.:** "Estudio químico-físico de los peloides españoles". Procc. del XXIX Congreso Internacional de Técnicas Hidrotermales, 5-12 Diciembre/93. 46-47. 1993.
- 11.- **MIQUEL J.:** "Historical Introduction to Free Radical and Antioxidant Biomedical Research". En: Miquel J, Quintanilha AT, Weber H. eds: CRC Hand book of free Radicals and antioxidants in Biomedicine. Boca Raton. Florida. CRC Press. 1989; I: 3-13.
- 12.- **MIQUEL J, FLEMING J. E.:** "Theoretical and experimental support for an "oxygen radical- mitochondrial injury" hypothesis of cell aging" en: Johnson, J.E., Jr; Harman, D.; Walford, R. y Miquel, J. (eds): Free Radical, aging and degenerative disease. Alan R. Liss. New York. 1986; 51-74.
- 13.- **PRÄTZEL H, BÜRING M, EVERS A.:** "Schwefel in der Medizin". Edit Demeter Verlag GMBH. Grafelfing. Alemania. 1990.
- 14.- **RAMÓN GIMÉNEZ JR.:** "Radicales Libres y Antioxidantes en Clínica Humana". Ed. IDEPSA. Madrid. 1993.
- 15.- **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.
- 16.- **ROJAS C, CADENAS S, LOPEZ-TORRES M, PEREZ-CAMPO R, BARJA, G.:** "Increase in heart glutathione redox ratio and total antioxidant capacity and decrease in lipid peroxidation after vitamin E dietary supplementation in guinea pigs". Free Rad. Biol. Med. 1996; 21: 907-915.
- 17.- **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.
- 18.- **UCHIYAMA M, MIHARA M.:** "Determination of Malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test". Analyt. Biochem. 1978; 86: 271-278.
- 19.- **VIÑA J, SASTRE J, ANTON V, ASENSI M.:** "Efecto del envejecimiento sobre el metabolismo y las funciones del glutatión (GSH)". En: Crystal RG, Ramón JR. eds. GSHSystem. Glutatión: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Medica. 1992: 65-78.
- 20.- **YU BP.:** "Aging and oxidative stress modulation by dietary restriction". Free Rad Biol Med. 1996; 21: 651-668.
- 21.- **ZHAN H, SUN CP, LIU CG, ZHOU JH.:** "Age-related changes of free radical generation in liver and sex glands of rats". Mech Aging Dev. 1992; 62: 111-116.