

ISSN: 2529-850X



Incluida en:



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

## SUMARIO

### Editorial

- 577 **En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017**  
*Francisco J Sánchez-Muniz*

### Original

- 581 **Actividad física como medida de control de la hipertensión arterial**  
*María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Rodolfo Estrada Montiel, Karina Cortes Vargas, Rut Yatay Tlazola Blancas, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 589 **Effects of a high intensity intermitent exercise on the postural dynamic control of semi pro football players**  
*Luis Francisco Royán-González, Antonio García-Sillero, Manuel García-Sillero, Manuel De Diego, Francisco Gámez Aragüez, Juan Rojo Rodríguez*

### Revisión

- 604 **Bases genéticas y moleculares del Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)**  
*Blanca Lago Solís*
- 619 **Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes?**  
*Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz*

### Rincón de la Historia

- 634 **¿Cómo harías las búsquedas bibliográficas si no existiera Internet? De cómo trabajábamos hace treinta años**  
*Ángeles Franco-López, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe, Jesús M Culebras*

### Cartas al Director

- 644 **Desprescripción en el paciente crónico terminal: las estatinas como ejemplo para hacernos reflexionar**  
*Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Elena Urbieta Sanz*  
**Contestación**  
*Ángeles Franco-López*

### Crítica de Libros

- 647 **Un viaje de toda una vida: Treinta y seis años al frente de “Nutrición Hospitalaria”**  
*Sergio Santana Porbén*

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

## Director

JESÚS M. CULEBRAS

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).  
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía*  
[culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com)

**Journal of Negative and No Positive Results** es una revista internacional, sometida a revisión por pares y Open Access, *Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina*, (CIF G24325037) que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia.

**Journal of Negative and No Positive Results** is an international rapid peer-reviewed journal, open access, *official organ of the Association for the Progress of Biomedicine (CIF G24325037)*, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

### NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v01%20Mayo%202016.pdf>

### GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v01%20May%202016.pdf>

#### Dirección postal

Luis Vicente Vacas  
C/ San Emilio 28, Bajo 1  
28017 Madrid (España)

#### SopORTE editorial

Luis Vicente Vacas  
C/ San Emilio 28, Bajo 1  
28017 Madrid (España)

#### Contacto principal

[contacto@jonnpr.com](mailto:contacto@jonnpr.com)

#### Contacto de soporte

Responsable editorial

Correo electrónico: [luis.vicente@jonnpr.com](mailto:luis.vicente@jonnpr.com)

Dep. Legal: Exento según R.D. 635/2015

ISSN-L: 2529-850X

# Journal

## of Negative & No Positive Results

### Director

JESÚS M. CULEBRAS

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).  
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía*  
[culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com)

### Community Manager

ANTONIO CRUZ

*Neurólogo de la Unidad de Ictus Hospital Ramón y Cajal, Madrid  
Scientific Advisor Neurologic International*  
[community@jonnpr.com](mailto:community@jonnpr.com)

### Comité Editorial

#### Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico  
(CEPLAN), (Perú).  
[insgastronomia@gmail.com](mailto:insgastronomia@gmail.com)

#### Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense  
de Madrid (España)  
[lcollado@ucm.es](mailto:lcollado@ucm.es)

#### Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital  
General de México, (México)  
[disilviomaucio@gmail.com](mailto:disilviomaucio@gmail.com)

#### Abelardo García de Lorenzo

acCatedrático y Director de la Cátedra de Medicina  
Crítica y Metabolismo-UAM. Jefe de Servicio de  
Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-  
Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación IdiPAZ  
(España)  
[aqdl@telefonica.net](mailto:aqdl@telefonica.net)

#### Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León,  
(España)  
[jgonga@unileon.es](mailto:jgonga@unileon.es)

#### José Antonio Irlés Rocamora

UGC Endocrinología y Nutrición Hospital Ntra Sra de  
Valme Sevilla. (España)  
[josea.irlés.sspa@juntadeandalucia.es](mailto:josea.irlés.sspa@juntadeandalucia.es)

#### Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias)  
(España)  
[beatrizjg86@gmail.com](mailto:beatrizjg86@gmail.com)

#### Ignacio Jáuregui Lobera

Departamento de Biología Molecular e Ingeniería  
Bioquímica. Área de Nutrición y Bromatología.  
Universidad Pablo de Olavide. Sevilla (España)  
[ijl@tcasevilla.com](mailto:ijl@tcasevilla.com)

#### Arturo Jiménez Cruz

Facultad de Medicina y Psicología y Universidad  
Autónoma de Baja California, (México)  
[ajimenez@uabc.edu.mx](mailto:ajimenez@uabc.edu.mx)

#### Francisco Jorquera Plaza

Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo  
Asistencial Universitario de León (España)  
[fjorqueraplaza@gmail.com](mailto:fjorqueraplaza@gmail.com)

#### Emilio Martínez de Vitoria

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y  
Tecnología de los Alimentos "José Mataix" (INYTA).  
Universidad de Granada. Armilla Granada. (España)  
[emiliom@jonnpr.com](mailto:emiliom@jonnpr.com)

#### José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León.  
León (España)  
[jlmauriz@unileon.es](mailto:jlmauriz@unileon.es)

#### Juan José Nava Mateos

Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal de Madrid  
(España)  
[navamateos@gmail.com](mailto:navamateos@gmail.com)

#### Pedro Luis Prieto Hontoria

Universidad SEK. Facultad de Salud y Ciencias de la  
Actividad Física. (Chile)  
[pedro.prieto@usek.cl](mailto:pedro.prieto@usek.cl)

#### Amelia Rodríguez Martín

Catedrática de Salud Pública de la Facultad de  
Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz  
(España)  
[amelia.rodriquez@uca.es](mailto:amelia.rodriquez@uca.es)

#### Francisco J Sánchez Muniz

Académico de Número de la Real Academia Nacional  
de Farmacia. Departamento de Nutrición. Facultad de  
Farmacia, Universidad Complutense de Madrid  
(España)  
[frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es)

#### Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en  
Bioquímica Clínica, Máster en Nutrición en Salud  
Pública, Profesor Asistente de Bioquímica, Editor-  
Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación  
y Nutrición. La Habana, Cuba  
[ssergito@jonnpr.com](mailto:ssergito@jonnpr.com)

#### Javier Sanz Valero

Àrea d'Historia de la Ciència. Dept. Salut Pública,  
Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel  
Hernández. Sant Joan d'Alacant (España)  
[jsanz@umh.es](mailto:jsanz@umh.es)

#### Dan Waitzberg

University of Sao Paulo Medical School (Brasil)  
[dan.waitzberg@gmail.com](mailto:dan.waitzberg@gmail.com)

#### Carmina Wanden-Berghe

Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL-  
FISABIO  
[carminaw@telefonica.net](mailto:carminaw@telefonica.net)

# Journal

of Negative & No Positive Results

## NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

### Política editorial

*Journal of Negative and No Positive Results* es una revista internacional que centra su enfoque en los resultados negativos, neutros o no positivos de las investigaciones en ciencia, salud y farmacia. La revisión de los artículos se realiza por pares. La filosofía de la revista es Open Access para facilitar el acceso universal a la información publicada.

Los artículos deben enviarse a la revista a través del sistema *online* de gestión. Los manuscritos deben elaborarse siguiendo las recomendaciones del Comité Internacional de Directores de Revistas Médicas en su última versión (disponible en <http://www.icmje.org>), y ajustarse a las normas aquí presentadas. La falta de consideración de estas instrucciones, además de producir un retraso en el proceso editorial, puede causar el rechazo del trabajo.

Igualmente, la falta de adherencia de los trabajos presentados a las instrucciones recogidas en este documento causará la devolución del trabajo a sus autores para que subsanen las deficiencias encontradas antes de proseguir con el proceso editorial.

Los artículos que se remitan deben ser originales e inéditos y no habrán sido publicados con anterioridad ni estar en evaluación en ninguna otra revista.

Todos los manuscritos se someterán a un proceso estandarizado de revisión anónima «por pares». El comité editorial remitirá a los/as autores/as el informe de los/as revisores/as, que también será anónimo, y al que deberán contestar de acuerdo con las recomendaciones que se les indiquen. Posteriormente se confirmará la aceptación del manuscrito. En todo caso, el comité editorial se reserva el derecho de rechazar los originales que no juzgue apropiados, así como proponer las modificaciones que considere oportunas. Las cartas al director pueden ser aceptadas directamente por el/la directora/a, previo informe del comité editorial. Los/as autores/as que consideren muy importante la rápida publicación de su trabajo deberán indicarlo expresamente en la carta de presentación, justificándolo adecuadamente. A juicio del comité editorial de la revista estos trabajos tendrán un proceso de revisión preferente. Los juicios y opiniones emitidos en los artículos, así como los posibles errores o falsedades, son responsabilidad exclusiva de los/as autores/as.

Todos los artículos aceptados quedan como propiedad de *Journal of Negative and No Positive Results*, y no podrán ser reproducidos en parte o totalmente sin su permiso. Los/as autores/as ceden, en el supuesto de publicación, de forma exclusiva los derechos de edición, reproducción, distribución, traducción y comunicación pública (por cualquier medio o soporte sonoro, audiovisual o electrónico) de su trabajo. El comité editorial de *Journal of Negative and No Positive Results* podrá incluir el artículo en los índices nacionales e internacionales o bases de datos que considere oportuno. Para ello, se adjuntará una carta de cesión de derechos en el momento del envío del trabajo a través del sistema *online* de gestión de manuscritos.

## Tipos y extensión de los artículos

*Editorial.* Puede ser de carácter científico o de carácter profesional referente a aspectos relacionados con los órganos de gestión de la **Journal of Negative and No Positive Results**, con los comités de la revista, o temas actuales. También puede publicarse un editorial previa solicitud de los/las autores/as interesados/as y valoración por el comité editorial (se recomienda consultar previamente con el editor/a jefe de la revista).

*Original.* Trabajo de investigación cuantitativa o cualitativa relacionado con cualquier aspecto de la investigación en los campos que son objeto de la revista. Este tipo de artículo debe incluir un texto antes de la introducción en el que se explique qué aporta el estudio realizado a la literatura científica, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante, (ver procedimiento de envío, segundo documento, aportación a la literatura científica).

*Original breve.* Trabajo de la misma característica que el original, que por sus condiciones especiales y concreción, puede ser publicado de manera más abreviada.

*Revisión.* Trabajo de revisión, preferiblemente mediante metodología sistemática, con o sin meta-análisis, sobre temas relevantes y de actualidad en los campos que son objeto de la revista.

*Cartas al director.* Tendrá cabida en esta sección cualquier comunicación breve que realice:

- Comentarios sobre una publicación previamente aparecida en la revista. Tendrán preferencia y se publicarán de forma más rápida las cartas que hagan referencia a artículos aparecidos en el número anterior.
- Comentarios sobre la línea editorial de la revista, o sobre noticias de actualidad científica, siempre que tengan un claro interés en los campos que son objeto de la revista.

<b>Extensión orientativa de los artículos</b>				
<b>Tipo de artículo</b>	<b>Resumen</b>	<b>Texto</b>	<b>Tablas y figuras</b>	<b>Referencias</b>
Editoriales	---	2.000 palabras	1	10
Originales	Estructurado 250 palabras	3.500 palabras	6	30
Originales breves	Estructurado 150 palabras	2.000 palabras	3	15
Revisión	Estructurado 300 palabras	6.000 palabras	6	150
Cartas al director	---	400 palabras	1	5

# **NORMAS DE PRESENTACIÓN**

## **Aspectos formales del artículo**

***Journal of Negative and No Positive Results*** publica artículos en español y en inglés. Cuando el artículo esté en inglés, antes de su envío a la revista debe ser revisado por una persona angloparlante. Tanto para los artículos en español como en inglés se debe de incluir el resumen y las palabras clave en ambos idiomas en aquellos tipos de artículo que requieran resumen.

El texto debe presentarse en formato Word, con un interlineado de 1,5 en todas sus secciones, márgenes de 2 centímetros y con las páginas numeradas en la parte inferior derecha. Se evitará el uso de abreviaturas en el título y en el resumen del trabajo. La primera vez que aparezca una abreviatura en el texto debe estar precedida por el término completo a que se refiere, excepto en el caso de unidades de medida. Éstas se expresarán preferentemente en Unidades del Sistema Internacional. Las cifras decimales se separan de las unidades mediante una coma y los millares se indican mediante un punto. En los artículos en inglés se deberá seguir la puntuación correspondiente, decimales mediante un punto y millares con una coma).

## **Recomendaciones para la publicación**

***Journal of Negative and No Positive Results*** se adhiere a los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas» elaborados por el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, en su edición más actual, cuyo texto oficial se encuentra disponible en: <http://www.icmje.org/>

Para realización de ensayos clínicos hay que considerar las normas dictadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, disponible en: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>; y figurar en el registro español de estudios clínicos (el código de identificación debe hacerse constar en el artículo de publicación).

## **Adherencia a recomendaciones éticas**

Los estudios enviados, en caso de que se hayan realizado con personas o animales, deberán haber sido evaluados y autorizados previamente por comités de investigación o de ensayos clínicos y confirmar que se adhiere a los principios básicos de la Declaración de Helsinki de la *World Medical Association* (texto disponible en: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

En especial se deberá informar que los datos de pacientes se han obtenido tras la firma de un consentimiento informado cuando éste sea necesario. Del mismo modo, los autores deberán declarar que se han seguido los protocolos establecidos por sus respectivos centros sanitarios para acceder a los datos de las historias clínicas a los fines de poder realizar este tipo de publicación con finalidad de investigación/divulgación para la comunidad científica. Todas estas condiciones deben figurar clara y detalladamente en el apartado de Métodos.

# **PROCEDIMIENTO DE ENVÍO**

Los artículos deben remitirse por vía electrónica a través de la dirección Web <http://www.jonnpr.com>, donde se encuentra toda la información necesaria para realizar el envío. A través de esta página Web también se podrá realizar un seguimiento del estado del artículo.

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

- Primer documento que incluirá la página del título, carta de presentación, declaración de autoría, financiación, agradecimientos y conflicto de interés.
- Segundo documento con el cuerpo del texto (resumen y palabras clave, *abstract* y *keywords*, introducción, métodos, resultados, discusión, bibliografía, tablas y pies de figura).
- Figuras.

En el sistema de envío online se encontrarán instrucciones más detalladas.

*Proceso de revisión:* Siempre que se sugiera efectuar modificaciones en los artículos, los autores deberán remitir junto a la nueva versión del artículo una explicación detallada de las modificaciones realizadas, las sugeridas tanto por los informes de los expertos consultados como por el comité editorial de la revista.

## **Primer documento**

*Página del título:* Contendrá el título del trabajo, los autores y su filiación, el autor responsable del manuscrito y su dirección, y el número de palabras de los resúmenes y del manuscrito.

El título deberá describir adecuadamente el contenido del trabajo y ser lo más conciso posible, en una sola frase (en general, no más de 15 palabras). Se deben evitar los acrónimos, códigos y símbolos que no sean de uso común.

Debe figurar en todos los casos el título en español e inglés.

Los autores indicarán el nombre (sin abreviar) con uno o dos apellidos. Posteriormente y en línea inferior, se indicará el servicio o departamentos a los que pertenecen y la institución correspondiente. No se indicará el grado académico ni la categoría profesional de los/las autores/as. Es importante tener en cuenta los requisitos de autoría grupal. Se recomienda a los autores que definan su «apellido bibliográfico» mediante el uso de un sólo apellido o de los dos apellidos unidos por un guión, para evitar confusiones en las bases de datos bibliográficas. Aquellos autores que envíen el manuscrito con dos apellidos deben tener en cuenta que se publicarán los dos apellidos en la cabecera del artículo y enviará a las bases de datos en las que está indexada la referencia con los dos apellidos, no haciéndose responsable de las posibles confusiones en la citación posterior del autor.

El autor responsable de la correspondencia deberá estar claramente indicado, junto a su dirección profesional o particular completa, incluyendo número de teléfono y correo electrónico. Las direcciones postal y electrónica figurarán en la primera página del artículo si fuera publicado.

Recuento de palabras, indicando por separado el número de palabras del resumen en español y en inglés, y el número de palabras del texto principal (sin incluir la primera página, el resumen/abstract, la bibliografía, las tablas ni las figuras).

*Carta de presentación:* Debe incluirse un párrafo acerca de cuál es el mensaje principal, su aportación al conocimiento previo, la originalidad y la relevancia del trabajo. La carta de presentación debe indicar:

- El tipo de artículo, sin perjuicio de la decisión final del comité editorial de la revista.

- Que el trabajo no ha sido publicado previamente, ni se encuentra en proceso de revisión en ninguna otra revista.
- Que se han obtenido las adecuadas autorizaciones para la reproducción de material ya publicado (si es el caso) y que se entregarán a la editorial toda vez que el trabajo haya sido aceptado para publicación.
- Indicación y justificación, si procede, de la necesidad de un proceso rápido de publicación por la especial actualidad de la investigación o la rápida obsolescencia de los datos.

Además, debe dejar constancia del cumplimiento de las normas de la revista, y si hubiera trabajos que pudieran ser considerados publicación redundante se deberá explicar en este apartado, así como cualquier otra eventualidad que pueda ser de interés para el/la editor/a jefe de ***Journal of Negative and No Positive Results***.

*Declaración de autoría:* En este apartado se incluirá un párrafo donde se especifique claramente cuál ha sido la contribución de cada uno/una de los autores/as, tanto en el trabajo como en la elaboración del artículo. Los requisitos de uniformidad para la presentación de manuscritos a revistas científicas establecen que las autorías deben basarse en la contribución sustancial, que debe darse simultáneamente a:

- La concepción y el diseño del trabajo, o a la recogida de datos, o al análisis y la interpretación de los datos.
- La escritura del artículo o su revisión crítica con importantes contribuciones intelectuales.
- La aprobación de la versión final para su publicación.

Deben cumplirse todas estas condiciones, ya que la participación exclusiva en la búsqueda y la obtención de fondos, en la recogida de datos o en el análisis estadístico, por ejemplo, no justifica la autoría, ni tampoco la supervisión general del trabajo. El/la autor/a responsable debe asegurar que todas las personas incluidas cumplen realmente los criterios de autoría, y que no se excluye a nadie que también los cumpla.

*Financiación:* Reconocimiento de las ayudas económicas y materiales que haya podido tener el estudio, e indicar el organismo, la agencia, la institución o la empresa, y el número de proyecto, convenio o contrato. En caso de no contar con financiación externa se hará constar «Sin financiación».

*Agradecimientos:* Sección donde deben aparecer, si procede, las personas que no reúnen todos los requisitos de autoría, pero que han facilitado la realización del estudio o del artículo. También es un lugar aceptable para citar personas o instituciones que han apoyado el estudio con trabajo o con fondos. Todas las personas mencionadas en la sección de agradecimientos deben conocer y aprobar su inclusión en dicha sección.

*Conflicto de interés:* Todos los artículos que se envíen deben contener una declaración de los posibles conflictos de intereses de cada una de las personas firmantes. Los conflictos de intereses pueden ser laborales, de investigación, económicos o morales. Los/las autores/as, al enviar el manuscrito, deben indicar por escrito si existe alguno de estos conflictos. El/la editor/ jefe podrá requerir a los/las autores/as que esta declaración de conflictos se amplíe o detalle al máximo cuando lo considere oportuno. De la misma manera, si no hay ningún conflicto de intereses deberán hacerlo constar explícitamente «Sin conflicto de interés». La inclusión de esta información es requisito indispensable en todos los tipos de artículos anteriormente descritos para ser considerados por parte del comité editorial.

## **Segundo documento (cuerpo del artículo)**

*Resumen:* En consonancia a las normas de ***Journal of Negative and No Positive Results***, algunos trabajos deben contener un resumen (ver apartado sobre tipos y extensión de los artículos). Cuando se requiera un resumen estructurado, sus apartados serán: objetivo, método, resultados, conclusiones. El resumen se debe caracterizar por: 1) poder actuar como sustituto del texto si no se



dispusiera de él; 2) estar desarrollado en términos concretos, mencionando los puntos esenciales del artículo; 3) no incluir citas bibliográficas, materiales o datos no mencionados en el texto; 4) no deberán utilizarse abreviaturas. En los casos en que se debe incluir resumen se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en primer lugar irá el correspondiente al idioma del artículo.

*Palabras clave:* Debajo del resumen se incluirán de tres a diez palabras clave que identificarán el contenido del trabajo para su inclusión en índices y bases de datos. Salvo imposibilidad, deberán coincidir con los términos del *Medical Subject Headings* (MeSH) propuestos por la *U.S. National Library of Medicine*, disponibles en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. En los casos en que se debe incluir palabras clave se debe de hacer en los dos idiomas, español e inglés, en cada caso debajo del resumen en el idioma correspondiente.

*Aportación a la literatura científica:* En los artículos originales se incluirá un breve texto en el que se explique lo qué aporta el estudio, con el fin de ofrecer a los/las lectores/as una visión general del contenido más relevante. En este texto no debe copiarse literalmente el contenido del resumen. No contendrá abreviaturas. Es recomendable incluir la siguiente información:

- Describir en un párrafo de 200 caracteres como máximo qué aporta el estudio realizado al conocimiento ya existente.
- Añadir un segundo párrafo (también de 200 caracteres como máximo) en el que se planteen las implicaciones de los resultados obtenidos, para la práctica, y la investigación en general.

*Introducción:* Será lo más breve posible, tratando de justificar la necesidad del trabajo que se presenta. Conviene centrar el problema con datos actuales. Deberá citarse solamente la bibliografía indispensable, según criterios de actualidad y relevancia en relación con los fines del estudio. No se incluirán datos o conclusiones del trabajo que se publica. El último párrafo de la introducción describirá el objetivo (o los objetivos) del trabajo.

*Métodos:* Se indicará el ámbito donde se ha realizado la investigación, el período o duración, las características de la serie estudiada, el criterio de selección empleado y las técnicas utilizadas, describiendo con precisión cómo se llevó a cabo el estudio, tipo de diseño utilizado, criterios de inclusión y exclusión, análisis estadístico, etc., y proporcionando los detalles suficientes para que la experiencia pueda repetirse sobre la base de la información aportada. En el caso de las revisiones es muy recomendable describir la búsqueda bibliográfica realizada, los criterios de inclusión y exclusión de los trabajos, el método de evaluación de la calidad de las evidencias encontradas y las técnicas de valoración del resultado que se considera.

*Resultados:* Describen los hallazgos obtenidos con los materiales y métodos referidos, detallándose tanto los hallazgos positivos como los negativos. Los datos pueden mencionarse en el texto o en forma de tablas o figuras. No deben repetirse en el texto los datos de las tablas o figuras. Se resaltarán o resumirán sólo las observaciones importantes, en línea con el objetivo del estudio.

*Discusión:* Debe interpretar los resultados, resaltando los aspectos nuevos e importantes del estudio y las conclusiones que de ellos se derivan. Debe relacionar las observaciones que se describen con otros estudios pertinentes. Los autores pueden exponer sus propias opiniones sobre el tema. Se debe discutir: el significado y la aplicación práctica de los resultados; las consideraciones sobre una posible inconsistencia de la metodología y las razones por las cuales pueden ser válidos los resultados; la relación con publicaciones similares y comparación en las áreas de acuerdo y desacuerdo, y las indicaciones y directrices para futuras investigaciones. Por otra parte, debe evitarse que la discusión se convierta en una revisión del tema y que se repitan los conceptos que hayan aparecido en la introducción. Tampoco deben repetirse los resultados del trabajo. Se evitarán las afirmaciones gratuitas y las afirmaciones no apoyadas en los datos.

*Tablas:* Se presentarán en hojas aparte que incluirán:

- Numeración de la tabla con números arábigos, que se citará en el texto en orden correlativo.
- Título de la tabla en la parte superior y abreviaturas o siglas en la parte inferior.
- Una sola tabla por hoja.

- Cada columna debe llevar un encabezamiento. El contenido deberá ser autoexplicativo y los datos que se incluyan no deben repetirse ni en el texto ni en otras tablas o figuras. La revista admitirá tablas que ocupen hasta un máximo de una página. Por tanto, en el caso de tablas muy extensas, se dividirán en varias partes, indicando en cada una de ellas que se trata de una continuación.
- Cuando se haya efectuado un estudio estadístico, se indicará a pie de tabla la técnica empleada y el nivel de significación, si no se hubiera incluido en el texto de la tabla.

**Figuras:** Incluirán todo tipo de material no tabular (morfología, algoritmos, histogramas, gráficas, etc.) y se citarán en el texto en orden correlativo. Se remitirán con resolución suficiente y alta calidad, con una flecha indicando la parte superior si no contienen texto. Las leyendas o pies de figuras se escribirán en hoja aparte dentro del archivo del artículo, tras las tablas, indicando el número que les corresponde en caracteres arábigos. En el caso de fotografías de pacientes, estarán realizadas de forma que éstos no sean identificables.

**Bibliografía:** La bibliografía se presentará según el orden de aparición en el texto, con la correspondiente numeración correlativa en caracteres arábigos. En los casos en que la cita se coloque junto a un signo de puntuación, la cita precederá al signo. En el texto, los números irán en formato superíndice y entre paréntesis. La bibliografía se remitirá como texto estándar, nunca como notas al pie o notas finales. No se aceptarán los códigos específicos de los programas de gestión bibliográfica. Aunque en las bases de datos no aparezcan tildes, las citas de revistas en castellano sí las llevarán.

Se citarán sólo aquellos trabajos que tengan relación con alguna sección del manuscrito, siendo responsabilidad de los autores la adecuada revisión bibliográfica del conocimiento previo en el tema de su investigación. Los revisores considerarán especialmente que toda la bibliografía relevante ha sido valorada.

Las comunicaciones personales y los datos no publicados no se citarán, sino que se hará referencia a ellos en el texto. Los originales aceptados, pero aún no publicados, pueden incluirse en las citas bibliográficas, especificando el nombre de la revista, seguido por «aceptado para su publicación y la fecha de aceptación». En caso de artículos publicados previamente en formato electrónica debe indicarse la fecha de esa publicación.

El formato y estilo de citación debe seguir rigurosamente los «requisitos de uniformidad para manuscritos enviados a revistas biomédicas», disponible en: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

Las abreviaturas de las revistas se ajustarán a las de la *US National Library of Medicine*, página Web de consulta: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>, cuando se trate de una revista no incluida en esta base de datos se pondrá el nombre completo de la revista, sin abreviar.

A continuación se indican los formatos de cita según el tipo de documento que vaya a ser citado:

**1. Artículo original o revisión:**

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(número):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

**2. Artículo original o revisión en suplemento:**

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. año;volumen(suplemento):página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)

**3. Artículos pendientes de publicación:**

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista. (pendiente de publicación aceptado "fecha de aceptación")

**4. Libros y monografías:**

Autor/es. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

**5. Capítulo de libro:**

Autor/es. Título del capítulo. En: Director/es o Coordinador/es del libro. Título del libro. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

6. *Informe científico o técnico:*

Autor/es. Título del informe. Lugar de publicación: organismo, agencia editora o patrocinadora; año.

7. *Tesis doctoral:*

Autor. Título. Edición. Lugar de publicación: editorial; año.

8. *Documentos legales:*

Título del documento legal. Nombre de la publicación, número, (fecha de publicación).

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

Autor/es. Título. Abreviatura internacional de la revista [revista en Internet]. Año [fecha de consulta]; volumen(número): página inicial-página final (sin repetir las decenas, centenas, etc.)\*. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

\*En caso de no tener paginado se indica el número aproximado de pantallas

Monografía en Internet:

Autor/es. Título [monografía en Internet]. Edición. Lugar de publicación: editorial; año [fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Página Web:

Autor/es. Título de la página [página Web]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

Base de datos en Internet:

Institución/autor. Título [Base de datos en Internet]. Lugar de publicación: Editor; Fecha de creación [Fecha de actualización; Fecha de consulta]. Disponible en: URL (no poner punto final para evitar errores al copiar la URL)

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## **GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL**

### **Editorial policy**

*Journal of Negative and No Positive Results* is an international open-access peer-reviewed journal, focused in negative, neutral or not positive results from research in science, health and pharma.

Articles should be submitted through the online management system. Manuscripts should be prepared according to the latest version of the International Committee of Medical Journal Editors' recommendations (available at <http://www.icmje.org>), and comply with the guidelines outlined therein. Failure to observe these requirements and instructions will inevitably result in a delay in the editorial process and could even result in rejection of the manuscript.

Furthermore, any works submitted that do not follow these guidelines will be sent back to their respective authors, so that they can amend any issues detected, before the editorial process can go on.

Submitted articles must be original and unpublished, and should not be under review in any other journal.

All manuscripts will be subjected to a standard anonymous peer review process. The editorial board shall send every author the reviewer's anonymous report, and they should respond in accordance with the recommendations received. Only then the manuscript will be approved. The editorial board reserves the right to reject any original work that they consider to be unsuitable and to propose any necessary amendments. The letters to the editor may be approved directly by the editor, upon report from the editorial board. Authors who consider an urgent publication of their work to be very important should specify this in their covering letter, including an appropriate justification. Based on the editorial board's judgment, these works shall undergo a priority review process. The statements and opinions expressed in the articles, including possible errors or falseness, are the sole responsibility of their author/s.

Approved articles become the property of *Journal of Negative and No Positive Results*, and they should not be partly or fully reproduced without their permission. Once their work is published, authors sign over exclusive rights to *Journal of Negative and No Positive Results* for the publication, reproduction, distribution, translation and public communication (in any media or format – audio, video, electronic files, etc.) of their work. Authors also grant *Journal of Negative and No Positive Results's* editorial board the right to include their article in national and international indexes or databases. A letter signing over rights to *Journal of Negative and No Positive Results* shall therefore be issued and sent, together with the original work via the online manuscripts management system.

## Types of articles and length

*Editorial.* It may have a scientific or a professional focus based on topics related to the journal's scope, or even on current issues. An editorial may also be published on the author's/s' request and assessed by the editorial board (we recommend prior consultation with the journal's editor/director).

*Original.* Quantitative or qualitative research related to any aspect of investigation in the fields object of the journal. This type of article should include a brief text before the Introduction explaining the contribution of the study to scientific literature, so that a general outlook of the most relevant content can be offered to the readers (see delivery procedure, second document, contribution to scientific literature).

*Original brief.* Same features as Original publications but, published in a more concise way.

*Review.* Review work, preferably systematic, with or without meta-analysis, on relevant and up-to-date issues in the field object of the journal.

*Letter to the Director.* This section shall include any brief communication commenting on:

- Comments on an article previously published in the journal. Priority will be given to letters making reference to articles that have appeared in the previous edition of the journal and will therefore be published first.
- Comments on the editorial line of the journal, also comments related to current scientific issues, as long as they convey a clear interest in the fields object of the journal.

<b>Recommended manuscript length</b>				
<b><u>Type of article</u></b>	<b><u>Abstract</u></b>	<b><u>Text</u></b>	<b><u>Tables and figures</u></b>	<b><u>References</u></b>
Editorial	---	2.000 words	1	10
Original	250 structured words	3.500 words	6	30
Original brief	150 structured words	2.000 words	3	15
Review	300 structured words	6.000 words	6	150
Letter to the Editor	---	400 words	1	5

# **Presentation of manuscripts**

## **Formal aspects of the article**

*Journal of Negative and No Positive Results* publishes articles in Spanish and English. When submitted in English, the article must be previously reviewed by an English native speaker and it should always include abstract and keywords both in Spanish and English if required by type of article.

Text files should be sent in Word format, keeping an interline spacing of 1.5 in all sections, 2 centimeters margins and page numbering in the lower-right hand corner of the page. Abbreviations should be avoided in the title and abstract of the work. The first time an abbreviation appears in the text it must be preceded by the complete term it refers to, except in the case of metric units, which will be expressed in the International System of Units. Decimal figures should be separated from units using a comma and thousands should be indicated using a full stop (for articles in English). Articles in English should follow the corresponding punctuation marks (using a full stop for units and a comma for thousands).

## **Recommendations for publishing**

*Journal of Negative and No Positive Results* adheres to the International Committee of Medical Journal Editors' latest version of Uniform Requirements for manuscripts submitted to biomedical journals (official version available at: <http://www.icmje.org/> ).

When reporting clinical trials, the guidelines by the Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, should be followed (available at: <http://www.aemps.gob.es/investigacionClinica/medicamentos/ensayosClinicos.htm>); the author/s must be registered under the Spanish registry of clinical studies (the identification code must be stated in the article to be published).

## **Adherence to ethical recommendations**

Before any studies are sent in and whenever humans or animals are involved in the tests, previous evaluation and authorization from research or clinical trials committees must be obtained as well as confirmation of adherence to the basic principles of the *World Medical Association's* Helsinki Declaration (text available at: <http://www.wma.net/es/20activities/10ethics/10helsinki/>).

More specifically, it should be stated that patient's data were collected after signing an informed consent form whenever necessary. Furthermore, authors must state that they followed all the established protocols, from their respective health centres, to gain access to the clinical histories data in order to carry out this type of research/dissemination aimed at the scientific community. Each and every one of these conditions should be clearly detailed in the Methods section.

## **Submission procedure**

Articles must be submitted online via the Website <http://www.jonnpr.com>, where all the information regarding the submission of works can be found. It is also possible to follow and track the status of submitted works through this Website.

Articles should be uploaded onto the system in several files:

- The first document should include the title page, a covering letter, an authorship statement, funding, acknowledgments and conflicts of interest.
- The second document should include the main body of text (abstract and key words, introduction, methods, results, discussion, references, tables and figures captions).
- Figures.

Detailed instructions can be found in the online submission system.

*Review process:* After reviews are received, authors should return, together with the revised version, a detailed explanation of all edits and changes incorporated (following recommendations by the experts' reports and those from the journal's editorial board).

### **First document**

*Title page:* It should include the manuscript title, authors' information and their affiliations, the name and address of the corresponding author, the abstract word count and manuscript word count.

The title provides an accurate and concise description of the article, in one single sentence (generally no more than 15 words). Acronyms, codes and symbols which are not of common use should be avoided.

Title into English and Spanish must be included.

Authors will state their name (unabbreviated) followed by one (or two) surnames. The authors' institutional address should be specified on the next line. Authors' academic degrees/categories are not to be included. Group authorship requirement must be taken into account. We recommends authors define their "bibliographic name" with a single surname (two surnames linked by a hyphen where necessary), in order to prevent any possible confusion in the bibliographic references databases. Authors who include two surnames when sending the manuscript should be aware that both surnames will be published the heading of the article; the reference with the two surnames will be sent to the databases where it is indexed, and the journal shall bear no responsibility for possible confusions with subsequent references to the author.

The title page should list the corresponding author's name, complete address, phone number and e-mail. If approved, the postal address and e-mail will be shown on the first page of the article.

Word counts should be indicated specifying the number of words in the abstract in Spanish and English, and the total word count of the main text (first page, abstract, references, tables and figures excluded).

*Cover letter:* It should include a short paragraph presenting the main message of the article, its contribution to previous knowledge, its originality and relevance. The cover letter must state:

- The type of article, notwithstanding the final decision of the journal's editorial board.
- That the work has not been previously published, and it is not being reviewed by any other journal.
- That the appropriate permission to reproduce material that has already been published (if it is the case) has been obtained and that those permissions will be submitted to the journal once the work is accepted for publication.

- Indication and justification, when necessary, for the need to process the publication quickly due to the special relevance of the emerging data or because the data may rapidly become obsolete.

A statement indicating compliance with the journal's guidelines must also be included. This section should include declarations regarding any possible works that could be considered redundant, as well as any other occurrence that could be of relevance to the Editor in chief of ***Journal of Negative and No Positive Results***.

*Statement of authorship:* This section should include a paragraph that clearly specifies the contributions from each one of the authors, both the research work and preparation of the manuscript. The standard requirements for submitting manuscripts to scientific journals establish that authorships must be based on a substantial contribution, simultaneously granted to:

- The conception and design of the work, data collection or analysis, and interpretation.
- The writing of the article or its critical review through important intellectual contributions.
- The approval of the final version for publication.

All of these conditions must be fulfilled, as the exclusive participation in certain limited tasks such as the search for and collection of funds, the collection of data, or the statistical analysis, does not justify the authorship, neither does the general supervision of the work. The responsible author in charge must guarantee that all participants included fulfill the authorship criteria and that no one fulfilling the criteria is excluded.

*Funding:* Financial and material support to the study must be acknowledged, indicating the supporting body, agency, institution or company, as well as the project, agreement or contract number. In the event that no external funding is received, "No financial support was received for this study" should be stated.

*Acknowledgements:* This section may include the names of those individuals who are not eligible for authorship, but who have contributed to the study or to the article. Individuals or institutions having supported the study through their work or funding may equally be mentioned here. Individuals mentioned in the acknowledgements section must be informed and give their approval before being included in this section.

*Conflicts of interest:* All articles submitted must be accompanied by a declaration of any possible conflicts of interest from each one of the signatories. Conflicts of interest may be derived from work, research, financial relationship or moral issues. When submitting their manuscript, authors must indicate in writing the existence of any of these conflicts. The Editor in chief may require authors, affected by the conflict of interest, to extend upon or go into further detail whenever appropriate. It should also be explicitly stated in the article when there are no conflicts of interest by stating "No conflict of interest". The inclusion of this information is a *condicio sine qua non* for all of the types of articles previously described to be considered by the editorial board.

## **Second document (main body of the article)**

*Abstract:* According to ***Journal of Negative and No Positive Results's*** guidelines some works must have an abstract (see section on types and length of articles). When a structured abstract is required, it should include the following sections: objective, method, results, conclusions. The abstract should 1) work as a substitute for the text when the latter is not available; 2) be developed in concise terms, with reference to the main ideas of the article; 3) not include references, materials or data which are not mentioned in the main text; 4) not use abbreviations. Abstracts should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

*Key words:* Three to ten key words are to be included at the end of the Abstract; these words will serve to identify the content of the work for its inclusion in indexes and databases. Unless it is not feasible, the key words should match the indications from the *Medical Subject Headings* (MeSH)



proposed by the *U.S. National Library of Medicine*, which are available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>. Key words should be written in both, Spanish and English, presenting first the one that corresponds to the main language of the article.

*Contribution to scientific literature:* Original articles should include a brief text explaining the contribution of the study, so that readers can have a general view of the most relevant contents. The content of the abstract must not be copied here. Abbreviations should not be included. It is advisable to include the following information:

- Description (200 characters maximum) detailing the contribution of the study to existing knowledge.
- A second paragraph (200 characters maximum) will explore the implications of the findings for future research.

*Introduction:* It must be as brief as possible, trying to justify the need for the presented work. The subject should be focused on current data. Only essential references should be included, mainly current topics, according to their relevance in relation to the aims of the study. It should not include data or conclusions from the published work. The last paragraph of the introduction will explain the work's objective/s.

*Methods:* This section should state the field of research, the period or duration, the characteristics of the series studied, the selection criteria and the techniques applied, with a precise description of how the study was carried out, the study design, inclusion and exclusion criteria, treatment guidelines, statistical analysis, etc., and it must include sufficient details for the repetition of the study based on the given information. In the case of reviews, we strongly recommend describing the references search, the inclusion and exclusion criteria, the method of quality assessment for the evidence found and the techniques used to assess the results.

*Results:* Description of the findings obtained with the materials and methods referred, detailing both positive and negative outcomes. Data can be mentioned in the text, or as tables and figures. The text must not include repeated data from the tables or figures. Only important observations will be highlighted or summarized, always in line with the study objective.

*Discussion:* Interpretation of the results, highlighting new and important aspects of the study and the conclusions derived from them. This section must establish the association of the observations described with other relevant studies. Authors may give their own opinions on the subject. This section should also include a discussion on the meaning and practical application of the results; the considerations of a possible inconsistency in the methodology and the reasons justifying the validity of the results; the association with similar publications and a comparison of the agreement and disagreement areas, together with indications and guidelines for future research. The discussion however should not become a review of the subject, with a repetition of concepts already presented in the introduction. A repetition of the study results should also be avoided. Also to be avoided are speculative statements and those without a solid basis on data.

*Tables:* Tables must be presented in separate pages including:

- Table numbering with Arabic numbers, corresponding to the numbering cited in the text.
- Heading at the top of the table and abbreviations or acronyms at the bottom.
- Just one table per page.
- Each column should have a heading. The content should be self-explanatory and included data should not be repeated in the text or in other tables or figures. The journal will admit tables occupying a maximum extension of one page. Therefore, in the case of very large tables, these will be divided in several parts, indicating it is a continuation for each of those parts.
- When including a statistical study, the table will show a footnote indicating the technique used and the level of significance, if it is not included in the text of the table itself.

*Figures:* Figures should include all kind of non-tabular material (morphology, algorithms, histograms, graphics, etc.) and should be cited consecutively in the text. Figures should be of an adequate resolution and high quality, with an arrow indicating the upper most section when they lack text. The legends or figures captions should be written on a separate page in the article file, after the tables, indicating their respective number in Arabic numerals. When pictures of patients are included, they should be shown in such a manner that the subjects cannot be identified.

*References:* References will be presented following the order of appearance in the text, tables or figures, with the corresponding correlative numbering in Arabic characters. When a reference citation is placed by a punctuation mark, the citation will precede the mark. In the text, numerals will keep a superscript format. References will be written as standard text, not as foot notes or final notes. Specific codes of programs for the processing of literature and references will not be accepted. Citations of journals in Spanish will maintain diacritical marks even if these are not kept as such in databases.

Only works with some relation to a specific section of the manuscript will be cited, and the authors will be responsible for an adequate bibliographic review of the existing knowledge within the subject of investigation. Reviewers will specifically check that every relevant reference has been taken into account.

Personal communications and unpublished data shall not be cited, but instead they will be referred to in the text. Original works accepted, but not published yet, may be included in the bibliographic references, with specification of the name of the journal, followed by the mention “accepted for publication” and the date of acceptance. In the case of articles previously published in digital media, the date of publication shall be indicated.

When citing, format and style “uniform requirements for manuscripts sent to biomedical journals” must be followed strictly, available at: [http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform\\_requirements.html](http://www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html).

The journals’ abbreviations should follow those listed in the *US National Library of Medicine*, available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/nlmcatalog/journals>. When the journal is not included in database, the complete name of the journal should be written with no abbreviations.

The following reference formats are listed according to the type of document to be cited:

1. *Original article or review:*  
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(number): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
2. *Original article or review in supplements:*  
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. Year;volume(supplement): first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.).
3. *Articles awaiting publication:*  
Author/s. Title. International abbreviation of the journal. (*awaiting publication* accepted “approval date”)
4. *Books and monographies:*  
Author/s. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
5. *Chapter of a book:*  
Author/s. Title of the chapter. In: Editor/s of the book. Title of the book. Edition. Place of publication: editorial; year.
6. *Scientific or technical report:*  
Author/s. Title of the report. Place of publication: institution, publishing or sponsoring agency; year.
7. *Doctoral thesis:*  
Author. Title. Edition. Place of publication: editorial; year.
8. *Legal documents:*  
Title of the legal document. Name, number, (publication date) of the publication.

9. *Digital material:*

Original article or review of the digital journal:

Author/s. Title. International abbreviation of the journal [Internet journal]. Year [consultation date];volume(number):first page-last page (with no repetition of tens, hundreds, etc.)\*. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

\*When no numbering is available, there should be an indication of the approximate number of screens

Monography on the internet:

Author/s. Title [Internet monograph]. Edition. Place of publication: editorial; year [date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Web page:

Author/s. Page title [Web page]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

Internet database:

Institution/author. Title [Internet database]. Place of publication: Editor; Date of creation [Date of update; Date of consultation]. Available at: URL (to avoid any possible mistakes do not place a full stop at the end of the URL address)

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## Sumario

Vol 2. Núm 11.  
Noviembre 2017

### Editorial

- 577 **En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017**  
*Francisco J Sánchez-Muniz*

### Original

- 581 **Actividad física como medida de control de la hipertensión arterial**  
*María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Rodolfo Estrada Montiel, Karina Cortes Vargas, Rut Yatay Tlazola Blancas, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 589 **Efectos de un ejercicio intermitente de alta intensidad sobre el control dinámico postural de jugadores de futbol semiprofesional**  
*Luis Francisco Royán-González, Antonio García-Sillero, Manuel García-Sillero, Manuel De Diego, Francisco Gámez Aragüez, Juan Rojo Rodríguez*

### Revisión

- 604 **Bases genéticas y moleculares del Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)**  
*Blanca Lago Solís*
- 619 **Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes?**  
*Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz*

### Rincón de la Historia

- 634 **¿Cómo harías las búsquedas bibliográficas si no existiera Internet? De cómo trabajábamos hace treinta años**  
*Ángeles Franco-López, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe, Jesús M Culebras*

### Cartas al Director

- 644 **Desprescripción en el paciente crónico terminal: las estatinas como ejemplo para hacernos reflexionar**  
*Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Elena Urbieta Sanz*
- Contestación**  
*Ángeles Franco-López*

### Crítica de Libros

- 647 **Un viaje de toda una vida: Treinta y seis años al frente de "Nutrición Hospitalaria"**  
*Sergio Santana Porbén*

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## Content

Volume 2. Issue 11.  
November 2017

### Editorial

- 577 **In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine**  
*Francisco J Sánchez-Muniz*

### Original

- 581 **Physical activity as a control of high blood pressure**  
*María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Rodolfo Estrada Montiel, Karina Cortes Vargas, Rut Yatay Tlazola Blancas, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 589 **Effects of a high intensity intermitent exercise on the postural dynamic control of semi pro football players**  
*Luis Francisco Royán-González, Antonio García-Sillero, Manuel García-Sillero, Manuel De Diego, Francisco Gámez Aragüez, Juan Rojo Rodríguez*

### Review

- 604 **Genetic and molecular bases of Aicardi-Goutières Syndrome (AGS)**  
*Blanca Lago Solís*
- 619 **Chronodisruption and cortisol and melatonin imbalance, a probable prelude of most prevalent pathologies?**  
*Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz*

### Historical Corner

- 634 **How would you make bibliografic searches without the Internet? The way we worked thirty years ago**  
*Ángeles Franco-López, Javier Sanz-Valero, Carmina Wanden-Berghe, Jesús M Culebras*

### Letter to the Editor

- 644 **Deprescribing in the chronic terminal patient: statins as an example for reflection**  
*Cristóbal Gallego Muñoz, Luis Olmos Gutiérrez, Elena Urbietta Sanz*
- Reply**  
*Ángeles Franco-López*

### Books Review

- 647 **A life-time experience: Thirty six years editing NUTRICION HOSPITALARIA**  
*Sergio Santana Porbén*



Editorial

Artículo español

## En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017

### In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine

Francisco J. Sánchez-Muniz<sup>1</sup>, Jesús M Culebras<sup>2</sup>, Luis Vicente Vacas<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Catedrático de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España

<sup>2</sup> De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Director de Journal of Negative & No Positive Results. España

<sup>3</sup> Editor de Journal of Negative & No Positive Results. España

Cuando hace solo unos días nos llegó la noticia de la concesión del Premio Nobel de Medicina a los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano (figura 1), surgió instantáneamente la idea de escribir algo sobre este tema, sin olvidar a la figura de Alfred Nobel. Sabemos que otros científicos habrían hecho mejor que nosotros este homenaje, por eso los invitamos en un futuro próximo a participar, a colaborar en esta empresa que implica información, opinión, formación sobre los Premios Nobel.



**Figura 1.** Dr. Jeffrey C.Hall, Dr. Michael Rosbash y Dr. Michael W. Young. Galardonados con el Premio Nobel de Medicina 2017, por sus estudios sobre el reloj biológico <sup>(1)</sup>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es) (Francisco J. Sánchez-Muniz).

Recibido el 3 de octubre de 2017; aceptado el 10 de octubre de 2017.

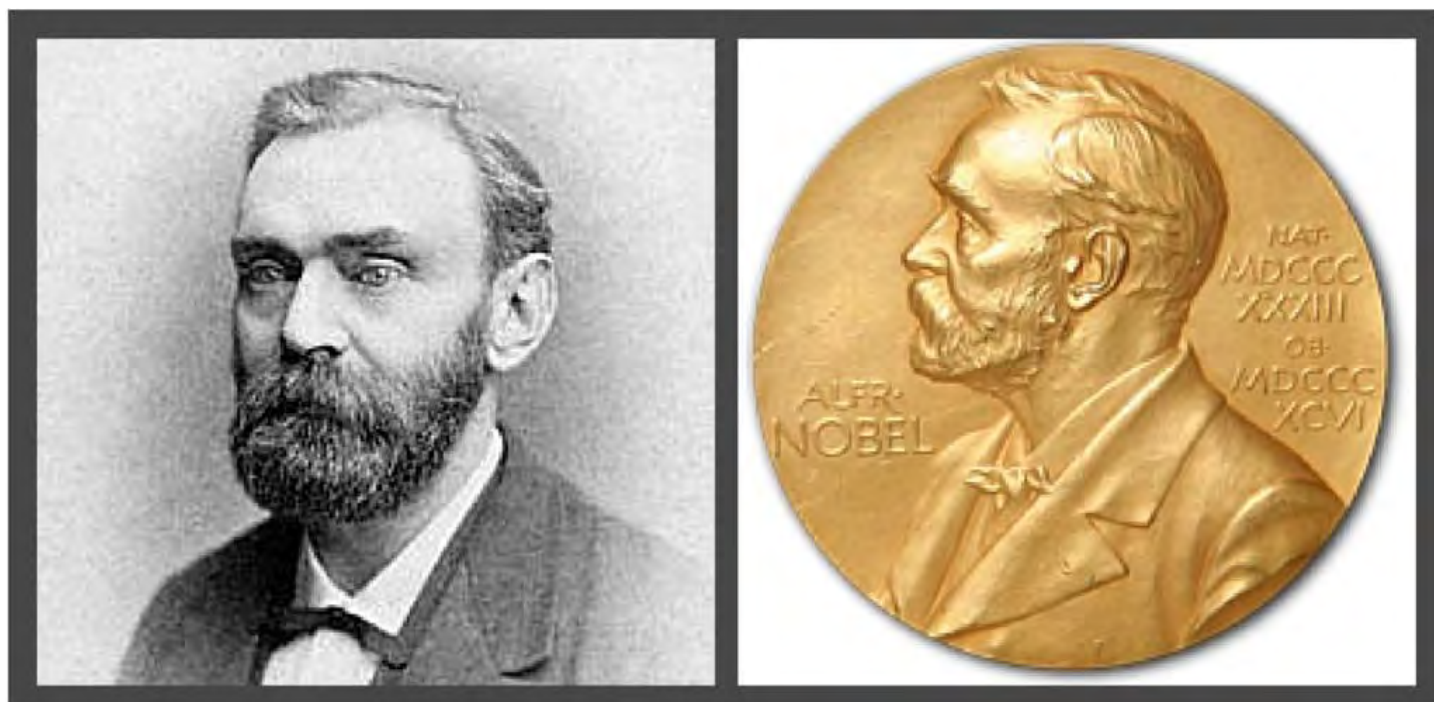


Alfred Nobel (figura 2), en su testamento firmado en París en el club Sueco-Noruego, instituyó con su fortuna, un fondo que premiaba a aquellas personas que sobresalieran de forma determinante en los campos de la Paz, Literatura, Fisiología o Medicina, Física y Química y muy posteriormente, la entidad que continúa y mimma su labor, en Ciencias Económicas. Este sueco insigne, nació un mes de octubre hace 184 años en Estocolmo y fue ingeniero e inventor, pero también escritor y soñador. De sus 355 inventos de los que se tienen noticia, sobresalen algunos como el de la dinamita, que ha tenido una enorme importancia en el desarrollo de las vías de comunicación, pero también abrió las puertas de las guerras y de la muerte. A este respecto un periódico, confundiendo a Alfred con un hermano Ludving, publicó erróneamente su muerte diciendo que *el mercader de la muerte había muerto*, noticia que posiblemente pesó en Nobel para que creara el premio de la Paz, empujado quizás por su sentido de culpabilidad hacia el mal potencial para la humanidad que podía haber generado.



**Figura 2.** Alfred Nobel, inventor y fundador de los Premios Nobel junto a un fragmento de su testamento, donde se hace constar la última voluntad del inventor en relación con los Premios que llevan su nombre <sup>(2)</sup>

Alfred fue escritor, pero su mejor obra, su mejor sueño hecho realidad, fue sin duda contribuir al reconocimiento de la excelencia y del esfuerzo de los humanos, al desarrollo de la Ciencia en general y de los distintos aspectos que la hacen "Patrimonio de la Humanidad". Así, desde 1901, excepto en 1939 para el Premio de la Paz, se premia a los galardonados y a nuestros corazones, año tras año, con la noticia de los Premios Nobel (figura 3). Esta última voluntad de Alfred Nobel llega cada otoño a nuestras casas, a nuestras universidades, a nuestros laboratorios y borra de la información mundial, al menos por un instante, la tristeza, los desastres naturales y provocados, las penurias de la muerte y nos sumerge en un mundo de perfección y de asombro. El Nobel, con su reconocimiento a la excelencia contribuye a que cada día, sabiendo un poco más, recitemos las palabras de Sócrates "Solo sé que no sé nada" y nos empuja a leer, a comentar, a animar a nuestros compañeros y discípulos a conocer algo más sobre la noticia y su importancia. Este Premio, rodeado a veces de anécdotas, de pequeñas o grandes errores, injusticias o anacronismos, es cada año un soplo de esperanza para algunos, y la realidad de que en el mundo, algo sigue siendo un poco más que humano.



**Figura 3.-** Alfred Nobel y la medalla del Premio Nobel

También releer historias pasadas de los Premios Nobel ilumina nuestro asombro actual al recordar, por ejemplo, que el mismo premio fue concedido a Golgi y Cajal por sus descubrimientos e investigaciones sobre el cerebro, pero que en la misma ceremonia de entrega del Premio, lo expuesto por ambos científicos difería completamente: sincitial o de total continuidad entre neuronas para uno, sináptico lo defendido por el otro.

El pasado año 2016, recayó el premio Nobel en Yoshinori Ohsumi por sus investigaciones sobre la autofagia, un aspecto que hace pensar que en la naturaleza todo tiene un porqué y que el “reciclado”, no es sólo un proceso de limpieza ligado a los lisosomas, es un proceso complejo, controlado por genes, que permite la renovación y asegurar la vida y la calidad de la misma. Además implica que no solo se elimina aquello resultante de la fagocitosis de un microorganismo o cuerpo extraño, sino incluso aquello propio que ya no es funcional o que ha sido dañado por un proceso anómalo. El concepto “comerse a sí mismo” nacido en la década de los 60 del siglo XX, tuvo su reconocimiento 50 años más tarde.

El pasado 2 de octubre aparecía en los periódicos en las redes sociales, la noticia “Tres americanos, descubridores del “reloj interno” del cuerpo, Nobel de Medicina 2017”. Sí, este año, por fin, sonaron las trompetas por algo que lleva en el mundo que vivimos marcando ritmos desde hace millones de años. Los científicos Hall y Rosbash de la Universidad Brandeis de Boston y Young de la Universidad Rockefeller de Nueva York merecieron, según el jurado del instituto Karolinska de Estocolmo, tan notable galardón. Estos autores aislaron en 1984 a partir de la mosca de la fruta, un gen denominado *PERIODO* asociado al control del ritmo biológico “normal”.

Posteriormente revelaron que este gen y otros (Genes *CLOCK* o Genes Reloj) se autorregulan a través de diferentes proteínas que codifican, generando oscilaciones de unas 24 horas, acordes con el movimiento de la Tierra alrededor de su eje. Estos autores señalaron que cada célula tenía un reloj interno autorregulado. La comunidad científica ha constatado desde entonces la importancia de este mecanismo en la salud humana, que hace más eficaz los procesos metabólicos y homeostáticos, permitiendo que la vida, desde lo unicelular hasta nosotros mismos, sea algo más previsible y controlable. No cabe duda de que estos genes son heredables, pero su expresión y por tanto los procesos que codifican y controlan son modulados por factores epigenéticos, entre los que destaca el ambiente y la nutrición. Valga mi reconocimiento y admiración también a los profesionales españoles de las Ciencias de la Salud que



trabajan desde hace lustros en este tema.

Pero este último premio de Medicina, no recayó en alguien que quizás lo hubiera merecido unos años antes, el Dr. Seymour Benzer o en su discípulo Ronald Konopka del Instituto de Tecnología de California. El primero murió en 2007 de una apoplejía, el segundo en 2015 de un ataque al corazón, impidiendo que el galardón recayera en uno de los dos, porque en las bases del Premio reza que no se dotará de forma póstuma a menos que ya hubiera habido nombramiento previo a la ceremonia de entrega del mismo. Pero además el reconocimiento olvida en cierto modo el esfuerzo de algunos que ya vieron que los girasoles se movían al ritmo del sol, que la noche y el día empujaban el comportamiento de las especies, que el sueño es un proceso reparador y que nuestras constantes cambian a lo largo del día y son influenciadas por la calidad y cantidad de luz, por un juego de hormonas y metabolitos, por un reloj digno del mejor relojero.

No cabe duda de que los Premios Nobel nacieron de la capacidad de superación de un hombre que supo creer en sí mismo y en hacernos ver que la distancia entre realidad y sueño es cosa de tiempo y de esfuerzo. No cabe duda que los premios son y seguirán siendo porque en un país que sigue creyendo en sus paisanos, se cuida y vigila de aquello que hace casi dos siglos acuñó un visionario. Sirva desde esta Revista Científica nuestro reconocimiento más sincero a todos aquellos que han hecho posible el Premio Nobel de Fisiología o Medicina en 2017.

## Referencias

1. <https://www.google.es/search?q=Fotos+de+los+premios+Nobel+de+Medicina+2017>
2. <https://www.google.es/search?newwindow=1&client=firefox-b&dcr=0&tbm=isch&sa=1&q=Fotos+de+Alfred+Nobel+&og>



Original

Artículo español

## Actividad física como medida de control de la hipertensión arterial

### Physical activity as a control of high blood pressure

María Guadalupe López Hidalgo<sup>1</sup>, Rodolfo Vázquez García<sup>1</sup>, Rodolfo Estrada Montiel<sup>1</sup>, Karina Cortes Vargas<sup>2</sup>, Rut Yatay Tlazola Blancas<sup>2</sup>, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma<sup>3</sup>

<sup>1</sup> *Estudiantes de Medicina de la Licenciatura de Médico Cirujano [ICSA – UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.*

<sup>2</sup> *Químico Biólogo Parasitólogo [UAGro] Universidad Autónoma de Guerrero, México.*

<sup>3</sup> *Profesor Investigador de Tiempo Completo en Área Académica de Medicina y Maestría en Salud Pública [ICSA – UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.*

#### Resumen

**Objetivo.** Evaluar la actividad física como medida de control de la Hipertensión Arterial en personas adultas mayores de 30 años que realizan una rutina de ejercicio en un lapso de tiempo y comparar éstas para establecer si existe o no un control de su presión arterial.

**Material y métodos.** Estudio epidemiológico observacional descriptivo transversal en 100 personas mayores de 30 años, 43 hombres y 57 mujeres antes y después de su rutina de ejercicio en originarios del Municipio de San Agustín Metzquititlán, Hidalgo México.

**Resultados.** El 94% de la población refirió que el realizar actividad física les ayuda a mantener un control sobre las cifras de presión arterial, y con lo cual evitar la progresión de los síntomas que la hipertensión expresa, aunque los cambios no fueron significativos con un valor de  $p > .05$ .

**Conclusión.** La actividad física es eficaz como tratamiento no farmacológico en la reducción de la hipertensión arterial, sin embargo, la obesidad y hábitos toxico-alimentarios atenúa el mejoramiento de la salud de los pacientes, no modificar estos, resulta negativo. Para nada positivo hacer ejercicio si no hay cambios significativos en estos.

#### Palabras clave

*hipertensión arterial; actividad física; obesidad; hábitos toxico-alimentarios; no positivos*

#### Abstract

**Objective.** To evaluate physical activity as a measure of control of arterial hypertension in adults older than 30 years who perform an exercise routine in a period of time and compare these to establish whether or not there is a control of their pressure, from the Municipality of San Agustín Metzquititlán, Hidalgo, Mexico.

**Material and methods.** Descriptive observational epidemiological study in 100 people over 30 years of age, 43 men and 57 women before and after their exercise routine in the municipality of San Agustín Metzquititlán, Hidalgo, Mexico.

**Results.** 94% of the population reported that physical activity helps them maintain control over blood pressure, and thereby prevent the progression of symptoms that hypertension expresses, although the changes were not significant with a value of  $P > .05$ . **Conclusion.** Physical activity is effective as a non-pharmacological treatment in the reduction of arterial hypertension; however, obesity and toxic-

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [dcsjpcarlos@gmail.com](mailto:dcsjpcarlos@gmail.com) (Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma).

Recibido el 21 de Mayo de 2017; aceptado el 28 de Agosto de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

food habits attenuate the improvement of the patients' health, not to modify these, it is negative. For anything positive exercise if no significant changes in these.

### Keywords

*high blood pressure; physical activity; Obesity; toxic-eating habits; not positive*

## Introducción

La hipertensión arterial (HTA), es un trastorno en el que los vasos sanguíneos tienen una tensión persistentemente alta, lo que puede dañarlos. Cada vez que el corazón late, bombea sangre a los vasos, que llevan la sangre a todas las partes del cuerpo. La tensión arterial es la fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de los vasos al ser bombeada por el corazón. Cuanta más alta es la tensión, más esfuerzo tiene que realizar el corazón para bombear.<sup>(1)</sup>

La hipertensión arterial (HTA) se caracteriza básicamente por la existencia de una disfunción endotelial (DE), con ruptura del equilibrio entre los factores relajantes del vaso sanguíneo (óxido nítrico –NO–, factor hiperpolarizante del endotelio –EDHF) y los factores vasoconstrictores (principalmente endotelinas). Es conocida la disminución a nivel del endotelio de la prostaciclina-PGI<sub>2</sub> vasodepresora y el aumento relativo del tromboxano-TXA<sub>2</sub> intracelular vasoconstrictor<sup>(2)</sup>.

De acuerdo con la OMS, el límite para definir a un paciente como hipertenso, es  $\geq 140$  mm Hg en la presión sistólica y/o una elevación  $\geq$  de 90 mm Hg en la diastólica.<sup>(3)</sup>

La hipertensión arterial (HTA) es uno de los factores de riesgo más importantes para padecer enfermedad cardiovascular, cerebrovascular y falla renal que son otras importantes causas de mortalidad en México.<sup>(4)</sup>

La prevalencia de hipertensión arterial en México es de 30.05%. Al igual que en otros países, la frecuencia de hipertensión se vincula con la edad, la obesidad y el género, y es el segundo motivo de consulta en el primer nivel de atención. Sólo 19.4% de los pacientes hipertensos con tratamiento se encuentra bajo control, esto es, con cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg.<sup>(5)</sup>

En México al igual que en otros países emergentes y en la mayoría de los países desarrollados la prevalencia de las enfermedades crónicas no transmisibles, o también denominadas Enfermedades Crónicas Esenciales del Adulto (ECEA), tales como hipertensión arterial sistémica (HTAS), diabetes mellitus tipo 2 (DM–2), dislipidemias, obesidad y aterosclerosis entre otras, han demostrado un crecimiento exponencial en las últimas dos décadas, llegando a superar la prevalencia de las enfermedades transmisibles en el adulto. A esta transformación se ha aplicado el término de "Transición epidemiológica".<sup>(6)</sup>

A nivel mundial, más de uno de cada cinco adultos tiene la tensión arterial elevada, un trastorno que causa aproximadamente la mitad de todas las defunciones por accidente cerebrovascular o cardiopatía. Complicaciones derivadas de la hipertensión son la causa de 9,4 millones de defunciones cada año en el mundo.<sup>(7)</sup>

La Hipertensión Arterial (HTA) está distribuida en todas las regiones del mundo, atendiendo a múltiples factores de índole económico, social, cultural, ambiental y étnico. La prevalencia ha estado en aumento, asociada a patrones alimentarios inadecuados, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales relacionados con hábitos tóxicos.<sup>(8)</sup>

En México, tres instituciones gubernamentales suministran los servicios de salud pública. La población derechohabiente de la seguridad social es de 46.9% del total nacional; el Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS) es la institución con mayor cobertura y atiende a 66.2% de dicha población.<sup>(9)</sup>

La meta principal del tratamiento de la hipertensión arterial es eliminar la morbilidad y mortalidad atribuibles a esta enfermedad. El tratamiento incluye las modificaciones en el estilo de vida, como son: restricción de sodio en la dieta

(5-6 g por día), control del peso, realizar ejercicio aeróbico, moderación de la ingestión etílica y la incorporación de dietas apropiadas contra este padecimiento, como la dieta DASH (dieta rica en frutas y verduras y baja en grasa).<sup>(10)</sup>

La prevención de la HTA es la medida más importante, universal y menos costosa. El perfeccionamiento de la prevención y el control de la presión arterial es un desafío importante para todos los países, lo cual debe constituir una prioridad de las instituciones de salud, la población y los gobiernos. La adecuada percepción del riesgo que significa padecer de HTA obliga a ejecutar una estrategia poblacional con medidas de educación y promoción dirigidas a la disminución de la presión arterial media de la población, impactando sobre otros factores de riesgo asociados a la HTA, fundamentalmente la falta del ejercicio físico, niveles inadecuados de lípidos sanguíneos, elevada ingesta de sal, el tabaquismo y el alcoholismo.<sup>(11)</sup> Resulta trascendente señalar que el desarrollo de modernas tecnologías respecto a los medicamentos casi no contribuye a la mejora de las tasas de control de la enfermedad.<sup>(12)</sup>

La hipertensión arterial (HTA) es la más frecuente de las condiciones que afectan la salud de las personas adultas en todas partes del mundo. La escasez de síntomas que produce en sus etapas iniciales, unido al daño de la mayoría de los órganos y sistemas del organismo, le han dado el calificativo de "enemigo o asesino silencioso".<sup>(13)</sup>

La prevalencia de hipertensión arterial en México es de 30.05%. Al igual que en otros países, la frecuencia de hipertensión se vincula con la edad, la obesidad y el género, y es el segundo motivo de consulta en el primer nivel de atención. Sólo 19.4% de los pacientes hipertensos con tratamiento se encuentra bajo control, esto es, con cifras de presión arterial menores de 140/90 mmHg.<sup>(5)</sup>

Después de numerosas investigaciones, en 1989 la OMS y la Sociedad Internacional de Hipertensión Arterial incluyeron, por primera vez, la recomendación de realizar ejercicio físico entre las medidas no farmacológicas destinadas a disminuir los valores de tensión arterial. Desde entonces la mayoría de los estudios coinciden en su utilidad para el tratamiento y la prevención de esta enfermedad.<sup>(14)</sup>

La hipertensión se previene y combate con modificaciones del estilo de vida y fármacos. Los cambios en los estilos de vida incluyen las dietas saludables, el incremento de la actividad física, el abandono de los hábitos tóxicos como el cigarrillo y la disminución del peso en los pacientes con sobrepeso y obesidad.<sup>(13)</sup>

Entre los factores que se han identificado y que contribuyen a la aparición de HTA, se encuentran la edad, una alta ingesta de sodio, dietas elevadas en grasas saturadas, tabaquismo, sedentarismo y presencia de enfermedades crónicas como obesidad, dislipidemias y diabetes.<sup>(6)</sup>

La práctica regular del ejercicio físico posibilita generar adaptaciones en diferentes sistemas orgánicos, y de estas adaptaciones se derivan muchos beneficios, entre ellos podemos encontrar los de orden biológico, psicológico y social. Al paciente hipertenso se le debe orientar y motivar a realizar ejercicio físico para que mejore su presión arterial y disminuya sus factores de riesgo coronario.<sup>(15)</sup>

La Hipertensión arterial constituye un problema de Salud Pública, ya que está distribuida en todas las regiones del mundo. La prevalencia ha estado en aumento, asociada a patrones alimentarios inadecuados, disminución de la actividad física y otros aspectos conductuales relacionados con hábitos tóxicos.<sup>(8)</sup>

La importancia clínica y epidemiológica de la hipertensión arterial sistémica depende de su extendida prevalencia y del costo de su atención, así como de su capacidad de causar daño a todo el árbol arterial, desde la aorta a los capilares y provocar daño directo en el miocardio ventricular izquierdo.<sup>(16)</sup>

Disponer de información sobre la actividad física como medida de control de la hipertensión arterial y el riesgo cardiovascular en una población supone una valiosa herramienta para definir políticas sanitarias.<sup>(17)</sup>

Para poder llevar a cabo un análisis real y con resultados eficientes que permitan evaluar de manera sistemática la información arrojada de las encuestas realizadas, es necesario contar con la pregunta que guiara a través de dicho proceso, la cual es:

## Objetivo

Evaluar la actividad física como medida de control hipotensivo de la Hipertensión Arterial en 100 personas adultas de entre 30 a 55 años, 43 hombres y 57 mujeres, antes y después de realizar una rutina de ejercicio en un lapso de tiempo.

## Hipótesis generadas

H<sub>1</sub> Existe mejor control de la presión arterial en los pacientes que realizan rutinas de actividad física con mayor frecuencia.

H<sub>0</sub> No existe mejor control de la presión arterial en los pacientes que realizan rutinas de actividad física con menor frecuencia.

## Material y métodos

Se realizó un estudio epidemiológico observacional descriptivo transversal, basado en encuestas, en una muestra de 100 personas adultas mayores de 30 años, 43 hombres y 57 mujeres. El rango de edad fue de 30 a 55 años, Se aplicó una encuesta para tomar información general respecto a edad, peso, tiempo de ejercicio y alimentación preferente, así mismo se les cuestionó respecto a los beneficios de la actividad física. “se midió su presión arterial antes de la actividad física y 30 minutos después de la misma. La medición se efectuó por una sola ocasión, las rutinas de actividad física fueron variadas y acorde a lo que están acostumbrados, de igual manera los tiempos en que realizaron su ejercicio variaron entre 30 y 45 minutos. Todas las personas fueron originarias de San Agustín Metzquitlán, Hidalgo, México.

Tabla 1. Criterios.

Criterios de inclusión.	Criterios de no inclusión.	Criterios de eliminación.
Personas adultas mayores de 30 años, hipertensas, preparándose para hacer actividad física, dispuestas a contestar la encuesta y permitir las mediciones de presión arterial.	Personas adultas menores de 30 años y/o no hipertensas.	Aquellas personas que aceptaron participar, pero no completaron la información solicitada.

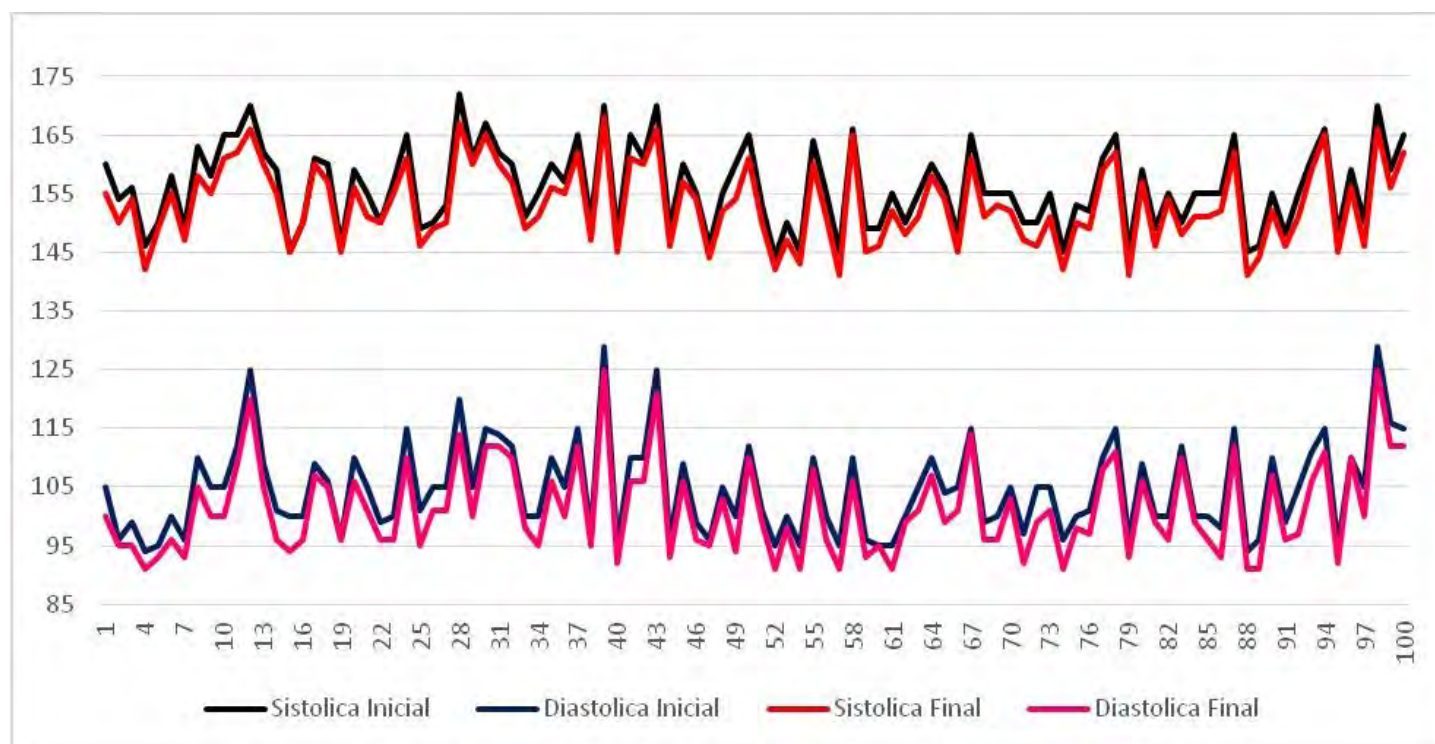
## Resultados

La población total del Municipio de San Agustín Metzquitlán es de aproximadamente 9364 habitantes y el muestreo poblacional en el cual se realizó la investigación corresponde al 1.07% del total de la población. A partir de estos datos es más preciso poder hacer un análisis de la información obtenida. De 100 personas encuestadas, 57 son de género femenino. El 100% de la población refiere conocer las cifras de su presión arterial, pero solo el 96% sabe el concepto de Hipertensión arterial.

El 87% de las personas encuestadas expresó que llevan un control médico y un 93% considera que tanto la obesidad como la diabetes son factores de riesgo influyentes en la hipertensión arterial. Un 38% manifestó que no consideran la ingesta elevada de grasas y sales como un factor de riesgo en el problema vascular, pero un 94% está de acuerdo que uno de los factores de riesgo principales es el sedentarismo. Esto se ve evidenciado con tan solo un 42% de la población que refiere llevar una dieta especializada.

El 94% de la población refirió que el realizar actividad física les ayuda a mantener un control sobre las cifras de presión arterial, y con lo cual evitar la progresión de los síntomas que la hipertensión expresa.

En la mayoría de la población muestral se registró un mínimo descenso de la presión arterial, tanto sistólica como diastólica, y en una minoría no se registró variación en la presión arterial. Las personas en general señalan que se sienten mejor en su estado de salud si realizan ejercicio, Esto denota la probabilidad de que el realizar actividad física durante un periodo de tiempo es capaz de controlar y mantener los valores de presión arterial, aunque en esta muestra los cambios no fueron estadísticamente significativos mediante prueba de t de student, con una  $p > .05$ , pero si esta actividad se ve complementada al evitar estar expuesto a otros factores de riesgo como lo son los hábitos toxico alimentarios es más probable registrar una mejoría de la hipertensión arterial.



Fuente: Encuesta para habitantes de San Agustín Metzquititlán, Hidalgo.

Figura 1. Distribución de frecuencia de la presión sistólica y diastólica al inicio y al final del periodo de actividad física con un valor de  $p > .05$ .

## Discusión

Durante el último siglo las diferentes sociedades han experimentado cambios en sus estilos de vida que posiblemente hayan incrementado los niveles de presión arterial en muchas personas, de tal manera que, en la actualidad, la HTA es una de las enfermedades crónicas más importantes como problema de salud. <sup>(12)</sup>

La actividad física y la aptitud fisiológica prolongan el tiempo de vida y protegen contra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, ataques cardíacos, hipertensión arterial, obesidad, osteoporosis, cáncer de colon y depresión. Estas afirmaciones no son meras hipótesis, pues los beneficios de estar protegidos de estas afecciones por medio de la actividad física, residen en la relación causa-efecto a través de alteraciones en mecanismos fisiológicos enzimáticos que el ejercicio provoca en el organismo humano. <sup>(14)</sup>

Como el Dr. Alfredo Vázquez Vigoa señala "La HTA constituye una entidad de fácil diagnóstico y generalmente controlable; sin embargo, esto no suele observarse en la práctica médica, pues a pesar de disponer de fármacos eficaces para su tratamiento y de contar con numerosos programas científicos de formación y actualización sobre el

tema, frecuentemente observamos la evolución del síndrome hipertensivo al daño de órganos vitales, por lo que quizás se necesite intervenciones que vayan más allá del mero hecho de la consulta médica convencional y lograr acciones al nivel hospitalario fuera del marco de la consulta, al nivel de industrias, de familias y de gobiernos.”<sup>(18)</sup>

Está por demás puntualizar que las enfermedades cardiovasculares son una prioridad incuestionable de Salud Pública. Los beneficios de tratar la hipertensión son claros, consistentes y costo efectivos. El tratamiento de la hipertensión es una estrategia apropiada para disminuir la mortalidad cardiovascular.<sup>(19)</sup> por lo mismo resulta importante señalar que el objetivo principal de asistir a consulta y tratar la hipertensión desde el inicio de la enfermedad, significa disminuir el riesgo e instrumentar medidas no farmacológicas, entre ellas la alimentación y actividad física para que coadyuven en el tratamiento de la hipertensión.<sup>(20)</sup>

En este estudio se presentó y constató lo estipulado por Mejía Rodríguez O (2009) “Los datos obtenidos de estudios que buscan los factores relacionados con el descontrol de la presión arterial en pacientes hipertensos son muy importantes, dado que aportan una base científica para desarrollar estrategias que mejoren el tratamiento y control de esta anomalía. Aunque los resultados indican que existe un control aceptable de la presión arterial en un gran porcentaje de los enfermos, los factores de riesgo como obesidad tienen una elevada prevalencia, lo cual requiere una intervención urgente para modificar los estilos de vida.”<sup>(21)</sup>. Es por ello que la realización de actividad física como junto con la disminución o anulación de los factores de riesgo que estén implicados en el estilo de vida del paciente se deben tomar en un grado igual de importancia que el tratamiento farmacológico.

Resulta contundente confirmar una observación durante trabajo de campo y aunado a la cultura que a pesar de que los pacientes con hipertensión poseen el conocimiento de las complicaciones y secuelas que conlleva la HTA no se muestra un interés por disminuir el impacto de los factores de riesgo, gran parte influenciado por la cultura aunado al déficit de prevención por parte del Sistema de Salud Mexicano.

## Conclusiones

El 94% de las personas encuestadas manifiestan que el realizar actividad física les ayuda a mantener un control sobre las cifras de presión arterial, y con lo cual evitar la progresión de los síntomas que la hipertensión expresa. Un alto porcentaje de la población estudiada demostró tener conocimiento acerca de la hipertensión y factores de riesgo que conllevan a ella, exceptuando el conocimiento y percepción que deberían de tener sobre la alimentación. Esto se ve evidenciado con tan solo un 42% de la población que refiere llevar una dieta especializada.

Los resultados denotan que la actividad física es eficaz como tratamiento no farmacológico en la reducción de la hipertensión arterial, sumado a esta el apego a su tratamiento farmacológico ayuda a mantener mejor control de su presión arterial, sin embargo la exposición a factores de riesgo atenúa el mejoramiento de la salud de los pacientes, entre estos, la obesidad y hábitos toxico-alimentarios atenúan el mejoramiento de la salud de las personas, no modificar estos factores de riesgo resulta negativo, para nada resulta positivo hacer ejercicio si no hay cambios sobre todo en cuanto a hábitos toxico alimentarios se refiere.

## Limitaciones del estudio

No se controló adecuadamente el tiempo de ejercicio por falta de encuestadores y de seguimiento de la rutina de actividad física.

## Agradecimientos

A la Mtra. en Competencias Educativas Yesenia Elizabeth Ruvalcaba Cobián por la revisión del manuscrito y la traducción del resumen-abstract, situación que favorece la transferencia del conocimiento científico.

## Conflicto de intereses

Los autores declaramos que no existe conflicto de intereses para la publicación del presente artículo.

## Referencias

1. Whelton PK, HE J, Appel LJ et al: Primary prevention of hypertension: Clinical and public health advisory from the National High Blood Pressure Education Program. *JAMA* 2002; 288: 1882.
2. Hickey KA, Rubanyi G, Paul RJ, Highsmith RF. Characterization of a coronary vasoconstrictor produced by cultured endothelial cells. *Am J Physiol.* 1985;248(5 Pt 1):C550-6.
3. World Hypertension League. Measuring your blood pressure. Available at: <http://www.mco.edu/org/whl/bloodpre.html>. Accessed April 1, 2003.
4. Stevens G, Dias R, Thomas K, Rivera J, Carvalho N, Barquera S. Characterizing the epidemiological transition in Mexico: National and subnational burden of diseases, injuries, and risk factors. *PLoS Med* 2008;5(6): e125.
5. Velázquez MO, Rosas PM, Lara EA, Pastelón HG, Attie F, Tapia CR. Hipertensión arterial en México: resultados de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA) 2000. *Arch Cardiol Mex* 2002;72:71
6. Guidelines Sub-Committee: 1993 *Guidelines for the management of mild hypertension: memorandum from a World Health Organization/ International Society of Hypertension meeting.* *J Hypertens* 1993; 11: 905–918.
7. Rosas M: *Arterial hypertension in Mexico and its association with other risk factors.* *Arch Cardiol Mex* 2003; 73(Suppl 1): S137-40.
8. Dotres Martínez C, Pérez González R, Córdoba Vargas L, Santín Peña M, Landrove Rodríguez O, Macías Castro I. Programa nacional de prevención, diagnóstico, evaluación y control de la hipertensión arterial. *Revista Cubana Med Gen Integr* 2010 ;15(1):46-87
9. Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática. Porcentaje de población derechohabiente y su distribución según institución para cada entidad federativa 2000/2005. [Consultados el 22 de diciembre de 2008].
10. Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, Redon J, et al. 2013 ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: the Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2013;34:2159-2219.
11. Yusuf S, Reddy S, Ounpuu S, Anand S. Global burden of cardiovascular diseases: part I: general considerations, the epidemiological transition, risk factors, and impact of urbanization. *Circulation.* 2001; 104 (22): 2746-53.
12. Hermida-Gutiérrez G, Barrón C, Pérez- Pasten E. La educación del paciente con diabetes mellitas. En: Islas-Andrade S, Lifshitz-Guinzberg A. *Diabetes mellitus.* México, DF: Mc Graw-Hill Interamericana, 1999;349-56.
13. Miguel-Soca PE, & Sarmiento-Teruel Y. Hipertensión arterial, un enemigo peligroso. *ACIMED.* 2009; 20(3), 92-100.
14. Briones-Arteaga E.M. Ejercicios físicos en la prevención de hipertensión arterial. *MEDISAN.* Vol. 20 No. 1 Santiago de Cuba. Enero 2016.
15. Velez-Alvarez C, Vidarte-Claros J.A. Efecto de un programa de entrenamiento físico sobre condición física saludable en hipertensos. *Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., Rio de Janeiro,* 2016; 19 (2):277-288.



16. Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-030-SSA2-2017, para la prevención, detección, diagnóstico, tratamiento y control de la hipertensión arterial sistémica.
17. Zubeldia-Lauzurica Lourdes, Quiles-Izquierdo J, Mañes-Vinuesa J, Rendón-Más J. Prevalencia de hipertensión arterial y de sus factores asociados en población de 16 a 90 años en la comunitat valenciana. *Salud Pública*. Vol. 90; 2016.
18. Vázquez Vigoa A, Fernández Arias MA, Cruz Álvarez NM, Roselló Azcanio Y, Pérez Caballero MD. Percepción de la hipertensión arterial como factor de riesgo. Aporte del día mundial de lucha contra la hipertensión arterial. *Rev Cubana Med*. 2006; 45(3)
19. Orduñes-García P. Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure (JNC 7 Express). Pan American Health Organizations. Nota editorial. 2016.
20. Valenzuela-Flores A.A., Solórzano-Santos F, Valenzuela-Flores A.G., Durán-Arenas L.G., Ponce de León-Rosales S., Oropeza-Martínez M.P., Gómez-García J.A., Moreno-Ruiz L.A., Martínez-Vargas R., Hernández-Amezcu L., Escobar-Rodríguez D., Martínez-Flores E., Viniestra-Osorio A., Oest-Dávila C.W., Soria-Guerra M. Recomendaciones de la guía de práctica clínica de hipertensión arterial en el primer nivel de atención. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2016;54(2):249-60.
21. Mejía-Rodríguez O, Paniagua-Sierra R, Valencia-Ortiz MR, Ruiz-García J, Figueroa-Núñez B, Roa-Sánchez V. Factores relacionados con el descontrol de la presión arterial. *Salud Pública Mex*. 2009;51: 291-297.



Original  
Artículo inglés

## Effects of a high intensity intermittent exercise on the postural dynamic control of semi pro football players

### Efectos de un ejercicio intermitente de alta intensidad sobre el control dinámico postural de jugadores de fútbol semiprofesional

Luis Francisco Royán-González<sup>1</sup>, Antonio García-Sillero<sup>1</sup>, Manuel García-Sillero<sup>2</sup>, Manuel De Diego<sup>2</sup>, Francisco Gámez Aragüez<sup>1</sup>, Juan Rojo Rodríguez<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Elcano Sport Clinic, Spain.

<sup>2</sup> University of Wales (EADE), Spain

<sup>3</sup> Chelsea Foundation. Málaga, Spain

#### Abstract

The purpose of this research was to study how intermittent high intensity exercise affects dynamic postural control in soccer players of the 3rd Spanish Division. Through an intermittent effort test (Yo-Yo Intermittent test 1) the players are subjected to a fatigue situation in order to observe the incidence of dynamic postural control, whose alteration is related to the increased risk of sports injuries. Fatigue is an element that brings with it a series of physiological changes and makes our motor response ineffective due to the diversity of stimuli offered by a sport such as football, and can trigger in an injury, the epidemiology of football shows us the importance of the control of fatigue and its consequences on the actions of players.

**Objective.** To verify the incidence of fatigue in dynamic postural control.

**Design.** Pre experimental, pre and post treatment of a group.

**Population.** Twelve male players (Age =  $4 \pm 5.3$  years, height =  $1.81 \pm 0.04$  m, weight =  $76.8 \pm 6.35$ , fat% =  $11.9 \pm 0.99$ %)

**Method.** We performed a pre-test Y Balance Test (YBT), we immediately induce fatigue through Yo-Yo Intermittent test 1, when the player completes the test we obtain lactam sample in blood and perform a post test YBT to see the differences After induced fatigue. Heart rate (HR) was monitored throughout the process to obtain maximum heart rate (HRmax) and the subjective perception of exertion of the players was controlled using Borg scale.

**Results.** After performing a Student's T, we compared the pre and post means in order to verify if there were significant differences. All the scopes declined in the post-test, but significantly the right frontal range ( $p < 0, 0100$ ), right postero-lateral ( $p < 0.0000$ ) and left postero-medial range ( $p < 0.0130$ ). Pearson's correlation  $r$  found positive but not significant relationships between variables.

**Conclusion.** With the data obtained, we can say that fatigue induced through a test of high intermittent intensity adversely affects the dynamic postural control, even leading to situations of risk of injury, such situations appear in the frontal plane where the leg more affected was the right (skillful or non-stabilizing), which significantly worsened and became risky after fatigue ( $p < 0.01$ ). We can say that the skillful leg in this case is the less stable leg.

#### Keywords

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [manuelgarcia@eade.es](mailto:manuelgarcia@eade.es) (Manuel García Sillero).

Recibido el 25 de septiembre de 2017; aceptado el 5 de octubre de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

*Dynamic Postural Control; YBT; Fatigue; Yo Yo Intermittent Test 1; Soccer*

## Resumen

El propósito de esta investigación fue estudiar cómo afecta el ejercicio intermitente de alta intensidad al control dinámico postural en jugadores de fútbol de 3ª División Española. A través de un test de esfuerzo intermitente (Yo-Yo Intermittent test 1) se somete a los jugadores a una situación de fatiga con el objeto de observar la incidencia en el control dinámico postural, cuya alteración está relacionada con el aumento del riesgo de las lesiones deportivas. La fatiga es un elemento que trae consigo una serie de cambios fisiológicos y hace ineficaz nuestra respuesta motriz ante la diversidad de estímulos que ofrece un deporte como el fútbol, pudiendo desencadenar en una lesión, la epidemiología lesional del fútbol nos muestra la importancia del control de la fatiga y sus consecuencias en las acciones de los jugadores.

**Objetivo.** Comprobar la incidencia de la fatiga en el control dinámico postural.

**Diseño.** Pre experimental, de pre y post tratamiento de un grupo.

**Población.** Doce jugadores varones (Edad =  $4\pm 5,3$  años, altura =  $1,81\pm 0,04$  m, peso =  $76,8\pm 6,35$ , % grasa =  $11,9\pm 0,99$  %)

**Método.** Se realizó un pre test Y Balance Test (YBT), inmediatamente inducimos fatiga a través de Yo-Yo Intermittent test 1, cuando el jugador finaliza el test se obtiene muestra de lactemia en sangre y se realiza un el post test YBT para ver las diferencias tras la fatiga inducida. La frecuencia cardiaca (FC) se monitorizo durante todo el proceso para obtener la frecuencia cardiaca máxima (FCmax) y se controló la percepción subjetiva de esfuerzo de los jugadores mediante escala de Borg.

**Resultados.** Tras realizar una T de Student comparamos las medias pre y post con el objetivo de comprobar si existían diferencias significativas. Todos los alcances descendieron en el post test, pero de forma significativa fueron el alcance frontal derecho ( $p < 0,0100$ ), postero-lateral derecho ( $p < 0,0000$ ) y postero-medial izquierdo ( $p < 0,0130$ ). La correlación r de Pearson encontró relaciones positivas aunque no significativas entre variables.

**Conclusión.** Con los datos obtenidos, podemos decir que la fatiga inducida a través de un test de alta intensidad intermitente afecta de forma negativa al control dinámico postural, llevándolo incluso, a situaciones de riesgo de lesión, esas situaciones aparecen en el plano frontal donde la pierna más afectada fue la derecha (hábil o no estabilizadora) que empeoró de manera significativa entrando en situación de riesgo tras la fatiga ( $p < 0,01$ ). Podemos decir que la pierna hábil en este caso es la pierna menos estable.

## Palabras clave

*Control dinámico postural; YBT; fatiga; Yo Yo Intermittent Test 1; Fútbol*

## Introduction

The game of football is intermittent in nature, and playing it produces a series of harmful alterations in the body over time, specifically as regards intrinsic factors that produce ineffective responses in different situations of play. These responses are the main cause of injury in football, one of the sports that result in the most injuries in the world, hence the importance of this study. The damaging mechanics are the result of bad motor responses caused by a bad dynamic postural control (DPC). Defined as the capacity of an individual to maintain the stability of the centre of mass during movement, DPC an element that should be examined in relation to the risk of sports injury<sup>(1)</sup>. DPC is performed by the sensorimotor system, which functions via 3 subsystems (visual, vestibular and proprioceptive systems). It is thanks to these systems that we are able to receive information and generate a motor response, which may be retroactive (response to an unexpected stimulus) or anticipated (previously learnt)<sup>(2)</sup>. The collateral effect of a failure in DPC is injury. This is because, when taken in conjunction with the intermittent nature of the sport, it creates an increased risk of injury. The risk appears towards the end of the match and has major epidemiological consequences<sup>(3, 4, 5, 60)</sup>.

All this leads us to ask the following question: How much does high-intensity intermittent exertion affect the dynamic postural control of football players? Taking this question as a starting point, we developed the following hypothesis: 'High-intensity intermittent exercise (Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1) reduces dynamic postural control, where DPC is the dependent variable and intermittent exercise is the independent variable.

What causes these harmful alterations during play? Fatigue. In other words, any exercise-induced reduction in the ability to exert muscle force or power, regardless of whether or not the task can be sustained <sup>(7)</sup>. This manifests itself on two levels. Firstly, fatigue can be central, due to an inadequate activation of the motor neurons in the CNS <sup>(7)</sup>. This type of fatigue causes most controversy among researchers as it refers to alterations in brain function. Secondly, it can be peripheral, with peripheral fatigue defined as the failure of one or more of the processes involved in the motor unit. This principally occurs within the muscle, but there are also components related to the neuromuscular junction <sup>(8)</sup>.

Fatigue is multifactorial in nature and the mechanisms involved are imprecise, although there are many indicators (Ca, Na, Pi, EMG, Neurotransmitters, etc.). We focused on those we were able to quantify directly - lactate, HRmax and RPE - to ensure that the players surpassed the general fatigue thresholds established in the bibliographical literature.

The criteria for inclusion in the study were to be a player in the first team of El Palo Football Club, competing in Spain's 3<sup>rd</sup> Division in the 2015/16 season, being over 18, and being familiar with the YBT. The exclusion criterion was having had an injury in the 6 months between the start of the season and the end of the study. The players signed a consent form that explained the study in detail and was used to formalise their participation. This form had previously been approved by the University of Wales. The study adheres to the basic principles of the World Medical Association's Declaration of Helsinki.

There are several other studies with a similar structure, but which follow different methodologies. These include studies in other sporting contexts and, in many cases, the levels of exertion do not come close to the real situation of play in the respective sports.

## Methodology

The participants were a group of 20 football players belonging to a 3<sup>rd</sup> division team from Malaga, of which 12 remained after 6 were lost through experimental mortality. The inclusion criteria were: the absence of injury over the previous 6 months from the beginning of the season, age 18+, part of the first team, and familiarity with the YBT. To formalise their participation, they were given a consent form with detailed information of the study they were taking part in.

Table 1. Studies with a similar structure.			
AUTHOR	DESCRIPTION	INSTRUMENTS	
		DYNAMIC POSTURAL CONTROL	FATIGUE
Enda Whyte et al (2015)	Dynamic control pre-test + Fatigue protocol + Dynamic control post-test	SEBT	High-intensity intermittent circuit
Sarshin et al (2011)		YBT	6 functional strength exercises
Sarshin et al (2012)		YBT	Conconi test
Steib S el al (2013)		SEBT	Incremental treadmill test
Gribble PA (2004)		SEBT	Isokinetic fatigue protocol
Gribble PA (2009)		SEBT	Isokinetic fatigue protocol
Sarshin et al (2007)		SEBT	Strength circuit (20 min 7 stations)

## Procedure

The following data was recorded: age, weight, % body fat, dominant leg, and hip-ankle length. 11 days later, a maximal test was performed (Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1) to obtain the players' HRmax and familiarise them with the test. This process lasted 6 days. Having obtained all the data, the evaluation was performed 8 days later (pre-test YBT + Yo-Yo Intermittent Recovery Test + post-test YBT) and lasted 10 days.

Table 2. Process schedule.	
SCHEDULE	
DATE	PROCEDURE
02/12/2015	Informed consent and explanation of the programme
10/12/2015	Record age, weight, height, % body fat, dominant leg, and hip-ankle length
21 to 27/12/15	Pre-test ( Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1)
04/01/2016	Pos-test (Pre-YBT + Yo-Yo Intermittent Recovery Test + Post-YBT)

### Prior evaluation

The first step was to take measurements: resting heart rate, weight, height, age, % body fat, dominant leg, hip-ankle length. The % body fat and weight measurements were made by a qualified external analyst with experience of more than 2,000 sample subjects. The players were subjected to an initial high-intensity intermittent maximal test, to establish HRmax values and perceived exertion scale. Additionally, the test indirectly gave us the speed in m/s, the time in seconds it took to complete the 40 m interval, the total distance (m), and VO2 Max.

### Pre-Test

The players began with a warm-up of 10 minutes joint-mobility exercises and several running drills. After the warm-up they did a pre-test YBT and we recorded the first reach results. As soon as each player finished the YBT, he joined the group warm up.

### Test

After the group warm-up (20 min), we began the Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1 <sup>(9)</sup>. When a player exited the test, we waited 1 minute before performing the blood lactate test and recording the results.

### Post-test

After obtaining the lactate results, we quickly moved to the physiotherapy room 5 metres away. Here the player took off his boots without sitting down and performed the post-test YBT. The total time lapsed from the end of the Yo-Yo test to the beginning of the post-test YBT was 80 seconds.

### Y Balance Test

This is a practical assessment tool that gained popularity in clinical and research fields as a way of evaluating motor function <sup>(11)</sup>

The test kit consists of three PVC pipes, joined at a central point and radiating out in the anterior, posteromedial and posterolateral directions; the directions of the reaches. The posterior pipes are 135° from the anterior pipe, with 90° between the posterior pipes. Each pipe is marked at 5-millimetre intervals for measurement.

The subject is asked to push the reach indicator along the pipe as far as possible with his foot while maintaining a base of support with the other leg, and flexing the hip, knee and ankle joints of this support leg. Once he has reached the maximum distance, he must return his foot to its original position while maintaining balance and using the force and muscular control of the support leg <sup>(12)</sup>. The goal is for the individual to establish a stable support base and maintain it while stretching to maximum reach with the other limb. The idea is to determine how far a player can reach with one leg while maintaining a support base with the other. <sup>(12)</sup>.

### **The learning effect**

3 trials are performed in each direction to avoid 'the learning effect'. The player then has 3 more attempts, the results of which are recorded. We did not do any prior familiarisation exercises with the players, as they were already familiar with the protocol, having used it during the current season and part of the previous one. Therefore we considered this aspect to have been dealt with. When the evaluators have been trained by an experienced evaluator, this test is highly reliable <sup>(12)</sup>.

The subject wears socks, but no shoes, and puts the toes of his support leg on the red line. We first tested the right leg in all 3 directions and then we tested the left leg. <sup>(12)</sup>. The directions are as follows.

### **When was a reach trial considered invalid?**

A reach trial was considered invalid if the player could not maintain the unilateral position, put his foot on the indicator while moving it, lost contact with the indicator while it was moving, or did not return the reach foot to its initial position.

### **Composite reach**

In order to calculate Composite Reach (CR), which is an overall score for each leg for all 3 reach directions, the player adopts the supine position <sup>(13)</sup> and the length of the support leg from the anterior superior iliac spine to the most distal point of the medial malleolus is measured using a standard tape measure <sup>(12)</sup>. The formula is the sum of all 3 reach directions for one leg, divided by 3 times the distance between the hip and ankle, multiplied by 100. This allows us to normalise the reaches of each leg, giving it a single value correlated with the length of the subject's lower limb

### **What did we measure?**

This allowed us to evaluate dynamic balance, which can be defined in the terms of <sup>(14)</sup> as the ability of an individual to maintain stability of the centre of mass during movement; as an inherent component of many sporting activities, this is an important construct to examine in relation to injury risk.

### **What is the protocol?**

3 trials are performed prior to the evaluation of each reach to overcome the 'learning effect' <sup>(12)</sup>. We followed this protocol, but the exercise also forms part of the players' motor programme as the daily warm-up includes the same movements. After this short warm up, we first evaluated the 3 reaches of one leg and then the 3 reaches of the other. When collecting the data, we had to determine two scores: the average and the maximum. For the maximum score, we used the maximum distance reached in the 3 attempts in each direction and in the CR.

### **Asymmetries**

These are defined as the difference between one limb and the other as regards a specific reach (frontal, medial, lateral). The authors of most renown in this area <sup>(10,11)</sup>, establish the following scores related to the risk of injury:

- For the Frontal reach,  $\geq 4$  centimetres is considered an injury risk factor (2.5 times more likely).
- For the medial and posterolateral reaches,  $\geq 6$  cm is considered a risk factor.

When interpreting the results of the test, it is important to look at the amplified left/right asymmetry instead of simply a reduction in general performance.

## High-intensity intermittent test (Yo-Yo intermittent recovery test 1)

This test was inspired by Léger's multi-stage fitness test (Pacer Test, or Beep Test). The test consists of  $2 \times 20$  m shuttle runs that increase in speed and have 10-second recovery breaks between them. The subjects run until they are unable to maintain the speed cover the distance <sup>(15)</sup>.

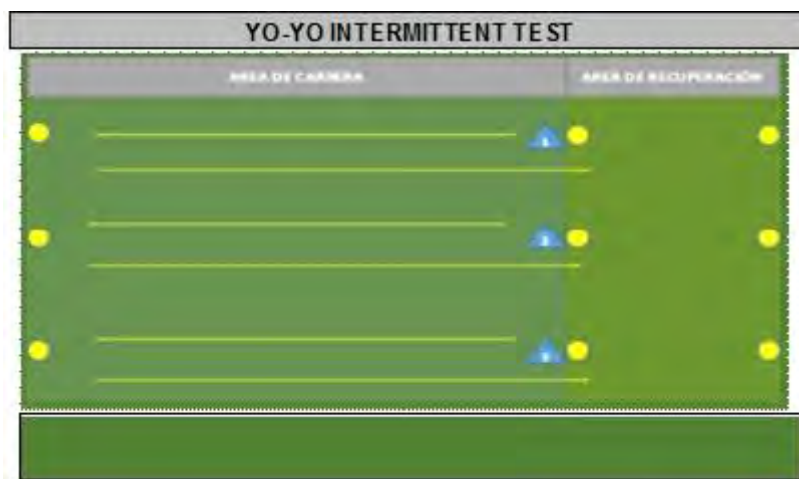


Figure 1. Graphic representation of Yo-Yo Test 1.

### How does it work?

The start of the run and the arrival at the cones are signalled by beeps. Subjects start on one beep and must reach the cone before the next beep. They decelerate in the recovery zone and have 10 seconds to rest. The intervals become increasingly shorter and more intense, but the recovery time remains the same.

The test starts at a low speed and then gradually the speed increases. For a fit and practised individual, Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1 lasts 10-20 minutes. The test focuses on the ability to do intermittent exercise that produces maximum activation of the aerobic system <sup>(15)</sup>. The test has also proven to be sensitive to changes in the performance of maximum oxygen uptake <sup>(15)</sup>.

### Validity and reliability

We know that at the end of the test, the participants reach their VO<sub>2</sub> max. The theoretical VO<sub>2</sub> max was positively correlated by <sup>(15)</sup> in a study of 141 subjects. He observed a correlation between VO<sub>2</sub> max and the Yo-Yo Test  $r=0.70$  (it is almost 1) with significance ( $< 0.005$ ) (which was normal due to the large size of the sample). It can be calculated using the following equation:  $(VO_2\text{max (mL/min/kg)} = \text{IR1 distance (m)} \times 0.0084 + 36.4)$ .

The test can be used to quickly determine the maximum heart rate of an individual. For this reason we used it as an initial maximal test to estimate the *real* maximum heart rate of the players, which sometimes does not coincide with the *theoretical* maximum heart rate, and to ensure that the exertion obtained in the tests reached the required thresholds and

generated the fatigue we were seeking. HRmax is obtained after 6 minutes; in other words, the test provides the relevant information if it is long enough (> 6 min) <sup>(15)</sup>.

Furthermore, the reliability and validity of Yo-Yo test level 1 are well known, and strong correlations have been found, for example, between the performance of the Yo-Yo test and the amount of high-intensity running during a football match <sup>(15)</sup>.

## Results

The presentation of data focuses on comparing the absolute scores of the pre-test and post-test. Through this comparison we get the following results.

### 1. Composite Reach

The percentage averages for the right leg in the pre-test and post-test were:

- Right leg (0.96% and 0.91%): 0.05% difference.
- Left leg (0.96% and 0.93%): 0.03% difference.

After the induced fatigue, we found that the right leg, or dominant leg, was most negatively affected overall.

### 2. Maximum reaches

The YBT results showed a reduction in the maximum reach distances after fatigue in all directions (FRONT, LAT, MED).

**Left leg (stabilising, non-dominant)** This leg reached the farthest and was least affected by fatigue.

Table 3. Left leg reach distances.			
REACH	PRE	POST	DIFF
Anterior	65.25	63.08	2.17
Posterolateral	102.9	99.5	3.4
Posteromedial	107.5	104.2	3.3

**Right leg (dominant)** This leg reached lower maximum distances both before and after fatigue, in other words, it was worse beforehand and most affected by fatigue. It only had better reach in the posterolateral pre-test.

Table 4. Right leg reach distances.			
REACH	PRE	POST	DIFF
Anterior	65.00	61.00	4.00
Posterolateral	104.00	97.00	7.00
Posteromedial	107.00	104.00	3.00

### 3. Asymmetry

#### Pre-Test



Table 5. Pre-test asymmetry for different reaches.		
PRE-TEST		
REACH	ASYMMETRY (cm)	OBSERVATIONS
Anterior	4.00	Risk factor only with anterior reach ( $\geq 4$ cm)
Posterolateral	3.75	
Posteromedial	4.42	

## Post-test

Table 6. Post-test asymmetry for different reaches.		
POST-TEST		
REACH	ASYMMETRY (cm)	OBSERVATIONS
Anterior	5.25	Asymmetry increased in all reaches
Posterolateral	3.83	
Posteromedial	4.75	

## Asymmetry by planes

Table 7. Pre-test and post-test frontal plane asymmetry.					
FRONTAL ASYMMETRY					
PRE-TEST			POST-TEST		
Right	Left	Diff	Right	Left	Diff
65.42	65.25	4	61.33	63.08	5.25

Table 8. Pre-test and post-test posteromedial plane asymmetry.					
POSTEROMEDIAL ASYMMETRY					
PRE-TEST			POST-TEST		
Right	Left	Diff	Right	Left	Diff
106.58	107.5	3.75	103.83	104.17	3.83

Table 9. Pre-test and post-test posterolateral plane asymmetry.					
POSTEROLATERAL ASYMMETRY					
PRE-TEST			POST-TEST		
Right	Left	Diff	Right	Left	Diff
103.83	102.92	4.48	96.58	99.5	4.75

## 4. Lactate

In the post-test, after the induced fatigue, an average of  $13.9 \pm 0.7$  mmol/l was recorded for the group.

Table 10. Post-test lactate	
mmol/L lactate values recorded for the players from highest to lowest	LACTATE (mmol/L)
	14.3
	14.3
	14.6
	14.3
	14.8
	14.4
	14.2
	14.6
	14.5
	14.3
	14.8
	14.2
13.5	
<b>AVERAGE</b>	13.91

## 5. Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1

Post-test.

Overall, the group exited the test at level 22,  $27 \pm 1.45$ . Half the players ended the test at level 23. The average speed was 5,  $13 \pm 0.18$  m/s, the total distance  $3.163.33 \pm 392.09$  m and the  $VO_{2max}$   $63.58 \pm 3.33$  ml/min/kg. They managed to reach a very high average in the test.

Table 11. Post-Test Yo-Yo Intermittent Recovery Test 1						
	Subject	Level	Speed (m/s)	Time 40 m (sec)	Total distance (m)	$VO_{2max}$ (ml/min/kg)
LOWEST SCORES	1	20.00	4.86	8.23	2680.00	59.98
	2	20.00	4.86	8.23	2680.00	59.98
	9	20.5	4.86	8.23	2560.00	57.9
	8	21.6	5.00	8.00	2920.00	60.93
	11	22.1	5.14	7.78	3040.00	61.94
	10	22.1	5.14	7.78	3040.00	62.94
HIGHEST SCORES	5	23.2	5.28	7.58	3400.00	66.32
	7	23.2	5.28	7.58	3400.00	66.32
	12	23.4	5.28	7.58	3440.00	66.67
	4	23.5	5.28	7.58	3520.00	65.97
	3	23.8	5.28	7.58	3640.00	66.98
	6	23.8	5.28	7.58	3640.00	66.98
	<b>AVERAGE</b>	22.27	5.13	7.81	3163.33	63.58

## 6. Heart Rate (HR)

As regards the maximum heart rate, in the initial evaluation the average values for the group were  $186.9 \pm 9.46$  bpm and in the post-test the average values for the group were  $187.3 \pm 9.04$  bpm. The resting HR was  $60.6 \pm 2.84$  bpm and the HR Reserve was  $126.8 \pm 8.3$  bpm.

Subject	Resting HR (bpm)			HRmax (bpm)			HR Reserve (bpm)		
	INITIAL	POST	DIFF	INITIAL	POST	DIFF	INITIAL	POST	DIFF
1	62	61	1	200	198	2	138	137	2
2	61	61	0	200	200	0	139	139	0
3	62	63	1	186	193	7	124	130	7
4	62	60	2	178	188	10	116	128	10
5	62	61	1	180	180	0	118	119	0
6	64	6	2	188	189	1	124	127	1
7	64	64	0	176	178	2	112	114	2
8	62	62	0	182	182	0	120	120	0
9	68	64	4	201	200	1	133	136	1
10	57	57	0	183	175	8	126	118	8
11	56	56	0	193	188	5	137	132	5
12	56	56	0	176	177	1	120	121	1
<b>AVERAGE</b>	<b>61.3</b>	<b>60.6</b>	<b>0.9</b>	<b>186.9</b>	<b>187.3</b>	<b>3.1</b>	<b>125.6</b>	<b>126.8</b>	<b>3.1</b>

## 7. Rate of Perceived Exertion (RPE)

In the initial evaluation, the RPE was  $19 \pm 0.9$ . While in the post-test it was  $19.4 \pm 0.9$ .

### Normality test (Kolmogorov-Smirnov test)

The sample group participating in this study was categorised as normal, given that in the Kolmogorov - Smirnov test all the pre-test and post-test reach distances and asymmetries had normal values ( $p > 0.005$ ).

### Student's *t*-test for pre-test YBT and post-test YBT (after fatigue)

This is the decisive test of the study, as its design requires us to make a comparison of the pre-test and post-test averages of related measurements – where ( $p < 0.05$ ) in many cases. The post-test values were higher than the pre-test values and, in terms of YBT scoring, this is considered to reflect low levels of dynamic postural control after fatigue. We compared the pre-test and post-test averages to determine whether there were any significant differences. All the reach distances were lower in the post-test, but most significantly in the right frontal reach ( $p < 0.0100$ ), right posterolateral reach ( $p < 0.0000$ ) and left posteromedial reach ( $p < 0.0130$ ).

### Correlations

We performed Pearson's *r* correlation test. We found no significant relationships between the variables. However, in the differences between the YBTs, we found some disparate results in the directions in the post-test.

## Discussion

We achieved our objective for this study since, in light of the data obtained, we can safely say that the postural dynamic control of the football players was reduced after high-intensity intermittent exercise, thereby partially complying with the suggested hypothesis. This is in keeping with authors such as <sup>(10, 16)</sup> in the study of YBT <sup>(17, 18, 19)</sup> using other instruments.

The most pronounced asymmetry was in the frontal plane, where the right leg (dominant, or non-supporting leg) was the most affected. This leg worsened significantly after the fatigue ( $p < 0.01$ ). This negative effect is possibly due to the influence of fatigue on neuromuscular control strategies, in our case, induced by a high-intensity intermittent test <sup>(20, 21,</sup>

22, 23). As we can see, the reduction in maximum reach distances shows the negative effect of fatigue and the reduction of asymmetries demonstrates the risk of injury.

## Maximum reach distances

All the maximum reach distances (left/right) and HR dropped, in keeping with studies of a similar structure.

These changes in control strategies may get worse on the pitch, as we know there are two types of strategy, retroaction and anticipation <sup>(2)</sup>. In the YBT, the motor response is through anticipation (the players predict the balance required because they know exactly how to do the YBT), as it is already installed in their the motor programme. However, on the pitch many of the stimuli present situations where the motor response is produced through retroaction, in other words, in response to unexpected situations, which are the ones that cause injuries.

### Left leg

This leg was least affected, as it is the stabilising leg (there was only one left-footed player), in other words, the leg which acts as a stabiliser in most circumstances in the game (kicking, jumping, bumping into other players, etc.). It is, therefore, logical to think it has more integrated adaptations than the other leg for the dynamic unipedal control situations that the YBT subjects it to. The worst reach distances were the posterolateral and posteromedial reaches, with almost the same degree of reduction. The latter was, moreover, statistically significant ( $p=0.009$ ). This was in keeping with the composite reach of the left leg, which was reduced by 0.3%. Therefore the fatigue also affected the left leg. The main muscles employed in these reaches were the biceps femoris, the gluteus, and the tibialis anterior <sup>(13)</sup>, which is curiously the most-injured muscle in football <sup>(6)</sup>.

### Right leg

The maximum reach distances decreased more in the right leg, especially in the anterior and posterolateral reaches where the pre-test/post-test difference was significant: ( $p<0.01$ ) and ( $p<0.0000$ ). This is probably because in its capacity as the dominant leg, the right leg is not used to situations of unipedal activation as a stabiliser, which is why the reach distances were lower in the YBT.

In a game like football, where there is so much uncertainty and so many factors are involved, when this leg has to take on the dynamic control of the body it is more likely to be inefficient, and the inefficient motor response can lead to situations of risk. There are many situations in football that occur in the frontal plane in dynamic unipedal equilibrium (a tackle to steal the ball, controlling a bad pass, etc.). The most active muscles in this activity are the vastus medialis and the vastus lateralis <sup>(13)</sup>.

## Asymmetries

This is the most important value from an injury point of view <sup>(13)</sup>. We can highlight the frontal reach, as all were asymmetrical to begin with, before starting the test. Age was a differential component, with the young players being more asymmetrical than the older players prior to the induced fatigue. The situation worsened after the fatiguing stimulation, but in this case it was the older players who were the most affected.

In conclusion, we have some players with a risk factor in frontal asymmetry, with the right leg being most affected. These players are 2.4 to 3.8 times more likely to suffer an injury <sup>(14, 11)</sup>

## FCM, Borg , VO2 max and lactate

Our players recorded excellent results, which was not surprising as they ended the test at level  $22.3 \pm 1.45$  (it goes as far as 23.8) with an average HRmax of  $187.3 \pm 9.04$ . The results proved fatigue, as they were the same maximum levels reached in the initial test used to determine HRmax. This is a very reliable value, as we know that HRmax remains constant in the short term, only changing slightly each year<sup>(24)</sup>. Furthermore, it was measured using a maximal test, which is one of the most accurate ways of quantifying it.

Our RPE was  $19.4 \pm 0.9$ , and we had to bear in mind that a sensation of 15 or more is related to 80% VO2 max<sup>(25, 26, 18, 27)</sup> and that the test used is very reliable for stimulating it<sup>(15)</sup>, so the VO2max recorded for our subjects was higher, they reached a VO2max of  $63.26 \pm 4.68$  ml/min/kg. The average VO2max load in a professional football match oscillates between 75% and 85% of maximum oxygen uptake<sup>(28, 29, 30)</sup> with no major differences between categories and positions. In other words, our players easily passed the thresholds in the test, especially bearing in mind the correlation between HRmax values and VO2max values<sup>(31)</sup>. In summary, our RPE and VO2max surpassed the other studies, reaching similar or greater thresholds than those of professional competition. Another favourable indicator of the fatigue generated.

Our values are similar to those in the thesis<sup>(32)</sup>, which recorded the results of 1612 third-division players. They obtained an average of  $189.6 \pm 3$  bpm in official matches and  $181.4 \pm 12.2$  bpm in training. We can see that our players' exertion is very similar to that of a competition in the same category, and greater than that of a training session. Our results are also in keeping with the fatigue and dynamic control studies of<sup>(16)</sup>, which recorded RPEs of 17 and 19.5 respectively, with similar heart rate levels of  $190 \pm 5.5$  and  $194.3 \pm 8.2$ . Together with the previous paragraph, this justifies the indicators that comprise the variables which make up 'fatigue'.

## Lactate

The levels of lactate reached were  $13.9 \pm 0.7$  mmol/l, another strong indicator of the reported fatigue, as we know that during football matches the concentrations of lactate observed are between 2 and 10 mmol/l, with individual values above 12 mmol/l<sup>(28, 29, 18, 15)</sup>. It is also known there is a causal relationship between the anaerobic metabolism and muscular fatigue which causes a reduction in contractile function. We were able to observe that this particularly affected the anterior reach in the YBT. We did not find any significant differences between lactate and age, as all of players had similar values.

## Dynamic postural control, fatigue and injury prevention

Regarding the differences in force between the dominant and non-dominant legs, the opinion of different authors is very diverse<sup>(32)</sup>.

Explosive players have a predominance of rapid fibres, which are able to generate more mechanical tension in muscles and ligaments, and have a high glycolytic capacity that leads to high concentrations of lactate, as we can see in the results<sup>(2)</sup>.

In the anterior reach the most important and active muscles are the vastus medialis and the vastus lateralis<sup>(13)</sup>. However, it is important to remember that the posterolateral reach distance also decreased significantly in both legs post-test, although they did not enter a situation of risk. In these reaches the main muscles involved are the biceps femoris, the gluteus and the tibialis anterior<sup>(13)</sup>, and the lack of force in one area can be compensated by another. In high-speed action, fatigue can cause the hamstrings to lose strength and the quadriceps to take on the dominant role, which is why they were most negatively affected in the test. An imbalance in the functional hamstring/quadriceps (H/Q) ratio<sup>(34)</sup> is considered to be one of the major causes of injury in football.

We know that high-intensity, fatigue-inducing exercises lead to tibial anteriorisation, genu valgum, and a decrease in the angle of joint flexion. A joint that is able to flex further is a more protected joint. It helps activate the quadriceps, and there is less risk of injury. A more flexible knee involves greater rotating components, in other words, more safety when changing direction, and changes of direction are constant in the test. The downward movements in the anterior reach depend on a good plantar, knee and trunk dorsiflexion<sup>(13)</sup>, which was evidently not apparent in the post-test YBT, further demonstrating the risk of injury.

The changes in direction in the test produce a very predominant eccentric action of the quadriceps. In our case, there was 1 change of direction in each interval and, if most of the players stopped around level 22, that means they made 94 changes of direction in a context of intermittent intensity. The reduction in reach direction and the frontal plane asymmetries in the YBT are, therefore, more than proven due to a lack of good quadriceps flexion, and possibly all derived from an imbalance in the Q/H functional ratio.

Having a less-stable leg can alter the way in which the footballer reacts to a situation, leading to an increase in tension in the more-stable lower limb. A less-stable limb, or even an injury, can be masked by the stability of the opposite limb, hence the importance of this test<sup>(13)</sup>, as we evaluate the limbs separately and can see where the imbalance stems from. It is important to bear in mind that in this sport, on a gestural level (knocks, tackles, jumps, bangs, etc.), most situations occur in dynamic unipedal equilibrium, which makes it even more advisable to use and integrate the test into the team's routine. The test only takes around 3 minutes per player to complete, and is not at all expensive when compared to the information it provides.

The results of our study contribute to a better understanding of the value and quantification of fatigue as regards the dynamic balance of football players and associated risk factors.

## Conclusion

The data obtained tells us that fatigue induced by means of a high-intensity intermittent test negatively affects dynamic postural control, and can even lead to a risk of injury. This risk appears in the frontal plane where the right leg (dominant or non-stabilising leg) is most affected. The results showed significant deterioration in this leg, which entered a situation of risk after fatigue ( $p < 0.01$ ). We can say, therefore, that in this case the dominant leg is the least stable.

In order to improve the situation, we need to implement strength work and unilateral coordination, eccentric H/Q ratio work (quantifying players' levels of agonist/antagonist muscle strength with the use of linear encoders or isokinetic devices). A good core workout or lumbopelvic stabilisation is essential to ensure that the transmission of impulses to the different sections is efficient.<sup>(36)</sup> The work should be done when fatigued, as the majority of injuries occur at the end of the match<sup>(28, 29, 5)</sup>, when the neuromuscular system is more fatigued, leading to compensatory strategies that result in injuries. This is why I believe that if we wish to get good results we must do the work in similar conditions, ensuring it can be more readily transferred to real situations.

This type of test (YBT) is needed in football, as it is a sport that excessively overloads the lower body. We use our legs to both run and move the ball, and the nature of the sport itself fosters asymmetry. The test as a tool is very accessible from an economic point of view, and it allows us to accurately quantify and determine asymmetry, as well as being backed by extensive scientific evidence.

For future research, it would be advisable to include a video analysis, to evaluate the angles of execution and pre-/post-test compensatory activity, and to include the use of EMG to obtain specific information about electrical activity.

Last but not least, it would be interesting to perform the pre-test and post-test in official matches, in other words, after real fatigue, rather than induced fatigue.

## References

1. Gribble P A, and Hertel J. Fatigue and Chronic Instability on Dynamic Postural Control. *J. Athl Train.* 2004. Dec;39(4): 321-329.
2. Fernandez-Del-Olmo M, Río-Rodríguez D, Iglesias-Soler E, Acero R.M. Startle Auditory Stimuli Enhance the Performance of Fast Dynamic Contractions. *PLoS ONE.* 2014. 9(1): e87805.
3. Ekstrand J, Walden M, Hagglund M. Risk for injury when playing in a national football team. *Scand J Med Sci Sports.* 2004;14:34--8.
4. Hagglund M, Walden M, Ekstrand J. Injury incidence and distribution in elite football--a prospective study of the Danish and the Swedish top divisions. *Scand J Med Sci Sports.* 2005;15:21--8.
5. Yoon YS, Chai M, Shin DW. Football injuries at Asian tournaments. *Am J Sports Med.* 2004;32 Suppl 1:36S-42S.
6. Noya J, Sillero M. Incidencia lesional en el futbol profesional español a lo largo de una temporada: días de baja por lesión. *Apunts Med Esport.* 2012. Doi:10.1016/j.apunts.2011.10.001.
7. Gandevia S.C. Spinal and supraspinal factors in human muscle fatigue. *Physiol Rev.* 2001.81:1725-1789.
8. Taylor J.L, Allen G.M, Butler J.E, and Gandevia S. C. Supraspinal Fatigue during intermittent maximal voluntary contractions of the human elbow flexors. *J Appl Physiol.* 2006. 89: 305-313.
9. Buchheit M, Rabbani A. "30-15 Intermittent Fitness Test vs. Yo-Yo Intermittent Recovery Test Level 1: Relationship and Sensitivity to Training". *International Journal of Sports Physiology and Performance.* 2013.
10. Phillip A Gribble Jay Hertel Craig R Denegar and William E Buckley. The Effects of Fatigue and Chronic Ankle Instability on Dynamic Postural Control. *J Athl Train.* 2004; 39(4): 321--329.
11. Phillip J. Plisky, Paul P. Gorman, Robert J. Butler, Kyle B. Kiesel, Frank B. Underwood, Bryant Elkins. The reliability of an instrumented device for measuring components of the Star Excursion Balance Test. *North American journal of sports physical therapy (NAJSPT).* 2009. 4(2):92-9.
12. Gribble P A, and Hertel J. Measurement in Physical Education and Exercise Science. 2003. 7(2), 89-100.
13. Plisky P.J., Rauh M.J., Kaminski T.W., Underwood F.B. Star Excursion Balance Test as a predictor of lower extremity injury in high school basketball players. *J. Orthop Sports Phys Therapy.* 2006 Dec;36(12):911-9.
14. Butler R.J, Southers C., Gorman P.P., Kiesel K.B., Plisky P.J. Differences in soccer players' dynamic balance across levels of competition. *J. Athl Train.* 2012 Nov-Dec;47(6):616-20.
15. Bangsbo J, F. Marcello Laia, Peter Krstrup. Metabolic response and fatigue in soccer. *International Journal of Sport Physiology and performance,* 2007. 2,111-127.
16. Steib S, Hentschke C, Welsch G, Pfeifer K, Zech A. Effects of fatiguing treadmill running on sensorimotor control in athletes with and without functional ankle instability. *Clin Biomech (Bristol, Avon).* 2013;28(7):790--795.
17. Wright KE, Lyons TS, Navalta J.W. Effects of exercise-induced fatigue on postural balance: a comparison of treadmill versus cycle fatiguing protocols. *Eur J Appl Physiol.* 2013;113(5):1303--1309.
18. Wilkins J, McLeod T, Perrin D H, and Bruce M. Performance on the balance error scoring system decreases after fatigue. *J Athl Train.* 2004. 39(2): 156 -- 161.
19. Vuillerme N, Forestier N, and Nougier V. Attentional demands and postural sway: the effect of the calf muscles fatigue. *Med Sci i Sports Exerc.* 2002; 34(12): 1907 - 1912.
20. Borotikar BS, Newcomer R, Koppes R, McLean S.G. Combined effects of fatigue and decision making on female lower limb landing postures central and peripheral contributions to ACL injury risk. *Clin Biomech.* 2008;23:81-92.
21. JD, Herman DC, Knight BS, Kirkendall DT, Garrett WE, Yu B. Effect of fatigue on knee kinetics and kinematics in stop-jump tasks. *Am J Sports Med,* 2005 33:1022-9.

22. Kernozek TW, Torry MR, Iwasaki M. Gender differences in lower extremity landing mechanics caused by neuromuscular fatigue. *Am J Sports Med*, 2008;36:554-65.
23. McLean SG, Fellin RE, Suedekum N, Calabrese G, Passerallo A, Joy S. Impact of fatigue on gender-based high-risk landing strategies. *Med Sci Sports Exerc*, 2007. 39:502-14.
24. Vizcaíno, D. Demandas Fisiológicas en Actividades Fitness y Determinación de las Intensidades. INEFC Lérida. 2013. Generalidad de Catalunya.
25. Seliga R, Bhattacharya A, Succop R, Wickstrom D, and Smith K. Effect of work loan and respirator wear on postural stability, heart rate, and perceived exertion. *Am Ind Hyg Assoc J*. 1991; 52(10): 417-422.
26. Susco T, McLeod T, Valovich B, Gansneder M, and Shultz J. Balance recovers within 20 minutes after exertion as measured by the balance error scoring system. *J Athl Train*, 2002; 39(3): 241 - 246.
27. Mahon A, Duncan G, Howe C A, and Corral D.P. Blood lactate and perceived exertion relative to ventilatory threshold: boys versus men. *Med Sci Sports Exerc*, 1997; 29(10): 1332 - 1337.
28. Bangsbo, J. The physiology of soccer – with special reference to intense intermittent exercise. *Acta Physiologica Scandinavica*, 1994. 151 (suppl. 619).
29. Mohr, M., Ellingsgaard, H., Andersson, H., Bangsbo, J., & Krstrup, P. Physical demands in high-level female soccer – application of fitness tests to evaluate match performance. Communication to the Fifth World Congress of Soccer and Science, (2003b). Lisbon, Portugal.
30. Dellal A, Da Silva C, Hill-Haas S, Wong DP, Natali AJ, De Lima JRP, Filho MGB, Marins JCB, Garcia ES, Chamari K. Heart rate monitoring in soccer: Interest and limits during competitive match play and training – Practical applications. *J Strength Cond Res*; 2012. 26: 2890-2906.
31. Bouzas-Marins, J. C., Ottoline-Marins, N. M., & Delgado, M. Aplicaciones de la frecuencia cardiaca máxima en la evaluación y prescripción de ejercicio. *Apunts Med Esport*, 2010. 45(168), 251–258.
32. Nicolás Parras Rojas. Respuesta Cardíaca en Jugadores de Fútbol de Tercera División durante Partidos Oficiales y Entrenamientos. Tesis doctoral. Universidad de Murcia. 2015.
33. Ostenberg A. and Roos H. Injury risk factors in female European football. A prospective study of 123 players during one season. *Scand. J. Med. Sci Sports*. 2000. Oct;10(5):279-85.
34. Mendiguchia J., E. Martinez-Ruiz, J.B. Morin, P. Samozino, P. Edouard, P.E. Alcaraz, F. Esparza-Ros, A. Mendez-Villanueva. Effects of hamstring-emphasized neuromuscular training on strength and sprinting mechanics in football players. *Scand J Med Sci Sports*. 2014.
35. M. Mohr, P. Krstrup, L. Nybo, J. J. Nielsen and J. Bangsbo. Muscle temperature and sprint performance during soccer matches – beneficial effect of re-warm-up at half-time. *Scandinavian Journal of Medicine & Science in Sports*. 2004. Vol 14 (3) :156–162.
36. F.J. Vera-García, D. Barbado, V. Moreno-Pérez, S. Hernández-Sánchez, C. Juan-Recio y J.L.L. Elvira (2015). Core stability: evaluación y criterios para su entrenamiento. *Rev Andal Med Deporte*. 2015;8(3):130–137.





## Revisión

Artículo español

# Bases genéticas y moleculares del Síndrome de Aicardi-Goutières (AGS)

## Genetic and molecular bases of Aicardi-Goutières Syndrome (AGS)

Blanca Lago Solís

Graduada en Biología, Universidad de Sevilla, Sevilla, España

### Resumen

**Objetivo:** El objeto de este trabajo se basó en demostrar la relación existente entre mutaciones en cualquiera de las subunidades que conforman el complejo RNasaH2 y la sintomatología que mostraban los pacientes afectados con AGS como consecuencia de dicha mutación, debido al fallo en el metabolismo de los ácidos nucleicos que implicaba.

**Método:** Con este objetivo, serán tomados como referencia una serie de experimentos que usaban como muestras diferentes cepas de levadura, líneas celulares de fibroblastos de ratones con mutaciones en el complejo RNasaH2 ortólogas a las encontradas en células de pacientes con AGS y linfoblastos pertenecientes a estos pacientes. También usaron técnicas como la medida de la pérdida de heterocigosidad (LOH), PCR, el aislamiento de RNA y una sucesiva RT-PCR, siRNA y CRISP/cas9 así como el análisis estadístico de Mann-Whitney y el método de la mediana.

**Resultado:** A partir de estos experimentos se puede corroborar que debido a una disminución en la actividad específica de reparación por escisión de ribonucleótidos llevada a cabo por el complejo RNasaH2, se produce una acumulación de especies aberrantes de ácidos nucleicos que da lugar a una respuesta autoinmune posiblemente desencadenada por la vía cGAS-STING con la consecuente liberación de INF- $\alpha$ .

**Conclusiones:** La liberación de INF- $\alpha$  probablemente sea la causa de la sintomatología asociada a este síndrome, tanto a nivel de daños vasculares como neurológicos aunque aún existe cierta incertidumbre en esta afirmación, ya que otros factores también podrían estar implicados.

### Palabras clave

*Síndrome de Aicardi-Goutières; Interferon- $\alpha$ ; RNasaH2; autoinmunidad; vía cGAS-STING; Reparación por escisión de ribonucleótidos; citoquinas pro-inflamatorias*

### Abstract

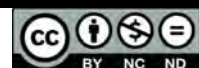
**Objective:** The purpose of this work was to demonstrate the connection between the mutations in any of the RNaseH2 complex's subunits and the symptoms that showed the patients affected with AGS due to the role that RNaseH2 has in nucleic acid metabolism.

**Method:** it refers to some experiments that the samples consisted of *Saccharomyces cerevisiae* yeast cells, lymphoblastoid cell line from an AGS patient and fibroblast cell line from mice with orthologous mutations in the RNaseH2 complex to those found in cells of

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [blalagsol@gmail.com](mailto:blalagsol@gmail.com) (Blanca Lago Solís).

Recibido el 21 de julio de 2017; aceptado el 10 de agosto de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

patients with AGS. They also used techniques such as measurement of loss of heterozygosity (LOH), PCR, RNA isolation and a successive RT-PCR, siRNA and CRISP / cas9 as well as Mann-Whitney statistical analysis and median method.

**Results:** From these experiments it can be corroborated that due to a decrease in the specific activity of ribonucleotide excision repair, there is an accumulation of unusual species of nucleic acids that results in an autoimmune response possibly triggered by the cGAS-STING pathway with the consequent release of INF- $\alpha$ .

**Conclusions:** The release of INF- $\alpha$  is probably the cause of the symptoms associated with this syndrome, both in vascular and neurological damage, although there is some uncertainty in this statement, because other factors could also be involved.

### Keywords

*Aicardi-Goutières Syndrome; Interferon- $\alpha$ ; RNaseH2; cGAS-STING; Autoimmunity; proinflammatory cytokine; ribonucleotide excision repair*

## Abreviaturas

5-FOA: 5-Fluoroorotic acid

ADAR1: Adenosin desaminasa de RNA.

AGS: Aicardi-Goutières Syndrome

CCL5: Chemokine (C-C motif) ligand 5 (quimioquina)

cGAMP: cyclic GMP-AMP

cGAS: cyclic-GMP-AMP Synthase

CXCL10: chemokine (C-X-C motif) ligand 10

DMEM: [Dulbecco's](#) modified Eagle's medium

IFIT1 y 3: Interferon Induced Protein 1 y 3 respectivamente

IFIH1: Interferon Induced Helicase C Domain 1

IL-1 $\beta$ , IL-8: interleuquina 1 $\beta$  y 8 respectivamente.

INF- $\alpha$ : interferon alfa.

IRF3: Interferon regulatory factor 3

ISG: Interferon-Stimulated Genes

LB: Linfocitos B

LOH: Loss Of Heterozygosity

LT: Linfocitos T

Medio YPD: Yeast Extract-Peptide-Dextrose

MEFs: Mouse Embryonic Fibroblasts

PCR: Polymerase Chain Reaction

PRRs: Pattern recognition receptors

RNASEH2 (A, B, C): Ribonucleasa H2 compuesta por 3 subunidades: A, B y C

RNA-seq: RNA sequencing

rNMP: ribonucleótido monofosfato.

RT-PCR: Reverse transcription polymerase chain reaction

SAMHD1: SAM and HD Domain Containing Deoxynucleoside Triphosphate Triphosphohydrolase1

siRNA: small interfering RNA

STING: Stimulator of Interferon Genes

TBK1: Serine/threonine-protein kinase 1

TLR9: Toll-like receptor 9

TREX1: Three Prime Repair Exonuclease 1

## Aportaciones a la literatura científica

La aportación principal se basa en remarcar la importancia de este síndrome como modelo de estudio de otras enfermedades autoinmunes, así como otra posible perspectiva de enfoque en el abordaje de las mismas, hecho de gran relevancia debido a la actual tendencia a un aumento de la frecuencia de aparición de estas patologías.

## Introducción

El Síndrome de Aicardi-Goutières fue descrito por primera vez en 1984 por los neurólogos Jean Aicardi y François Goutières<sup>(1, 2)</sup>. Se trata de una enfermedad neurodegenerativa caracterizada por encefalopatía prematura con calcificación de los ganglios basales, atrofia de la sustancia blanca, niveles elevados de INF- $\alpha$  en el líquido cefalorraquídeo y plasma así como leucocitosis en el líquido cefalorraquídeo, acompañado de retraso psicomotor y cognitivo y lesiones cutáneas<sup>(1, 3)</sup>. Parece que es causada por una respuesta autoinmune consecuencia directa de un déficit en el metabolismo de determinadas especies de ácidos nucleicos provocado por mutaciones en los genes de las enzimas que intervienen en dicho metabolismo<sup>(4-6)</sup>. Es un trastorno monogénico pero genéticamente muy heterogéneo, de tal manera que se han identificado hasta 7 genes cuyas mutaciones pueden conllevar a dicho síndrome: TREX1, el complejo RNAsaH2 (conformado por las subunidades RNAsaH2B, RNAsaH2C, RNAsaH2A, codificadas por 3 genes diversos) SAMHD1, ADAR1, IFIH1<sup>(4, 7)</sup>. Mutaciones en estas 4 enzimas y en el receptor (IFIH1) conllevan una activación del sistema inmune innato mediada por la liberación de INF- $\alpha$  que da lugar a la autoinmunidad que provoca la sintomatología asociada al síndrome<sup>(4, 6-8)</sup>. Esta revisión, se centrará principalmente en la enzima RNAsaH2 y en como mutaciones hipomorfas (no se han identificado pacientes donde la mutación conlleve una pérdida completa de función) en cualquiera de las subunidades de la misma son las asociadas a casi el 50% de los casos de este síndrome<sup>(9, 10)</sup>.

El complejo RNAsaH2 Es una ribonucleasa H2 encargada de la degradación del RNA de híbridos DNA-RNA que se generan por inserción errónea y aleatoria de ribonucleótidos en la doble hélice de DNA durante el proceso replicativo (Proceso de reparación por escisión de ribonucleótidos o RER) de la misma<sup>(4)</sup> así como el caso de híbridos RNA-DNA generado en los fragmentos de Okazaki<sup>(3)</sup> y en los bucles R (R-loops), mecanismo que comparte con la RNAsaH1. Esta enzima está formada por 3 subunidades siendo la subunidad catalítica RNAsaH2A, mientras las otras dos subunidades (RNAsaH2B y RNAsaH2C) no tienen un papel propiamente catalítico pero se requieren para que la enzima realice dicha función<sup>(6)</sup>.

Mutaciones hipomorfas y de herencia recesiva en cualquiera de las subunidades de este complejo se han podido asociar con la patogénesis de AGS<sup>(8-10)</sup>. dado el hecho de que la mayor parte de los casos de AGS son producidos por mutaciones en el gen que codifica para esta enzima y que este síndrome es caracterizado por su fenotipo inflamatorio (manifestado en el biomarcador de diagnóstico ISG, genes estimulados por interferón, presente en todos los pacientes con AGS) derivado de una respuesta autoinmune, partimos de la hipótesis de que mutaciones hipomorfas en RNAsaH2 tienen como consecuencia la liberación de INF- $\alpha$  que provoca la manifestación de un fenotipo inflamatorio<sup>(4, 8, 11)</sup>. Además, como la función de resolución de bucles R-loops y rNMPs en tándem la comparte con RNAsaH1, a dicha hipótesis incorporamos la premisa de que la actividad que se ve atenuada ante la mutación asociada a AGS es la de reparación por escisión de ribonucleótidos que la polimerasa incorpora durante la replicación<sup>(10)</sup>.

Con el fin de corroborar este modelo, serán tomados como referencia una serie de experimentos: El experimento de D.A.Cornelio *et al.*<sup>(10)</sup> para demostrar que la RNAsaH2 comparte funciones con la RNAsaH1 pero tiene como función específica la RER y en los experimentos de Mackenzie, K. J. *et al.*<sup>(8)</sup> y Pokatayev, V. *et al.*<sup>(11)</sup> para corroborar que un

déficit en su función específica RER da lugar a la activación del sistema inmune innato por la vía cGAS-STING produciendo como consecuencia el fenotipo inflamatorio asociado a AGS<sup>(4, 8)</sup>. La relevancia de los experimentos tomados como referencia y de ahí el hecho de que hayan sido seleccionados se remonta tanto a su carácter vigente, su especificidad en el estudio de mutaciones en el complejo RNasaH2 que dan como consecuencia el cuadro clínico de AGS así como su enfoque principal en la actividad RER de este complejo, actividad que no comparte con otras RNasaH y que en estos experimentos queda demostrada su posible relación directa con la respuesta autoinmune que causa el síndrome. Otro criterio por el que han sido incluidos estos experimentos, es por el carácter sintético y simplificado que presentan, hecho que permite entender sin mucha dificultad, esta compleja enfermedad genética.

## Métodos

### Instrumentos

#### Cepas de levadura

D.A.Cornelio *et al.*<sup>(10)</sup> Utilizaron cepas de levaduras (Tabla 1) que habían sido cultivadas en un medio YPD convencional a 30°C. En este caso, el alelo *rnh201-RED* fue introducido en el locus de *RNH201* del Wild Type mediante un vector pRS306, usando para ello una estrategia de reemplazo de alelos. El gen codificante para la RNasaH1 fue deletado mediante la integración de un cassette de resistencia a la kanamicina en una cepa JAY1161 por el método de ligación mediado por PCR<sup>(10)</sup>.

**Tabla 1.** Resumen de los genotipos de las cepas de levadura empleadas por D.A. Cornelio *et al.*<sup>(10)</sup>

Mutación	Fenotipo
<b>RNH201</b>	WT
<b>RNH201 <i>rnh1Δ</i></b>	Cepa con delección del gen que codifica para RNasaH1, solo tiene la actividad de RNasaH2.
<b><i>rnh201Δ</i></b>	Cepa con delección del gen que codifica para RNasaH2, solo tiene actividad RNasaH1
<b><i>rnh201Δ rnh1Δ</i></b>	Cepa doble mutante con delección de los genes que codifican para ambas RNasaH
<b><i>rnh201-RED</i></b>	Cepa sin actividad específica de la RNasaH2: reparación por escisión de ribonucleótidos (RER) pero manteniendo las otras.
<b><i>rnh201-RED rnh1Δ</i></b>	Cepa doble mutante con delección en el gen que codifica para RNasaH1 y con una RNasaH2 sin actividad RER.

**RER:** reparación por escisión de ribonucleótidos.

**RNasaH1:** ribonucleasa H1

**RNasaH2:** ribonucleasa H2

#### Fibroblastos de ratón con mutación RNasa2b<sup>A174T/A174T</sup> y linfoblastos de pacientes AGS

Mackenzie, K. J. *et al.*<sup>(8)</sup> utilizaron 4 líneas celulares diferentes: fibroblastos de ratón (MEFs) con una RNasa2b<sup>A174T/A174T</sup> que es la mutación ortóloga a la más común presente en la RNasa2B de pacientes con AGS (RNasa2b<sup>A177T/A177T</sup>), linfoblastos de pacientes con AGS y que por lo tanto tendrán una RNasa2b<sup>A177T/A177T</sup>, Fibroblastos

WT de ratón y linfoblastos de personas sanas, estos dos últimos serán usados de control. MEFs RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> los obtuvieron de embriones de ratón de 13,5 días que presentaba dicha mutación y los cultivaron en medios de cultivo DMEM con 50U/ml de penicilina y 50µg/ml de estreptomina, a 37°C y con concentraciones de CO<sub>2</sub> y O<sub>2</sub> de 5 y 3% respectivamente. Los fibroblastos control también los extrajeron de embriones de 13,5 días pero en este caso WT y se cultivaron bajo las mismas condiciones<sup>(8)</sup>.

### Cepas de ratones RNasaH2<sup>A174T/A174T</sup>

Mackenzie, K. J. *et al.*<sup>(8)</sup> crearon las cepas de ratones RNasaH2<sup>A174T/A174T</sup> por mutagénesis dirigida al sitio, incorporando una mutación puntual c529G>A en el exón 7 de la RNasaH2B de células madres de ratón a las que previamente se les había introducido también un cassette de resistencia a la neomicina. Esto les permitía su purificación. Mediante PCR y Southern blotting localizaron las células clones de interés y por secuenciación capilar se aseguraron de que la mutación había sido introducida. Este clon de células madres se lo inyectaron al blastocito de un ratón de laboratorio normal (C57BL/ 6J) y así generaron ratones machos quimera para la mutación (RNasaH2b<sup>A174T/+</sup>) que cruzarían con hembras normales (C57BL/6J) generando ratones heterocigotos para la mutación, a partir de los cuales y mediante sucesivos cruces obtendrían el individuo homocigoto. Estos individuos y los ratones control: RNasaH2B<sup>+/+</sup> (que procedían de la misma fuente que los parentales de los que fueron generados los mutantes), crecieron en la misma jaula y en las mismas condiciones<sup>(8)</sup>.

### Fibroblastos de ratones con mutación en RNasaH2<sup>G37S/G37S</sup>

Pokatayev, V. *et al.*<sup>(11)</sup> emplearon fibroblastos de ratones con una mutación RNasaH2a<sup>G37S/G37S</sup>, fibroblastos WT y fibroblastos RNasaH2<sup>G37S/+</sup>. Esta mutación es la presente en la RNasaH2A de las células de pacientes AGS. Estas células las extrajeron de ratones que presentaban una RNasaH2 a la que se le habían introducido dicha mutación puntual. Todos estos fibroblastos los aislaron de embriones de ratones de 13,5 días y los mantuvieron en un medio completo DMEM al que se le ha añadido 100 U/ml de penicilina y 100mg/ml de estreptomina, siendo la temperatura 37°C<sup>(11)</sup>.

## Metodología

### Ensayo de pérdida de heterocigosidad (LOH) y análisis estadístico

D.A.Cornelio *et al.*<sup>(10)</sup>, Para observar la pérdida de heterocigosidad en las cepas de levadura comentadas anteriormente, introducirían en dichas cepas un cassette contra-seleccionable a URA3 cerca del extremo derecho del cromosoma 7 (Chr7), de tal manera que la pérdida de este cassette por mutación podía ser seleccionado por el hecho de que las cepas mostraban resistencia al ácido 5-fluoroorotico (5-FOA) ya que no tendrían la enzima codificada por URA3 (orotidina 5-fosfato descarboxilasa) que convertiría 5-FOA en un compuesto tóxico para las células<sup>(10, 12)</sup>.

A su vez, D.A.Cornelio *et al.*<sup>(10)</sup>, emplearían el método de la mediana para determinar las tasas de recombinación con un 95% de intervalo de confianza<sup>(10)</sup>.

La prueba paramétrica de Mann-Whitney les permitiría llevar a cabo la comparación entre pares de tasas de LOH pudiendo así determinar si la diferencia entre dichos pares resultaba o no significativa. El software con el que llevaron a cabo esta prueba era GraphPad Prism<sup>(10)</sup>.

## siRNA

Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup> realizaron una siRNA knock-down para llevar a cabo la depleción de cGAS y STING y así analizar la concentración de CCL5 y CXCL10 en su ausencia <sup>(8)</sup>.

## CRISP/Cas9

Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup> editaron el genoma por CRISP/Cas9, lo que les permitió la eliminación del gen cGAS de fibroblastos RNasaH2<sup>-/-</sup><sup>(8)</sup>.

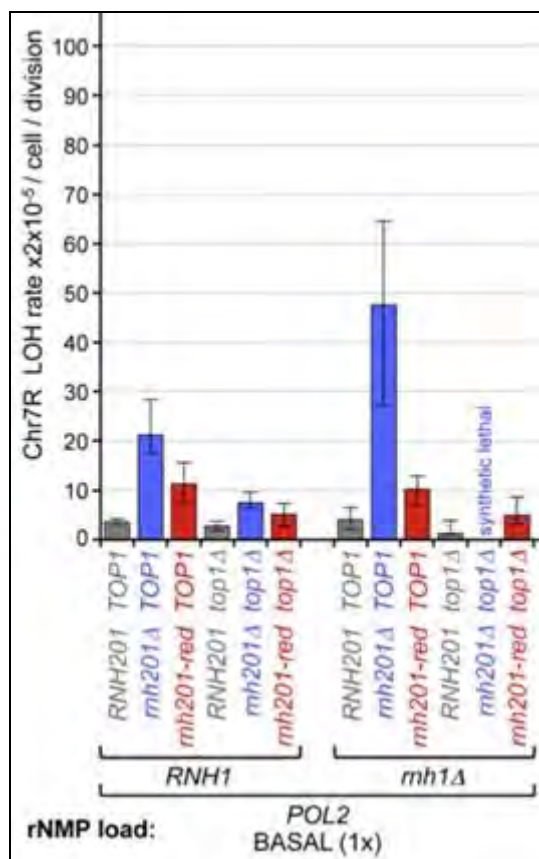
## Aislamiento de RNA y RT-PCR

Pokatayev, V. *et al.* <sup>(11)</sup> llevaron a cabo un aislamiento de RNA y RT-PCR para amplificarlo. El aislamiento de RNA lo llevaron a cabo mediante el uso del reactivo TRI y a partir de él sintetizaron cDNA con el kit iScript. A continuación procedieron a la realización de la PCR <sup>(11)</sup>.

# Resultados

## RNasaH2 en la ruta RER y redundancia con RNasaH1

Para demostrar que la RNasaH1 y la RNasaH2 presentaban redundancia funcional en cuanto a la eliminación de R-loops y rNMPs en tándem <sup>(10, 13)</sup> usados como primer en la replicación, y que además la RNasaH2 presentaba una función específica adicional de reparación de escisión de ribonucleótidos (RER), que no compartía con la RNasaH1 se tomará como referencia el experimento que llevaron a cabo D.A.Cornelio *et al.* <sup>(10)</sup>. Basándose en que mutaciones en ambas RNasaH supondrían una disminución de sus funciones y por lo tanto una acumulación de daños en el DNA relacionados con los R-loops, rNMPs y RER <sup>(9-11, 13)</sup>, lo que tendría como consecuencia una disminución de la integridad cromosómica <sup>(8-10,13)</sup>, midieron este hecho en tasa de pérdida de heterocigosidad (LOH) para 12 cepas diferentes, todas ellas con una polimerasa II que introducía ribonucleótidos durante la replicación de forma basal <sup>(10)</sup>, 6 de las cuales (correspondientes con la columna de la izquierda de la figura 1) presentaban una RNasaH1 con una función normal mientras que otras de las 6 cepas (correspondientes con la columna de la derecha de la figura 1) tenían deletado el gen que codificaba para dicha enzima, y por lo tanto carecían de esta RNasa H1. Los resultados que obtuvieron fueron (Figura 1) que la cepa mutante simple *rnh201Δ* con una RNasaH1 normal y una DNA polimerasa que introducía rNMPs de forma basal, presentaba una tasa de LOH 5 veces superior a la del WT (Figura 1, columna izquierda) pero que dicha tasa se hacía aún superior (12 veces con respecto al WT) en la cepa doble mutante *rnh201Δ rnh1Δ* <sup>(10)</sup> (Gráfica 1, columna derecha). Por otra parte, la tasa de LOH continuaba siendo la misma en el WT que en el mutante simple *rnh1Δ* <sup>(10)</sup>. En el caso de la cepa mutante simple *rnh201-RED*, presentaba una tasa de LOH 3 veces superior con respecto a la del WT y se mantenía en el doble mutante *rnh201-RED rnh1Δ* <sup>(10)</sup>. Otro dato relevante que se puede observar en la figura 1 es que la cepa en la que la topoisomerasa 1 ( $\Delta$ *top1*) ha sido deletada así como el gen codificante de la RNasaH1, *rnh201Δ* deja de ser viable puesto que carecería por completo de la capacidad para eliminar tanto rNMPs insertados en el DNA como DNA:RNA y primers dando lugar a una gran inestabilidad genómica. A partir de estos datos, podemos concluir que RNasaH1 y RNasaH2 comparten la actividad de eliminar híbridos DNA:RNA y primers pero que RNasaH2 tiene una actividad adicional que no comparte con RNasaH1 y que la pérdida de la misma influye también la estabilidad cromosómica.



**Figura 1.** Medida de la tasa de pérdida de heterocigosidad (LOH) en diferentes cepas de levadura. Figura tomada de D.A.Cornelio *et al.* (10)

### Acumulación de determinadas especies de ácidos nucleicos

El segundo experimento que se tomará como referencia, fue realizado por Mackenzie, K. J. *et al.* Mackenzie, K. J. *et al.* (8) y el interés del mismo radica en que permite demostrar que los individuos con AGS presentan mayor cantidad de rNMPs en el genoma celular que los individuos sanos. En este experimento (8) emplearon 4 líneas celulares diferentes: Fibroblastos de ratón con RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup>, linfoblastos de pacientes de AGS con RNasaH2b<sup>A177T/A177T</sup>, fibroblastos de ratón WT y linfoblastos de individuos sanos (8). En los dos casos mutantes, la actividad de la RNasaH2 se encuentra reducida (8, 14, 15) y al medir el porcentaje de sustratos convertidos en estos mutantes y compararlo con los WT obtuvieron los resultados observables en la figura 2: En fibroblastos de ratón (Figura 2 derecha) con RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> la cantidad de RNA: DNA eliminado era un 60% inferior a la presentada en el WT y lo mismo ocurría para la cantidad de rNMPs escindidos (8). En el caso de los linfoblastos con RNasaH2b<sup>A177T/A177T</sup> (Figura 2 izquierda) se observaba una disminución de la actividad de la RNasaH2b de casi un 50%, lo que suponía que eran resueltos la mitad de híbridos DNA:RNA de los que eran resueltos en el WT (muestras pertenecientes a dos individuos sanos diferentes que se corresponden con control 1 y control 2 en la figura 2) y lo mismo ocurría con los rNMPs (8).

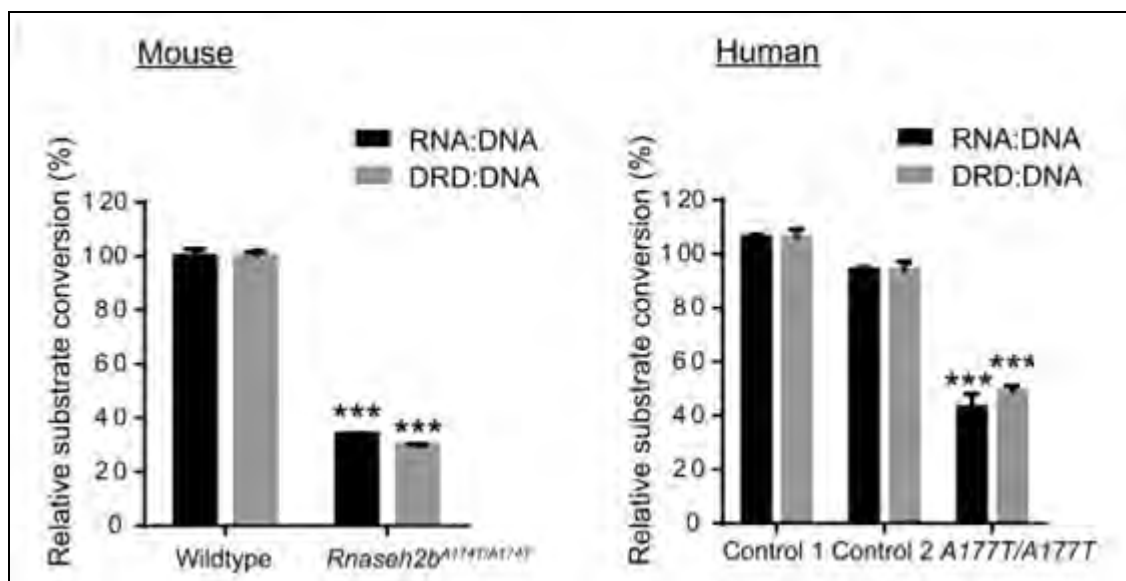
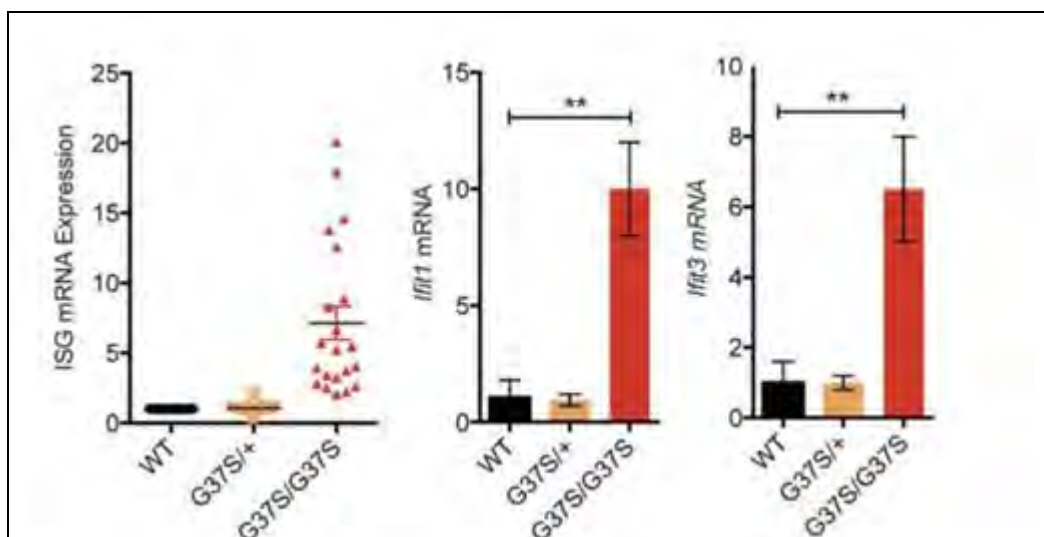


Figura 2. Medida de la actividad de la RNasaH2 en la eliminación de híbridos RNA:DNA y de su actividad de reparación por escisión de ribonucleótidos (DRD:DNA). Figura tomada de Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup>.

## Sobreexpresión de ISG, principal marcador para la diagnosis de pacientes con AGS, en mutantes de RNasaH2

Corroborada por lo tanto la hipótesis de que RNasaH2 tiene una actividad específica cuyo déficit da lugar a la inestabilidad genómica y a la acumulación de especies de ácidos nucleicos <sup>(9-11, 16)</sup>, a continuación se hará referencia a un tercer experimento llevado a cabo por Pokatayev, V. *et al.* <sup>(11)</sup> con el objetivo de mostrar la asociación de la mutación hipomorfa de RNasaH2A con el fenotipo inflamatorio que caracteriza a la enfermedad y que se manifiesta en una sobreexpresión de ISG, relacionando así la disminución de función de este complejo enzimático con AGS <sup>(4, 8, 11, 17)</sup>. En este experimento, Pokatayev, V. *et al.* <sup>(11)</sup> emplearon cepas de ratones que presentaban la misma mutación que en pacientes humanos con AGS asociado a mutaciones en RNasaH2A: G37S <sup>(11, 14, 17)</sup>. Observaron que estos ratones en homocigosis sufrían una muerte perinatal aunque en heterocigosis eran viables <sup>(21)</sup>. Cuando los embriones de ratones RNasaH2a<sup>G37S/G37S</sup> eran sometidos a resonancias magnéticas, no mostraban ninguna anomalía a nivel neurológico, contrariamente a lo que sucede en los pacientes con AGS en los que las anomalías cerebrales son la principal característica, aunque este fenotipo diferencial en ratones con respecto humanos también tiene lugar en TREX1<sup>-/-</sup> y SAMHD1<sup>-/-</sup> por lo que se piensa que podría deberse a que la enfermedad tiene una manifestación diversa en ratones con respecto a humanos <sup>(4, 8, 9, 11, 18)</sup>. Posteriormente procedieron a analizar mediante un análisis RNA-seq el patrón de expresión que presentaban los ISG en fibroblastos de estos embriones RNasaH2a<sup>G37S/G37S</sup> y compararlo con los patrones de expresión mostrados por el WT y heterocigotos RNasaH2a<sup>G37S/+</sup> <sup>21</sup>. Los resultados que obtuvieron les mostraron que los fibroblastos homocigotos para la mutación presentaban 388 genes con un patrón de expresión 2 o más veces superior al que mostraban el WT y el heterocigoto y que la mayoría de estos genes estaban involucrados en la estimulación de la respuesta inmune <sup>(21)</sup>. No solo esto, mediante una RT-PCR además pudieron corroborar que la mayoría de estos genes estaban estimulados por INF (eran ISG), encontrándose entre ellos CXCL10, Ifit1 e Ifit3, que codifican para citoquinas pro-inflamatorias <sup>(8, 9, 11)</sup>.(Figura 3)

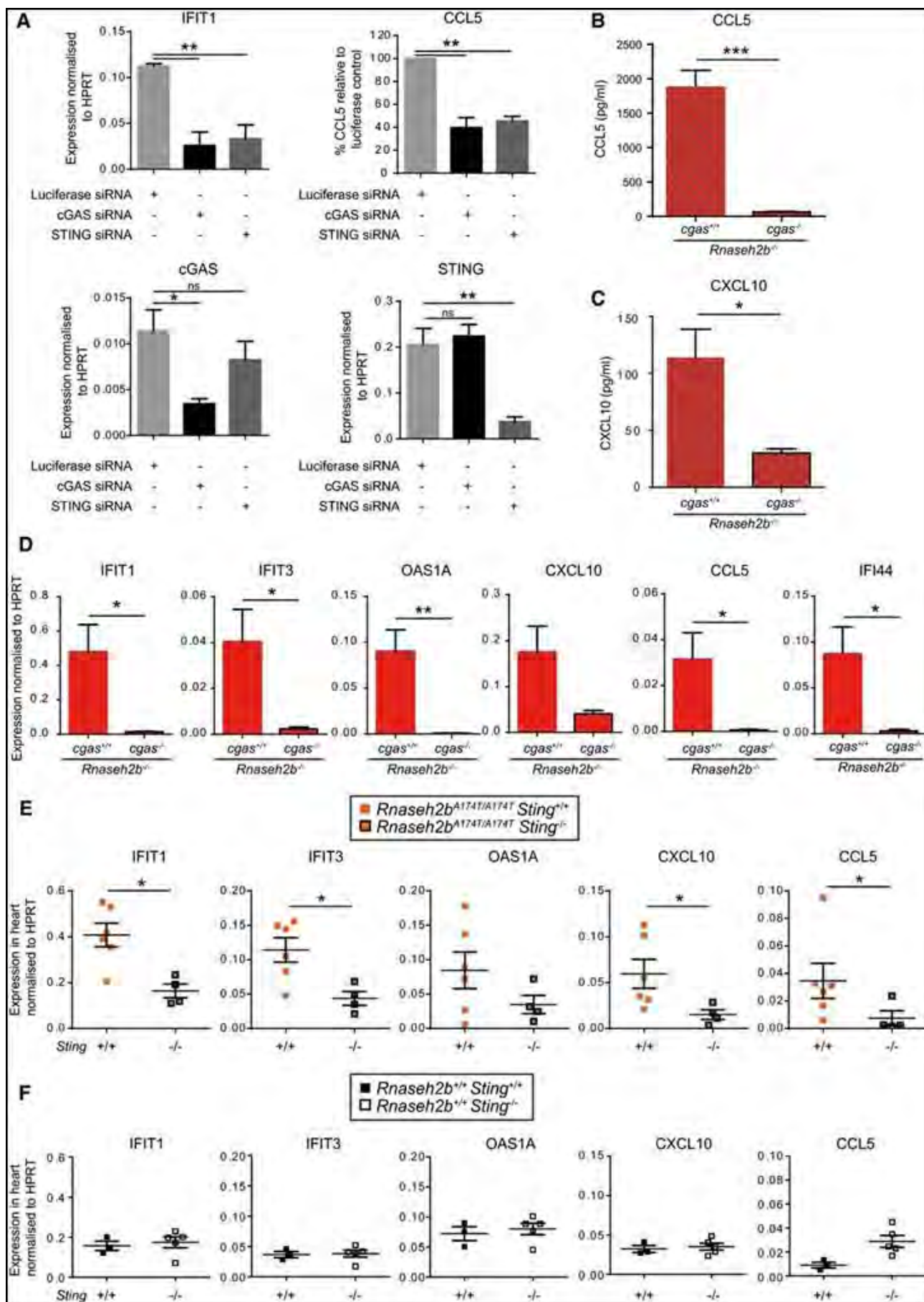




**Figura 3.** Medida de la expresión de ISG (genes estimulados por interferón) y en concreto de ifi1 e ifi3. Figura tomada de Pokatayev, V. *et al.* <sup>(11)</sup>

## La autoinmunidad en pacientes con AGS con mutaciones en RNasaH2 está asociada a cGAS-STING

La vía cGAS-STING junto con el receptor TL9 y la vía del inflasoma son los tres mecanismos celulares principales implicados en la detección de ácidos nucleicos en el citosol <sup>(4,8,11)</sup>. Este sistema de detección está encaminado a la estimulación de la respuesta inmune innata ante la infección de un microorganismo, dado que de forma natural, las especies de ácidos nucleicos que reconocen no se encuentran en el citoplasma celular o se encuentran en concentraciones menores <sup>(4, 8, 11, 16)</sup>. Sin embargo, un déficit funcional en la RNasaH2 puede conllevar la acumulación de DNA: RNA en el citoplasma así como de DNA con rNMPs incorporados provocando la activación de alguna de estas vías <sup>(4, 8, 11, 13)</sup>. Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup> sospecharon que la vía implicada en este caso sería la de cGAS-STING dada la ausencia de las citoquinas IL-1 $\beta$  y IL-8 que son las mediadoras de la respuesta del inflasoma y el déficit en el procesamiento del receptor TL9 que presentaban los fibroblastos RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> de ratones estudiados <sup>(8)</sup>. Para comprobar esta sospecha Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup> llevaron a cabo dos depleciones empleando siRNA. Una de las moléculas de las que disminuyeron la concentración fue cGAS y supuso la disminución de la respuesta ISG y de la producción de CCL5 e IFIT1 (una de las proteínas producto de estos genes) <sup>(8)</sup>. La otra depleción fue para STING dando lugar a los mismos resultados que para cGAS (Figura 4A).



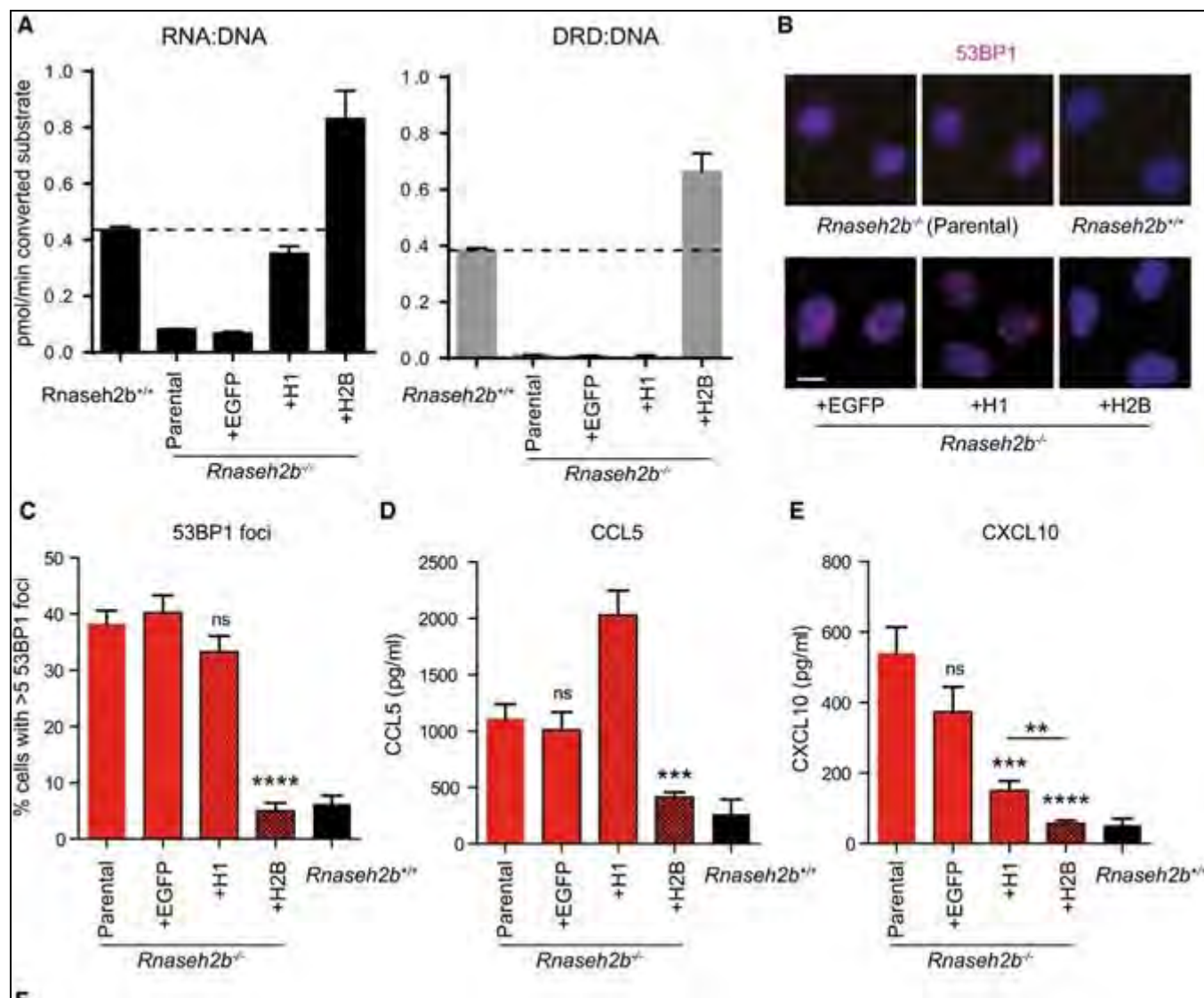
**Figura 1.** Medida de la expresión de ISG y citoquinas en fibroblastos de ratón RNaseH2<sup>-/-</sup> en cepas donde se lleva a cabo la depleción de cGAS y STING. Figura tomada de Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup>

Además, los resultados que obtuvieron en un experimento en el que usaban el sistema CRISPR/cas9 reforzaron esta hipótesis<sup>(8)</sup> (Figura 4B). En este experimento, eliminaron el gen codificante para cGAS mediante este sistema en un fibroblasto RNasaH2b<sup>-/-</sup> y compararon la expresión de ISG de estos fibroblastos con otros RNasaH2b<sup>-/-</sup> cGAS<sup>+/+</sup>. Los resultados que obtuvieron fueron que los fibroblastos RNasaH2b cGAS<sup>+/+</sup> presentaban una sobreexpresión de ISG, cosa que no ocurría en el doble mutante donde el gen codificante para cGAS había sido eliminado<sup>(8)</sup>. Así mismo, también cruzaron entre sí cepas de ratón RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> con ratones STING<sup>-/-</sup> obteniendo un doble mutante RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> STING<sup>-/-</sup><sup>8</sup>. A continuación, compararon los niveles de expresión de ISG que presentaban las células del tejido cardíaco de estos individuos con los niveles de expresión de ISG que mostraban las de los individuos control: RNasaH2b<sup>A174T/A174T</sup> STING<sup>+/+</sup> (Control A), RNasaH2b<sup>+/+</sup> STING<sup>-/-</sup> (Control B) y RNasaH2b<sup>+/+</sup> STING<sup>+/+</sup> (Control C).

Los resultados obtenidos fueron que los niveles de expresión de ISG que presentaba el individuo doble mutante eran significativamente menores que los presentes en el control A mientras que no había diferencia perceptible si se comparaba con los otros dos controles que presentaban una función normal para la RNasaH2b<sup>8</sup> (Figura 4C). Se concluye así que el responsable de la activación de la respuesta inmune innata como consecuencia del reconocimiento del sustrato de RNasaH2 en células con déficit de función de dicha enzima, es la vía cGAS-STING<sup>(4,8)</sup>.

## Un déficit en la función RER de RNasaH2 es el desencadenante de la vía cGAS-STING

Una vez determinada la supuesta vía que activa la autoinmunidad en pacientes de AGS como consecuencia de mutaciones en RNasaH2, surge la duda acerca del sustrato de RNasaH2 que es reconocido por cGAS y que activa esta vía dando lugar a la inducción de ISG. Entre estos sustratos recordemos que se encontraban los híbridos de DNA:RNA y el DNA con ribonucleótidos incorporados. cGAS es un sensor citoplásmico que es activado tanto por dsDNA como por híbridos DNA:RNA (al fin y al cabo un dúplex con rNMP incorporados supone una especie de híbrido DNA:RNA) y que por lo tanto tiene la capacidad de reconocer los dos sustratos de RNasaH2 que se acumularían ante un déficit de función de la enzima<sup>(4, 8-11, 13)</sup>. Con el fin de vislumbrar que actividad mermada es la que evita la inducción de la vía cGAS-STING, se tomará como referencia el experimento realizado por Mackenzie, K. J. *et al.*<sup>(8)</sup>, en el cual y con el mismo objetivo, llevan a cabo pruebas de complementación<sup>(8)</sup>. En dichas pruebas, a células RNasaH2b<sup>-/-</sup> se les induce una sobreexpresión de RNasaH1, los resultados obtenidos fueron la restauración en un 81% ( $\pm 10\%$ ) de la actividad enzimática de resolución de los híbridos DNA:RNA (Figura 5A), aunque la actividad RER permanecía ausente (Figura 5B). La otra prueba de complementación que se realizó fue la de añadir a las células RNasaH2b<sup>-/-</sup> una RNasaH2b que funcionaba correctamente<sup>(8)</sup> (Figuras 5 A y B). El resultado obtenido fue la restauración completa del fenotipo WT, lo que se tradujo en una disminución de CCL5 y CXCL10 en estas células, igualándose a las concentraciones presentes en las células WT)<sup>(8)</sup> (Figura 5 C-D). Se concluye por lo tanto que la inducción de ISG está mediada por el déficit de la función RER de la RNasaH2 y que por lo tanto, los sustratos acumulados que son reconocidos por cGAS en consecuencia de esta alteración, son dúplex de DNA con rNMPs incorporados<sup>(8, 11)</sup>.



**Figura 5.** Pruebas de complementación con cepas de fibroblastos de ratones *RNasaH2B<sup>-/-</sup>* y medida de producción de CCL5 y CXCL10 en dichas cepas. Figura tomada de Mackenzie, K. J. *et al.* (8)

## Discusión

A partir del primer experimento presentado, realizado por D.A.Cornelio *et al.* (10), se puede corroborar que RNasaH1 y RNasaH2 realizan la función de eliminar los bucles R (*R-loops*) y rNMPs (8-11, 13), este hecho se manifiesta en que la tasa de LOH sea mayor en el doble mutante *rh201Δ rh1Δ* que en el mutante simple *rh201Δ* y que se mantenga igual que en el WT que en el mutante simple *rh1Δ* (10) (Figura 1). También queda demostrado que RNasaH2 tiene una función adicional relacionada con la reparación por escisión de ribonucleótido, dado que en el caso del mutante simple *rh201Δ*, la tasa de LOH es mayor que en el WT en presencia de RNasaH1, esto es debido a que aunque la actividad de eliminación de *R-loops* y rNMPs en tándem este teniendo lugar, la acumulación de rNMPs en el DNA debida a la incapacidad de la RNasaH1 de llevar a cabo la función RER, aporta inestabilidad genómica (10). Esto también queda demostrado en que la tasa de LOH es igual tanto en el mutante simple *rh201-RED* como en el doble mutante *rh201-RED rh1Δ* (10): una vez más se corrobora que esta función es específica de la RNasaH2 y que la inestabilidad genómica que supone un déficit de RER se mantiene tanto en presencia como en ausencia de la actividad de la RNasaH1, puesto que solo es dependiente de la RNasaH2 (8-11, 13).

Así mismo, tras la revisión del segundo experimento descrito, realizado por Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup>, se pudo observar que los individuos con RNasaH2b mutada presentaban una acumulación tanto de DNA:RNA como de rNMPs en el DNA que se traducían por lo tanto en un aumento del daño del DNA y de la inestabilidad del mismo <sup>(4, 8, 9, 11, 17)</sup>.

Con el tercer experimento al que se hizo referencia, realizado por Pokatayev, V. *et al.* <sup>(11)</sup>, queda corroborada la implicación de la RNasaH2 en el fenotipo inflamatorio de AGS dado que ratones con la misma mutación que la presente en la RNasaH2a de pacientes con AGS mostraban una sobreexpresión de genes estimulados por interferón de tipo I. Estos genes codifican para citoquinas pro-inflamatorias, asociándose por lo tanto a una elevada tasa de liberación de INF en estos ratones y al fenotipo inflamatorio, ambas características englobadas en el cuadro clínico de un paciente con AGS <sup>(4, 11, 19, 20)</sup>. Aún así, estos ratones no mostraban las anomalías neuronales que caracterizan a este síndrome pero como ya comenté anteriormente, podría deberse o a la muerte prematura de dichos individuos en los que la homocigosis era letal en una etapa perinatal o bien al hecho de que AGS tenga una manifestación distinta en ratones con respecto a humanos <sup>(9, 11, 19)</sup>. Por último, se puede observar en base a los resultados del cuarto y quinto grupo de experimentos en los que me he basado, los cuales fueron realizados por Mackenzie, K. J. *et al.* <sup>(8)</sup>, que la activación de la respuesta inmune innata mediada por INF está estimulada por el reconocimiento de especies de ácidos nucleicos, que son sustrato de RNasaH2, por cGAS y la activación consecuente de la vía cGAS-STING y que estos sustratos que activan esta vía son dúplex de DNA con ribonucleótidos incorporados, siendo por lo tanto el déficit de la función RER de la RNasaH2b lo que aparentemente estimula la inmunidad innata por esta vía en pacientes con AGS <sup>(4, 8, 9, 11)</sup>.

Sobre la base de los resultados obtenidos y recapitulando toda la información que dichos datos han aportado, se puede concluir que la manifestación de AGS debida a mutaciones en RNasaH2 es consecuencia de la activación errónea de una respuesta inmune innata por la acumulación de DNA con daños debido a la falta de la función RER de esta enzima y la actuación de la topoisomerasa I en la escisión de estos ribonucleótidos añadidos al dúplex DNA generando cortes de doble cadena <sup>(8, 9, 11, 13)</sup>. Estos DNA acumulados son aberrantes y por lo tanto pueden ser equivocadamente reconocidos por cGAS, que normalmente actúa reconociendo PRR de ácidos nucleicos de microorganismos patógenos y esto da lugar a la activación de la vía cGAS-STING <sup>(4, 8, 11, 13)</sup>. Como estas especies endógenas de ácido nucleico no se encuentran normalmente acumuladas, cGAS las reconoce como extraña dando lugar a la misma respuesta que daría ante ácido nucleico exógeno de origen patógeno. Este hecho tiene como consecuencia la liberación de INF que actuará en última instancia estimulando a una serie de genes (ISG) que codifican para citoquinas pro-inflamatorias responsables del fenotipo inflamatorio característico de este síndrome <sup>(4, 8, 9, 11, 13)</sup>.

## Conclusiones

La disminución de actividad de la RNasaH2 por mutaciones en cualquiera de sus subunidades da lugar a una acumulación de sustratos de la misma: híbridos RNA:DNA, rNMPs en tándem y rNMPs insertados en dúplex de DNA <sup>(8, 10, 11, 13)</sup>. Las dos funciones pueden ser parcialmente realizadas por la RNasaH1 sin embargo, la función de reparación por escisión de ribonucleótidos es específica de este complejo. Ante la acumulación de estos ribonucleótidos insertados en el genoma de forma natural por la DNA polimerasa, y el déficit de función de reparación de los mismos de la RNasaH2, actúa la topoisomerasa I pudiendo generar cortes de doble cadena a la hora de escindir estos ribonucleótidos si los mismos se encuentran en secuencias tándem o en lugares muy cercanos entre sí, se generan por lo tanto especies aberrantes de ácidos nucleicos citoplásmicos <sup>(8, 9, 11, 13, 18)</sup>.

cGAS es un receptor de reconocimiento de patrones que se une a especies de ácidos nucleicos que se encuentran en el citoplasma. Al activarse, lleva a cabo su función como sintasa de GAMP cíclico, produciendo así esta molécula que a su vez actuará como ligando para STING (estimulador de los genes de interferones) que activa a su vez la producción de interferones de tipo I mediante la citoquina TBK1 que fosforila a IRF3, que una vez fosforilado entra en

el núcleo y actúa como factor de transcripción para INF-alfa, el cual aumenta por lo tanto sus niveles. Este INF- $\alpha$  a su vez, da lugar a la activación de la transcripción de ISG (genes estimulados por interferones) que actúan como sustancias pro-inflamatorias, un ejemplo de las mismas son CCL5 y CXCL10 que son los que se emplean como los marcadores más potentes de que una activación de la respuesta inmune innata ha tenido lugar para corroborar una diagnosis de paciente con AGS<sup>(4, 8, 11)</sup>. INF- $\alpha$  además también desencadenan la activación de LT que a su vez dan lugar a la activación de LB produciéndose por lo tanto la estimulación de la respuesta adaptativa del sistema inmune conllevando a un aumento de la respuesta autoinmune<sup>(4)</sup>. Este incremento de la respuesta autoinmune pro-inflamatoria se traduce en la calcificación a nivel de ganglios basales, la microangiopatía, la atrofia de la sustancia blanca por la llegada incorrecta de sangre consecuencia de inflamación, también es lo que provoca las lesiones cutáneas eritematosas así como la linfocitosis y la leucodistrofia<sup>(1, 3, 4)</sup>, síntomas presentes en la mayor parte de los individuos que padecen de este raro síndrome del que solo 120 casos han sido descritos hasta la actualidad<sup>(21, 22)</sup>. Aún hay varias preguntas por resolver como la procedencia de los sustratos para cualquiera de estas enzimas que intervienen en el metabolismo de ácidos nucleicos o como esas especies logran pasar al citoplasma, son algunas de las cuestiones que aún permanecen en el aire pero que no le quitan importancia al hecho de que este modelo de enfermedad es todo un reto para poder entender otras enfermedades autoinmunes más frecuentes y posiblemente complejas, por lo que su estudio podría conllevar a avances que vayan más allá de una terapia efectiva para estos individuos, podría permitir la adquisición de conocimientos y datos que nos permitan entender otras patologías autoinmunes de mayor prevalencia y dificultad<sup>(5, 7)</sup>.

## Referencias

1. Stephenson, J. B. P. Aicardi Goutières syndrome (AGS). *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **12**, 355-358 (2008).
2. Goutières, F. Aicardi–Goutières syndrome. *Brain Dev.* **27**, 201-206 (2005).
3. Rodríguez-Torres, J. Aicardi-Goutieres syndrome. *Int. Pediatr.* **22**, 185 (2007).
4. Crow, Y. J. & Manel, N. Aicardi-Goutières syndrome and the type I interferonopathies. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 429-40 (2015).
5. Lee-Kirsch, M. A., Wolf, C. & Günther, C. Aicardi Goutières syndrome: A model disease for systemic autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol.* **175**, 17-24 (2014).
6. Crow, Y. J. & Rehwinkel, J. Aicardi Goutières syndrome and related phenotypes: Linking nucleic acid metabolism with autoimmunity. *Hum. Mol. Genet.* **18**, 130-136 (2009).
7. Crow, Y. J., Vanderver, A., Orcesi, S., Kuijpers, T. W. & Rice, G. I. Therapies in Aicardi Goutières syndrome. *Clin. Exp. Immunol.* **175**, 1-8 (2014).
8. Mackenzie, K. J. *et al.* Ribonuclease H2 mutations induce a cGAS / STING- dependent innate immune response. *EMBO J.* **35**, 1-14 (2016).
9. Rabe, B. Aicardi Goutières syndrome: Clues from the RNase H2 knock-out mouse. *J. Mol. Med.* **91**, 1235-1240 (2013).
10. Cornelio, D. A., Sedam, H. N. C., Ferrarezi, J. A., Sampaio, N. M. V. & Argueso, J. L. Both R-loop removal and ribonucleotide excision repair activities of RNase H2 contribute substantially to chromosome stability. *DNA Repair (Amst)*. **52**, 110-114 (2017).
11. Pokatayev, V. *et al.* RNase H2 catalytic core Aicardi-Goutières syndrome–related mutant invokes cGAS–STING innate immune-sensing pathway in mice. *J. Exp. Med.* **213**, 329-336 (2016).
12. Boeke, J. D., La Croute, F. & Fink, G. R. A positive selection for mutants lacking orotidine-5'-phosphate decarboxylase activity in yeast: 5-fluoro-orotic acid resistance. *Mol. Gen. Genet. MGG* **197**, 345-346 (1984).
13. Williams, J. S., Gehle, D. B. & Kunkel, T. A. The role of RNase H2 in processing ribonucleotides incorporated

- during DNA replication. *DNA Repair (Amst)*. **53**, 52-58 (2017).
14. Crow, Y. J. *Aicardi-Goutières Syndrome*. *GeneReviews*(®) (University of Washington, Seattle, 1993).
  15. Manuscript, A. NIH Public Access. *Growth (Lakeland)* **23**, 1-7 (2008).
  16. Gentili, M. & Manel, N. RNase H 2 genetic disease. **35**, 10-11 (2016).
  17. Figiel M, Chon H, Cerritelli SM *et al* The Structural and Biochemical Characterization of Human RNase H2 Complex Reveals the Molecular Basis for Substrate Recognition and Aicardi Goutières Syndrome Defects. *J. Biol. Chem.* **286**, 10540-10550 (2011).
  18. Behrendt, R. & Roers, A. Mouse models for Aicardi Goutières syndrome provide clues to the molecular pathogenesis of systemic autoimmunity. *Clin. Exp. Immunol.* **175**, 9-16 (2014).
  19. Rice GI, Duany T, Jenkinson EM *et al*. Gain-of-function mutations in IFIH1 cause a spectrum of human disease phenotypes associated with upregulated type I interferon signaling. *Nat. Publ. Gr.* **46**, 503-509 (2014).
  20. Crow YJ, Chase DS, Lowenstein Schmidt J. Characterization of human disease phenotypes associated with mutations in TREX1, RNASEH2A, RNASEH2B, RNASEH2C, SAMHD1, ADAR, and IFIH1. *Am. J. Med. Genet. Part A* **167**, 296-312 (2015).
  21. Orcesi S, Pessagno A, Biancheri R *et al*. Aicardi-Goutières syndrome presenting atypically as a sub-acute leukoencephalopathy. *Eur. J. Paediatr. Neurol.* **12**, 408-411 (2008).
  22. Kohlschütter, A. & Eichler, F. Childhood leukodystrophies: a clinical perspective. *Expert Rev. Neurother.* **11**, 1485-1496 (2011).



Revisión  
Artículo español

## **Cronodisrupción y desequilibrio entre cortisol y melatonina ¿Una antesala probable de las patologías crónicas degenerativas más prevalentes?**

### **Chronodisruption and cortisol and melatonin imbalance, a probable prelude of most prevalent pathologies?**

Cristina Simón Martín, Francisco J Sánchez-Muniz

*Departamento de Nutrición y Bromatología I (Nutrición). Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España*

#### **Resumen**

En la gran mayoría de seres vivos se han demostrados variaciones fisiológicas, denominadas ritmos circadianos, que tiene lugar aproximadamente cada 24 horas. Su estudio, así como el de los procesos de sincronización con el medio que los rodea recibe el nombre de Cronobiología. En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por estructuras bien diferenciadas encargadas de generar estos ritmos y de su sincronización con el medio, componiéndose principalmente por vías de entrada, relojes (central y periféricos, situados, respectivamente, en el núcleo supraquiasmático y en diversos órganos) y vías de salida. Mediante oscilaciones de 24 horas se modula la expresión de determinados genes denominados genes “reloj” o genes *CLOCK*. No obstante, pueden producirse alteraciones en el sistema circadiano llegando a provocar una perturbación del orden temporal interno respecto al del orden externo, que se conoce como cronodisrupción. Los ciudadanos de las sociedades modernas viven en ambientes muy cronodisruptivos caracterizados por estrés elevado y continuo, iluminación débil estable, termostatación constante y uniforme, tiempo de sueño irregular, baja actividad física y frecuentes comidas o picoteo constante. En este trabajo se expondrán de forma resumida la probable relación de las alteraciones de dos hormonas –melatonina y cortisol- con la cronodisrupción y con el riesgo incrementado de sufrir algunas de las enfermedades degenerativas más prevalentes: envejecimiento prematuro, cáncer, enfermedad cardiovascular y obesidad. Se sugieren pautas de estudios futuros para conocer los factores (p.ej. genéticos, epigenéticos) implicados en la cronodisrupción y su implicación en la génesis y/o empeoramiento de enfermedades degenerativas ya presentes en el individuo, así como conocer que factores hacen más susceptibles a unos individuos que a otros. Se incide que hacen falta más estudios prospectivos para conocer la fiabilidad de esa posible relación. Por último, dado que otros ritmos (circalunares, periestacionales) parecen afectar al sueño y a ciertas actividades de los seres humanos, se señala la importancia de desarrollar estudios relacionados.

#### **Palabras clave**

*Cortisol; Cronobiología; Cronodisrupción; Enfermedades crónicas; Melatonina; Ritmos circadianos*

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [frasan@ucm.es](mailto:frasan@ucm.es) (Francisco J Sánchez-Muniz).

Recibido el 7 de octubre de 2017; aceptado el 17 de octubre de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.



## Abstract

The existence of cyclic metabolic oscillations, taking place every 24 hours approximately, have been demonstrated in most of living systems. These variations have been called circadian rhythms. Their study as well as the synchronization processes within the surrounding medium is called Chronobiology. In humans, the circadian system is shaped by different structures as entry routes, clocks (central and peripherals, located in the suprachiasmatic nucleus and various organs, respectively) and way-out responsible for generating these rhythms and their synchronization with the environment. Through 24-hour oscillations, the circadian system modulates the expression of certain genes called *CLOCK* genes. However, some alterations have been defined in the main components of the circadian system-giving rise to disturbance in the internal temporal order of rhythms with respect to the external temporal order, originating a process known as chronodisruption. In fact citizens of big and modern cities live in very chronodisruptive environments characterized by high and continuous stress, dim stable lightning, constant thermostatization, irregular sleeping time, low physical activity, and frequent snaking. In this paper the probable relationship between two hormones –cortisol and melatonin-, the chronodisruption and the increased risk of major degenerative diseases as premature aging, cancer, cardiovascular disease and obesity are briefly summarized. Further remarks and studies in order to identify chronodisruptors and their implication on the genesis and impairment of degenerative disease are suggested. The minireview recommends ascertaining major factors (e.g. genetic, epigenetic) explaining differences in response among individuals. The convenience to study in humans the influence of other biorhythm types (e.g. circalunar, seasonal) on several physiological activities is also highlighted.

## Keywords

*Cortisol; Chronic diseases; Chronobiology, Chronodisruption; Circadian rhythms; melatonin; stress*

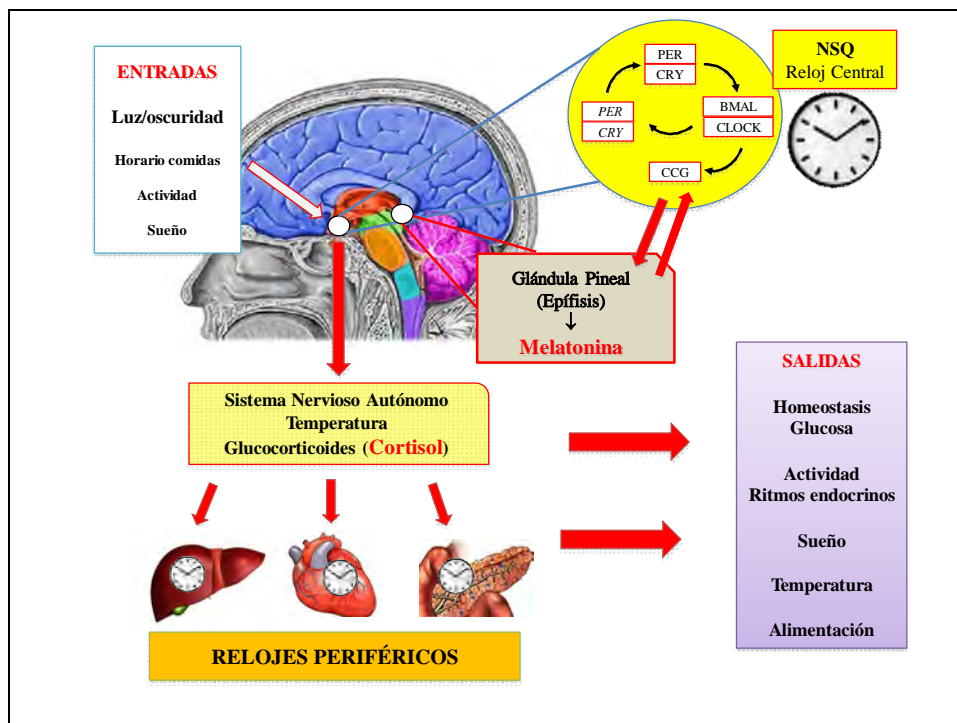
## Introducción

### *Sistema Circadiano. Organización y Cronobiología*

Desde su origen la Tierra ha girado en torno a su eje generando ciclos diarios que han condicionado que los organismos que en ella viven desarrollaran sistemas que le permitieran una más fácil adaptación y respuesta a los cambios que periódicamente se pudieran producir <sup>(1)</sup>. En la totalidad de los animales y vegetales y en la mayoría de los microorganismos se ha constatado la existencia de una serie de cambios rítmicos en sus mecanismos de control fisiometabólico, así como diversos procesos que tienen lugar de manera periódica y previsible, que reciben el nombre de ritmos circadianos <sup>(2)</sup>. El término circadiano deriva del latín *circa*, que significa “alrededor de” y *dies* “día” y hace mención a cambios cíclicos que se extienden durante periodos regulares de aproximadamente un día de duración. El Instituto Karolinska de Estocolmo, hace solo unos días, ha concedido el Premio Nobel de Fisiología o Medicina a los estadounidenses Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano <sup>(3)</sup>. No obstante, la idea de ritmicidad es conocida desde la antigüedad, siendo desde entonces ampliamente aceptada la idea de que si se quiere tener salud debe respetarse el sueño y cesar las actividades de trabajo, debiendo esperar a que el día empiece para así trabajar de forma productiva de sol a sol.

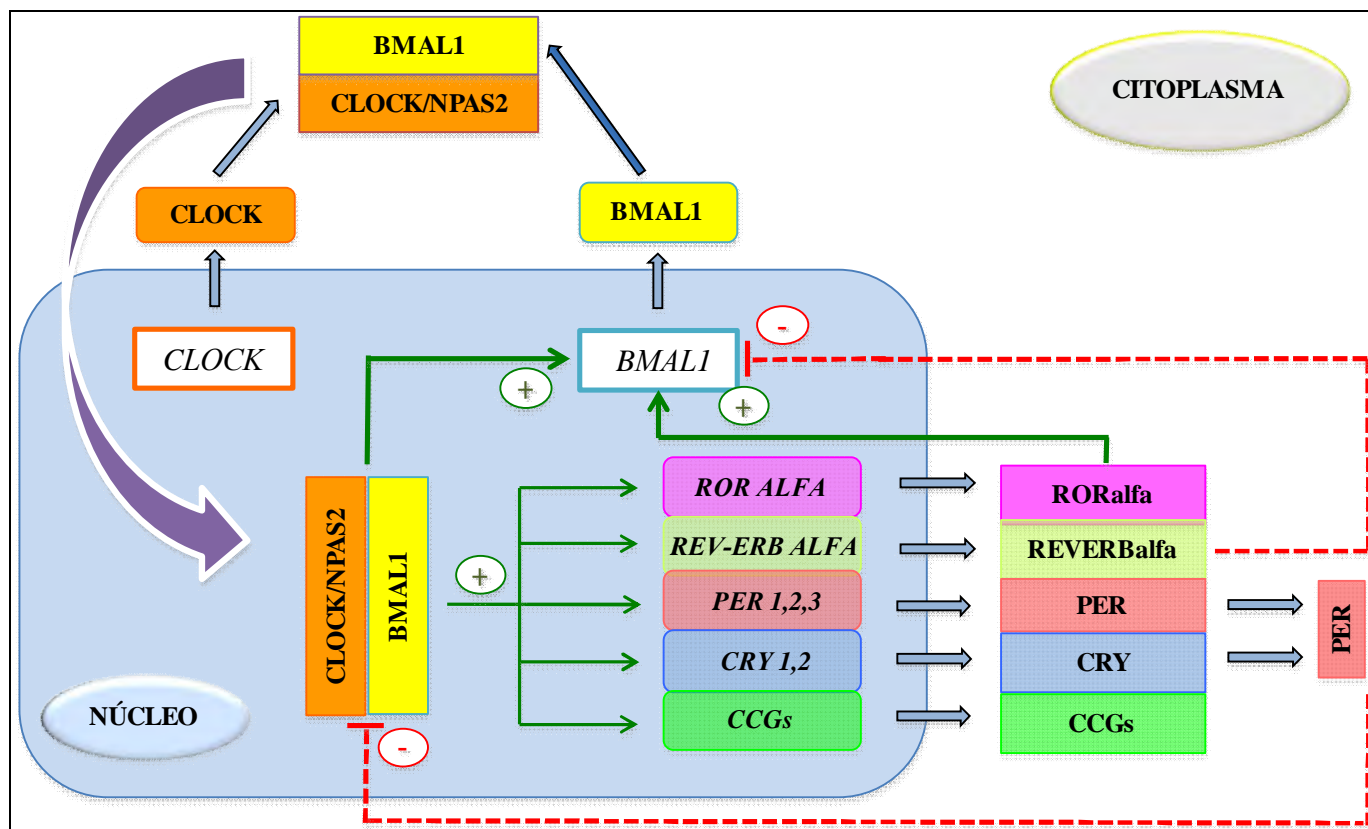
El astrónomo Jean Jacques d'Ortous DeMarian en 1729 proporcionó las primeras evidencias científicas de la existencia de un ritmo biológico que regulaba los movimientos foliares de la planta *Mimosa pudica*, demostrando que tanto los movimientos de apertura como los de cierre de sus hojas se mantenían en condiciones de oscuridad durante días <sup>(2)</sup>. Pasaron más de dos siglos cuando Colin S. Pittendrigh estudiando los ritmos de la *Drosophila*, la mosca de la fruta, descubrió los principios en los que se asienta la cronobiología moderna. El concepto cronobiología hace referencia a tres términos griegos: *kronos*, “tiempo”; *bios*, “vida” y *logos* “estudio o tratado”; por lo que se trataría de una ciencia que estudia los ritmos biológicos de los seres vivos y aquellos procesos de sincronización que se producen en ellos a diferentes niveles de organización <sup>(2)</sup>.

En el ser humano el sistema circadiano se encuentra formado por una trama estructural, ordenada de forma jerárquica, que se encarga de generar estos ritmos y de su sincronización con el medio que le rodea. Se compone de tres elementos principales: relojes circadianos, vías de entrada y vías de salida <sup>(4, 5)</sup> (Figura 1).



**Figura 1. Organización general del sistema circadiano.** Señales de entrada: los ciclos ambientales pueden sincronizar la actividad de los relojes circadianos. Relojes circadianos: la maquinaria del reloj está compuesta por un marcapasos central, localizado en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo y por osciladores periféricos, localizados en tejidos y órganos fuera del sistema nervioso central. El NSQ envía señales sincronizadoras a los osciladores periféricos a través del sistema nervioso autónomo, señales físicas como el ritmo de temperatura y señales humorales como el cortisol y la melatonina. Salidas: los relojes circadianos son responsables de los ritmos observados en la mayoría de las variables comportamentales, fisiológicas y bioquímicas del organismo. NSQ, Núcleo supraquiasmático; *PER* o *PER*, Período; *CRY* o *CRY*, Criptocromo; *BMAL*, Receptor nuclear translocador de hidrocarburos arílicos en cerebro y músculo; *CLOCK*, Circadian Locomotor Output Cycles Kaput; *CCG*, genes controlados por el reloj. Modificado de Madrid y RoI <sup>(4)</sup>

A) Relojes circadianos: El reloj central se localiza en el núcleo supraquiasmático (NSQ) del hipotálamo. Su existencia se conoce desde 1972, “reajustándose” diariamente por señales de luz/oscuridad que le llegan desde la retina, a través de las vías ópticas. De forma esquemática comentaremos que este reloj está formado por dos grupos de neuronas (activadoras e inhibitoras), que funcionan de forma rítmica y coordinada, de tal forma que cuando un grupo neuronal *funciona*, el otro *descansa* en virtud de la existencia de interneuronas inhibitorias. Entre esos genes reloj o genes *CLOCK* se encuentran aquellos elementos activadores, *CLOCK* y *BMAL1*, y elementos inhibidores, *PER* (Período 1, 2 y 3) y *CRY* (Genes Criptocromo 1 y 2) <sup>(1, 4, 5)</sup> (Figura 2).



**Figura 2. Maquinaria molecular del reloj circadiano.** Los elementos CLOCK y BMAL1 heteromerizan en el citoplasma, formando un complejo proteico. El heterodímero se transloca al núcleo y se une sobre el promotor de determinados genes (*PER 1*, *PER 2*, *PER 3*, *CRY 1*, *CRY 2*, *REVERB-alfa*, *ROR-alfa* y muchos genes controlados por el reloj [*CCG*: *Clock Controlled Genes*]) controlando su expresión. El heterodímero CLOCK/BMAL1 además estimula la expresión del gen *Bmal1*, formando un bucle de retroalimentación positivo. Alternativamente a CLOCK, existe un homólogo, NPAS2 que se ha descrito puede compensar funcionalmente la falta de CLOCK. Por otro lado, el bucle de retroalimentación negativo está regulado principalmente por PER y CRY, que heterodimerizan en el citoplasma y se translocan al núcleo e inhibiendo la transcripción de CLOCK/BMAL1. La expresión de *BMAL1* también está controlada por REV-ERB (la inhibe) y ROR (la estimula). La regulación de la expresión de los genes CCG por el reloj circadiano confiere ritmicidad a los procesos moleculares y fisiológicos. Líneas sólidas verdes: estimulación. Líneas punteadas rojas: inhibición. Modificado de Sánchez-Muniz y Simón Martín<sup>(5)</sup> y de Gómez-Avellán et al<sup>(7)</sup>.

Hay que señalar, que los componentes básicos de toda esta maquinaria molecular actúan en prácticamente todas las células mediante una compleja red de bucles de transcripción/traducción, modulando la expresión de genes y de sus productos con oscilaciones de 24 horas<sup>(4, 6)</sup>. Así, desde el 2001 se conoce que el reloj central armoniza la acción de relojes periféricos situados en órganos y tejidos como el pulmón, corazón, hígado, páncreas, riñón y tejido adiposo, entre otros, a través de la actividad del sistema nervioso vegetativo y de la secreción de hormonas<sup>(4, 7)</sup>.

B) Vías de entrada: Para que los ritmos circadianos se sincronicen con los periodos ambientales, el "reloj" debe ajustarse periódicamente a través de sincronizadores o *zeitgebers* (en alemán, "dador de tiempo") los cuales fluctúan de forma rítmica e integran conjuntamente estas vías<sup>(4)</sup>. Los cambios en la relación luz/oscuridad suponen la principal señal entrante al NSQ, pero existen otras informaciones producto de la interacción del ser vivo con el medio que le rodea, que en forma de señales propioceptivas, termoceptivas, acústicas, etc. alcanzan al NSQ o a sus conexiones con otras áreas cerebrales contribuyendo al ajuste de este reloj central<sup>(8)</sup>. Además, el horario de las comidas y el ejercicio parecen influir principalmente en la actividad de otros relojes situados en diversos órganos del cuerpo<sup>(2, 9)</sup>. A través de las vías de entrada se pone en marcha el incremento en la expresión génica de ciertas proteínas reguladoras. Estos aspectos han sido tratados en diferentes publicaciones, por lo que debido a la extensión y enfoque del presente trabajo no discutiremos con más detalle, pero instamos a su consulta<sup>(1, 2, 4)</sup>.

C) Vías de salida: Transmiten señales temporales al resto de los efectores muchos de ellos implicados en la regulación de la temperatura corporal, de modelos de conducta y de sueño-vigilia, a ejes neuroendocrinos y a órganos

periféricos. De todos los mediadores, el mejor diferenciado es la hormona melatonina, que participa en la regulación del sueño y en la ritmicidad circadiana, estando sus síntesis sujeta al NSQ y a la acción inhibitoria de la luz, detectándose niveles más bajos de ésta por el día y máximos por la noche <sup>(4)</sup>.

## Cronodisrupción

En la sociedad actual ciertas situaciones como trabajo por turnos de noche, *jet-lag*, contaminación nocturna lumínica, así como acciones lúdicas durante el periodo de menor luminosidad y por tanto normal de descanso y (“*jetlag social*”) provocan que los ritmos biológicos “normales” puedan verse afectados, aspecto que se conoce como *Cronodisrupción*, es decir, la perturbación del orden temporal interno de los ritmos desde el punto de vista bioquímico, fisiológico y del comportamiento <sup>(2)</sup>. No obstante, el propio término cronodisrupción ha sido utilizado de forma ambigua, no debiendo olvidarse que los cronodisruptores son exposiciones o efectores externos y internos, los cuales son activos cronológicamente y pueden alterar el orden temporal (organización, funciones fisiológicas y jerarquías), donde caben además agonismos, potenciaciones, antagonismos <sup>(10)</sup> entre los diferentes disruptores. Esta afectación provoca la desincronización entre los ritmos internos y los ciclos ambientales externos de 24 horas <sup>(2)</sup>. Entre las causas que pueden provocar cronodisrupción <sup>(2, 5, 7)</sup> se encuentran alteraciones en los diferentes sistemas de control integrantes, resumidos en la Figura 1, y que comentamos a continuación:

A) Alteraciones en las entradas: La insuficiencia de luz, intensidades de luz por debajo de niveles recomendables durante el día, el exceso de luz por la noche, así como variaciones en los horarios de las comidas pueden favorecer la aparición de expresiones patológicas <sup>(2)</sup>.

B) Modificaciones en el Oscilador central: Modificaciones en los genes “reloj” o la pérdida de sincronización de este marcapasos central con otros osciladores o marcapasos situados en órganos periféricos <sup>(2)</sup>.

C) Afectaciones en las salidas: Errores en la secreción de hormonas como melatonina la cual participa en la comunicación del reloj central con los periféricos <sup>(2)</sup>.

De hecho, se calcula que un 20% de los ciudadanos de las sociedades modernas pasan la mayor parte del día en ambientes muy cronodisruptivos circunscritos a espacios interiores cerrados, iluminados por luces indirectas normalmente suaves, a temperaturas templadas y uniformes. Además estos individuos tienen una baja actividad física, realizan frecuentes comidas y/o constantes picoteos y la calidad del sueño es deficiente con un número de horas dedicadas a esta actividad muy irregular. Todo ello contribuye a hacer prevalente la cronodisrupción, y que resultado de ello pueden originarse diversas patologías como afectaciones intestinales, síndrome metabólico, cáncer, enfermedades cardiovasculares, trastornos del estado anímico y deterioro cognitivo <sup>(11-19)</sup>.

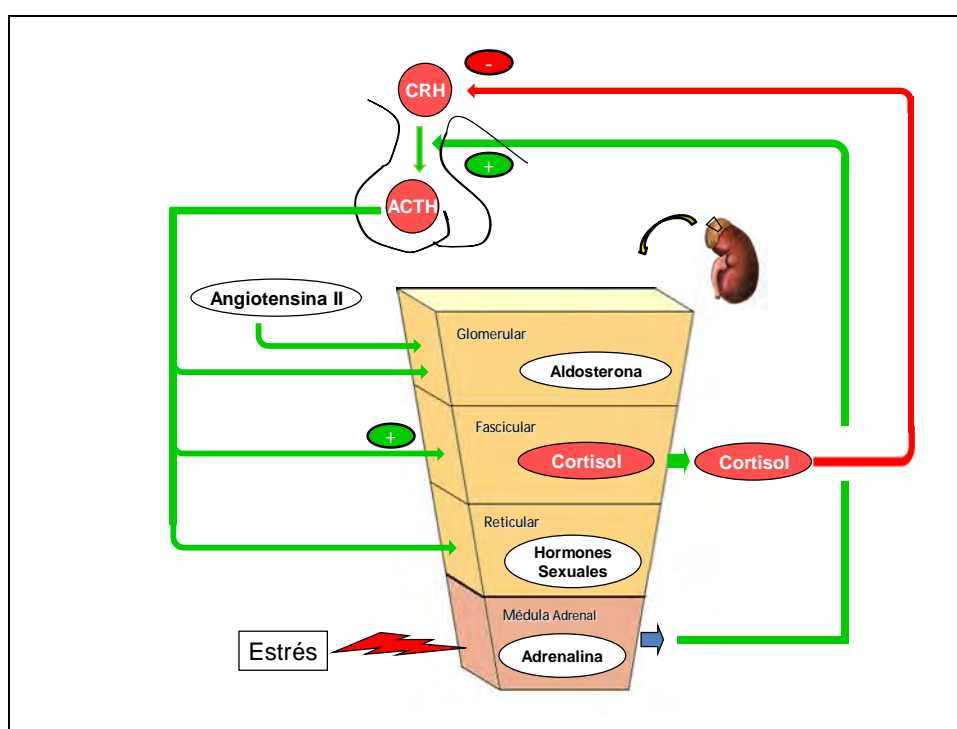
## Regulación de las concentraciones y variaciones circadianas de melatonina y cortisol

Aunque la cronodisrupción parece tener una base multifactorial <sup>(2)</sup>, algunas investigaciones sugieren que este proceso afecta negativamente a los niveles de melatonina y/o cortisol <sup>(8)</sup>, induciendo modificaciones, a su vez, en muchos sistemas de control (p.ej. niveles de insulina y glucosa) <sup>(13, 20)</sup> y afectando negativamente a nuestro fisiologismo <sup>(11-19)</sup>.

En la Figura 1 se observa que el NSQ conexas con la epífisis, órgano neuroendocrino que produce melatonina, una hormona que presenta múltiples propiedades (reguladora inductora del sueño, antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc.) <sup>(1, 8)</sup>. Dicha hormona actúa como un código químico durante la noche: cuanto mayor la duración de la noche mayor la secreción de dicha hormona <sup>(21)</sup>. La falta de luz reduciría las entradas al sistema induciendo una mayor

producción de melatonina, la cual a su vez es un inductor de sueño, a través de poner en marcha circuitos inhibidores modulados por genes *CLOCK*. Al contrario, la presencia de energía lumínica reduciría la producción de melatonina, lo cual retrasaría o inhibiría la inducción de mecanismos implicados en el inicio y mantenimiento del sueño <sup>(1, 4)</sup>, pero además reduciría la capacidad antiinflamatoria, antioxidante, anticancerígena, etc. <sup>(1, 8)</sup>

Aunque muchos factores participan o son regulados por el marcapasos central, las neuronas del NSQ controlan al eje hipotálamo-hipofisario que juega un papel central en la homeostasis. A este respecto las neuronas del núcleo arcuato o arqueado producen diferentes hormonas llamadas hormonas liberadoras entre las que destacaremos por el contenido de este trabajo a la hormona liberadora de la hormona adrenocorticotropa (CRH, de sus siglas del inglés corticotropin-releasing hormone). Esta hormona es responsable de la liberación de la hormona adrenocorticotropina (ACTH, de sus siglas en inglés adrenocorticotropic hormone) por la adenohipófisis, hormona que a su vez controla la producción y liberación de otra hormona central, el cortisol (Figura 3) <sup>(22)</sup>.

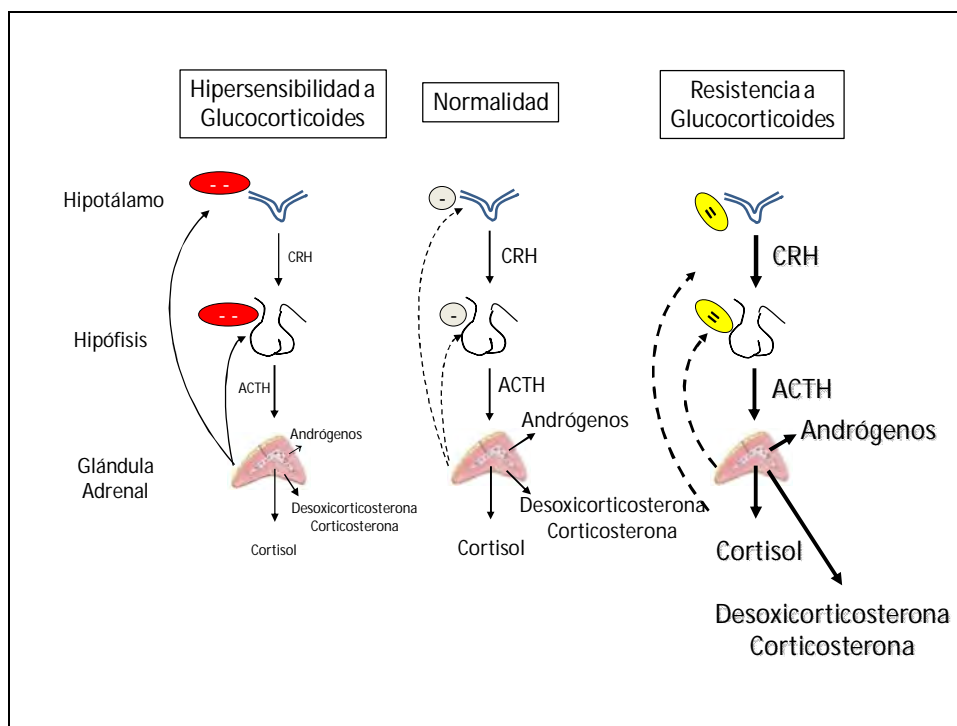


**Figura 3. Localización de las hormonas esteroideas y la adrenalina en la glándula suprarrenal.** Se muestran los mecanismos implícitos de activación y retroalimentación negativa. CRH, hormona liberadora de corticotropina, ACTH, hormona adrenocorticotrópica. Líneas rojas, inhibición; Líneas verdes, activación. Tomado de Gesteiro Alejos et al. <sup>(22)</sup>

El cortisol es una hormona que regula un amplio número de funciones en respuesta al estrés. Ante una situación de alerta, las catecolaminas estimulan al hipotálamo, liberando hormonas con el fin de garantizar niveles adecuados de glucosa en plasma. Los niveles de estas hormonas se vuelven máximos a las 4 horas después de dicha alerta <sup>(22, 24)</sup>. Por lo tanto, los glucocorticoides juegan un papel clave, junto con el sistema nervioso en la reacción de alarma. Hoy en día, se acepta que la respuesta al estrés se encuentra estrechamente asociada con la *alostasis*, un término creado por Sterling y Eyer <sup>(24)</sup> que significa textualmente “mantener la estabilidad a través del cambio”, en la idea de que la situación de estrés se trata de una adaptación corporal a una situación desconocida que debe ser transitoria y por tanto bloqueada o detenida.

No obstante, cuando la situación de estrés se hace permanente, los niveles de glucocorticoides se elevan de forma importante durante largos periodos de tiempo, ya que el sistema de control cortisol-ACTH-CRH se hace ineficaz, y

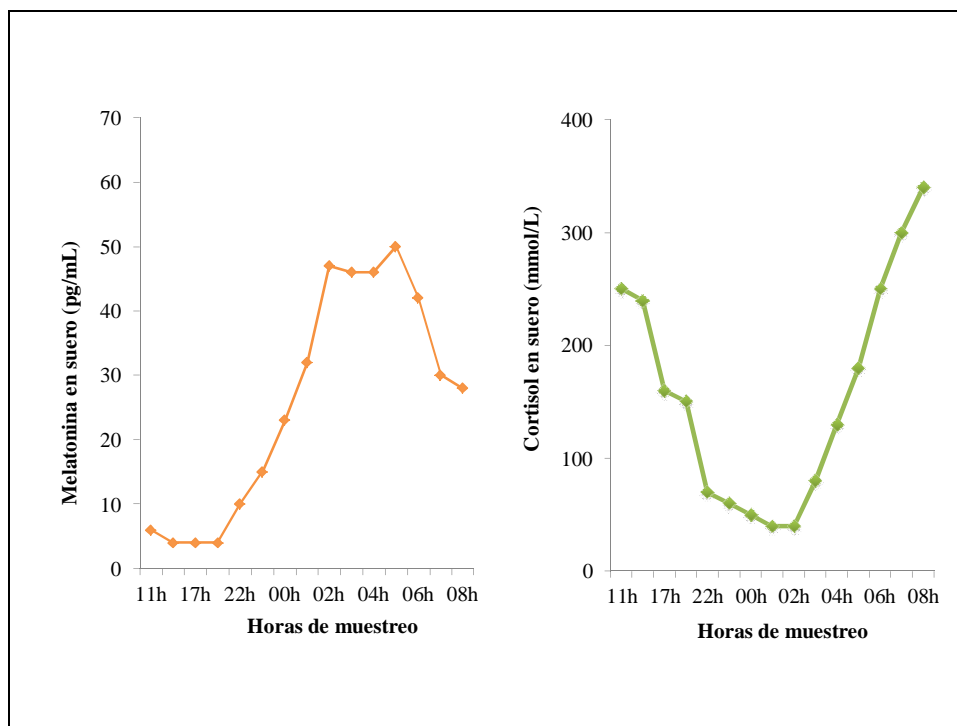
en algunos casos aparece resistencia a los glucocorticoides produciendo elevación de los niveles de CRH, ACTH, cortisol y de otras hormonas relacionadas (Figura 4) <sup>(22)</sup>.



**Figura 4. Mecanismos potenciales implicados en la regulación de los glucocorticoides.** Se sugieren tres posibilidades. Obsérvese que la sensibilidad a los glucocorticoides en el eje hipotálamo-hipófisis-glándula adrenal y los tejidos pueden estar regulada independientemente determinando los niveles de cortisol libre en suero. La combinación de sus direcciones influye en la acción periférica neta de esta hormona. La resistencia a los glucocorticoides sería una consecuencia de la saturación de los receptores para glucocorticoides. Modificado de Gesteiro Alejos et al. <sup>(22)</sup>.

Cambios en el ambiente de forma permanente, llevan a disrupciones importantes en los cronorritmos, aconteciendo alarma prolongada con inducción de cambios deletéreos en el organismo. Así, la elevación de los niveles de cortisol de forma permanente o casi permanente se ha asociado con incrementos en la prevalencia de enfermedades degenerativas <sup>(25, 26)</sup>.

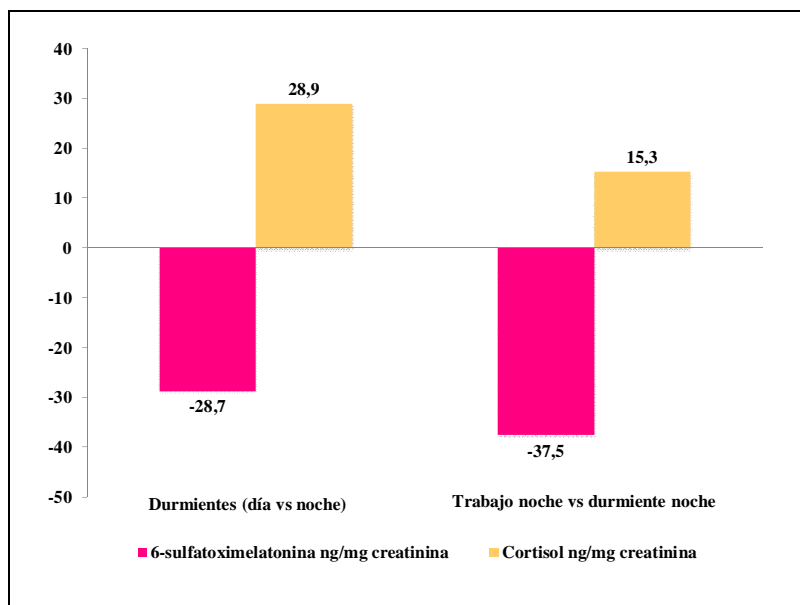
La Figura 5 muestra la relación inversa entre los cronorritmos de las hormonas melatonina y cortisol. De hecho, mientras que la concentración en plasma de la primera se incrementa de forma marcada durante las horas de la tarde y principio de la noche, el cortisol muestra sus concentraciones más bajas en dichas horas. Por el contrario, los niveles de melatonina son bajos al amanecer o durante las primeras horas de la mañana (p.ej. a las 8.00 horas), mientras que los de cortisol son los más elevados; a la inversa sobre las 2:00 horas de la madrugada, los niveles de melatonina son muy elevados y los de cortisol muy reducidos <sup>(8, 26)</sup>. Es por tanto, relativamente fácil entender o prever, que un desplazamiento de la franja horaria realizado de forma muy rápida (p.ej. viaje por avión), implicaría que los niveles de melatonina y de cortisol circulantes no se correspondan a lo que debía esperarse por las horas de luz/oscuridad. Así, la luz y su antítesis melatonina, cuando se aplican en momentos inusuales pueden alterar la ritmicidad circadiana (y también la estacional) de nuestra biología produciendo cronodisrupción <sup>(10)</sup>. Netamente, la interacción entre luz y melatonina puede contribuir a la cronodisrupción mediante dos fenómenos: por un lado originado un cambio de fase (luz/oscuridad) en el ritmo de melatonina, y por otra suprimiendo de forma aguda la producción y liberación de melatonina por la luz con intensidad suficiente <sup>(10)</sup>.



**Figura 5. Reproducibilidad del patrón circadiano de la melatonina y del cortisol en plasma.** Modificado de Touitou y Selmaoui <sup>(27)</sup>.

Se sabe con certeza que los trabajadores con turno de noche presentan un alto riesgo de interrupción circadiana y los efectos resultantes actúan sobre la regulación hormonal. Por su parte, la melatonina actúa a modo de señal de salida del NSQ sincronizando el entorno hormonal interno con el ciclo luz-oscuridad del entorno externo. Se produce y se segrega principalmente por la glándula pineal o epífisis que es estimulada por la oscuridad e inhibida por la luz <sup>(28)</sup>. Por lo tanto durante el período de vigilia-sueño típico del trabajador diurno, las concentraciones de melatonina en circulación son bajas durante el día y más altas durante la noche <sup>(28)</sup>.

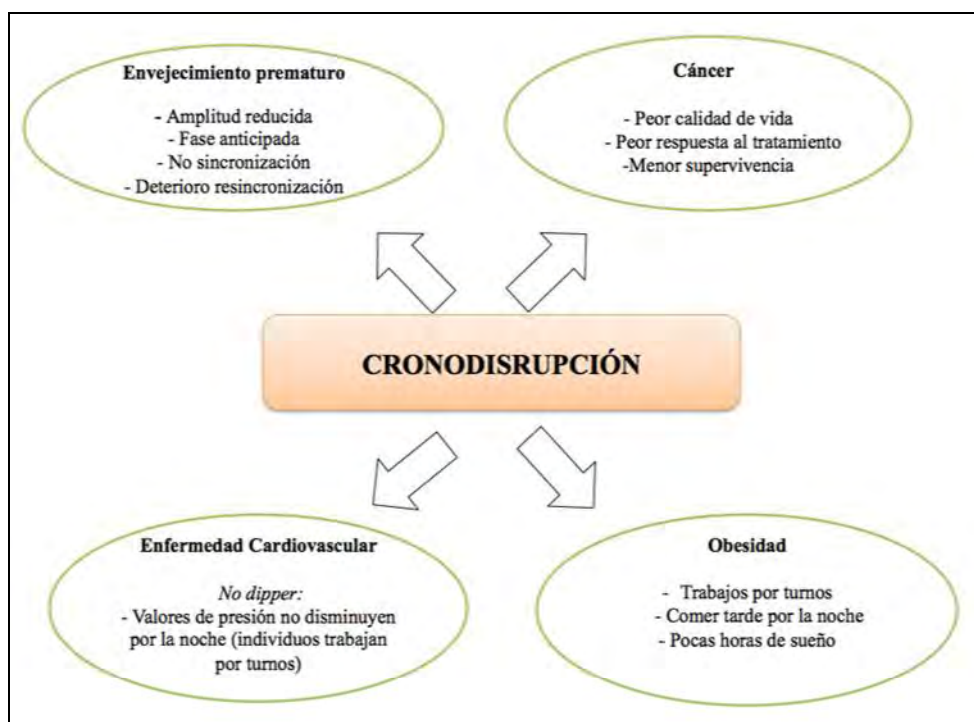
El estudio de Mirick *et al.* <sup>(8)</sup> (Figura 6) muestra que trabajar en turno de noche se asocia con bajos niveles de 6-sulfatoximelatonina urinaria además de con un patrón de secreción de cortisol alterado mostrándose en trabajadores nocturnos niveles más altos de esta hormona. Todo ello sugiere claramente la existencia de un cierto antagonismo entre ambas hormonas y que alteraciones en sus concentraciones, así como en la sensibilidad de los tejidos y órganos diana y de los sistemas de control deben tener una gran importancia en la salud.



**Figura 6. Resultados de análisis de regresión de niveles de melatonina y cortisol en individuos que pasan a trabajar en turnos de noche.** Se valora en 185 individuos los valores de dormir durante el día vs a dormir por la noche o trabajar por la noche vs dormir por la noche. Modificado de Mirick *et al*<sup>(8)</sup>.

## Relación entre Cronodisrupción y Enfermedades crónicas

En la Figura 7 se presenta un esquema en el que se sugiere que el agravamiento de enfermedades ya presentes en el individuo y el aumento del riesgo de padecerlas estaría íntimamente relacionado con la cronodisrupción. Según Garaulet<sup>(2, 26)</sup>, entre estas patologías podemos encontrarnos con:



**Figura 7. Mecanismos que relacionan la cronodisrupción con el envejecimiento y las patologías más prevalentes.** El mecanismo inductor puede estar relacionado con las afectaciones de la duración y calidad del sueño, así como con la producción de melatonina y de otras hormonas (insulina, cortisol, etc.) que actúan modificando la expresión génica y actividad de otros relojes que intervienen en estos procesos.



- Envejecimiento prematuro. La edad afecta a la actividad del sistema circadiano pues en edades avanzadas estos ritmos se definen por presentar amplitud reducida, fase anticipada, falta de sincronización entre los ritmos y un deterioro de la habilidad para la resincronización tras un cambio de hora <sup>(7)</sup>. En el adulto, se ha observado que en ciertas zonas del cerebro (p. ej. hipocampo) tiene lugar la formación de nuevas neuronas, la cual puede ser regulada por múltiples mecanismos, factores moleculares y señales, incluyendo, entre otros, factores de transcripción y regulación epigenética <sup>(29-32)</sup>.

Durante la neurogénesis del adulto, neuronas quiescentes del hipocampo pueden abandonar la fase G<sub>0</sub> y re-entrar en el ciclo celular con el fin de producir nuevas neuronas, expresar componentes moleculares CLOCK (como PER2 y BMAL1) y mostrar un comportamiento proliferativo rítmico durante periodos de oscuridad <sup>(33)</sup>.

El número de células dividiéndose en el hipocampo decrece exponencialmente en la vida postnatal <sup>(33-36)</sup>; no obstante, aunque el balance puede ser netamente negativo entre desaparición y neoformación de neuronas, este balance puede mejorarse netamente en la tercera edad por estimulación sensorial, ejercicio físico y aprendizaje <sup>(38)</sup>. La evidencia existente del papel del control circadiano sobre la actividad mitótica de los precursores neuronales, sostiene que sea muy probable que si se produce cronodisrupción la neurogénesis se vea afectada; siendo posible que el envejecimiento *per sé* sea un tipo de cronodisrupción. De hecho, entre otros efectos, existe evidencia de una reducción de la entrada de luz, recepción y transmisión de la luz azul <sup>(39)</sup> y también reducción por degeneración del número y funcionalidad de las neuronas y de sus sinapsis <sup>(40-45)</sup>.

- Cáncer. Tanto el inicio como el desarrollo de esta enfermedad son el resultado, al menos parcialmente, de la cronodisrupción. A su vez se ha observado en pacientes con cáncer colorrectal asociación entre la existencia de ritmos bien reglados y mejor calidad de vida y respuesta a la terapia, así como una mayor supervivencia <sup>(7)</sup>. Recientemente surge una gran preocupación dada la evidencia que existe acerca de la relación que hay entre trabajo nocturno y riesgo de cáncer de colon, de pulmón, de páncreas <sup>(19, 46)</sup> y de endometrio <sup>(47)</sup>, entre otros. En relación con lo comentado previamente, los trabajadores que pasan al turno de noche podrían incrementar el riesgo de cáncer al perderse las propiedades bien definidas inhibitorias del crecimiento y oncostáticas de la melatonina, ya que esta hormona protege a las células contra daño al DNA y promueve reparación del DNA dañado <sup>(48)</sup>. Por su parte, el cortisol ejerce un efecto regulador relacionado con la inmunidad y la inflamación, y la deficiencia de cortisol puede resultar en un sistema inmunológico que no responde, mientras que un exceso del mismo suprime las respuestas inmunes <sup>(49)</sup>. Además los ritmos atípicos del cortisol, como los bajos niveles matinales propios de trabajadores nocturnos, se han asociado con una función metabólica deletérea <sup>(50)</sup>. Además, como se ha señalado anteriormente, aquellos sujetos que trabajan de noche presentan mayores niveles de cortisol, y una desregulación crónica en el ritmo circadiano, se correlaciona con niveles más altos de inflamación, la cual presenta un papel crítico en la carcinogénesis <sup>(51, 52)</sup>.

- Enfermedad cardiovascular. El patrón circadiano normal de presión sanguínea se caracteriza por presentar valores más bajos de presión arterial por la noche, y valores máximo por la mañana, a la hora del despertar; pero hay casos en los que estos valores por la noche no disminuyen todo lo que debieran y se parecen a los valores de por la mañana y esto se ha observado por ejemplo en individuos que trabajan por turnos <sup>(7)</sup>. Este patrón diferencial de individuos que reducen sus niveles por la mañana o no lo reducen ha dado lugar a la clasificación de individuos en *dipper* and *no-dipper*, siendo por tanto el riesgo de lesión vascular mucho mayor en aquellos *no-dippers*. Igualmente, puede especularse que los niveles modificados de ciertas hormonas como el cortisol afectan a los niveles de lipoproteínas aterogénicas induciendo negativamente en el perfil lipoproteico y la salud cardiovascular, ya desde etapas muy tempranas de la vida. El estrés es uno de los factores de riesgo cardiovascular más importantes. Así, es conocido que los glucocorticoides afectan de forma determinante no solo a la presión arterial sino a los niveles circulantes de lípidos (colesterol y triglicéridos) y a las lipoproteínas (de baja densidad o LDL y de alta densidad o HDL), conduciendo a un perfil lipídico y lipoproteico más aterogénico <sup>(53)</sup>. Además tienen la capacidad de disminuir la concentración de los

receptores para LDL en células hepáticas lo que conlleva un incremento de los niveles de colesterol LDL <sup>(54)</sup>. Por otra parte, se ha visto que al administrar glucocorticoides también se ven afectadas las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) en cuanto a su producción y secreción por el hígado, viéndose ambas incrementadas lo que deriva a una situación de hipertrigliceridemia <sup>(55)</sup>.

- **Obesidad.** Diversos estudios de carácter epidemiológico plantean que trabajos por turnos, comer tarde por la noche, así como horas insuficientes de sueño se relacionan con un aumento del riesgo de padecer obesidad. Ciertos mecanismos metabólicos (regulación lipídica y de glucosa, y de la respuesta insulínica) se asocian con funciones circadianas pudiendo ser afectadas por la cronodisrupción y por tanto participar en el desarrollo de esta enfermedad crónica <sup>(7)</sup>.

No obstante, debe recordarse que el término cronodisrupción no es todo lo concreto y específico que sería deseable <sup>(10)</sup>; que muchos resultados publicados en este campo son en cierto modo preliminares, basados en estudios epidemiológicos, donde las conclusiones se fundamentan en asociaciones “crudas” causa-efecto y en los que no se han tenido en cuenta otros componentes que también pueden influir y que deben tratarse como covariables del proceso. Otras veces la información es limitada e indirecta, o procede de estudios realizados en grupos poblacionales relativamente pequeños y analizando aspectos muy concretos del fisiologismo, con lo que en cierto modo se pierde la idea global homeostática <sup>(56)</sup>. No cabe duda que las ómicas, en su más amplio espectro de aplicación y conocimiento <sup>(55)</sup>, constituirán una herramienta tremendamente útil para comprender la relación que nos atañe en esta mini-revisión.

## Conclusiones y estudios futuros

La evidencia científica que relaciona cronodisrupción con enfermedades degenerativas probablemente (añadiendo énfasis) se base en un desbalance en la producción y concentración de los niveles de cortisol y melatonina en sangre. Teniendo en cuenta que aproximadamente el 20% de la población mundial está implicado en algún tipo de trabajo a horas inusuales, incluyendo las noches, urge investigar y establecer lo antes posible, las relaciones más firmes de la cronodisrupción con la epidemia creciente de enfermedades degenerativas. No obstante, queremos recalcar que ya hace años un comité definió como probable (subrayando la palabra probable) la relación de cronodisrupción con cáncer <sup>(57)</sup>, en la idea de que dicha relación podría ayudar a explicar enfermedades, donde la causa se desconoce.

En la actualidad un gran porcentaje de personas toman melatonina como inductor de sueño, pero no existe un criterio educacional preciso que aconseje a estos individuos reducir aquellos factores que hacen proclive la cronodisrupción y por tanto que posibilite, en cierto modo, reducir la administración exógena de melatonina. La existencia de ciertos “horarios” que afectan en mayor cuantía la expresión génica que controla la producción de hormonas y de receptores de hormonas (p.e. insulina, cortisol) <sup>(58)</sup>, parece un aspecto clave a la hora de definir la cronodisrupción y poner en marcha las medidas correctoras más apropiadas para evitarla o reducirla. Aunque en términos didácticos podría aceptarse que ocurre una respuesta similar a un cambio determinado en el ambiente en la mayoría de los individuos, la respuesta individual puede ser muy diferente, existiendo sujetos muy sensibles mientras que otros son hiporrespondedores <sup>(5, 22)</sup>. Por ello, la sensibilidad o la resistencia a los niveles de melatonina y/o cortisol, midiendo los niveles de estas dos hormonas y los de otras hormonas relacionadas o precursoras (p.ej. CRH, ACTH en el caso del cortisol) debe ser otro objetivo prioritario en el estudio de la cronodisrupción.

No debe olvidarse el origen multifactorial de las enfermedades degenerativas que posibilita hablar por ejemplo de tipos de obesidades (“metabólicamente sanas”, “metabólicamente no sanas”, “inflamatorias”, “no inflamatorias”) <sup>(59, 60)</sup> y que el riesgo cardiometabólico asociado a las diferentes localizaciones del exceso de tejido adiposo sea muy diferente (p.ej. obesidad de tipo ginoide vs. de tipo androide o central) <sup>(61)</sup>. A este respecto la nutrición y muchos de sus aspectos relacionados con el acto de comer (hora, volumen, frecuencia, lugar donde se desarrollan) y sus resultantes

fisiometabólicas (p.ej. concentración de sustratos) pueden considerarse un arma de doble filo, ya que tanto contribuyen a paliar muchos aspectos negativos relacionados con la cronodisrupción como a agravarlos. Urge por tanto investigar qué “biomarcadores” (p.ej. polimorfismos genéticos) explican con mayor potencia estadística que algunos individuos sean más sensibles que otros a la cronodisrupción<sup>(5, 26, 58)</sup>. Particularmente creemos que el estudio detallado del papel de la nutrición sobre los genes *CLOCK* y su papel mediador de algunos biomarcadores de obesidad y de otras enfermedades degenerativas será cuerpo de doctrina en la planificación futura de dietas terapéuticas de precisión<sup>(62)</sup>. Sin duda este aspecto requiere de muchos más estudios y revisiones, debiendo analizarse las posibles interacciones de la dieta y sus componentes con polimorfismos de genes asociados con el sistema circadiano y con otros de reconocido papel en la obesidad y otras enfermedades degenerativas<sup>(58, 63-65)</sup>.

No cabe duda que el Premio Nobel de 2017 en Medicina<sup>(3)</sup> no ha hecho nada más que reconocer la importancia de la existencia de los ritmos circadianos y su relación con un sistema de genes *CLOCK* y que muchos estudios futuros serán necesarios para avalar la relevancia de estos sistemas de control en la salud. No obstante, creemos que otros sistemas de control, también sujetos a ritmos potencialmente menos potentes (ciclos estacionales, circalunares)<sup>(66, 67)</sup>, también deberán ser objeto de estudio en un futuro muy próximo con la finalidad de acuñar marcadores multidiana precisos, manejables y asequibles en el tratamiento de las patologías más prevalentes.

## Agradecimientos

Este estudio ha sido parcialmente subvencionado por el proyecto AGL2014-53207-C2-2-R

## Conflictos de interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

## Referencias

1. Terzibasi-Tozzini E, Martínez-Nicolas A, Lucas-Sánchez A. The clock is ticking. Ageing of the circadian system: From physiology to cell cycle. *Semin Cell Dev Biol* 2017; 70: 164-176.
2. Garaulet Aza M. La cronobiología, la alimentación y la salud. *Nutrición y Salud*. 2015; 27(8): 101-121.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vacas LV. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Medicine [En el mes de la concesión de los Premios Nobel, rendimos homenaje a Alfred Nobel y a los galardonados con el Premio de Medicina de 2017]. *JONNPR* 2017; 2(11):577-580. DOI: 10.19230/jonnpr.1891.
4. Madrid JA, Rol MA. Ritmos, relojes y relojeros. Una introducción a la cronobiología. *Rev Eubact* 2015; 33: 1-7.
5. Sánchez Muniz FJ, Simón Martín C. Clock Genes, chronodisruption, nutrition and obesity. *Curr Res Diabetes Obes J* 2017; 3(2): CRDOJ.MS.ID.555607.
6. Aguilar-Roblero R, Guadarrama P, Mercado C, Chávez JL. El núcleo supraquiasmático y la glándula pineal en la regulación de los ritmos circadianos en roedores. Departamento de Neurociencias, Instituto de Fisiología Celular. Universidad Nacional Autónoma de México, 2004.
7. Gómez-Abellán P, Madrid JA, Ordovás JM, Garaulet M. Aspectos cronobiológicos de la obesidad y el síndrome metabólico. *Endocrinol Nutr*. 2012; 59(1): 50-61.
8. Mirick DK, Bhatti P, Chen C, Nordt F, Stanczyk FZ, Davis S. Night shift work and levels of 6-sulfatoxymelatonin and cortisol in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013; 22(6): 1079-1087.
9. Golombek DA. El ciclo sueño-vigilia. *Cronobiología humana*. Buenos Aires: Editorial Universidad de Quilmes, 2002.

10. Erren TC, Reiter RJ. Defining chronodisruption. *J Pineal Res* 2009; 46: 245-247.
11. Rosmond R, Dallman MF, Björntorp P. Stress-related cortisol secretion in men: Relationships with abdominal obesity and endocrine, metabolic and hemodynamic abnormalities. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83: 1853–1859.
12. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 539-545.
13. Garaulet M, Madrid JA. Chronobiology: influences on metabolic syndrome and cardiovascular risk. *Curr Cardiovasc Risk Rep* 2010; 4(1): 15-23.
14. Gronfier C, Wright KP, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human Circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 2007; 104(21): 9081-9086.
15. Karlsson B, Knutsson A, Lindahl B. Is there an association between shift work and having a metabolic syndrome? Results from a population based study of 27.485 people. *Occup Environ Med* 2001; 58(11): 747–752.
16. Middleton B, Stone BM, Arendt J. Human circadian phase in 12:12 h, 200: <8 lux and 1000: <8 lux light dark cycles, without scheduled sleep or activity. *Neurosci Lett* 2002; 329(1): 41–44.
17. Pauley SM. Lighting for the human circadian clock: recent research indicates that lighting has become a public health issue. *Med Hypotheses* 2004; 63(4): 588–596.
18. Rodrigues Menezes MC, Nogueira Pires ML, Benedito-Silva AA, Tufik S. Sleep parameters among offshore workers: an initial assessment in the Campos Basin Rio de Janeiro, Brazil. *Chronobiol Int* 2004; 21(6): 889–897.
19. Schernhammer ES, Laden F, Speizer FE, Willet WC, Hunter DJ, Kawachi I, et al. Night-shift work and risk of colorectal cancer in the nurses' health studies. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(11): 825–828.
20. Pascual-Leone Pascual AM, Goya Suárez L. Metabolic syndrome and perinatal development: corticoadrenal alterations. En: *Perinatal development: origin of adult pathologies*. Pascual-Leone AM, Medina JM (eds.) Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia, 2008; pp. 27–76.
21. Czeisler CA, Duffy JF, Shanahan TL, Brown EN, Mitchell JF, Rimmer W, et al. Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science* 1999; 284 (5423): 2177-2181.
22. Gesteiro Alejos E, Sánchez-Muniz FJ, Bastida S. Hypercortisolaemia and hyperinsulinaemia interaction and their impact upon insulin resistance/sensitivity markers at birth. En: *Umbilical cord blood banking for clinical application and regenerative medicine*. Mauricio AM (ed.) InTech. Rijeka, Croatia 2017; pp. 70-98. <http://dx.doi.org/10.57782/64946>.
23. Pascual-Leone Pascual AM. Brain effects of steroids: present knowledge of the stress response and its implication in behaviour. In: Pascual-Leone AM, Medina JM, eds. *Brain effects of hormones*. Madrid: Fundación Ramón Areces, Instituto de España, Real Academia Nacional de Farmacia. 2010; pp. 33-85.
24. Sterling P, Eyer J. Allostasis: a new paradigm to explain arousal pathology. En: *Handbook of life stress, cognition and health*. Fisher S, Reason J (eds.) Wiley. New York. 1998, pp. 629-649.
25. Van de Werken M, Booji SH, Van der Zwan E, Simons MJP, Gordijn MCM, Beersma GM. The biological clock modulates the human cortisol response in a multiplicative fashion. *Chronobiol Int* 2014; 31(4): 572-580.
26. Garaulet M, Ordovás JM, Madrid JA. The chronobiology, etiology and pathophysiology of obesity. *Int J Obes (Lond)* 2010; 34(12): 1667-1683.
27. Touitou Y, Selmaoui B. The effects of extremely low-frequency magnetic fields on melatonin and cortisol, two marker rhythms of the circadian system. *Dialogues Clin Neurosci* 2012; 14(4): 381-399.
28. Wurtman RJ, Axelrod J. The pineal gland. *Sci Am* 1965; 213: 50-60.
29. Ma DK, Marchetto MC, Guo JU, Ming GL, Gage FH, Song H. Epigenetic choreographers of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Nat Neurosci* 2010; 13: 1338–1344.

30. Mu Y, Lee SW, Gage FH. Signaling in adult neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2010; 20(4): 416–423.
31. Ninkovic J, Götz M. Signaling in adult neurogenesis: from stem cell niche to neuronal networks. *Curr Opin Neurobiol* 2007; 17(3): 338–344.
32. Sun J, Sun J, Ming GL, Song H. Epigenetic regulation of neurogenesis in the adult mammalian brain. *Eur J Neurosci* 2011; 33(6): 1087–1093.
33. Bouchard-Cannon P, Mendoza-Viveros L, Yuen A, Kærn M, Cheng HY. The circadian molecular clock regulates adult hippocampal neurogenesis by controlling the timing of cell-cycle entry and exit. *Cell Rep* 2013; 5(4): 961–973.
34. Spalding KL, Bergmann O, Alkass K, Bernard S, Salehpour M, Huttner HB, et al. Dynamics of hippocampal neurogenesis in adult humans. *Cell* 2013; 153(6): 1219–1227.
35. Pekcec A, Baumgärtner W, Bankstahl JP, Stein VM, Potschka H. Effect of aging on neurogenesis in the canine brain. *Aging Cell* 2008; 7(3): 368–374.
36. Ben Abdallah NM, Slomianka L, Vyssotski AL, Lipp HP. Early age-related changes in adult hippocampal neurogenesis in C57 mice. *Neurobiol Aging* 2010; 31(1): 151–161.
37. Ziebell F, Martin-Villalba A, Marciniak-Czochra A. Mathematical modelling of adult hippocampal neurogenesis: effects of altered stem cell dynamics on cell counts and bromodeoxyuridine-labelled cells. *J R Soc Interface* 2014; 11(94): 20140144.
38. Kempermann G. *Adult neurogenesis 2*. Oxford University press. 2011.
39. Turner PL, Mainster MA. Circadian photoreception: ageing and the eye's important role in systemic health. *Br J Ophthalmol* 2008; 92(11): 1439–1444.
40. Tsukahara S, Tanaka S, Ishida K, Hoshi N, Kitagawa H. Age-related change and its sex differences in histoarchitecture of the hypothalamic suprachiasmatic nucleus of F344/N rats. *Exp Gerontol* 2005; 40(3): 147–155.
41. Bertini G, Colavito V, Tognoli C, Seke Etet PF, Bentivoglio M. The aging brain: neuroinflammatory signaling and sleep-wake regulation. *Ital J Anal. Embryol* 2010; 115(1-2): 31–38.
42. Nygard M, Hill RH, Wikstrom MA, Kristensson K. Age-related changes in electrophysiological properties of the mouse suprachiasmatic nucleus in vitro. *Brain Res Bull* 2005; 65(2): 149–154.
43. Nakamura TJ, Nakamura W, Yamazaki S, Kudo T, Cutler T, Colwell CS, et al. Age-related decline in circadian output. *J Neurosci* 2011; 31(28): 10201–10205.
44. Wu YH, Swaab DF. Disturbance and strategies for reactivation of the circadian system in aging and Alzheimer's disease. *Sleep Med* 2007; 8(6): 623–636.
45. Nakamura TJ, Nakamura W, Tokuda IT, Ishikawa T, Kudo T, Colwell CS, et al. Age-related changes in the circadian system unmasked by constant conditions. *eNeuro* 2015; 2(4): e0064-15.2015 1-10.
46. Parent M, El-Zein M. Night work and the risk of cancer among men. *Am J Epidemiol* 2012; 176(9): 751-759.
47. Viswanathan AN, Hankinson SE, Schernhammer ES. Night shift work and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 2007; 67(21): 10618–10622.
48. Blask DE, Sauder LA, Dauchy RT. Melatonin as a chronobiotic/anticancer agent: cellular, biochemical, and molecular mechanisms of action and their implications for circadian-based cancer therapy. *Curr Top Med Chem* 2002; 2(2) 113-132.
49. Munck A, Naray-Fejes-Toth A. Glucocorticoid action. en: DeGroot L. (ed.). *Endocrinology*. 3rd. DeGroot L. (ed.). Philadelphia: W.B. Saunders Co. 1995; pp. 1642-1654.
50. Rosmond R, Bjorntorp P. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis activity as a predictor of cardiovascular

- disease, type 2 diabetes and stroke. *J Intern Med* 2000; 247(2): 188–197.
51. DeSantis AS, DiezRoux AV, Hajat A, Aiello AE, Golden SH, Jenny NS, et al. Associations of salivary cortisol levels with inflammatory markers: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Psychoneuroendocrinology* 2012; 37(7): 1009–1018.
  52. Coussens LM, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002; 420(6917): 860–867.
  53. Girod JP, Brotman DJ. Does altered glucocorticoid homeostasis increase cardiovascular risk? *Cardiovasc Res.* 2004; 64(2): 217-226.
  54. Rainey WE, Rodgers RJ, Mason JI. The role of bovine lipoproteins in the regulation of steroidogenesis and HMG-CoA reductase in bovine adrenocortical cells. *Steroids* 1992; 57(4): 167-173.
  55. Brindley DN. Role of glucocorticoids and fatty acids in the impairment of lipid metabolism observed in the metabolic syndrome. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19(Suppl. 1): S69-75.
  56. Sánchez-Muniz FJ. Theory, evidence, fraud and scientific rigor. A brief reflection [Teorías, evidencias, fraude y rigor científico. Una breve reflexión]. *JONNPR* 2017; 2(10): 431-434.
  57. Strait K, Baan R, Grose Y et al. On behalf of the WHO International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of shift-work, painting, and fire-fighting. *Lancet Oncol* 2007; 8: 1065-1067.
  58. Valenzuela FJ, Vera J, Venegas C, Muñoz S, Oyarce S, Muñoz K, et al. Evidences of polymorphism associated with circadian system and risk of pathologies: a review of the literature. *Int J Endocrinol* 2016; 2016:2746909. doi: 10.1155/2016/2746909.
  59. García-Quismondo A. Obesos “metabólicamente sanos” vs. obesos “metabólicamente enfermos”. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.
  60. Serranos-Ríos M, Cascales Angosto M, Martínez Larrad MT. La epidemia de obesidad. The obesity pandemic. The pathophysiological links: endocrine adipose cell dysfunction, inflammation and insulin resistance [El vínculo fisiopatológico: disfunción endocrina en el adipocito, inflamación y resistencia a la insulina]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 182-194.
  61. Sánchez-Muniz FJ. Obesity: a serious public health problem [La obesidad un grave problema de Salud Pública]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 6-26.
  62. Cuervo M, Goñi L, Martínez JA. Nutrición de precisión en el tratamiento de la obesidad y el síndrome metabólico. En: IV Curso avanzado sobre obesidad y síndrome metabólico. Sánchez-Muniz FJ. (Coordinador). Monografía Real Academia Nacional de Farmacia. Instituto de España. En prensa.
  63. Corella D, Coltell O, Ordovás JM. Genetics and epigenetics of obesity [Genética y epigenética de la obesidad]. *An Real Acad Farm* 2016; 82 (Special Issue): 129-136.
  64. Corella D, Asensio EM, Coltell O, Sorlí JV, Estruch R, Martínez-González MÁ, Salas-Salvadó J, Castañer O, Arós F, Lapetra J, et al. CLOCK gene variation is associated with incidence of type-2 diabetes and cardiovascular diseases in type-2 diabetic subjects: dietary modulation in the PREDIMED randomized trial. *Cardiovasc Diabetol.* 2016; 15:4. doi: 10.1186/s12933-015-0327-8.
  65. González-Muniesa P, Martínez-González MA, Hu FB, Després JP, Matsuzawa Y, et al. Obesity. *Nat Rev Dis Primers.* 2017; 3:17034. doi: 10.1038/nrdp.2017.34.
  66. Pierre K, Schlesinger N, Androulakis IP. The hepato-hypothalamic-pituitary-adrenal-renal axis: Mathematical modeling of cortisol's production, metabolism, and seasonal variation. *J Biol Rhythms* 2017; 748730417729929. doi: 10.1177/0748730417729929.
  67. Raible F, Takekata H, Tessmar-Raible K. An overview of monthly rhythms and clocks. *Front Neurol* 2017; 8:189. doi: 10.3389/fneur.2017.00189. eCollection 2017.



Rincón de la Historia  
Artículo español

## ¿Cómo harías las búsquedas bibliográficas si no existiera Internet? De cómo trabajábamos hace treinta años

### How would you make bibliographic searches without the Internet? The way we worked thirty years ago

Ángeles Franco-López<sup>1</sup>, Javier Sanz-Valero<sup>2</sup>, Carmina Wanden-Berghe<sup>3</sup>, Jesús M Culebras<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Servicio de Radiología, Hospital Universitario del Vinalopó, Elche, Alicante. España

<sup>2</sup>Universidad Miguel Hernández, España

<sup>3</sup>Servicio de Hospitalización a Domicilio, Hospital General Universitario de Alicante, España

<sup>4</sup>De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León. Director de Journal of Negative & No Positive Results. España

#### Resumen

En la época anterior a internet las búsquedas bibliográficas tenían que hacerse accediendo físicamente a las revistas y a las separatas. Para localizar separatas que no estuvieran en nuestra biblioteca había que solicitarlas en otras bibliotecas o intentar conseguir las directamente de los autores. El correo postal para todas las relaciones era la única alternativa.

#### Palabras clave

Búsquedas bibliográficas; Internet

#### Abstract

Prior to the Internet era bibliographical searches had to be made to gain physical access to journals and reprints. Reprints of journals not present in our libraries had to be claimed from other libraries or directly from the author. Regular mail was the unique alternative for all the process.

#### Keywords

Bibliographic searches; Internet

## Definición de Internet

El internet (o, también, la internet) es un conjunto descentralizado de redes de comunicación interconectadas que utilizan la familia de protocolos TCP/IP (*Transmission Control Protocol/Internet Protocol*), lo cual garantiza que las redes físicas heterogéneas que la componen formen una red lógica única de alcance mundial. El verdadero origen de Internet nace con ARPAnet (*Advanced Research Projects Agency Network* o Red E de la Agencia para los Proyectos de Investigación Avanzada de los Estados Unidos), que nos legó el trazado de una red inicial de comunicaciones de alta

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [culebras@jonnpr.com](mailto:culebras@jonnpr.com) (Jesus M. Culebras).

Recibido el 17 de junio de 2017; aceptado el 24 de junio de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

velocidad a la cual fueron integrándose otras instituciones gubernamentales y redes académicas durante los años 70. ARPAnet (*Advanced Research Projects Agency Network* o Red de la Agencia para los Proyectos de Investigación Avanzada de los Estados Unidos ), en 1969 estableció la primera conexión de computadoras entre las universidades UCLA y Stanford de California (Estados Unidos).

Uno de los servicios que más éxito ha tenido en internet ha sido la *World Wide Web* (WWW), hasta tal punto que es habitual la confusión entre ambos términos. La WWW es un conjunto de protocolos que permite, de forma sencilla, la consulta remota de archivos de hipertexto. Esta fue un desarrollo posterior (1990) y utiliza internet como medio de transmission<sup>(1)</sup>.

## De cómo se hacían las búsquedas bibliográficas antes de la época de Internet

La búsqueda bibliográfica es uno de los capítulos imprescindibles de cualquier trabajo de investigación riguroso, puesto que aporta fundamento y es el mejor aval de su veracidad. En los años setenta pocas bibliotecas en España contaban con fondos de revistas médicas. En Madrid, la biblioteca de D. Carlos Jiménez Díaz era probablemente la más completa.

Es fácil imaginar las limitaciones que comportaba, en la era previa a internet, tener que depender de las revistas físicas para documentarse. Las revistas científicas ofrecían índices acumulados de periodos de cinco o diez años para facilitar las búsquedas (Fig. 1).



**Fig. 1.-** Índices acumulados de las revistas *American Journal of Surgery* y *Surgery Gynecology & Obstetrics*.

Cuando había que hacer una búsqueda bibliográfica, primero había que averiguar lo que se quería buscar en los repertorios disponibles en la época. Los más consultados eran los de *Index Medicus* (Fig. 2), bastante incómodos, con un formato y tamaño de letra parecido a las guías telefónicas antiguas y los fascículos semanales de *Current Contents*, mucho más manejables (Fig. 3).





Fig. 2.- Los volúmenes de *Index Medicus* en una biblioteca

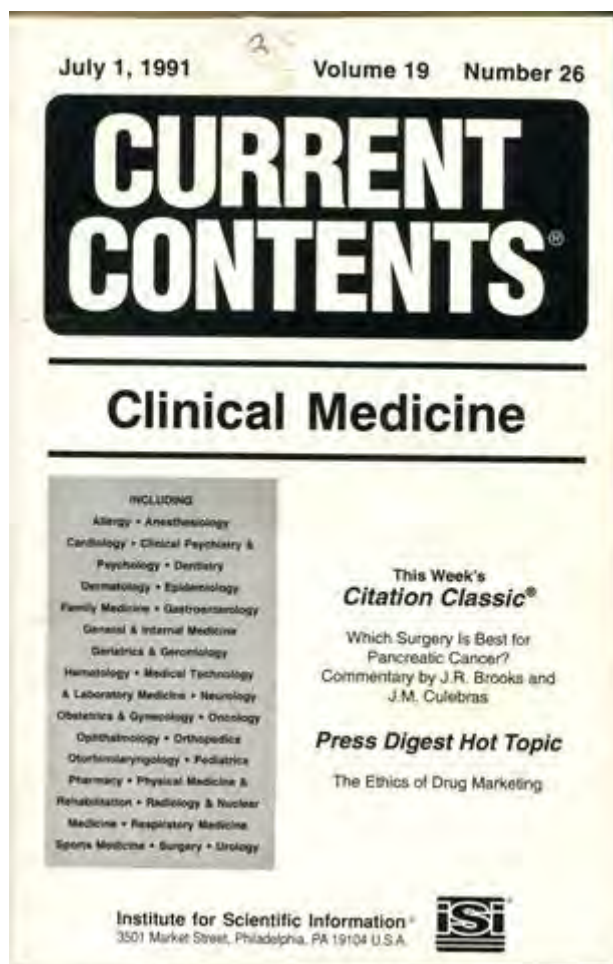


Fig. 3.- Ejemplar de *Current Contents* de 1991

## Index Medicus

El Index Medicus fue una publicación periódica realizada por la Biblioteca Norteamericana de Medicina (*National Library of Medicine*) que incluía los índices de las revistas científicas biomédicas no solamente norteamericanas, sino del mundo entero. La publicación se inició en 1879 de la mano de John Shaw Billings y continuó hasta 2004, con el volumen

45, fecha en que se interrumpió porque la base de datos de MEDLINE le tomó el relevo. Desde el año 1987 el acceso a *Index Medicus* era gratuito a partir de que el vicepresidente de los Estados Unidos, Al Gore, por motivos de interés mundial, así lo anunciara.

## Los fascículos de Current Contents, antecesores de la Web of Science

*Current Contents* (CC) fue iniciada por Eugene Garfield en 1955.<sup>(2)</sup> La revista *Current Contents* se publicaba al principio en papel, en una sola edición, dedicada a biología y medicina. Las otras secciones con temas diferentes fueron añadidas posteriormente. Los fascículos consistían en la reproducción de las páginas de índice de varios cientos de revistas científicas revisadas por pares y se publicaba semanalmente. Los fascículos aparecían unas semanas antes que las revistas científicas con lo que se adelantaba la información a la que se iba a tener acceso. (Fig. 3).

En 1991 *Current Contents* se autodefinía como “tu biblioteca personal con las 850 revistas más importantes del mundo” Anunciaba que los fascículos de CC podían llevarse a cualquier parte para poderlos consultar en el momento que se quisiera. El precio para Europa de los 51 fascículos editados cada año (solo dejaba de publicarse la última semana del año) de *Current Contents* era de 420\$

Dentro de cada fascículo aparecían varias secciones:

Al principio de todo se mostraba la relación de revistas cuyos índices se ofrecían en dicho fascículo. No todas las revistas aparecían en todos los fascículos al ser estos semanales y las revistas tener habitualmente una frecuencia más larga. (Fig. 4).

JOURNALS APPEARING IN THIS ISSUE:	
69 ACTA PAEDIAT SCAND,1991,5372	57 DIGEST DIS SCI,36 (6)
70 ACTA PAEDIAT SCAND,1991,5373	100 DRUGS,41 (5)
68 ACTA PAEDIAT SCAND,80 (5)	45 EUR HEART J,12 (8)
100 ACTA THERAP,17 (2)	103 EUR J EPIDEMIOL,7 (3)
19 AGE AGEING,20 (3)	71 EUR J PEDIAT,150 (7)
43 AMER J CARDIOL,67 (15)	40 EUR J PEDIATR SURG,1 (2)
56 AMER J CLIN NUTR,53 (6)S	46 EUR RESP J,4 (4)
101 AMER J EPIDEMIOL,133 (11)	81 FORTSCHR NEUROL PSYCHIAT,59 (5)
95 AMER J HUM GENET,48 (6)	58 GASTROENTEROL CLIN N AMER,20 (2)
76 AMER J OPHTHALMOL,111 (6)	26 GAZ MEDICALE,98 (18)
19 AMER J PREV MED,7 (1)	55 HEMATOL ONCOL CLIN N AMER,5 (3)
84 AMER J SPORT MED,19 (3)	59 HEPATO-GASTROENTEROL,38 (2)
39 AMER SURG,57 (5)	82 HOSP COMMUNITY PSYCHIAT,42 (6)
44 ANGIOLOGY,42 (5)	27 HOSP PRACT,26 (5A)
39 ANN CHIR GYNAECOL,80 (1)	99 INT ANESTHESIOL CLIN,29 (2)
85 ANN EMERG MED,20 (6)	67 INT J GYNECOL OBSTET,35 (2)
20 ANN INTERN MED,114 (12)	104 J AMER ACAD DERMATOL,24 (6)P2
97 ARZTL LAB,37 (5)	87 J BONE JOINT SURG-BRIT VOL,73 (3)
102 AVIAT SPACE ENVIRON MED,62 (6)	47 J CARDIOVASC SURG,32 (3)
53 BLOOD,77 (11)	27 J CLIN EPIDEMIOL,44 (1991)S 1
21 BRIT J HOSP MED,45 (4)	81 J CLIN EXP NEUROPSYCHOL,13 (3)
21 BRIT MED J,302 (6788)	92 J CLIN ONCOL,9 (6)
91 BULL CANCER,78 (5)	79 J CLIN PERIODONTOL,18 (5)
81 CAN J PSYCHIATRY,36 (4)	99 J CRIT CARE,6 (2)
23 CAN MED ASSN J,144 (11)	79 J ENDODONT,17 (6)
102 CANCER CAUSE CONTROL,2 (3)	48 J HEART LUNG TRANSPLANT,10 (3)
86 CLIN EXP RHEUMATOL,9 (3)	49 J HUM HYPERTENSION,5 (2)
56 CLIN LAB HAEMATOL,13 (2)	77 J LARYNGOL OTOL,105 (5)
97 CLIN PHYS PHYSIOL MEAS,12 (2)	97 J MED GENET,28 (6)
25 DEUT MED WOCHENSCHR,116 (20)	80 J ORAL REHABIL,18 (3)
25 DEUT MED WOCHENSCHR,116 (21)	73 J PAEDIATR CHILD HEALTH,27 (2)
26 DEUT MED WOCHENSCHR,116 (22)	28 J PUBLIC HEALTH MED,13 (2)
71 DEVELOP MED CHILD NEUROL,33 (6)	89 J RHEUMATOL,18 (APR)S29

CONTINUED

CURRENT CONTENTS® ©1991 by ISI® CM, V. 19, #26, July 1, 1991 1

Fig. 4.- Relación de revistas indizadas en un fascículo de *Current Contents*

El grueso del fascículo se dedicaba a los índices completos de las revistas que aparecían en dicho fascículo (Figs. 5 a, b y c)

**FQ155** **NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE** MASS MEDICAL SOC  
ARTICLES AND ABSTRACTS IN ENGLISH  
VOL.324 NO.24 JUNE 13 1991 (L,C)

**ORIGINAL ARTICLES**

**A Phase-I Evaluation of the Safety and Immunogenicity of Vaccination with Recombinant gp160 in Patients with Early Human Immunodeficiency Virus Infection.** *R.R. Redfield, D.L. Birx, N. Ketter, E. Tramont, V. Polonis, C. Davis, J.F. Brundage, G. Smith, S. Johnson, A. Fowler, et al.* ..... 1677

**Induction Chemotherapy Plus Radiation Compared with Surgery Plus Radiation in Patients with Advanced Laryngeal Cancer.** *G.T. Wolf* ..... 1685

**Sensitivity to Triazolam in the Elderly.** *D.J. Greenblatt, J.S. Harmatz, L. Shapiro, N. Engelhardt, T.A. Gouthro, R.I. Shader* ..... 1691

**Mutations in the Precore Region of Hepatitis-B Virus DNA in Patients with Fulminant and Severe Hepatitis.** *M. Omata, T. Ehata, O. Yokosuka, K. Hosoda, M. Ohto* ..... 1699

**A Hepatitis-B Virus Mutant Associated with an Epidemic of Fulminant Hepatitis.** *T.J. Liang, K. Hasegawa, N. Rimon, J.R. Wands, E. Benporath* ..... 1705

CONTINUED

34 © 1991 by ISI® CURRENT CONTENTS®

Fig. 5a.- Fragmento de los índices de la revista *New England Journal of Medicine* tal y como aparecen en un fascículo de *Current Contents*

**FP369** **PRENSA MEDICA ARGENTINA** PRENSA MED ARGENT  
ARTICLES IN SPANISH-EACH ABSTRACT IN ENGLISH AND SPANISH  
VOL.78 NO.2 APRIL 1991

**Benign Gastric Tumors.** *A.M. Sanchez, R.D. Nunez, A.S. Rodriguez, I.M. Gonzalezorus, L.E.O. Martincorral, A.G. Alonso* ..... 1

**Bacterial Virulence Factors and Their Relation with the Localization of Urinary Tract Infection.** *O.F.T. Serra, M.T. Ostoich, G. Berbotto, B. Zuccali, R. Libman* ..... 6

**Metabolic Control in Ambulatory Diabetics.** *M.S. Desereday, M.L. Marti, B. Litvac* ..... 11

**Percutaneous Cholecystolithotomy - Technique and Management.** *R. Mazzariello, O. Novas, R. Perrone, J.C. Barbella* ..... 20

**A Noiseless Epidemic - The Pelvic Inflammatory Disease.** *O.L. Sprovieri* ..... 28

**Role of Anti-N Like Antibodies in Hemodialysis Patients Related to the Transfusional Requirements.** *R. Lunardon, S. Najmanovich, L.R. Rilo, G. Palti, H. Repetto* ..... 33

**AIDS - Evaluation of 26,424 Blood Donors and 1,282 High-Risk Subjects by Immunoassay.** *H.E. Cammarota, A. Tchoulamjan, P.P. Dispagna, M.J. Marra, A.A. Cammarota, J.R. Buroni* ..... 38

**Adipometry - Body Fat Distribution and Total Estimation.** *O.J. Brusco, A.C. Ugarte* ..... 41

**Anthropometric Fractionation Method for the Estimation of Caloric and Proteic Stores.** *J.M. Basaluzzo, C.E. Rubianes, O.D.L. Gaston, E. Malvino, R. Bisignani, A.R. Walker* ..... 46

CONTINUED

36 © 1991 by ISI® CURRENT CONTENTS®

Fig. 5b.- Fragmento de los índices de la revista *Prensa Médica Argentina* tal y como aparecen en un fascículo de *Current Contents*

<b>FP068</b>	<b>NEFROLOGIA</b>	SOC ESPAN NEFROL
ARTICLES IN ENGLISH OR SPANISH (LARGELY SPANISH)- EACH ABSTRACT IN ENGLISH AND SPANISH		
VOL.11 NO.2 1991		
<b>EDITORIALS</b>		
Chronic Renal Failure and ACE Inhibitors. (in Spanish) J. Mora .....		117
Renal Ischemia, Glomerular, Tubular and Interstitial Damage - The Kidney As a Target Organ of the Oxygen Free Radicals. (in Spanish) D. Romero, M.P. Villalba .....		124
<b>MEDICAL EDUCATION</b>		
Norm UNE 111-325-89 - Hemodialysers, Hemofilters and Hemoconcentrators. (in Spanish) J.M. Amate, J.L. Diaux, J. Echevarria, M. Franco, J.G. Gomila, M.I.G. Reino, J. Hercules, J.M. Hernandez, J. Martinez, R. Matesanz, et al. ....		134
<b>CONTINUED</b>		
62	© 1991 by ISI® CURRENT CONTENTS®	

Fig. 5c.- Fragmento de los índices de la revista Nefrología tal y como aparecen en un fascículo de *Current Contents*

A continuación aparecía un índice de palabras clave (*Title Word index*), traducidas al inglés con ortografía americana, para poder localizar los artículos por temática. A veces se utilizaban conjuntos de palabras para mejor identificar los artículos. Digamos que este índice era un antecesor de lo que hoy se conoce como mesh (Fig. 6).

<b>Title Word Index</b>							
A-GAMM	ACE	ADIPOM	AFRICA	ALFA	AMBIGU	ANESTH	ANTAGO
CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg	CC Pg J Pg
A-GAMMA 95 1175	ACE 44 387 62 117	ADIPOMETRY 36 41	AFRICAS 21 1297	ALFA 30 2934 71 509	AMBIGUOUS 42 1142	ANESTHESIA (cont) 99 55	ANTAGONISTS 99 69 83
A-GAMMA- GLOBIN 53 2488	ACETABULAR 87 423	ADJACENT 41 253	AG 95 1181	ALGLUCERASE 30 2934	AMBULANCE 59 167	ANESTHETIC 60 1209 76 773	ANTENATAL 21 1327
AAMI 49 77	ACETATE 60 1282 1283	ADJUNCT 39 323	AG-NORS 93 90	ALIGNMENT 87 515	AMBULATORY 36 11 49 77 50 303	ANEPARTUM 60 1209 76 773	ANEPARTUM 94 331
ABC 21 1327	ACETIC-ACID 57 727	ADJUNCTIVE 48 351	AG-PILOT 102 595	ALKALINE- PHOSPHATASE 62 144 67 167 65 112	ANEURYSM 29 373 41 344 47 350 51 380 51 164 71 482 491	ANTERIOR 40 88 43 1165 84 243 258 276 283 368 377 470 455 461 463	
ABDOMINAL 40 88 42 1054 68 432 74 301 84 239 86 309	ACETYLSALICYL- IC-ACID 33 689	ADJUSTMENT 56 51566 85 179	AGAMMAGLOBU- LINEMIA 68 563	ALKALINIZATION 99 71	ANEURYSM ADORTIC 41 268 86 309	ANTH 45 732	ANTHRAX 37 813 832
ABDOMINAL- PAIN 39 327	ACID-BASE 18 89	ADJUSTMENT 41 297 63 198 65 185 76 690	AGE 19 55 199 217 221 21 1288 25 801 43 1223 1226	ALKALOSIS 74 811	AMERICAN 56 51562 95 1181	ANGI 76 682	ANTHROPOMET- RIC 36 46
ABILITY 16 109 39 38 71 515	ACID-ENHANCED 60 1169	ADMISSION 30 2965 81 275	AGE-RELATED 73 162 74 823 74 823 76 76 81 151 83 100 84 217 91 473	ALL-ORAL 32 1408	AMINO-ACIDS 18 165 65 577 578	ANGINA 20 1035 43 1295 90 316	ANTHROPOME- TRY 73 83
ABLATION 98 232 238 271 280 287	ACIDITY 35 147	ADOLESCENCE 39 327 94 295	AGE-GROUP 77 341	ALLAN- HERNDON 95 1214	AMINOGLYCO- SIDES 76 690	ANGIO-CT 59 109	ANTI-EMETICS 71 496
ABNORMAL 34 1710 53 2431 95 1069	ACIDOSIS 33 685	ADOLESCENT 29 359 70 91	AGE-RELATED 32 1375	ALLELIC 95 1209 1211	AMIODIPINE 49 115	ANGIOEDEMA 104 1084	ANTI-GLIADIN 57 743
ABNORMALITY 32 1422 1423 55 211 74 255 259 84 239 86 265 97 389	ACNE 100 780	ADOLESCENT 19 47 30 2941 68 577 579	AGED 43 1256 56 51515	ALLIANCES 12 1 23 1427	AMINONGLYCO- SIDES 76 690	ANGIOPLECTORIS 43 1175 1195	ANTI-HGH 69 167
ABORTION 76 47 81 155	ACQUIRED 46 505 79 341	ADOLESCENT 71 473 82 73 173 74 838 79 312 82 397 82 632 641 83 170 87 406 97 402	AGENCY 12 1	ALLOGENIC 26 852 53 2372 55 107	AMIODIPINE 73 72	ANGIOPLECTORIS 43 1175 1195	ANTI-REJECTION 64 275
ABSCCESS 29 367 41 348 59 146 60 1275	ACQUIRED- IMMUNODEFI- CIENCY- SYNDROME 60 1275 76 770 101 1073	ADOLESCENT 70 91 19 47 30 2941 68 577 579	AGENCY 12 1	ALLIANCE 12 1 23 1427	AMIODIPINE 73 72	ANGIOPLECTORIS 43 1175 1195	ANTI-SS-A 35 104
	ACROMEGALY 45 666	ADOLESCENT 70 91 19 47 30 2941 68 577 579	AGENCY 12 1	ALLOIMMUNIZA- TION 53 2530	AMIODIPINE 73 72	ANGIOPLECTORIS 43 1175 1195	ANTIARRHYTH- MIC-DRUG 100 672
	ACT	ADOLESCENT 70 91 19 47 30 2941 68 577 579	AGENCY 12 1	ALLOIMMUNIZED 53 2372	AMIODIPINE 73 72	ANGIOPLECTORIS 43 1175 1195	ANTIARRHYTH- MIC-DRUG 100 672

Fig. 6.- Fragmento del índice de palabras clave en un fascículo de *Current Contents*

La siguiente sección estaba dedicada al índice de los primeros autores y a los autores para correspondencia seguidos de sus direcciones postales. Está claro que en aquella época la humanidad no se había cuestionado la protección de datos (Fig. 7).

MORA J	MULES EH	MYERS GL	NEUHAUS G	NYUI S	OMATA M
MORA J ..... 62 FUNDACIO PUIGVERT, SERV NEFROL, CARTAGENA 340-350, E-08025 BARCELONA, SPAIN	MULES EH ..... 95 KENNEDY INST, GENET LAB, 70 J N BROADWAY, BALTIMORE, MD, 21205, USA	MYERS GL ..... 79 REPRINT: MONTGOMERY S, UNIV TEXAS, HLTH SCI CTR, GRAD DIV ENDODONT, 7703 FLOYD CURLE DR, SAN ANTONIO, TX, 78284, USA	NEUHAUS G ..... 21 UNIV BASEL, HOSP GYNECOL, CH-4031 BASEL, SWITZERLAND	NYUI S ..... 41 SAPPORO CITY GEN HOSP, DEPT CARDIOVASC SURG, N 1 W 9, CHUO-KU, SAPPORO 060, JAPAN	OMATA M ..... 14 CHIBA UNIV, SCH MED, DEPT MED 1, 1-8-1 INOHANA, CHIBA 280, JAPAN
MORALLES AG ..... 20 UNIV GRANADA, SCH MED, E-18071 GRANADA, SPAIN	MULLHALL A ..... 60 UNIV SURREY, DEPT BIOCHEM, GUILDFORD QU2 5QH, SURREY, ENGLAND	MYHRE K ..... 102 ROYAL NORWEGIAN AIR FORCE, INST AVIAT MED, POB 14, N-0313 OSLO 3, NORWAY	NEWMAN NJ ..... 76 EMORY EYE CTR, NEUROOPHTHALMOL UNIT, 1327 CLIFTON RD, NE, ATLANTA, GA, 30322, USA	DAKES WF ..... 74 DUKE UNIV, MED CTR, POB 3272, DURHAM, NC, 27710, USA	OPPREK P ..... 43 HAUKELAND HOSP, DEPT MED, SECT CARCINOL, N-5021 BERGEN, NORWAY
MOREL Y ..... 37 HOP DEBROUSSE, BIOCHIM ENDOCRINENNE & MOLEC LAB, INSERM U329, 29 RUE SOEUR BOUVIER, F-69322 LYONS 05, FRANCE	MULLHOLLAND RC ..... 21* SCHERRIG AG, RES LABS, D-1000 BERLIN 05, FED REP GER	NAGAKAWA T ..... 41 KANAZAWA UNIV, SCH MED, DEPT SURG 2, TAKARASHIMACHI 13-1, KANAZAWA, 920, JAPAN	NEWMAN SC ..... 81 UNIV ALBERTA, DEPT PSYCHIAT, EDMONTON, ALBERTA, CANADA T6G 2E1	OBERHAUSEN E ..... 66 UNIV HOMBURG, RADICL KLIN, NUKL MED ABT, D-6600 HOMBURG, FED REP GER	OOSTDUK W ..... 69 UNIV LEIDEN, MED CTR, DEPT PAEDIAT, POB 9600, 2300 RC LEIDEN, NETHERLANDS
MORENO A ..... 71 AUTONOMOUS UNIV BARCELONA, CHILDRENS HOSP VALL HEBRON, DEPT PAEDIAT, E-08035 BARCELONA, SPAIN	MULLER B ..... 17 STAATLICHES MED UN, TERSUCHUNGSAMT IRARUNGSCHWEG, D-3350 IRARUNGSCHWEG, FED REP GER	NAGEL RL ..... 95 YESHIVA UNIV ALBERT EINSTEIN COLL MED, MONTEFIORE MED CTR, DIV HEMATOL U921, 1300 MORRIS PK AVE, BRONX, NY, 10461, USA	NG SKC ..... 101 AMER HLTH FDN, 320 E 43RD ST, NEW YORK, NY, 10017, USA	OBERKLAID F ..... 73 ROYAL CHILDRENS HOSP, DEPT AMBULATORY PAEDIAT, PARKVILLE, VIC 3092, AUSTRALIA	OPPIH D ..... 77 MCR HOSP, DEPT OTOLARYNGOL, IL-44281 KEFAR SAVA, ISRAEL
MORGENSTERN BR ..... 95 REPRINT: MARTIN EG, COLUMBIA PRESBYTERIAN MED CTR, DEPT RADICL, 622 W 168TH ST, NEW YORK, NY, 10032, USA	MULLER M ..... 25 UNIV TUBINGEN, MED KLIN & POLIKLIN, INNERE MED ABT 1, D-7400 TUBINGEN 1, FED REP GER	NAGEL RL ..... 99 YESHIVA UNIV ALBERT EINSTEIN COLL MED, 1300 MORRIS PK AVE, BRONX, NY, 10461, USA	NICASTRO GR ..... 68 REPRINT: REED WP, BAYSTATE MED CTR, DEPT SURG, 759 CHESTNUT ST, SPRINGFIELD, MA, 01199, USA	OBERKLAID F ..... 74 ROYAL CHILDRENS HOSP, DEPT AMBULATORY PAEDIAT, PARKVILLE, VIC 3092, AUSTRALIA	OPITZ JM ..... 74 SHOONAN CHILDRENS HOSP, BOX 5539, HELENA, MT, 59604, USA
MORITZ A ..... 38 UNIV VIENNA, CHIRURG KLIN 2, SPITALGASSE 23, A-1090 VIENNA, AUSTRIA	MULLIGES W ..... 81 RHEIN WESTFAL TH AAC HENRICHKUNIM, NEUROL ABT, PAULWELSTR, D-5100 AACHEN, FED REP GER	NAHR AM ..... 89 TECHNION ISRAEL INST TECHNOL, RAMBAM MED CTR, B SHINE DEPT RHUMATOLO, IL-31096 HAIFA, ISRAEL	NICHOLSON ML ..... 64 UNIV NOTTINGHAM HOSP, DEPT SURG, F FLOOR W BLOCK, NOTTINGHAM NG7 2UH, ENGLAND	OBERKLAID F ..... 74 ROYAL CHILDRENS HOSP, DEPT AMBULATORY PAEDIAT, PARKVILLE, VIC 3092, AUSTRALIA	ORRE F ..... 82 UNIV AUTONOMA MADRID, FUNDACI- JIMENEZ DIAZ, SERV NEFROL, AVDA REYES CATOLICOS 2, E-28040 MADRID, SPAIN
MORITZ A ..... 45 UNIV VIENNA, CHIRURG KLIN 2, SPITALGASSE 23, A-1090 VIENNA, AUSTRIA	MULROONEY P ..... 21 PRINCESS ALEXANDRA HOSP, WROUGHTON, WILTS, ENGLAND	NAKAI K ..... 90 IWATE MED UNIV, DEPT CLIN PATHOL, 19-1 UCHIMARU, MORIOKA, IWATE 020, JAPAN	NICOD L ..... 80 HOP CANTONAL GENEVA, DIV PNEUMOL, CH-1211 GENEVA 4, SWITZERLAND	OCONNELL JR ..... 88 UNIV UTAH, MED CTR, DIV CARDIOL, UTAH CARDIAC TRANSPLANT PROGRAM, 50 N MED DR, SALT LAKE CITY, UT, 84142, USA	ORFORDAN TG ..... 19 REPRINT: OMORAIN C, ADELAIDE HOSP, DEPT GASTROENTEROL, PETER ST, DUBLIN 8, IRELAND
MORRELL DC ..... 21 UNITED MED DENT SCH GUYS & ST THOMAS HOSP, DEPT GEN PRACTICE, LONDON SE11 6SP, ENGLAND	MURAKATA Y ..... 80 DEPT ORAL PHYSIOL, TOMITA MACHI, HOSRYAMA 948, JAPAN	NAKANO K ..... 41 SHIZUOKA SEVA HOSP, SENA 4629-1, SHIZUOKA 420, JAPAN	NIGHTINGALE SL ..... 30 US FDA, OFF HETH AFFAIRS, PARKLAWN BLDG, 3600 FISHERS LN, ROCKVILLE, MD, 20857, USA	OCONNELL S ..... 21 POOLE GEN HOSP, POOLE BH15 2JR, ENGLAND	ORISHITA M ..... 41 YAMAGATA UNIV, SCH
MORRISON M ..... 95 REPRINT: FITZSIMONS EA	MURPHY M ..... 78 REPRINT: KARDON BR, UNIV IOWA HOSP & CLIN, DEPT OPHTHALMOL, IOWA CITY, IA, 52242	NAND N ..... 63 ROYAL VICTORIA INFIRM, RENAL UNIT		ODONHOUE MK ..... 52 REPRINT: HAGEN PD, DUKE UNIV, MED CTR, ATHEROSCLEROSIS RES LAB, POB 3473	

Fig. 7.- Fragmento del Índice de autores con su dirección postal en un fascículo de *Current Contents*

## ¿Cómo se conseguían los artículos?

En ambos repertorios de papel, *Index Medius* y *Current Contents* se podían consultar los índices de lo recientemente publicado en las revistas científicas de todo el mundo. Una vez seleccionados los artículos deseados, se buscaba en otro lugar del repertorio la dirección del autor para correspondencia del artículo, al que se remitía una tarjeta postal solicitando, si lo tenía a bien, que remitiera una separata de cortesía de su trabajo. Y luego... a esperar que llegaran las separatas por correo postal.

En principio las separatas se solicitaban directamente a los autores mediante tarjetas postales de las que en todas las bibliotecas se disponía. *Current Contents* ofrecía además un servicio de separatas que podían solicitarse por correo, por teléfono o por fax. Ya mencionaban en 1991 la posibilidad de hacerlo online mediante BRS, DIMDI, DIALOG, SDC o CLASS.

## Otros aspectos de los fascículos de CC

Los fascículos de *Current Contents* eran extremadamente prácticos y desenfados. Era evidente que estaban influenciados por su inventor y director, Eugene Garfield. (Fig. 8 a y b) En la portada de cada fascículo aparecía siempre una noticia llamativa o peculiar. En el que hemos utilizado para ilustrar este artículo anuncian un trabajo clásico, sobre tratamiento quirúrgico del cáncer de páncreas<sup>(3)</sup>, por ser uno de los 25 más citados de la revista *American Journal of Surgery*. Dentro del fascículo se incluía un comentario del artículo (Fig. 9 a). En otro ejemplar de 1990, que también aparece en la figura 9 b, se hacen unas consideraciones sobre el artículo más veces citado hasta aquella fecha, el de

Lowry<sup>(4)</sup>, cuestionando si en el futuro se mantendría el primero. El tiempo les ha dado la respuesta positiva. Este artículo, imbatido en citas, sigue siendo citado a razón de 300 veces por mes<sup>(5)</sup> (Fig. 7).



**Fig. 8a.-** Eugene Garfield hacia 1960



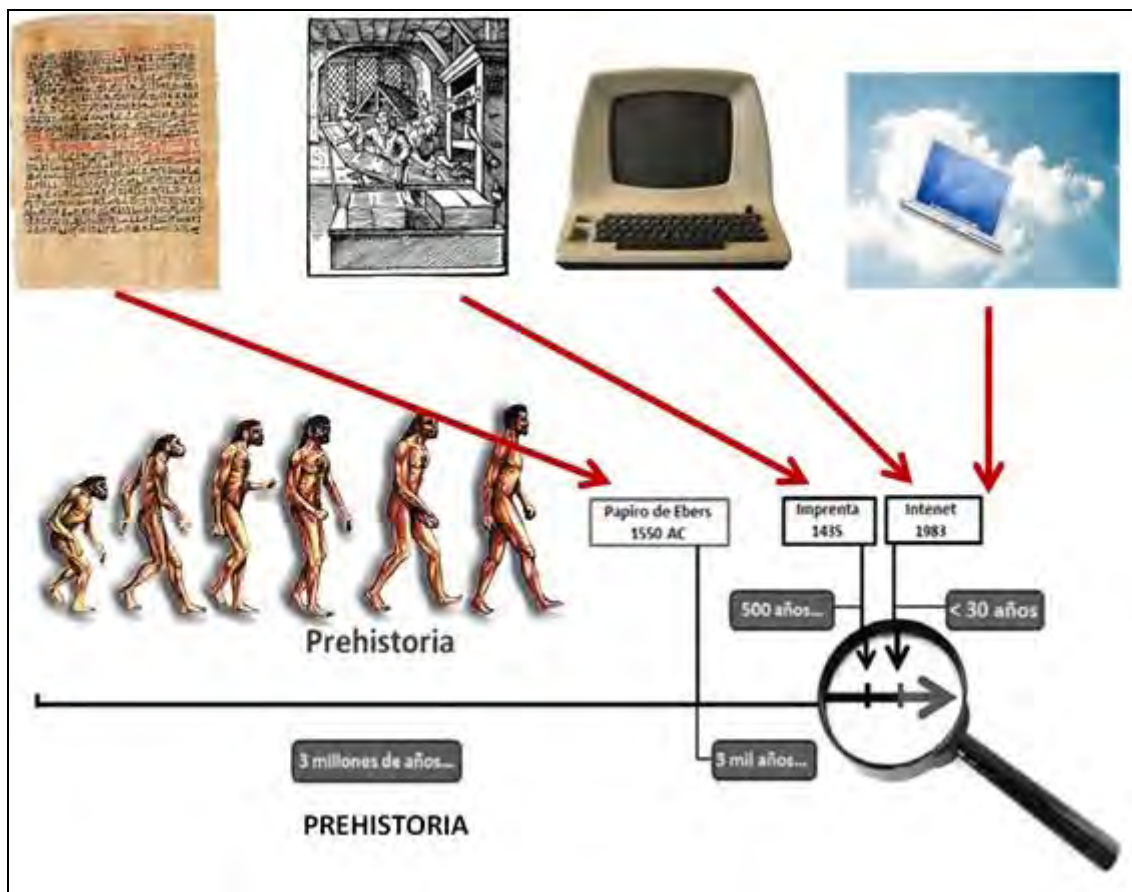
**Fig. 8b.-** Eugene Garfield con Federico Mayor Zaragoza, cuando éste era Rector de la Universidad de Granada

Comparado a las enciclopedias y a las bibliotecas tradicionales, la web ha permitido una descentralización repentina y extrema de la información y de los datos. Internet tiene un impacto profundo en el mundo laboral, el ocio y el conocimiento a nivel mundial. Este nuevo medio de comunicación logró romper las barreras físicas entre regiones remotas, sin embargo el idioma continúa siendo una dificultad importante. El idioma predominante de la comunicación en internet ha sido inglés. Después de inglés (27 %), los idiomas más solicitados en la World Wide Web son el chino (23 %), español (8 %), japonés (5 %), portugués y alemán (4 %). Diariamente se realizan más de 2 566 000 000 de búsquedas en Google.



**Fig. 9 a y b.**- Dos fragmentos de portada de *Current Contents* , de 1990 y 1991, con informaciones sobre bibliometría

Hoy en día nos parece tan natural el mundo de la comunicación que disfrutamos que resulta casi imposible concebir su carencia (Fig. 10). Es algo similar al sentir respecto al agua corriente o de luz eléctrica.



**Fig. 10.-** La evolución de las comunicaciones a través de la historia. Hasta 1500 años a.c. no se inventó la escritura. Hace 500 años se inventó la imprenta. Internet ha aparecido hace treinta años

## Referencias

1. Barry M. Leiner, Vinton G. Cerf, David D. Clark, Robert E. Kahn, Leonard Kleinrock, Daniel C. Lynch, Jon Postel, Larry G. Roberts, Stephen Wolff . Brief History of the Internet. <http://www.internetsociety.org/internet/what-internet/history-internet/brief-history-internet>
2. Garfield, E. How It All Began —With a Loan from HFC. *Current Contents* 1980;3:5-8
3. Brooks JR, Culebras JM Cancer of the pancreas: Palliative operation, Whipple procedure, or total pancreatectomy?. *Am J Surg* 1976; 131: 516–519.
4. Lowry O H, Rosebrough N J, Farr A L & Randall R J. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J BiolChem* 1951;193:265
5. Ángeles Franco-López, Javier González-Gallego, Javier Sanz-Valero, María Jesús Tuñón, Abelardo García-De-Lorenzo y Jesús M. Culebras. Los diez artículos más citados de la revista “Nutrición Hospitalaria”. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2360-2368





Cartas al Director  
Artículo español

## Desprescripción en el paciente crónico terminal: las estatinas como ejemplo para hacernos reflexionar

### Deprescribing in the chronic terminal patient: statins as an example for reflection

Cristóbal Gallego Muñoz<sup>1</sup>, Luis Olmos Gutiérrez<sup>2</sup>, Elena Urbieto Sanz<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Hospital General Universitario Reina Sofía (Murcia), España

<sup>2</sup> Universidad de Sevilla, España

Señor director:

El término desprescripción o deprescripción ha ido evolucionando a lo largo de los años e incorporando diferentes matices <sup>(1-6)</sup>. Ponemos como ejemplo la definición de Rodríguez-Pérez et al en 2015 <sup>(7)</sup>: “proceso de revisión y evaluación del plan terapéutico a largo plazo, con el objetivo de suspender, sustituir o modificar la dosis de esos fármacos (que fueron prescritos adecuadamente) que bajo ciertas condiciones clínicas pueden considerarse innecesarios o con una relación beneficio-riesgo desfavorable”.

El término ha sido incluido recientemente como descriptor MesSH (Medical Subject Heading) en el tesoro editado por la *National Library of Medicine*, detalle inequívoco de la gran difusión que ha alcanzado entre los profesionales sanitarios.

El proceso de desprescripción no resulta fácil en muchas situaciones clínicas en pacientes crónicos, quizás por cierta inseguridad o falta de experiencia. Es frecuente que en enfermos con cáncer avanzado se mantengan fármacos hipocolesterolemiantes como son las estatinas, fármacos cuyo objetivo terapéutico es prevenir problemas cardiovasculares a medio y largo plazo. En un ensayo clínico aleatorizado <sup>(8)</sup> (N=381 pacientes; 192 en el grupo control y 189 en el grupo intervención) publicado en 2015, los autores compararon el efecto de mantener y de retirar las estatinas en enfermos avanzados (aproximadamente el 50 % eran oncológicos) con pronóstico de supervivencia inferior al año. No se encontraron diferencias relevantes entre los dos grupos en eventos cardiovasculares (11 en el grupo control y 13 en el grupo intervención; p = 0,64), fallecimientos en los dos primeros meses (39 en el grupo control y en el grupo intervención; p = 0,36) ni en supervivencia (mediana de 190 días en el grupo control y mediana de 229 días en el grupo intervención; p = 0,60).

Este estudio tiene que hacernos reflexionar sobre la opción de retirar fármacos indicados para prevenir problemas a largo plazo en enfermos que tienen un pronóstico limitado a corto plazo, resultando ser en el caso concreto de las estatinas una práctica segura y eficiente. En nuestra opinión, no tiene sentido crear molestias, iatrogenia y gasto

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [toba\\_gallego@hotmail.com](mailto:toba_gallego@hotmail.com) (Cristóbal Gallego Muñoz).

Recibido el 10 de octubre de 2017; aceptado el 16 de octubre de 2017.



para prevenir complicaciones que se proyectan en el tiempo en pacientes en quienes se prevé que este tiempo va a ser muy limitado.

Con respecto al coste de estos tratamientos, el precio mensual con estatinas oscila entre 1,58 € (simvastatina 20 mg) <sup>(8)</sup> y 28,55 € (pitavastatina 2 mg) <sup>(9)</sup> por paciente. Por otro lado, más de 100.000 pacientes oncológicos pasan cada año a situación terminal en nuestro país y por lo tanto con mal pronóstico a corto plazo, aunque desconocemos cuántos de estos pacientes están tratados con estatinas. Si realizamos un análisis de sensibilidad, y asumimos que un 10 %, 20 %, 30 % o 40 % de estos pacientes están siendo tratados con estatinas en el momento de la nueva situación clínica (fase terminal), el ahorro anual estimado se situaría en 189.600 € - 3.426.000 €, 379.200 € - 6.852.000 €, 568.000 € - 10.278.000 € y 758.400 € - 13.704.000 €, respectivamente en el caso de retirada de estatinas de su arsenal terapéutico.

Estos datos deben hacernos reflexionar sobre el tema y hacernos formular una pregunta: *¿Qué fármacos se pueden retirar en el enfermo avanzado?*

Todo, por el bien de la sociedad presente y futura.

## **Contestación a la carta de Angeles Franco-Lopez, miembro del Comité Editorial de JONNPR**

Estimados Doctores Gallego Muñoz, Olmos Gutiérrez y Urbietta Sanz :

Consideramos su carta de gran interés y motivo de reflexión para todo el sistema sanitario de nuestro país.

La sostenibilidad de nuestro sistema público ha sido y es motivo de preocupación para los gestores y los políticos. Medidas como las que usted apunta tendrían un impacto importante en la economía, ya que a los fármacos habría que añadir todas las pruebas diagnósticas inútiles que se realizan a pacientes terminales en los que ya se han agotado todas las medidas terapéuticas y sin embargo se le siguen haciendo controles de tomografía computarizada, etc., lo que, además de ser un gasto inútil, parece un intento de mantener unas expectativas que son vanas.

El problema, a mi juicio, en este país va a ser muy complejo porque la sanidad ha sido y es utilizada como arma política. Mientras eso siga siendo así me gustaría saber cuál es el partido político valiente (¿o suicida?) que se atreve a decir que debemos de desprescribir los fármacos, no solo por su impacto en el ahorro sanitario, sino por los efectos secundarios que provocan en pacientes a los que ya no van a beneficiar.

Podemos, cada uno de nosotros, desde nuestro micromundo, hacer esfuerzos para que impere el sentido común, pero ya sabemos que la lucha individual es ardua y acaba agotando al individuo cuando este no es defendido por el sistema. Probablemente la solución sea agruparnos y hacer una asociación o varias contra el "sobreuso" de la medicina. Desde aquí le animo a dar ese paso. Cuente con toda nuestra colaboración.

Angeles Franco-Lopez

Miembro del Comité Editorial de JONNPR

## **Referencias**

1. Woodward MC. Deprescribing: Achieving Better Health Outcomes for Older People through Reducing Medications. *Journal of Pharmacy Practice and Research*. 2003; 33:323-328.
2. Le Couteur D, Gnjjidic D, McLachlan A. Deprescribing. *Australian Prescriber*. 2011; 34:182-185.
3. Thompson W, Farrell B. Deprescribing: what is it and what does the evidence tell us? *Can J Hosp Pharm*. 2013; 66:201-202.

4. Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Courteur D, Rigby D et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA*. 2015; 175:827-834.
5. Gavilan-Moral E, Villafaina-Barroso A, Jimenez-de Gracia L, Gomez Santana MC. Ancianos frágiles polimedcados: ¿es la deprescripción de medicamentos la salida? *Rev Esp Geriatr Gerontol*. 2012; 47:162-167.
6. Reeve E, Gnjidic D, Long J, Hilmer S. A systematic review of the emerging definition of 'deprescribing' with network analysis: implications for future research and clinical practice. *Br J Clin Pharmacol*. 2015; 80:1254-1268.
7. Rodriguez Perez A, Alfaro Lara ER, Nieto Martin MD, Ruiz Cantero A, Santos Ramos B. Deprescribing in patients with multimorbidity: a necessary process. *Eur Intern Med*. 2015; 26:e18-19.
8. Kutner JS, Blatchford PJ, Taylor DH, Ritchie CS, Bull JH, Fairclough DL et al. Safety and benefit of discontinuing statin therapy in the setting of advanced, life-limiting illness: A randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2015; 175:691-700.
9. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad [consultado 26 Septiembre 2017]. Disponible en: <http://www.msssi.gob.es/profesionales/nomenclator.do>.
10. Servicio Murciano de Salud [consultado 26 Septiembre 2017]. Disponible <http://www.murciasalud.es/gftb.php?idsec=474&opt=ficha1&cod=C10AA08&area=1>.



Crítica de Libros  
Artículo español

## Un viaje de toda una vida: Treinta y seis años al frente de “Nutrición Hospitalaria”

### A life-time experience: Thirty six years editing NUTRICION HOSPITALARIA

Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica  
Máster en Nutrición en Salud Pública  
Profesor de Bioquímica Clínica. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. Cuba  
Profesor de Nutrición. Escuela de Medicina de La Habana. Cuba



Título: Treinta y seis años al frente de una Revista Científica; Memorias del Director de NUTRICION HOSPITALARIA

Autor: Jesús Manuel Culebras Fernández

Editado por: Área de Publicaciones, Universidad de León, Mayo 2017

Cofinanciado con fondos de la Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral (SENPE)

ISBN: 978-84-9773-895-8

Envejecemos cuando asistimos en vida (no podría ser de otra manera) al final de un ciclo histórico. La era Culebras ha culminado en “Nutrición Hospitalaria”, y sentimientos mezclados me embargan. La gestión del Dr. Jesús Culebras como Editor (en el mejor uso del vocablo) de esta revista fue instrumental para que las primeras experiencias del Grupo de Apoyo Nutricional (GAN) del Hospital Clínico quirúrgico “Hermanos Ameijeiras” de La Habana dentro del cual me desempeñaba (mayormente aunque no exclusivamente) como nutricionista trascendieran las fronteras cubanas, y fueran mostradas a una audiencia internacional<sup>(1-2)</sup>. Las contribuciones del GAN fueron seguidas por otras de la autoría de nutricionistas cubanos que actuaban en otras instituciones médicas del país, o en los distintos niveles del Sistema Nacional de Salud<sup>(3-5)</sup>. Me reconforta constatar que Cuba ha aportado en total 69 artículos originales a “Nutrición Hospitalaria” en los últimos 10 años (un *average* nada malo, aunque sí un *record* a superar). Asimismo, la actuación del Dr. Culebras fue también determinante para que los trabajos de autores argentinos y ecuatorianos

\* Autor para correspondencia.  
Correo electrónico: [ssergito@infomed.sld.cu](mailto:ssergito@infomed.sld.cu) (Sergio Santana Porbén).

Recibido el 1 de Octubre de 2017; aceptado el 6 de Octubre de 2017.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia:  
Articles published in this journal are licensed with a:  
Creative Commons Attribution 4.0.  
<https://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>  
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,  
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

auspiciados por mi persona fueran acomodados en “Nutrición Hospitalaria”, ofreciéndoles así una primera oportunidad como autores en una revista “de impacto”<sup>(6-9)</sup>.

La ejecutoria del Dr. Culebras al frente de “Nutrición Hospitalaria” desde la incubación del que sin duda fue su proyecto mimado hasta el crecimiento internacional alcanzado ha quedado resumida en el texto “Treinta y seis años al frente de una revista científica”, y que hoy crónico para los lectores. En 324 páginas se documentan escrupulosamente cada una de las etapas de la existencia de la revista apelando a cartas, estadísticas, fotografías, testimonios, y reproducciones y facsímiles de registros y textos.

El libro funciona también como una hoja de ruta para cualquier aspirante a editor científico, y ofrece recomendaciones y consejos anclados en la propia vital experiencia del Dr. Culebras sobre cómo concebir, justificar, lanzar, conducir, gestionar y hacer crecer una revista biomédica periódica arbitrada-por-pares.

La presente obra es igualmente una oportunidad para que el Dr. Culebras ofrezca una visión crítica (desde las propias entrañas) del sistema editorial científico contemporáneo que glorifica (meta)baremos como el “factor de impacto” y la “revista de impacto”, y la acrítica sumisión de las organizaciones encargadas de la gestión, administración y evaluación de la actividad científica ante estos ídolos que han sido expuestos una y otra vez en toda su falsedad<sup>(10)</sup>. Y en este punto yo solo añadiría: si todo lo dicho por Culebras pasa en España, ¿qué no ocurrirá en Cuba?<sup>(11)</sup>.

Pero el libro que ocupa mi atención tiene una lectura más primordial, al constituirse en el recuento de un viaje singular y muy personal por los mil y un vericuetos de la investigación científica, y la publicación y gestión de los resultados de la misma bajo la forma de un artículo original como acto de cierre. El Dr. Culebras ha revelado en su obra facetas hoy olvidadas del quehacer científico. Fui de los que crecí consultando los CURRENT CONTENTS del ya fallecido Eugene Garfield, y disfrutando (y aprendiendo) de sus editoriales; despaché innumerables aerogramas a los autores en todo el mundo pidiendo copias impresas de los artículos (que en aquel entonces se denominaban retiros o *reprints*: una práctica abandonada para beneplácito de los bosques del mundo y la contención de la contaminación antropocénica); y trasegué citas y revistas con mis bibliotecarios a través de los voluminosos *Index Medicus* antes de la llegada de *Google* y *Pubmed*. En apenas 20 años hemos transitado de un sistema de gestión editorial basado en el papel hacia otro completamente digital. Y en ello radicaría precisamente la esencia de esta pieza: registrar un momento irrepetible de la historia de la investigación científica, para evocación de los que ya somos veteranos (e incluso próceres) de estas lides, y el conocimiento de los que se inician tras nuestros pasos.

En una nota reflexiva personal, primero como autor, y después como Editor de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición, me he identificado con los sueños y aspiraciones, pasiones, frustraciones y decepciones, y logros y éxitos del Dr. Culebras, que todos ellos jalonan el camino de un Editor comprometido con su revista y su obra. Celebro entonces el libro del Dr. Culebras, y me declaro deudor de un texto futuro que asiente la historia y encarnaciones de la RCAN,<sup>(12)</sup> a la vez que las formas y maneras en las que el Dr. Culebras influyó en mi crecimiento académico y también personal.

## Galería del recuerdo



**Figura 1.** Los Dres. Jesús Culebras y Francisco Jorquera se encuentran con el autor en ocasión del IX Congreso Latinoamericano de Nutrición Parenteral y Enteral celebrado en La Habana en el año 2003. En la foto aparecen, empezando por la izquierda, Moisés Hernández (Cuba), Dan Waitzberg (Brasil), Jesús Culebras (España), Jesús Barreto (Cuba), Sergio Santana (Cuba), Ana María Menéndez (Argentina), Francisco Jorquera (España), Humberto Arenas (México)



**Figura 2.** Los Dres. Jesús Culebras (derecha) y Sergio Santana durante las sesiones de una reunión de editores de revistas biomédicas en lengua castellana dedicadas al soporte nutricional y metabolismo celebrada dentro del programa científico del XIV Congreso de la Asociación Argentina de Nutrición Enteral y Parenteral (AANEP), en la ciudad de Buenos Aires, 2009.

## Referencias

1. Santana Porbén S, Barreto Penié J. Grupos de Apoyo Nutricional en un entorno hospitalario: Tamaño, composición, relaciones, acciones. *Nutrición Hospitalaria* 2007;22:68-84.
2. Santana Porbén S, Barreto Penié J, Martínez González C, Espinosa Borrás A, Morales Hernández L. Grupos de Apoyo Nutricional en un entorno hospitalario: La experiencia cubana. *Nutrición Hospitalaria* 2007;22:425-35.
3. Ordóñez Pérez V, Barranco Hernández E, Guerra Bustillo G, Barreto Penié J, Santana Porbén S, Espinosa Borrás A; *et al.* Estado nutricional de los pacientes con insuficiencia renal crónica atendidos en el programa de Hemodiálisis del Hospital Clínico-Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". *Nutrición Hospitalaria* 2007;22:677-94.
4. Castellanos Fernández M, Santana Porbén S, García Jordá E, Rodríguez de Miranda A, Barreto Penié J, López Díaz Y, Martínez González C. Influencia de la desnutrición en la aparición de complicaciones y mortalidad en pacientes cirróticos. *Nutrición Hospitalaria* 2008;23:68-74.
5. Aguilar Cordero M, González Jiménez E, Álvarez Ferre J, Padilla López CA, Mur Villar N, López G, Valenza Peña M. Lactancia materna: Un método eficaz en la prevención del cáncer de mama. *Nutrición Hospitalaria* 2010;25:954-8.
6. Martinuzzi A, Ferraresi E, Orsati M, Palaoro A, Chaparro J, Alcántara S; *et al.* Impacto de un proceso de mejora de la calidad en el estado del soporte nutricional en una unidad de cuidados intensivos. *Nutrición Hospitalaria* 2012;27:1219-27.
7. Betancourt Ortiz SL. Densidad mineral ósea, calcio dietético y factores presuntivos de riesgo de osteoporosis en mujeres ecuatorianas de la tercera edad. *Nutrición Hospitalaria* 2014;30:372-84.
8. Gallegos Espinosa S, Nicolalde Cifuentes M, Santana Porbén S; para el Grupo Ecuatoriano de Desnutrición Hospitalaria. Estado de la desnutrición en los hospitales del Ecuador. *Nutrición Hospitalaria* 2014;30:425-35.
9. Espinosa SG, Cifuentes MN, Santana Porbén S; para el Grupo Ecuatoriano de Desnutrición Hospitalaria. Estado de los cuidados alimentarios y nutricionales en los hospitales públicos del Ecuador. *Nutrición Hospitalaria* 2015;31:443-48.
10. Franco López Á, Sanz Valero J, Culebras JM. El factor de impacto ya no es el patrón oro; la Declaración de San Francisco sobre evaluación de la investigación. *JONNPR* 2017;2:173-6.
11. Santana Porbén S. ¿La calidad del contenido, o la calidad del contenedor? El Editorial del 21 de Agosto del 2013. Disponible en: <http://www.nutricionclinica.sld.cu/Editoriales/Editorial210813.htm>. Fecha de última visita: 30 de Septiembre del 2017.
12. Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. Ecured Cuba Enciclopedia Participativa Cubana. Disponible en: [https://www.ecured.cu/Revista\\_Cubana\\_de\\_Alimentación\\_y\\_Nutrición](https://www.ecured.cu/Revista_Cubana_de_Alimentación_y_Nutrición). Fecha de última visita: 1 de Octubre del 2017.