

Cambios en la peroxidación lipídica humana y en la tensión arterial, en poblaciones hipertensas y normotensas, tratadas crenoterápicamente con aguas sulfuradas y peloides

Hernández-Torres, A.*; Ramón Giménez, J. R.*; Martell Claros, N.**; Cuenca Giralde, E.*** y Márquez Montes, J.****

* Instituto de Salud «Carlos III». Madrid. ** Unidad de Hipertensión. Hospital Universitario «Clínico San Carlos». *** ASEPEYO. **** Hospital Universitario «Clínica Puerta de Hierro». Madrid.

RESUMEN

OBJETIVO: Analizar la influencia de la crenoterapia con aguas sulfuradas en la tensión arterial y su relación con la lipoperoxidación.

MÉTODO: Estudio clínico prospectivo, realizado en un balneario de aguas sulfuradas, con un grupo homogéneo de 110 voluntarios del Programa de Termalismo Social del IMSERSO, 55 hombres y 55 mujeres, edad media 68,5 años. 49 normotensos (grupo control) y 61 hipertensos: 42 con tratamiento farmacológico (HTF) y 19 sin él (HNTF). Se determinaron niveles de eliminación urinaria de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), tensión arterial (TA), a la entrada y a la salida del balneario, además de hábitos, condiciones médicas, ingesta de fármacos, radiaciones solares recibidas, vías de administración del tratamiento, edad, sexo, dieta, etc.

RESULTADOS: Los niveles urinarios de TBARS antes y después del tratamiento (hombres + mujeres) tanto en el grupo control como en el de hipertensos bajaron con una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$), aunque la disminución de TBARS, fue más manifiesta en hipertensos y sobre todo mujeres. No existió diferencia significativa en la excreción de TBARS, ni antes, ni después del tratamiento, entre el grupo control (normotensos) y el hipertenso. La TA disminuyó ($p < 0,01$) con el tratamiento. La TA sistólica/TA diastólica (TAS/TAD) del Grupo control (normotensos) disminuyó en 7 y 4 mm Hg, respectivamente; la de los HTF en 10 y 6,5 mmHg y los HNTF en 11 y 12 mmHg, existiendo diferencia significativa en los tres grupos ($p < 0,01$). La disminución de la TA, también fue más marcada en HNTF, sobre todo en mujeres.

CONCLUSIONES: La crenoterapia con aguas sulfuradas, por vía tópica, disminuyó la eliminación de TBARS sobre todo en hipertensos y en mujeres. Igualmente disminuyó la TA en todos los pacientes y voluntarios. No hubo relación entre los valores de TBARS y la TA, independientemente de la edad y sexo.

Palabras clave

Crenoterapia. Aguas minero-medicinales sulfuradas. Envejecimiento. Lipoperoxidación. Tensión arterial. Medidas no farmacológicas antihipertensivas.

Human lipid peroxidation and blood pressure changes in hypertensive and normotensive patients treated with crenotherapy with sulphured mineral water and peloids

SUMMARY

OBJECTIVE: To analyze the influence of crenotherapy with sulphured mineral water on blood pressure and its relationship with lipid peroxidation.

METHODS: Prospective clinical study performed in a spa of sulphured mineral water in which a homogeneous group of 110 volunteers from the Spanish Social Thermalism Program of IMSERSO (Institute for Migration and Social Services) were studied (55 men and 55 women, mean age: 68.5). There were 49 normotensive (control group) and 61 hypertensive (HBP): 42 received drug treatment (HBPD) and 19 did not (HBPN). The urinary production levels of thiobarbituric acid reactive substances (TBARS) of patients and volunteers classified according to the blood pressure (BP) before and after treatment as well as habits, medicine intake, solar radiation received during treatment, administration approach, diet, age, gender, smoking, etc. were analyzed, with special emphasis on the influence on hypertension.

RESULTS: Urinary TBARS levels before and after treatment (men + women) in both the control group and the hypertension group decreased with statistically significant differences ($p < 0.05$), although the decrease in TBARS was more significant in hypertensive patients and, above all, in women. There was no significant differences in the TBARS excretion either before or after the treatment, between the control group (normotensive) and hypertensive. The BP decreased ($p < 0.01$) with treatment. The systolic and diastolic blood pressure (SBP/DBP) in the normotensive volunteers decreased 7 and 4 mm Hg, respectively, that of the drug treated 10 and 6.5 mmHg and of the Non-drug treated 11 and 12 mmHg, there being a significant differences in all three groups ($p < 0.01$). The decrease of the BP was also more marked in the non-drug treated, above all in women.

CONCLUSION: The topical treatment with sulphured mineral water decreased the elimination of TBARS, above all in hypertensive patients and in women. It also decreased the BP in all the patients and volunteers. There was no correlation between BP and TBARS, regardless of age and gender.

Key words

Crenotherapy. Sulphured Mineral Water. Aging. Lipid-Peroxidation. Blood Pressure. Non-pharmacological antihypertensive measures.

Correspondencia: A. Hernández Torres. Paseo de la Habana, 174 - 4º E. 28036 Madrid. E-mail: hertoran@isciii.es.

Recibido el 14-11-01; aceptado el 15-3-02.

INTRODUCCIÓN

La medida de la peroxidación lipídica, a través de la excreción urinaria de sustancias reactivas al ácido tiobarbitúrico (TBARS), en una población homogénea y un medio controlado, puede proporcionar importante información relacionada con el proceso de lipoperoxidación o envejecimiento humano. La crenoterapia o balneoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas, disminuye la eliminación de TBARS¹, probablemente debido a la absorción del azufre^{2,3} y consiguiendo un incremento de radicales -SH presentes en el tripéptido Glutathion⁴, que actuaría como barrador de radicales libres.

El objeto de este trabajo es doble, por una parte ha consistido en analizar si existe relación entre la tensión arterial (TA) y la eliminación urinaria de productos de lipoperoxidación y por otra, comprobar si la crenoterapia con aguas sulfuradas y peloides macerados en las mismas, modificaba dicha eliminación urinaria y las cifras de TA de la población estudiada. Los resultados se han conseguido midiendo las variaciones que se producían en las concentraciones urinarias de TBARS, en el proceso oxidativo humano, antes y después de la crenoterapia, así como sus cifras tensionales, clasificando a los grupos participantes según su TA. En caso de disminución, indicaría, principalmente, una acción antioxidante de las aguas sulfuradas, barradora de radicales libres, que debería ser tratada como una medida terapéutica a considerar por todo médico hacia este tipo de pacientes y patologías.

Todos los días al respirar, hacer la digestión, metabolizar, etc., necesitamos de una energía que simultáneamente da lugar a una serie de productos residuales y colaterales a este proceso de creación de energía: son billos de radicales libres (RL), sobre todo de oxígeno⁵, cuya capacidad reactiva, también da lugar a una acción oxidante y destructora, lesionando las células y envejeciendo nuestros órganos y tejidos, hechos ya descritos por otros autores hace más de cincuenta años,^{6,7} mediante las teorías generales de los efectos tóxicos del oxígeno y del envejecimiento^{4,7,8}. Esta acción de los RL no deja de ser una importante agresión a nuestro organismo, ante la cual deberíamos defendernos con antioxidantes celulares, bien endógenos, es decir, producidos por nuestro propio organismo o exógenos, como la vitamina C, vitamina E, betacarotenos. Con los estudios realizados en los últimos años, también podríamos incorporar la crenoterapia o balneoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas⁹ o sulfatadas, como una importante opción defensiva además de formas y hábitos de vida que disminuyeran las acciones oxidativas diarias.

El equilibrio oxidativo que pudiéramos establecer entre la acción oxidante de los RL y nuestras acciones defensivas orgánicas antioxidantes, se debería de mantener constante para evitar la aparición de oxidaciones celulares (procesos inflamatorios¹⁰, artrósicos, incluso el propio envejecimiento en sí, antes de lo que debiera producirse). Aunque los RL están implicados en todas las reacciones

químicas de los organismos vivos, actuando beneficiosamente en algunos casos (defensa contra virus y bacterias), al ser compuestos muy reactivos, otras veces participan en numerosos procesos fisiológicos y también patológicos, por lo que los antioxidantes, de los cuales están dotadas las células, nos defenderían, oponiéndose a la acción tóxica del oxígeno⁸.

Como es bien sabido, los RL 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 pudiera ocurrir con la crenoterapia con aguas minero-medicinales sulfuradas, abriría nuevas formas de tratar la enfermedad y prevenir la salud. Otros autores¹¹⁻¹³ 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 contrarregulador positivo frente a la mayor producción de radicales libres.

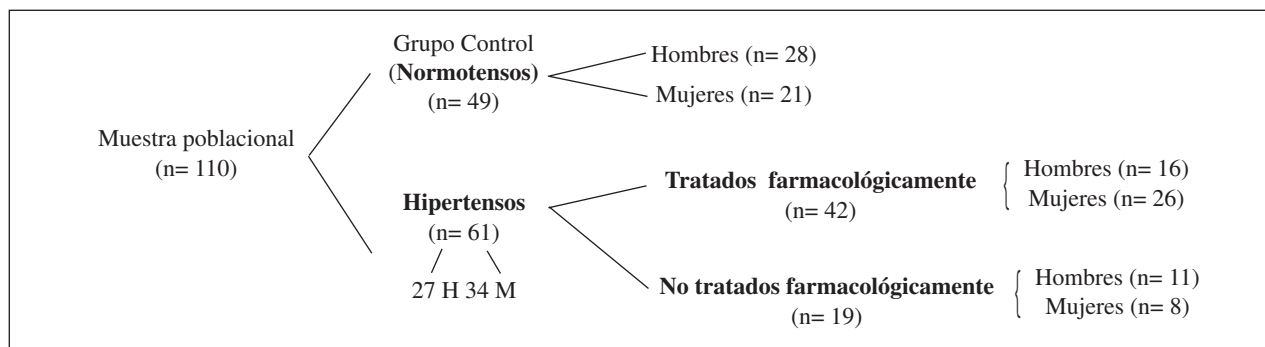
Con este estudio fisiopatológico se buscó un indicador de la peroxidación. Al obtener los pacientes una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar, se pudo valorar la eficacia del tratamiento, basada en la disminución de la peroxidación lipídica y la TA de la población tratada. Además de estudiar estas variables antes y después de la crenoterapia, también se estudiaron otras que pudieran influir en los resultados obtenidos, descritas en otros artículos, así como el establecimiento en humanos, de una técnica de medición incruenta, de los productos de lipoperoxidación en orina y sus variaciones, (eliminación urinaria de malondialdehído, MDA), observando los cambios y modificaciones del estrés oxidativo.

La hidrología médica, mediante las aguas minero-medicinales, constituye una ciencia que aporta medidas terapéuticas cada vez más estudiadas, no agresivas y que forman parte de las llamadas medicinas blandas, indicadas, en muchos casos, en gente mayor, pero no por eso ineficaces e inefectivas y sobre todo eficientes al conseguir similares resultados a un coste más bajo.

MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio clínico prospectivo de series de casos, con seres humanos, en un balneario español de aguas sulfuradas, en tres períodos del mismo año, con diferentes horas de insolación, que evalúa los resultados de TA obtenidos antes y después del tratamiento de un grupo de 110 voluntarios del Programa de Termalismo Social del IMSERSO, con un rango de edad entre 52 y 81 años, edad media de 68,5 años, mínima de 52 años y máxima de 85, de los cuales 55 eran hombres (edad media: 69,3 años) comprendidos entre 56 y 81 años y 55 mujeres (edad media: 67,4 años), con un rango de 52-85 años, no existiendo diferencias significativas entre la edad de ambos grupos, por lo que el grupo, resultó ser homogéneo en su conjunto.

TABLA I. Distribución por tensiones arteriales de la muestra poblacional analizada



H: hombres. M: mujeres.

Se realizó un estudio con un grupo control (normotensos) y otro grupo estudio, constituido por hipertensos tratados farmacológicamente (HTF) y no tratados (HNTF)¹⁴ (tabla 1), siendo estudiadas ambas poblaciones antes y después de 14 días continuados de tratamiento. Del total de la muestra, 16 hombres y 26 mujeres, es decir 42 pacientes (38,18%) recibían tratamiento farmacológico para la hipertensión arterial de forma habitual.

En el tratamiento se utilizaron aguas mineromedicinales sulfuradas clorurado sódico-cálcicas y peloides macerados en ellas (conteniendo 10,4 mg/l de sulfuro de hidrógeno y 347 mg/l de sulfatos). Toda la población estudiada recibió tratamiento tópico y además tratamiento inhalatorio 17 hombres y 5 mujeres, a partir del séptimo día de estancia.

Las técnicas crenoterápicas se aplicaron por las siguientes vías de administración^{15,16}:

a) *Vía tópica.* Aplicación de baños termales generales con agua parada o durmiente en bañera de balneación simple, a una temperatura de 37,5-39 °C (15-20')⁷ y algunos pacientes además chorros 40-41 °C (10'). Tras el baño se recomendó descanso en cama durante 30-45', para facilitar la reacción 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 mecano-terapia, se utilizaron como complementos rehabilitadores de la balneoterapia. También fueron aplicados peloides macerados^{10,18} con las mismas aguas (45-50 °C), de forma general o local, según las indicaciones terapéuticas prescritas a cada paciente.

b) *Vía inhalatoria.* 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 nasofaríngeos. Se utilizaron técnicas combinadas, siéndolo menos la estufa húmeda colectiva y no se utilizó cura hidropínica o de bebida.

En ningún caso hubo modificaciones del tratamiento farmacológico que realizaban los pacientes hipertensos.

A todos los pacientes se les tomó inicialmente la TA (control), aproximadamente, entre las 12 y las 24 horas de haber llegado al balneario, para evitar falsos incrementos por las influencias del viaje, traslado y alojamiento¹⁹. La segunda toma (postratamiento), se hizo a los catorce días, después del tratamiento crenoterápico y tras un espacio de tiempo de 12-24 horas desde que recibieron el último baño de agua sulfurada caliente.

El régimen de comidas que realizaron durante los 14 días, consistió en desayuno, comida y cena, con dietas globales diarias entre 2.000 y 2.500 calorías²⁰, rica en verduras y vegetales²¹, hiposódica en origen²² y con vino tinto (250 cc) durante las comidas. La estimación de ingesta diaria de sodio fue entre 100-110 mEq/24 horas^{23,24}, realizando ejercicio físico moderado superior a 60 minutos de paseo diario²⁵.

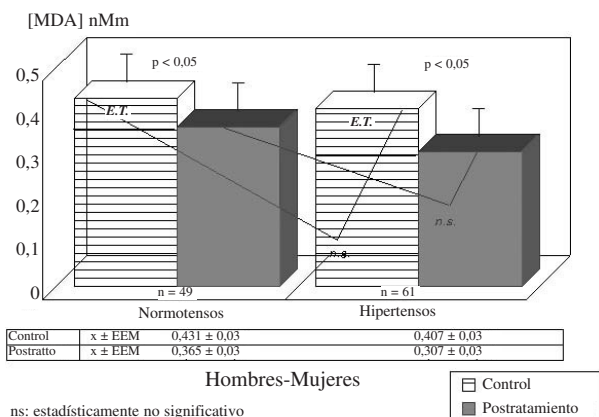
Se analizaron los niveles de eliminación urinaria de TBARS obtenidos en relación con los grupos de pacientes clasificados según su TA²⁶, así como el comportamiento de ésta, entre otras variables, como hábitos, interacción con otros fármacos, radiaciones solares recibidas, vías de administración del tratamiento, edad, sexo, dieta, etc.

Técnica de detección en orina humana de productos de peroxidación lipídica

La metodología seguida es una modificación de la realizada por Mihara y Uchiyama²⁷ descrita en 1978, hasta la realización de este estudio no utilizada en productos humanos de peroxidación lipídica en orina, sirviendo de indicador del estado oxidativo de los pacientes. Esta técnica refleja la peroxidación de proteínas, hidratos de carbono, lípidos y ácidos nucleicos, produciendo diferentes productos característicos de la peroxidación²⁸.

Con el fin de evitar oxidaciones que desvirtuaran las muestras de orina en el estudio de los TBARS o modifica-

[MDA] nM/ml antes y después de la crenoterapia en normotensos e hipertensos (n= 110)



nM/ml, antes y después de la crenoterapia (balneoterapia) en el grupo control (normotensos) y en hipertensos. Valores expresados como media ± error estándar de la media. Nótese cómo tras el tratamiento, el contenido urinario de TBARS es significativamente menor que a la entrada. La diferencia de valores entre la excreción urinaria antes del tratamiento (Control) y después del mismo (Postratamiento) es el denominado efecto terapéutico (ET).

TABLA 2. Concentración de malondialdehído (MDA) expresado en nM/ml antes (control) y después (postratamiento) de la crenoterapia (balneoterapia), en grupo de hombres + mujeres, hombres, mujeres, clasificados todos ellos según su tensión arterial en grupo control (normotensos) e hipertensos. Valores expresados como media ± error estándar de la media (EEM)

Hombres+mujeres (n= 110)	Normotensos (n= 49)	Hipertensos (n= 61)
Control: Media± EEM	0,431± 0,0364	0,407± 0,0345
Postratamiento: Media± EEM	0,365± 0,0296	0,307± 0,0261
Signif. estadística	p< 0,05	p< 0,05
Hombres (n=55)	Normotensos (n= 28)	Hipertensos (n= 27)
Control: Media± EEM	0,412± 0,0429	0,423± 0,0352
Postratamiento: Media± EEM	0,350± 0,0332	0,307± 0,0273
Signif. estadística	ns	p< 0,01
Mujeres (n=55)	Normotensas (n= 21)	Hipertensas (n= 34)
Control: Media± EEM	0,456± 0,0635	0,395± 0,0555
Postratamiento: Media± EEM	0,386± 0,0538	0,306± 0,0419
Signif. estadística	n.s	p< 0,01

Nótese como la eliminación urinaria de MDA disminuyó de una manera estadísticamente significativa, en los tres grupos de hipertensos y también en el grupo control (normotensos) al tratar conjuntamente hombres y mujeres.

[MDA] nM/ml antes y después de la crenoterapia en hipertensos y normotensos clasificados por sexos (n= 110)

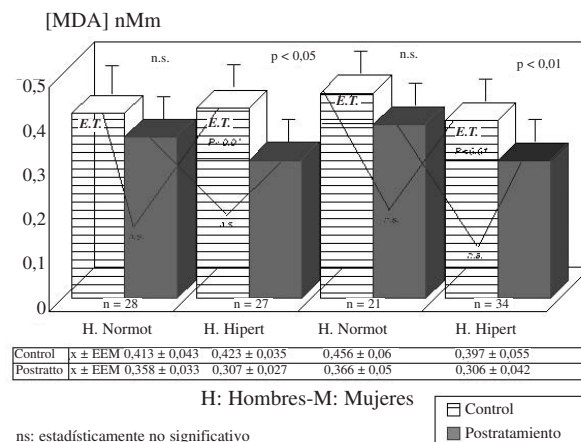


Figura 2. Excreción urinaria de malondialdehído (MDA) expresada en nM/ml, antes y después de la crenoterapia (balneoterapia) en hipertensos (Hipert) y grupo control (Normot), clasificados por sexos (H, M). Valores expresados como media ± error estándar de la media. Nótese cómo al final del tratamiento el contenido urinario de TBARS es significativamente menor que a la entrada en los pacientes hipertensos y no en el grupo control. La diferencia de valores entre la excreción urinaria antes del tratamiento (Control) y después del mismo (Postratamiento), es el denominado efecto terapéutico (ET).

ran los datos obtenidos, fue necesario, inmediatamente después de ser recogidas las muestras de orina, congelarlas en botes contenedores asépticos, cubiertos con papel de estaño, manteniéndolos en frigorífico-congelador a -20 °C hasta realizar su transporte por carretera, en neveras especiales, con nieve carbónica y Stratacooler Benchtop Cooler, bajando, a la llegada al laboratorio, la temperatura hasta -78 °C y conservándose así hasta el momento de llevarse a cabo el desarrollo de la técnica analítica, que consistió en añadir 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 sirvió de punto de referencia en la medición con el espectrofotómetro, para evitar la sobrevaloración de los niveles de absorbancia y transmitancia. Luego se añadió como 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 rpm durante 15 minutos, manteniendo los tubos de ensayo a una temperatura de 5 °C. Se recogió la fase orgánica y se midió en el espectrofotómetro, con una longitud de onda de 535 nm.

Análisis estadístico. Los datos obtenidos fueron comparados mediante el test de la «t» de Student, previa prueba de Snedecor y correspondiente corrección de Welch, cuando las varianzas no eran homogéneas. Se realizó ANOVA para comparaciones múltiples. Ocasionalmente se utilizó el método de Wilcoxon, Kruskall-Wallis y Bonferroni para comparar más de dos medias. Se consideró significativo p< 0,05.

RESULTADOS

Efecto crenoterápico en la excreción urinaria de MDA

La excreción urinaria media de TBARS (principalmente de malondialdehído, (MDA) en el grupo control de normotensos fue de $0,431 \pm 0,036$ nM/ml a su llegada al balneario y de $0,365 \pm 0,029$ a los 14 días de tratamiento, frente al grupo de pacientes hipertensos que presentaron $0,407 \pm 0,034$ nM/ml a su llegada al balneario y $0,307 \pm 0,026$ a los 14 días de tratamiento. En ambos grupos se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$) en la disminución TBARS, representada por el efecto terapéutico (ET) (diferencia entre los niveles de TBARS obtenidos antes y después del tratamiento) (fig. 1, tabla 2).

La significación estadística obtenida en los dos grupos confirmó la eficacia del tratamiento, siendo el ET obtenido independiente del sexo, ya que no existieron diferencias significativas entre los efectos terapéuticos obtenidos en hombres y mujeres. También se comprobó que en el análisis por regresión lineal, tanto en hombres como en mujeres, aparecía una diferencia positiva del ET con los valores de excreción urinaria de TBARS a la llegada al balneario. Es decir, la producción basal de TBARS condicionaba el ET¹.

A la llegada al balneario, antes del tratamiento, aunque no existieron diferencias significativas entre los niveles de eliminación urinaria de TBARS del grupo de normotensos

TAS y TAD antes y después de la crenoterapia en normotensos (g. control), hipertensos tratados farmacológicamente y no tratados

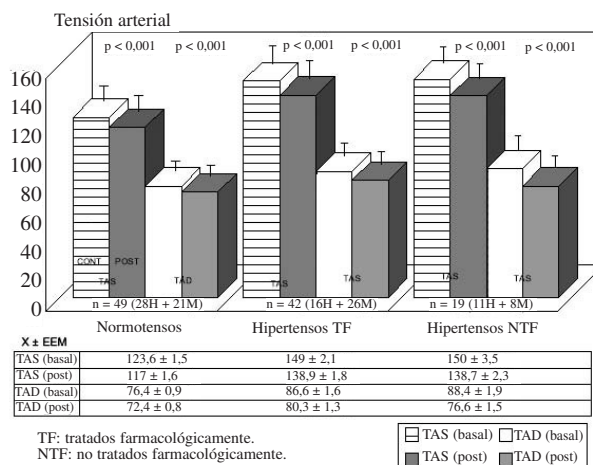


Figura 3. Tensiones arteriales sistólicas y diastólicas, antes y después de la crenoterapia en hipertensos tratados farmacológicamente (HTF), hipertensos no tratados farmacológicamente (HNTF) y Grupo Control (normotensos). Nótese cómo las tensiones arteriales se reducen de una manera estadísticamente significativa en todos los grupos, tras finalizar la crenoterapia (balneoterapia).

e hipertensos, ésta fue más marcada en el Grupo control (normotensos). Es decir, la TA no condicionó la producción de TBARS, ya que no existió significación estadística en la excreción urinaria de TBARS a la llegada al balneario en-

TABLA 3. Valores obtenidos de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) medidas a la entrada al balneario (E) y a la salida (S) en voluntarios del Grupo Control (normotensos), hipertensos no tratados farmacológicamente (NTF) e hipertensos tratados farmacológicamente (TF), todos ellos clasificados por sexos

	Hombres + Mujeres			Hombres			Mujeres		
	E	S	p	E	S	p	E	S	p
Hipertensos TF									
TAS	149 ± 2,1	138,9 ± 1,8	p < 0,001	143,7 ± 3	136,5 ± 2,7	ns	152,3 ± 2,8	140,4 ± 2,3	p < 0,001
TAD	86,6 ± 1,6	80,3 ± 1,3	p < 0,001	82,5 ± 2,3	79,7 ± 2	ns	89,2 ± 2	80,7 ± 1,6	p < 0,01
n	61			16			26		
dTAS	-10,1 ± 1,8			-7,2 ± 4			-12 ± 1,6		
dTAD	-6,3 ± 1,2			-2,8 ± 2,2			-8,4 ± 1,2		
Hipertensos NTF									
TAS	150 ± 3,5	138,7 ± 2,3	p < 0,01	146,3 ± 4,5	138,6 ± 2,7	ns	155 ± 5,3	138,7 ± 4,4	p < 0,01
TAD	88,4 ± 1,9	76,6 ± 1,5	p < 0,001	90,9 ± 2,1	77,7 ± 1,8	p < 0,01	85 ± 3,3	75 ± 2,7	p < 0,05
n	19			11			8		
dTAS	-11,3 ± 3,4			-7,7 ± 4,6			-16,2 ± 5		
dTAD	-11,8 ± 1,5			-13,1 ± 1,9			-10 ± 2,6		
Grupo Control									
TAS	123,6 ± 1,5	117 ± 1,6	p < 0,01	124,1 ± 1,8	117 ± 2,1	p < 0,05	122,8 ± 2,6	116,6 ± 2,6	ns
TAD	76,4 ± 0,9	72,4 ± 0,8	p < 0,01	77 ± 1,3	73,2 ± 1,2	p < 0,05	75,7 ± 1,3	71,4 ± 1	p < 0,05
n	49			28			21		
dTAS	-6,6 ± 1			-7 ± 1,3			-6,2 ± 1,8		
dTAD	-4 ± 0,8			-3,7 ± 1,1			-4,3 ± 1,3		

dTAS indica la diferencia entre las TAS a la entrada y salida del balneario; dTAD se corresponde con la diferencia entre las TAD a la entrada y salida del balneario; n se corresponde con la población de cada grupo; ns (diferencia estadísticamente no significativa) y las diferencias estadísticamente significativas obtenidas son con valores de $p < 0,05$.

TABLA 4. Valores obtenidos de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) medidas a la entrada al balneario (basal) y a la salida (postratto) en voluntarios del Grupo Control (normotensos), hipertensos no tratados farmacológicamente (NTF) e hipertensos tratados farmacológicamente (TF)

	< 60 años	61-65 años	66-70 años	71-75 años	>76 años
Normotensos (n= 49) (28H + 21M)	(E0) n=3	(E1) n=10	(E2) n=24	(E3) n=8	(E4) n=4
TAS					
Basal± EEM	120± 10	121,5± 3,3	122,9± 2,2	127,5± 3,4	127,5± 2,5
Postratto± EEM	116,6± 8,8	119± 3,1	115,8± 2,4	116,2± 5,1	120± 4,1
Significación estadística	ns	ns	p< 0,001	p< 0,001	ns
TAD					
Basal± EEM	75± 7,6	75± 1,6	78,1± 1,4	74,4± 1,75	75± 2,9
Postratto± EEM	66,6± 3,3	74± 1,6	72,7± 1,3	71,9± 1,3	72,5± 2,5
Significación estadística	ns	ns	p< 0,001	p< 0,05	ns
Hipertensos TF (n= 42) (16H + 26M)	(E0) n=1	(E1) n=12	(E2) n=15	(E3) n=11	(E4) n=3
TAS					
Basal± EEM	170±	152,5± 4,8	150± 3,5	140± 2,3	156,6± 3,3
Postratto± EEM	130±	141,6± 3	140,6± 3,3	133,6± 3,1	141,6± 8,3
Significación estadística	–	p< 0,01	p< 0,01	ns	ns
TAD					
Basal± EEM	80±	89,6± 3,1	84,6± 3,3	85,9± 2	90± 0
Postratto± EEM	80±	80,8± 2,6	80,6± 2,6	80± 1,9	78,3± 1,6
Significación estadística	–	p< 0,01	ns	p< 0,01	p< 0,05
Hipertensos NTF (n= 19) (11H + 8M)	(E0) n=0	(E1) n=4	(E2) n=6	(E3) n=6	(E4) n=3
TAS					
Basal± EEM		147,5± 14,3	155± 4,3	146,6± 3,3	150± 10
Postratto± EEM		135± 2,89	141,6± 4	134,1± 3,7	146,6± 8,8
Significación estadística	–	ns	p< 0,001	p< 0,01	ns
TAD					
Basal± EEM		85± 2,9	95± 2,2	83,3± 3,3	90± 5,7
Postratto± EEM		75± 2,9	78,3± 3	75,8± 2	76,6± 6,6
Significación estadística	–	ns	p< 0,001	p< 0,05	ns

n se corresponde con la población de cada grupo; ns (diferencia estadísticamente no significativa) y las diferencias estadísticamente significativas obtenidas son con valores de p< 0,05.

tre pacientes del Grupo control (normotensos) e hipertensos, así como tampoco a la salida.

El ET observado en los hipertensos, fue estadísticamente significativo en los tres grupos estudiados (hombres + mujeres, hombres y mujeres). Por otra parte, en el Grupo control (GC, normotensos) sólo hubo diferencias significativas en el grupo de hombres más mujeres, desapareciendo la significación al subdividirlo por sexos (tabla 2, figs. 1 y 2).

No existió relación entre el ET y la tensión arterial sistólica (TAS) o diastólica (TAD), ni en hombres, ni en mujeres, ni en el grupo total.

ACCIÓN SOBRE LA TENSIÓN ARTERIAL

Los pacientes del Grupo control (normotensos) disminuyeron su TAS/TAD en 6,5 y 4 mmHg, respectivamente. Los pacientes hipertensos tratados farmacológicamente

(TF) en 10 y 6,5 mmHg y los pacientes hipertensos no tratados farmacológicamente (NTF) en 11 y 12 mmHg, obteniendo los tres grupos diferencias significativas y descensos porcentuales entre 5,5 y 10,2% (tabla 3, fig. 3).

El grupo, en su conjunto, obtuvo una disminución de la TAS, ya observada anteriormente por otros autores²⁹, de 8,8 mmHg (7%) y del 9,2% en la TAD, entre el control a su llegada al balneario y después de los 14 días de tratamiento. Por sexos las disminuciones fueron de hombres: 5,5% (TAS) y 8,1% (TAD) y en mujeres: 8,5% (TAS) y 10,2% (TAD) (fig. 3).

Hipertensos y Grupo Control (normotensos). Se compararon el Grupo control (normotensos) con el grupo de pacientes hipertensos, primero globalmente (hombres + mujeres) y después por sexos, obteniendo los dos grupos disminuciones tensionales, observándose el mayor descenso en hipertensos y siendo más manifiesto en mujeres (tabla 3, fig. 3).

TABLA 5. Valores obtenidos de tensión arterial sistólica (TAS) y tensión arterial diastólica (TAD) medidas a la entrada al balneario (E) y a la salida (S) en voluntarios del Grupo Control (normotensos) (N), hipertensos no tratados farmacológicamente (NTF) e hipertensos tratados farmacológicamente (TF)

Rangos	Tratamiento tópico			Tratamiento inhalatorio		
	E	S	p	E	S	p
<i>HTF (hombres + mujeres)</i>						
TAS	150,2± 2,3	140± 3,1	p< 0,001	139,8± 1,9	132± 3,7	ns
TAD	87,8± 1,6	78± 3,7	ns	81,2± 1,36	74± 2,44	n.s
n = 42						
DTAS		-10,2			-7,8	
DTAD		-9,8			-7,2	
<i>HNTF (hombres + mujeres)</i>						
TAS	154± 3,2	139,6± 2,8	p< 0,001	135± 8,6	135± 2,9	ns
TAD	88,6± 2,36	76,3± 1,85	p< 0,001	87,5± 2,5	77,5± 2,5	ns
n = 19						
DTAS		- 14,4			- 0	
DTAD		- 12,3			- 10	
<i>N (hombres + mujeres)</i>						
TAS	124,4± 1,7	118,6± 1,8	p< 0,001	121,1± 3,2	112,3± 3,4	p< 0,001
TAD	77,5± 0,9	73,4± 0,9	p< 0,001	73,4± 2,36	69,6± 1,6	p< 0,01
n = 49						
dTAS		- 5,8			- 8,8	
dTAD		- 4,1			- 3,8	
<i>N, HTF, HNTF (hombres + mujeres)</i>						
TAS	140,3± 18,1	131,1± 15,3	p< 0,001	128± 14,2	121± 14,7	p< 0,01
TAD	83,7± 9,8	77,2± 7,8	p< 0,001	77± 9,3	72± 6,3	p< 0,05
n= 110		88			22	
dTAS		- 9,2			- 7	
dTAD		- 6,5			- 5	

dTAS indica la diferencia entre las TAS a la entrada y salida del balneario; *dTAD* se corresponde con la diferencia entre las TAD a la entrada y salida del balneario; *n* se corresponde con la población de cada grupo; *ns* diferencia estadística no significativa y las diferencias estadísticamente significativas obtenidas son con valores de $p < 0,05$.

Grupos de edades y HTA. Según los grupos de edades, se comprobó la existencia de una diferencia significativa tanto en la TAS y TAD a la entrada y salida del balneario, en todos los grupos menos en el primero (< 60 años), tal vez por tener un tamaño muestral muy reducido (n= 4), insuficiente para ser tratado estadísticamente (tabla 4).

La comparación de TA, antes y después del tratamiento presentó una diferencia significativa para TAS y TAD en el Grupo control (N, normotensos) con edades comprendidas entre 66 y 75 años. Una situación similar, en cuanto a los grupos de edad significativos, se produjo con los hipertensos no tratados farmacológicamente. Sin embargo, en el grupo de hipertensos tratados farmacológicamente, sólo la obtuvo el grupo de edad entre 61 y 65 años. En el grupo de 61-66 años, hubo diferencia significativa de las TAS y TAD en los grupos control e HNTF, sin embargo no lo hubo en los HTF. En los grupos de 66-70 y 71-75 años se encontró diferencia significativa en el grupo control e HNTF. La diferencia fue menos significativa en HTF.

Vías de administración del tratamiento crenoterápico y tensión arterial. Los pacientes que recibieron tratamiento crenoterápico por vía tópica (baños, y/o peloides) tanto antes de comenzar el mismo, como después, presentaron unas medias tensionales superiores a los pacientes que recibieron tratamiento por vía inhalatoria (que solo presentaban patologías del aparato respiratorio o asociadas a patologías reumatológicas) (tabla 5), resultado que se mantuvo constante e independiente del sexo.

Los resultados obtenidos muestran que todos los pacientes y controles tratados por vía tópica (grupo control, HTF, HNTF) y también la población control normotensa, pero tratados inhalatoriamente, tuvieron una disminución estadísticamente significativa de su TAS. Sin embargo, el tratamiento inhalatorio no disminuyó significativamente la TAD de los hipertensos.

En el grupo control también se produjo una disminución estadísticamente significativa de la TAD, por ambas vías de administración. Sin embargo, en los pacientes HTF e

HNTF que recibieron crenoterapia por vía inhalatoria no experimentaron cambio en las TA.

DISCUSIÓN

En un principio, se podría pensar que son muchos los factores que pudieran influir en los resultados finales obtenidos: hábitos, estado de salud (enfermedades que presentaban los pacientes), medicación, tensión arterial, edad, dieta, vías de administración terapéutica y radiaciones solares recibidas mientras estuvieron en el balneario, así como estado oxidativo analizado en las muestras de orina que se recogieron a la llegada al mismo (basal) y tras 14 días de tratamiento, para la realización de la técnica de medición descrita en los objetivos.

Comprobado que la tensión arterial no parece influir en la eliminación de TBARS ni antes ni después de efectuar el tratamiento crenoterápico, entre las variables estudiadas para ver la influencia sobre la producción de TBARS, la edad no lo hizo de una manera significativa, sin embargo, se comprobó que las variables más influyentes fueron el tratamiento con aguas sulfuradas aplicadas por vía tópica, el sexo, el estado basal oxidativo de los pacientes previo al tratamiento y las radiaciones solares recibidas durante el mismo. Asimismo, se comprobó la evidencia de la eficacia del tratamiento en los pacientes, obteniendo una mejoría manifiesta, fácil de diagnosticar y observar, susceptible de ser explicado por aumento de los sistemas antioxidantes, entre ellos el glutatión, como anteriormente ya se había visto en el cobaya³⁰.

Es de destacar que diariamente, formando parte del tratamiento y técnicas balneoterápicas que recibieron, a continuación del baño, se procedió a producir 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 para favorecer la reacción orgánica después del tratamiento. Ambas medidas, ejercicio y sudoración, pudieron ser las responsables de pérdidas de peso, debida, en parte, a una disminución en algunos pacientes de volumen hídrico no graso, entre 1-3 kg, tras los 14 días de estancia balnearia y que puede explicar parcialmente la disminución de la TA^{31,32}. Este factor no influye sobre la TA, ya que dicho balance hídrico se recupera al beber líquidos nuevamente y las medidas de TA están realizadas siempre 24 horas después de esta intervención.

La diferencia en la respuesta de la TA, dependiendo de la vía de administración del tratamiento fue importante en la respuesta tensional obtenida en el grupo de hipertensos. Teniendo en cuenta que los pacientes que recibieron crenoterapia por vía inhalatoria lo hicieron durante 14 días, de los cuales los 7 primeros también recibieron tratamiento por vía tópica, nos indicaría:

1. Que es esencial recibir más de 7 días de tratamiento por vía tópica para que la TA disminuya.

2. Que la vía inhalatoria, por sí sola, no se muestra eficaz para conseguir una disminución estadísticamente significativa de las TA.

También deberíamos hacernos la siguiente pregunta: *¿Participa la lipoperoxidación del sistema cardiovascular en la fisiopatología de la HTA?* Recientemente se ha estudiado el análisis de la respuesta contráctil de la aorta de rata a concentraciones crecientes de un agente peroxidante. En anillos aislados de aorta de rata a los cuales se les mide el desplazamiento (contracción y relajación), la incubación con concentraciones crecientes (10^{-4} a 10^{-2} M) de un agente peroxidante, (*tert* butil hidroperóxido) evoca la contracción de la aorta después de los 100 primeros minutos de incubación, la cual depende del tiempo y de la concentración molar del peróxido^{33,34}. El bloqueo de la guanilato ciclasa (GC) con consiguiente disminución de la actividad de GMPc mediante la perfusión con azul de metileno, bloquea o disminuye considerablemente dicha contracción, al igual que la perfusión con antagonistas de la ciclooxigenasa 1 ó 1-2, que es independiente de dexametasona (antagonista de Cox_2 y fosfolipasa 1).

En resumen, los efectos de la peroxidación de la pared de aorta de rata generan una cadena metabólica en la que están involucradas la GC y la Cox 1³³. Estos resultados indican que los radicales libres de oxígeno (RLO) pueden estar involucrados en la fisiopatología de la TA al incrementar el tono vascular. Lacy et al³⁵ han mostrado que existe una relación lineal positiva entre la tensión sistólica y los niveles plasmáticos de peróxido de hidrógeno, que es un importante eslabón en la generación de RLO.

Los RLO juegan un papel importante en la homeostasis del territorio vascular y en el síndrome de isquemia/reperusión. La importancia del balance entre el óxido nítrico y el anión superóxido, la generación de isoprostanos por la peroxidación del ácido araquidónico y la producción de anión superóxido son los más importantes factores en el daño vascular producidos por los RLO, aunque el mecanismo de acción de este último aún es especulativo y poco claro³⁶. En nuestro grupo de estudio los pacientes hipertensos mostraron una eliminación urinaria de TBARS (fig. 3) menor que el grupo control de voluntarios normotensos y además la respuesta a la crenoterapia fue más significativa en el grupo de hipertensos (fig. 3). La menor eliminación urinaria de TBARS está en aparente contradicción con los datos previamente mencionados de Lacy et al³⁵ y probablemente sea debida al hecho de que son niveles plasmáticos los que determinan, así como que el riñón modula la eliminación (filtración, excreción y reabsorción) urinaria de los productos de lipoperoxidación, además de los que ellos mismos puedan producir.

Pedro-Botet et al³⁷ han observado que las cantidades de SOD eritrocitaria y GPX plasmática son menores en hipertensos que en controles (normotensos), lo que explicaría la relación positiva entre TA y niveles de peróxido³⁵, existiendo además una relación inversa entre la TD de los sujetos y la actividad de SOD en eritrocitos.

En conclusión, las aguas minero-medicinales, con demostrado efecto antioxidante, podrían producir efectos antihipertensivos que explicaran las reducciones con significación estadística de la TA obtenidas en nuestro estudio.

BIBLIOGRAFÍA

- 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. Universidad Complutense de Madrid; 1997.
- Prätzel H, Büring M, Evers A. Schwefel in der Medizin. Ed Demeter Verlag GMBH. Gräfelfing. Alemania; 1990.
- 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;4:27-32.
- Viña J, Sastre J, Antón V, Asensi M. Efecto del envejecimiento sobre el metabolismo y las funciones del glutatión (GSH). En: Crystal RG, Ramón JR, eds. GSH System. Glutatión: Eje de la defensa antioxidante. Amsterdam. Excerpta Médica; 1992. p. 65-78.
- Commoner B, Townsend J, Pake G. Free Radicals in biological materials. Nature 1953;174:689-91.
- Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen poisoning and X-irradiation: a mechanism in common. Science 1954;67: 623-6.
- Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. J Gerontol 1956;11:298-300.
- Ramón Giménez JR. Radicales Libres y Antioxidantes en Clínica Humana. Ed IDEPSA. Madrid; 1993.
- Hernández Torres A, Ramón Giménez JR, Cuenca Giralde E, Márquez Montes J. Modificación de la peroxidación lipídica humana en pacientes normotensos e hipertensos, tratados crenoterápicamente con aguas sulfuradas y peloides. Proceeding de la V Reunión del Grupo Español de Radicales Libres: 1998. Dic 15-16; Granada: 11.
- Hernández Torres A. Peloterapia y Radicales Libres. Tratamiento frente a la Inflamación. Proceeding del I Simposium Internacional Impacto de los Radicales Libres en Biomedicina y Salud. 1990. Feb 26-27. Madrid; 1990.
- Miquel J. Historical Introduction to Free Radical and Antioxidant Biomedical Research. En: Miquel J, Quintanilha AT, Weber H. eds. CRC Handbook of free Radicals and antioxidants in Biomedicine. Boca Raton. Florida. CRC Press; 1989. p. 3-13.
- Miquel J, Fleming JE. Theoretical and experimental support for an «oxygen radical-mitochondrial injury» hypothesis of cell aging. En: Johnson JE Jr, Harman D, Walford R, Miquel J, eds. Free Radical, aging and degenerative disease. New York: Alan R. Liss; 1986. p. 51-74.
- 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 de Madrid. Madrid. 1992.
- Joint National Committee (The fifth Report) on Detection, Evaluation and Treatment of High Blood Pressure. (JNCV) Arch Intern Med 1993;153:154-67.
- Armijo Valenzuela M, San Martín Bacaicoa J. Curas Balnearias y Climatéricas. Ed Complutense. 1994. p. 180.
- 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 las vías de administración utilizadas. Bol Soc Esp Hidrol Méd 1998;13:27-39.
- Armijo Castro F, Ramos M, Vázquez F, San Martín J. Estudio del coeficiente de permeabilidad de las membranas. Bol Soc Esp Hidrol Méd 1990;5:41-2.
- Bellometti S, Cecchetti M, Lalli A, Galzigna L. Mud pack treatment increases serum antioxidant defenses in osteoarthrotic patients. Biomed & Pharmacother 1996;50:37.
- Stevens VJ. Weight loss intervention in phase I of the trials of hypertension Prevention. Arch Intern Med 1993;153:849-58.
- Truswell AS. The evolution of diets for western diseases. En: Harris-White B, Hoffenderg R, eds. Food Multidisciplinary perspectives. Oxford: Basil Blackwell Ltd; 1994.
- Mata P, De Oya M. Dieta y enfermedad vascular. Rev Clin Esp 1993; 192:41-8.
- Yu BP. Aging and oxidative stress modulation by dietary restriction. Free Rad Biol Med 1996;21:651-68.
- National High Blood Pressure Education Program Working Group: National High Blood Pressure Education Program Group report on hypertension in the elderly. Hypertension 1994;23:275-85.
- Martell Claros N. Tratamiento no farmacológico de la Hipertensión arterial sistólica en el anciano. En: Guillén F, Luque M, eds. Hipertensión sistólica aislada. Madrid: Editores Científicos; 1992. p. 67-79.
- Eisenberg DM, et al. Cognitive Behavioral Techniques for Hypertension: Are they Effective? Ann Intern Med 1993;118:964-72.
- 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: Its relationship with hypertension. Proceedings del 33rd World Congress of the ISMHC: 1998 Oct 4-11. Karlovy Vary (Czech Republic): p. 215; 1999.
- Mihara M, Uchiyama M. Determination of Malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test. Anal Biochem 1978;86:271-8.
- 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;17:1645-50.
- Martínez Galán I. Modificaciones de las cifras de tensión arterial en el medio balneario. Bol Soc Esp Hidrol Méd 1996;11:77-80.
- Rojas C, Cadenas S, López-Torres M, Pérez-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;21:907-15.
- De Simone G, et al. Weight reduction lowers blood pressure independently of salt restriction. J Endocrinol Invest 1992;15:339-43.
- Ramsay LE, Ramsey MH, Metiorachi J, Davies DL, Winchester J. Weight reduction in a blood pressure clinic. Br Med J 1978;2:244-5.
- González Morales MA, Ramón JR. Acciones de tertButilhidroperóxido en aorta de rata. Proceedings of VI Reunión Grupo español de Radicales Libres y II Reunión Iberoamericana. 2000; Jun 26-28: Cádiz; 2000.
- Rodríguez Martínez MA, Martínez Orgado J, Saldaña M, Marín J. Impairment of acetylcholine relaxations by malondialdehyde, a marker of lipid peroxidation J Vasc Res 1996;33:463-70.
- Lacy F, Kailasam MT, O'Connor DT, Schmid-Schönbein GW, Parmer JM. Plasma hydrogen peroxide in human essential hypertension. Role of heredity, gender and ethnicity. Hypertension 2000;36:878-84.
- Huraux C, Makita T, Kurz S, Yamaguchi K, Szlam F, Tarpey MM, Wilcox JN, Harrison DG, Levy JH. Superoxide production, risk factors, and endothelium-dependent relaxations in human internal mammary arteries. Circulation 1999;99:53-9.
- Pedro-Botet J, Covas MI, Martín S, Rubies-Prat J. Decrease endogenous antioxidant enzymatic status in essential hypertension. J Hum Hypertens 2000;14:343-5.