Vol.4 | Num.8 | Agosto 2019

journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

ISSN: 2529-850X

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

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, oficial 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%20v02%20Febrero%202019.pdf

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:
http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v02%20Feb%202019.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
Contacto de soporte
Responsable editorial
Correo electrónico: 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

COMMUNITY MANAGER

ANTONIO CRUZ
Neurólogo de la Unidad de Ictus del Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Scientific Advisor Neurologic International.
community@jonnpr.com

COMITÉ EDITORIAL

Roxana Bravo
Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN), (Perú).
insgastronomia@gmail.com

Luis Collado Yurrita
Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (España)
lcollado@ucm.es

Mauricio Di Silvio
Dirección de Educación y Capacitación del Hospital General de México, (México)
disilviomauricio@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)
agdl@telefonica.net

Javier González Gallego
Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, (España)
jgonga@unileon.es

Beatriz Jáuregui Garrido
Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias) (España)
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

Francisco Jorquera Plaza
Jefe de Servicio de Aparato Digestivo Complejo Asistencial Universitario de León (España)
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

José Luis Mauriz Gutiérrez
Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León. León (España)
jl.mauriz@unileon.es

Juan José Nava Mateos
Medicina Interna. Hospital Ramón y Cajal de Madrid (España)
navamateos@gmail.com

Pedro Luis Prieto Hontoria
Universidad SEK. Facultad de Salud y Ciencias de la Actividad Física. (Chile)
pedro.prieto@usek.cl

Francisco Rivas García
Técnico Promoción de Salud y Consumo
Unidad Municipal de Salud y Consumo.
Excmo. Ayuntamiento de la Muy Noble y Leal Ciudad de Guadix. Granada (España)
f.rivas.garcia@gmail.com

Amelia Rodríguez Martín
Catedrática de Salud Pública de la Facultad de Enfermería y Fisioterapia. Universidad de Cádiz (España)
amelia.rodriguez@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

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

Javier Sanz Valero
Área d'Historia de la Ciència. Dept. Salut Pública, Història de la Ciència y Ginecologia. Universitat Miguel Hernàndez. Sant Joan d'Alacant (España)
jsanz@umh.es

Dan Waitzberg
University of Sao Paulo Medical School (Brasil)
dan.waitzberg@gmail.com

Carmina Wanden-Berghe
Hospital General Universitario de Alicante ISABIAL- FISABIO
carminaw@telefonica.net

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

SUMARIO

Vol. 4 Núm. 8
Agosto 2019

EDITORIAL

Controversia en el manejo de la desnutrición clínica. Lo negado es válido ahora **746**
Jose-Ignacio Ulibarri, Antonio Mancha

ORIGINAL

Estudio expermimental del lidocaína intravenosa en Trachemys scripta **753**
Elia Esquivel Fernández

Evaluación de la goma de Guazuma ulmifolia para encapsular fracciones peptídicas inhibitorias de la ECA **774**
Luis Chel-Guerrero

Medición de glicemia en hurones: evaluación de tres métodos portátiles de uso humano **785**
Daniel Alejandro Gómez Pizano, Ángela Rodríguez Hernández, Adriana Margarita Ducoing Watty, Delia Arlette Castillo Mata, Ricardo Itzcóatl Maldonado Reséndiz

REVISIÓN

Entrenamiento polarizado en deportes de resistencia: revisión sistemática **796**
Sebastian Sitko, Isaac López Laval

Evaluación de la saciedad en personas que han sufrido trastornos de la conducta alimentaria **806**
Sandra Pinto González, Susana Martín Gutiérrez, Ignacio Jáuregui-Lobera, Griselda Herrero Martín

RINCÓN DE LA HISTORIA

Los orígenes de la Fundación Jiménez Díaz **829**
Jesús M. Culebras, Ángeles Franco-López

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

CONTENT

Vol. 4 Issue 8
August 2019

EDITORIAL

Controversy in the management of clinical nutrition. The denied is valid now **746**
Jose-Ignacio Ulibarri, Antonio Mancha

ORIGINAL

Prospective study of intravenous lidocaine in Trachemys scripta **753**
Elia Esquivel Fernández

Evaluation of the native gum of Guazuma ulmifolia for encapsulation of peptide fractions with ACE inhibitory activity **774**
Luis Chel-Guerrero

Measurement of glucose in ferrets: accuracy of three human portable meters **785**
Daniel Alejandro Gómez Pizano, Ángela Rodríguez Hernández, Adriana Margarita Ducoing Watty, Delia Arlette Castillo Mata, Ricardo Itzcóatl Maldonado Reséndiz

REVISIÓN

Polarized training in endurance sports: A systematic review **796**
Sebastian Sitko, Isaac López Laval

Evaluation of the satiety in people who have suffered eating disorders **806**
Sandra Pinto González, Susana Martín Gutiérrez, Ignacio Jáuregui-Lobera, Griselda Herrero Martín

RINCÓN DE LA HISTORIA

The origins of the Fundación Jiménez Díaz **829**
Jesús M. Culebras, Ángeles Franco-López

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

EDITORIAL (English version)

Controversy in the management of clinical nutrition. The denied is valid now

Controversia en el manejo de la desnutrición clínica. Lo negado es válido ahora

Jose-Ignacio Ulibarri, Antonio Mancha

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España (jubilados)

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jiuliba@gmail.com (Jose-Ignacio Ulibarri).

Received 13 january 2019; accepted 8 june 2019.

How to cite this paper:
Ulibarri JI, Mancha A. Controversy in the management of clinical nutrition. The denied is valid now. JONNPR. 2019;4(8):746-52. DOI: 10.19230/jonnpr.2959
Como citar este artículo:
Ulibarri JI, Mancha A. Controversia en el manejo de la desnutrición clínica. Lo negado es válido ahora. JONNPR. 2019;4(8):746-52. DOI: 10.19230/jonnpr.2959

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Keywords

Clinical Undernutrition; Nutritional screening; screening; Nutritional risk; Clinical risk

Palabras clave

Desnutrición Clínica; Cribado nutricional; Screening; Riesgo Nutricional; Riesgo Clínico

The present text focuses on the management of Clinical Undernutrition (CU) in Europe in the XXI century.

After 30 years devoted to the study, research and debate in Spain to the early detection of undernutrition in the treated patient (which is referred to as Clinical Undernutrition- CU), unfortunately we have witnessed a rejection here in Europe of what in Japan and other Eastern countries has been established in the past 10 years as a reference for the assessment of both

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

nutritional risk as well as indicator of the prognosis of clinical outcomes in the different medical and surgical specialities.

In 1983, when we began to organize the clinical nutrition in our hospital La Princesa, in Madrid, in conjunction with a valuable team of professionals, we went through an initial stage in order to update the hospital setting including its structure, space and staff, with the main objective of ensuring the best feeding of patients. This led us to celebrate in 1988, the "First Conference on the Organization of Food and Nutrition in the Hospital", attended by more than 300 professionals responsible for the area in 82 hospitals across the country.

Special effort was placed in avoiding any added damage that could be caused during patients' hospitalization (CU) and so we focused our attention in assessing the nutritional status of patients from the moment of their arrival, including their posible causes. We designed a special protocol for assessing the Nutritional State (NSA) (VEN- Valoración del estado nutricional, in Spanish) that entailed a thorough clinical anamnesis with special emphasis on eating habits, physical check-up, including all sorts of clinical and antropometrical techniques as well as a variety of analytical parametres.

This NSA was applied to those patients that seem to suffer some kind of undernutrition or were at nutritional risk. It provided us of any information regarding any dysfunction of the organs or systems caused by the disease or its treatment until that moment, by means of estimating any reduction in parametres. However, it was not fast enough to monitor the changes occurring during the patient's hospitalization as a consequence of the treatment. We were unable to forsee if there was actually any improvement or worsening of the condition. Such a highly complex protocol (more thorough and precise than SGA) ended up being slower than the changes occurring during the clinical evolution of the patient, and hence we were left without the information needed, that is: **To closely monitor the clinical course in order to be able to apply the necessary adjustments in due time.** As a consequence, another strategy was to be found.

We decided to select those parametres which proved to be the most sensitive, fast and indicative among all used by NSA, based on observational studies. This left us with only those parametres that would ensure our objective, that is, to immediately detect and asses any changes experienced by the patient, either as a consequence of the illness or its treatment, considering also the response to the nutritional support. All anamnesis, antropometric and functional parametres were discarded one after the other; only the analitical parametres were left to be tested. Therefore, we set off to study those ones that already existed in the usual clinical check-ups.

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

The most sensitive parametres were plasma concentration of albumin, total cholesterol level and total lymphocyte count.

And with those we designed a practical, sensitive and efficient strategy for NUTRITIONAL RISK SCREENING that was capable of alerting us (in the internal environment, which is the liquid that surrounds the cell, which in some way has become deficient in nutrients) of any risk of somatic undernutrition.

We soon realized that we were actually assessing the NUTRITIONAL RISK since we were direclty meassuring any risk or changes at the homeostasis level. That was when the term was introduced as a way to address the complexity of illness + treatment + complications in the clinical setting.

Once statistically and epidemiologically validating our system, it was published in different scientific magazines and congresses of our field. Sixteen years ago we even managed to present it to the Spanish Health Minister, different Communities and numerous hospitals. However, it is still ignored by our highest cientific entities and, as a consequence of that (being the latter the oficial referents), by most of the academic and administrative entities that we approached (since the latter ones are considered as the authorities in the field).

To summarize the situation related to CONUT, we would like to mention that shortly before our retirement we had come to the solid conclusion that our method for the **prompt detection of nutritional risk was simultaneously showing us the development of clinical risk, an updated follow-up of the severity of the condition as well as integrating the detected homeostatic changes at the level the liquid that surrounds the cell; this being the site for nutrition of the cell itself.** Furthermore, it was capable of offering a highly predictive prognosis of what would eventually happen if no attempts were taken to correct that risk in due time, either by means of changing the kind of nutritional support, or modifying the therapeutical protocol in order to effectively adjust them to the needs of the patient.

Back then our initiative had coincided with that proposed by ESPEN in Europe which introduced purported nutritional screening systems, after turning a deaf ear to the specific request by OMS that only prediagnostic data should be used in the design of effective screening methods. Although ESPEN does include symptomatic data (as they can be useful for diagnosis), they are not so for preventing undernutrition, as required in the definition of screening that those same authors pretended to implement.

They claimed that the screening method had to be effective at selecting those conditions that would positively respond to nutritional support. However, that was another failed attempt at preventing undernutrition. In their proposal to the European Council (Appendix to

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

Resolution RESAP(2003)3), they state that in order to validate a screening method, the latter must necessarily be effective at justifying the use of nutritional support. With this statement **1,1.ii,** they claimed that they were able to identify those patients that would benefit from nutritional support and by doing so the method, instead of being used for risk screening, it turned into a diagnostic procedure. Therefore, all preventive potential was lost.

Furthermore, the scientific Society which is regarded as pioneer in the study of undernutrition promotes the idea that this serious condition is related to illness. We cannot agree with that because that approach does not take into account other causes even more pervasive than the illness itself, such as some of the treatments can be, especially the most aggressive ones, which are normally applied in hospitals.

This approach ignores the fact that during hospitalization the incidence of Clinical Undernutrition is normally doubled or tripled as a consequence of undernutrition related to the illness (produced by the therapeutic procedures), including hospitalization itself. These added complications cannot be prevented by the proposed methods because by adding nutritional support we are not addressing the root cause which is not the lack of nutrients but a metabolic alteration produced as a consequence of the treatment, which prevents nutrients from successfully reaching the cells. There seems to be a distorted view that only benefits those who fund scientific events and research.

On the other hand, by putting all the focus on the specificity of the screening methods, they fail to require the necessary sensitivity of the method in order to detect the condition in due time from its very origins. This way it seems impossible to monitor the clinical course at unison with the rapid changes caused by the disease and the therapy, including the nutritional support.

To summarize, after 15 years of ESPEN promoting and reccommending varied procedures as screening systems for the treatment of clinical undernutrition, it is evident that they **are not authentic screening tools** because they are based on symptomatic data and therefore they are useless at preventing undernutrition. They are not even reliable diagnostic procedures, rather incomplete and imprecise, though highly expensive when it comes to staff, time and uncomforted for the patient.

For obvious reasons they have not yet been successfully implemented in any European country and hence the problem still remains, with a cost of around three thousand million of euros / year, as stated by ESPEN. This without mentioning the fact that, by being less sensitive methods, they are only capable of detecting a certain amount of preventable cases that could be detected with a truly effective screening. Instead, they fail to consider the presymptomatic period, which could have been appropriately used had the analytical parametres been applied

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

and by which it could have been possible to address the causes on time as well as to decrease the amount of affected patients and the seriousness of disease, complications, comorbility, cost and mortality.

On the contrary, the method that we designed at the end of XX century at La Princesa Hospital of Madrid for the control of nutrition in the cellular setting (CONUT) has only been implemented at a very low pace in Spain since it has witnessed a constant questioning and restrains whenever it was attempted as the nutritional risk screening method. In the meantime, there has been a steady increase in research surging mostly from Asian literature and papers that were based in this method as a Prognostic Index of Nutritional Risk because they realized that it was capable of detecting the risk as well as forecasting the future of the patients under study. We would also like to mention further uses in different pathologies and therapeutic procedures, all of which can effectively be controlled over a few days and, in a totally automatic manner, be able to monitor the clinical course of each patient in a personalized way without any further need of exploration or hassle to him, and at no extra cost to the Health System.

Table 1.

COST OF CLINICAL UNDERNUTRITION					
Parámeter	Population	Discharges 1000 hab	Discharges	Cost €	Increase 50-60%
Europe*	503,824,373	160.7	80,964,577	$120x10^9$ €	$192x10^9$ €
Spain	46,766,403	102.5	4,633,086	38,588 mills	61,741 mills
Madrid	6,498,560	138	681,194	5,673 mills	9,077 mills

**"Malnutrition can be prevented and treated and we as nutrition experts have a mission to do something about malnutrition in hospitals, care homes and communities". October 2009 Prof. Ljungqvist, President of the ESPEN*

Regarding the economical aspect, our results coincide with those carried out in Spain by Pérez de la Cruz and the average taken from different international studies, where all show an average of 60% increase in the cost for the treatment of undernourished patients, as compared to the normally nourished ones.

Hospital Undernutrition in Spain has potentially been stated, according to SENPE's study called PREDYCES, at least 1.143 million Euros (XXXI SENPE Congress 2016). This, multiplied by the 16 years since our first proposal of our screening method, can be summarized in the absurd cost of 18.300 million Euros.

The budget for Proyecto CONUT was introduced by Dr. García de Lorenzo, who was the SENPE President at that time, to the Health Ministery in 2002 as an efficient tool for the

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

early detection of undernutrition in Spain. It was presented to public contest and it was estimated in 186.746 € with a limit of six months to be implemented since its approval.

The Project was rejected by the Ministery due to the fact that it affected all the Autonomous Communities. SENPE'S Science and Education Comitee decided not to back it and went on to close the team that had been created for implementing the VEN and Nutritional Screening protocols.

In summary, the method we have designed for the early detection of nutritional risk is a valuable one based on its objective, simplistic, effective, sensitive qualities as well as its capacity for prediction and monitoring.

There is an evident contradiction (even a deontological connotation, if we wish), between **our objective: "to predict the risk in order to prevent clinical undernutrition"** and the method proposed by ESPEN, all based on the diagnosis of already occurred events (which is not in line with the criteria settled by OMS).

We still consider our method to be a way better option even when though it has been negated by well-known Scientific Societies worldwide, whose protocols seem to be more aimed at benefitting the economic interests of a few, instead of having the professionals and their patients in mind.

Conclusion:

We think that SENPE could bring a solution to the problem in Spain, which is primarily due to the ineffective screening methods (proposed by other European countries based on the protocols stated by ESPEN over the past 15 years) and secondarily caused by the lack of Dietitians in our hospitals. For that purpose, our Society should consider the following attempts:

. Promoting CONUT as a method for an automated system that can successfully filter and immediately assess any nutritional and clinical risk right from the presymptomatic stages, and that can effectively cover all patients that require clinical tests.

. Following ESPEN suggestions to confirm any undernutrition that may require nutritional support with simple procedures, for those patients where CONUT risk is 2 or above.

. Whenever the deficiency cannot be confirmed, a more specific diagnostic method should be used for assessing the ethiopathogenesis, and this should be carried out by the professional in charge.

. For those patients with a high CONUT risk (>8), the whole clinical Evaluation should be directly carried out.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AUGUST 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

. Suggest an active and continuous control of nutritional / clinical risk of the patient during all the clinical stay to propperly **monitor nutritionally and clinically**, until the end of all treatment.

All this would determine an improvement in the quality of assistential value provided to patients, while reducing morbility, mortality, re-hospitalization and assistential costs, thanks to implementing, at the same time, an automated system for the control of the clinical course that is still unknown in Europe. In addition, all the professionals would benefit from this innovative tool since it will help them at the moment of taking decisions, and even the National Health System will be benefitted by being able to successfully cut down on all assistential and administrative costs.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

EDITORIAL (Versión española)

Controversia en el manejo de la desnutrición clínica. Lo negado es válido ahora

Controversy in the management of clinical nutrition. The denied is valid now

Jose-Ignacio Ulibarri, Antonio Mancha

Unidad de Nutrición Clínica y Dietética. Hospital Universitario de La Princesa. Madrid. España (jubilados)

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: jiuliba@gmail.com (Jose-Ignacio Ulibarri).

Recibido el 13 de enero de 2019; aceptado el 8 de junio de 2019.

Como citar este artículo:
Ulibarri JI, Mancha A. Controversia en el manejo de la desnutrición clínica. Lo negado es válido ahora. JONNPR. 2019;4(8):746-52. DOI: 10.19230/jonnpr.2959
How to cite this paper:
Ulibarri JI, Mancha A. Controversy in the management of clinical nutrition. The denied is valid now. JONNPR. 2019;4(8):746-52. DOI: 10.19230/jonnpr.2959

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Palabras clave

Desnutrición Clínica; Cribado nutricional; Screening; Riesgo Nutricional; Riesgo Clínico

Keywords

Clinical Undernutrition; Nutritional screening; screening; Nutritional risk; Clinical risk

Nos vamos a referir al manejo de la Desnutrición Clínica en Europa en el siglo XXI

Después de 30 años de dedicación, estudio, investigación y discusión en España, no avanzamos en la implantación de un método capaz de captar cuanto antes el riesgo de la aparición de la desnutrición en el enfermo tratado. Para distinguirla de la desnutrición

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

meramente carencial o la ligada exclusivamente a la enfermedad, denominamos Desnutrición Clínica (DC) a la producida tanto por la enfermedad como por el tratamiento.

En 1983, cuando comenzamos a organizar la nutrición clínica en nuestro hospital de La Princesa, en Madrid, abordamos la etapa inicial de acondicionar al hospital, su estructura arquitectónica, funcional y de personal para procurar la mejor alimentación de los pacientes. Ello nos llevó a celebrar en 1988, las "I Jornadas sobre la organización de la Alimentación y Nutrición en el Hospital", a las que acudieron más de 300 profesionales responsables del área en 82 hospitales de todo el país.

Tratando de evitar el conocido efecto añadido de la hospitalización que es la desnutrición, centramos nuestra atención en valorar la situación nutricional de nuestros pacientes desde su ingreso y sus causas. Para ello establecimos en la Unidad de Nutrición un protocolo para la Valoración del Estado Nutricional (VEN) que abarcaba una detenida anamnesis clínica con especial atención a los hábitos alimentarios, exploración física, que incluyó todo tipo de técnicas clínicas y antropométricas y una amplia selección de parámetros analíticos.

Esta VEN se aplicaba a los enfermos sospechosos de estar desnutridos o en riesgo nutricional y nos informaba del deterioro orgánico y funcional ocasionado por la enfermedad y el tratamiento hasta el momento, midiendo las mermas que había experimentado. Pero resultaba lento para controlar los bruscos cambios experimentados por el paciente a lo largo de su evolución clínica a consecuencia del tratamiento, fuera mejorando o empeorando. Tan amplio y metódico protocolo (algo más exigente y preciso que la SGA) resultaba más lento que los cambios en la evolución clínica del paciente y nos dejaba sin la información puntual que necesitábamos: **monitorizar el curso clínico y aplicar a tiempo las correcciones oportunas**, por lo que fue necesario cambiar de estrategia.

Optamos por seleccionar los parámetros más sensibles, rápidos y expresivos entre los utilizados en el VEN, mediante estudios observacionales. Esto nos llevó a adoptar solo los parámetros que cumplieran los requisitos exigidos para cubrir nuestras necesidades de **conocer y cuantificar inmediatamente los cambios experimentados** por el paciente, ya fueran producidos por la propia enfermedad o por el tratamiento, incluido el efecto del soporte nutricional. Todos los parámetros anamnésicos, antropométricos y funcionales fueron descartados, uno por uno, quedando por comprobar la utilidad de los parámetros analíticos, por lo que empezamos a estudiar los utilizados en el perfil analítico básico establecido en los controles clínicos rutinarios.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

Los más sensibles resultaron ser las concentraciones plasmáticas de albúmina, colesterol total y linfocitos totales.

Y con ello obtuvimos un sencillo, sensible y eficiente procedimiento de CRIBADO DEL RIESGO NUTRICIONAL que, ante la escasez de nutrientes en el entorno celular, nos alertaba de la posibilidad de que se produjera la desnutrición somática.

Pronto comprobamos que estábamos midiendo RIESGO CLÍNICO porque evidenciaba directamente el peligro que corría la homeostasis del medio interno. Por ello lo denominamos también así ya que era la consecuencia de la conjunción en la clínica de enfermedad + tratamiento + complicaciones. Así se evidenciaba la carencia de algunos elementos vitales para la nutrición de la célula, como la albúmina o el colesterol, e incluso que se iniciaba el declive de la capacidad defensiva del sistema inmunitario.

Una vez validado, estadística y epidemiológicamente fue publicado en revistas y congresos de nuestro entorno, fue presentado en nuestro Ministerio de Sanidad, varias Comunidades Autónomas y numerosos hospitales. Pero sigue siendo ignorado por nuestras más altas entidades científicas y, en consecuencia, por las entidades académicas y administrativas a las que nos hemos dirigido, pues a ellas les consultan,

Como final a estos comentarios de ambientación al entorno CONUT, resumir que algo antes de jubilarnos habíamos llegado a la firme conclusión de que el método elegido para **la detección precoz del riesgo nutricional nos estaba dando simultáneamente la evolución del riesgo clínico y la gravedad puntualmente actualizada del paciente,** interpretando **las oscilaciones de la homeostasis del medio interno, pesebre de la célula** que le nutre. Pero, además, con una gran capacidad predictiva del pronóstico si no corregimos oportunamente este indicador de riesgo, sea incluyendo nuevas características al soporte nutricional, sea rectificando el protocolo terapéutico para ajustarlos más a las necesidades del paciente.

Había coincidido cronológicamente nuestra iniciativa con la de la ESPEN en Europa, en la cual, impulsaron el uso de supuestos sistemas de cribado nutricional, desoyendo a la OMS que aconseja la selección de datos exclusivamente prediagnósticos para elaborar métodos eficientes de screening. ESPEN incluye en sus recomendaciones el uso de datos sintomáticos, que son útiles para el diagnóstico, pero no para la prevención de la desnutrición, como exige el concepto de screening y que consideramos que los mismos autores pretendían implantar.

Su pretensión de que el sistema de screening seleccione situaciones corregibles con soporte nutricional es otra vuelta de tuerca hacia el fracaso de la prevención de la desnutrición. Se trata de la inclusión de un punto, en su propuesta al Consejo de Europa (Appendix to **RESAP(2003)3**), en el que pone como condición para dar validez a los métodos de screening

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

el que sean eficaces para justificar el uso del soporte nutricional. Y con este punto 1.1ii, al pretender identificar al paciente que se pueda beneficiar del soporte nutricional, pasa de ser un método de cribado de riesgo a ser un procedimiento diagnóstico. Ha perdido su carácter preventivo.

Continuando con su postura, claramente errónea en nuestra opinión, la Sociedad científica pionera en Europa en el conocimiento de la desnutrición, fomenta la asociación de este grave problema con la enfermedad, pero no lo relaciona con otra causa incluso más dañina que la propia enfermedad, como es en ocasiones el tratamiento, especialmente los más agresivos, aplicados normalmente en los hospitales,

Con esto ignoraron, y siguen haciéndolo, que durante el ingreso se duplica o triplica la incidencia de la Desnutrición Clinica, al añadirse a la desnutrición relacionada con la enfermedad (DRE), la producida por los procedimientos terapéuticos, incluida la hospitalización. Pero estos efectos añadidos a la desnutrición no se evitan con los métodos propuestos ya que la adición de suplementos nutricionales no es la solución cuando la causa no es la carencia de aporte sino el trastorno metabólico ocasionado por el tratamiento, que impide a los nutrientes llegar a la célula en la cantidad adecuada. Da la impresión de que distorsionan la realidad a conveniencia de los promotores que soportan los gastos de las actividades científicas y de divulgación

Por otra parte, al centrar la preocupación en la especificidad de los métodos de cribado, descuidan exigir la necesaria sensibilidad del método de cribado para captar el problema con la adecuada rapidez desde que se inicia. Así resulta imposible monitorizar el curso clínico en consonancia con los rápidos cambios provocados por la enfermedad y la terapia, incluyendo el soporte nutricional.

En definitiva, después de 15 años de promulgar y recomendar ESPEN varios de estos procedimientos como sistemas de screening para combatir la desnutrición clínica, resulta que **no son auténticas herramientas de cribado** al estar basadas en datos sintomáticos por lo que ya no permiten prevenir la desnutrición. Ni siquiera son procedimientos de diagnóstico fiables por lo incompletos e imprecisos, resultando en cambio demasiado costosos como método de cribado en personal, tiempo y molestias al paciente.

Se entiende que estos procedimientos aconsejados no se hayan implantado todavía ventajosamente en ningún país europeo y el problema persista, habiendo llegado a un costo declarado por la misma ESPEN en unos tres mil millones de euros / año. Y esto pese a que, al tener menor sensibilidad, solo captan una parte de los casos reales, que hubieran sido detectados y evitados mediante el auténtico cribado. En cambio, han dejado transcurrir

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

impunemente el periodo presintomático, que hubiera sido aprovechado de haber utilizado parámetros analíticos, lo que hubiera permitido combatir oportunamente las causas, con la consiguiente disminución del número de afectados y la reducción de su gravedad, complicaciones, comorbilidad, costo y mortalidad.

Por el contrario, la utilización del método que desarrollamos a finales del siglo pasado en el hospital de La Princesa de Madrid para control de la nutrición en el entorno celular (CONUT®) evoluciona muy lentamente en España ya que oficialmente no se le ponen mas que pegas y trabas como método de cribado del riesgo nutricional. Simultáneamente, particularmente en la literatura de varios países orientales, están proliferando trabajos basados en este método como Índice Pronóstico de Riesgo Nutricional porque detecta el riesgo y predice el futuro de los pacientes en los que se aplica. Se le están encontrando gran cantidad de aplicaciones en diferentes patologías y procedimientos terapéuticos que permiten vigilar, cada pocos días y automáticamente, el curso clínico del proceso personalizado en cada paciente, sin aumentar exploraciones o molestias para él ni costos para el Sistema Sanitario.En el aspecto económico, nuestro cálculo, coincidente con el realizado en España por Pérez de la Cruz y la media de varios estudios realizados internacionalmente, es de un incremento del 60% del costo asistencial en pacientes afectados frente al costo de los normalmente nutridos.

Tabla 1.

COSTO DE LA DESNUTRICIÓN CLÍNICA					
Parámetro	Población	Altas por 1000 hab	Altas	Costo €	Incremento 50-60%
Europa*	503.824.373	160,7	80.964.577	$120x10^9$ €	$192x10^9$ €
España	46.766.403	102,5	4.633.086	38.588 mills	61.741 mills
Madrid	6.498.560	138	681.194	5.673 mills	9.077 mills

**" Malnutrition can be prevented and treated and we as nutrition experts have a mission to do something about malnutrition in hospitals, care homes and communities". October 2009 Prof. Ljungqvist, President of the ESPEN*

El coste potencialmente atribuible a la Desnutrición Hospitalaria en España ha sido cifrado por SENPE a través de estudio PREDYCES en al menos 1.143 millones de euros (XXXI Congreso SENPE 2016). Esto, multiplicado por los 16 años transcurridos desde que propusimos el cribado, han supuesto unos 18.300 millones de € de gasto descuidado.

El presupuesto del Proyecto CONUT presentado por el Dr. García de Lorenzo, entonces Presidente de SENPE, al Ministerio de Sanidad en 2002 para la detección precoz de la desnutrición en España, mediante concurso público, ascendía a 186.746 € de entonces, con un plazo de ejecución de seis meses desde la adjudicación.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

El proyecto fue rechazado por el Ministerio al entender incumbía a las Comunidades Autónomas, El Comité Científico-Educacional de SENPE, desestimó apoyarlo y cerró el grupo de trabajo creado al efecto para protocolizar VEN y Cribado Nutricional.

En conclusión, el método que hemos desarrollado para le detección precoz del riesgo nutricional es válido gracias a sus valores de objetividad, sencillez, eficiencia, sensibilidad y capacidad predictiva y de monitorización.

Se pone de manifiesto una clara contradicción, incluso con connotaciones deontológicas, entre **nuestro objetivo a alcanzar: "prever el riesgo para evitar la desnutrición clínica"** y los métodos propuestos por ESPEN, basados en diagnóstico de hechos consumados (no acordes con los criterios de la OMS).

Seguimos defendiendo nuestro método por más que sea negado por Sociedades Científicas de gran peso a nivel mundial pues marcan pautas que, en esta ocasión, parecen más afines a los intereses comerciales de sus mecenas que a las directrices científicas de los profesionales que velan por la salud de los pacientes.

Colofón: Consideramos que SENPE podría dar solución al estancamiento del problema en España, debido, en primer lugar, a la improcedencia e ineficacia de los métodos propuestos por varios países europeos a instancias de las directrices marcadas por ESPEN en los últimos 15 años y en segundo lugar ante la dificultad para aplicarlos en España por carecer de Dietistas en los Hospitales, proponiendo:

- Promulgar el uso del sistema automático de filtro CONUT para la valoración inmediata del riesgo clínico y nutricional, desde fases presintomáticas, de todos los pacientes atendidos a los que se pide análisis clínico.
- Manteniendo, para los pacientes de riesgo CONUT igual o superior a 2, los actuales directrices de ESPEN para confirmar el diagnóstico de la desnutrición susceptible de ser tratada con soporte nutricional con procedimientos sencillos.
- De no confirmarse la etiología carencial del riesgo, optar por procedimientos diagnósticos más específicos, dirigidos a la tipificación etiopatogénica del riesgo clínico del paciente por parte del especialista responsable.
- En los pacientes con riesgo CONUT alto (>8), aplicando directamente la Evaluación clínica completa.
- Aconsejando mantener activo el control del riesgo nutricional / clínico del paciente a todo lo largo del curso clínico para **monitorizarlo nutricional y clínicamente**, hasta el alta clínica definitiva, incluyendo el algoritmo CONUT en los análisis rutinarios de control clínico.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 746-752
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2959

Con ello se beneficiaría a todos los pacientes mejorando la calidad asistencial y disminuiría la morbilidad, mortalidad, reingresos y costos asistenciales, al introducir simultáneamente un sistema automático de monitorización del curso clínico desconocido en Europa.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

ORIGINAL

Estudio expermimental del lidocaína intravenosa en *Trachemys scripta*

Prospective study of intravenous lidocaine in *Trachemys scripta*

Elia Esquivel Fernández

Departamento de Farmacología y Toxicología de la Facultad de Veterinaria de la Universidad Complutense de Madrid, España
Centro Veterinario "Los Sauces" de Madrid. España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: eliesqui@ucm.es (Elia Esquivel Fernández).

Recibido el 30 de noviembre de 2018; aceptado el 9 de junio de 2019.

Como citar este artículo (PROVISIONAL):
Esquivel Fernández E. Estudio expermimental del lidocaína intravenosa en *Trachemys scripta*. JONNPR. 2019;4(8):753-73. DOI: 10.19230/jonnpr.2885
How to cite this paper (PROVISIONAL):
Esquivel Fernández E. Prospective study of intravenous lidocaine in *Trachemys scripta*. JONNPR. 2019;4(8):753-73. DOI: 10.19230/jonnpr.2885

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Introducción. La lidocaína administrada por vía intravenosa a una dosis de 2 mg/kg ha demostrado tener efecto analgésico en seres humanos y mamíferos sin causar efectos adversos. En reptiles no existen estudios publicados en *Trachemys scripta*, siendo una de las especies de reptiles más habituales en clínicas veterinarias de animales exóticos. Por ello se propone estudiar el efecto analgésico de la lidocaína, que podría resultar beneficioso para proporcionar analgesia reduciendo la dosis de opioides como la morfina.

Objetivo. Estudiar el efecto analgésico de un bolo de lidocaína intravenosa a 2 mg/kg en *Trachemys scripta*.

Configuración y Diseño. Se trata de un estudio prospectivo doble ciego con una muestra de siete tortugas (n=7), divididas en dos grupos, uno compuesto por tres machos y una hembra (n=4) y otro

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

compuesto por tres hembras (n=3). Se ha usado un diseño cruzado 2x2 con un periodo de lavado de 14 días entre administración de lidocaína o suero salino fisiológico NaCl 0,9% (SS), considerando Grupo Control al que se le administraba el SS, y Grupo Lidocaína, al que se le administraba el fármaco.

Materiales y Métodos. Para evaluar el efecto analgésico, se ha medido la respuesta al dolor en nalgas y extremidades, provocado por un objeto de punción automática. Además, se han obtenido muestras de sangre para estudiar posibles efectos colaterales en parámetros sanguíneos. El nivel de consciencia se puntuaba monitorizando el reflejo palpebral y retracción de cuello y extremidades, por último, la frecuencia cardiaca se contaba empleando un doppler, y la respiratoria mirando el número de veces que se contraía el músculo serrato en la fosa cervical, teniendo en cuenta las apneas y/o posibles arritmias.

Análisis estadístico utilizado. Para la frecuencia cardiaca, respiratoria, temperatura corporal en fosa inguinal y cervical, temperatura media y parámetros sanguíneos, al seguir una distribución no normal se ha empleado el test estadístico de Wilcoxon. Para la incidencia de apneas, arritmias, respuesta al dolor en nalgas, respuesta al dolor en extremidades y nivel de consciencia, se ha empleado el test estadístico Chi cuadrado. En la incidencia de apneas y arritmias, también se ha aplicado el test estadístico de McNemar y en respuesta al dolor en nalgas y extremidades el test estadístico de Cochran-Arritage. En todos los casos, el intervalo de confianza era del 95%, considerando valores significativos aquellos en los que $p<0,05$.

Resultados. La respuesta al dolor en extremidades y la conciencia disminuyen significativamente en el Grupo Lidocaina. Las constantes vitales no varían entre grupos. Tanto en el Grupo Lidocaina como en el Grupo Control, hay diferencias entre la muestra de sangre extraída antes y después de inyectar la sustancia, posiblemente por la técnica de obtención de datos del estudio.

Conclusiones. La lidocaína tiene efecto analgésico y tranquilizante, sin alterar constantes vitales o parámetros sanguíneos. Sin embargo, en nalgas no se ha obtenido este resultado, posiblemente por un fallo en la detección del dolor o por una menor sensibilidad de la zona.

Palabras clave

Lidocaína; analgesia; Trachemys scripta; dolor

Abstract

Introduction, The intravenous administration of a 2 mg/kg bolus of lidocaine has been shown to have analgesic effects without adverse effects in humans and mammals. In reptiles, there are no published studies on *Trachemys scripta*, which is one of the most common reptile species in exotic veterinary clinics. Thus, this study proposes to investigate lidocaine's analgesic effect, which could be beneficial for good analgesia, decreasing the use of doses of opioids such as morphine.

Objective. To study the analgesic effect of a 2 mg/kg intravenous bolus of lidocaine in *Trachemys scripta.*

Settings and Design. This is a prospective double-blind study with a sample of seven turtles (n=7) divided in two groups: one group with three males and one female (n=4) and another group with three females (n=3). This is a crossover 2x2 design with a wash-out period of 14 days between lidocaine and normal

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

saline NaCl 0.9% administration, where the turtles that received normal saline were the Control Group and the turtles that received the drug were the Lidocaine Group.

Methods and Material. In order to test the analgesic effects, the pain response in buttocks and limbs was measured after causing pain with an automatic puncturing device. Furthermore, blood samples were taken to study possible side effects in blood parameters. Consciousness level was graded by monitoring the palpebral reflex and neck and limb retraction. Finally, the heart rate was measured using a doppler device and the respiratory rate by counting the number of serrato muscle contractions in the cervical pit, considering apneas and/or possible arrhythmias.

Statistical Analysis Used. Since heart rate, respiratory rate, body temperature at the inguinal and cervical pit, average temperature and blood parameters do not follow a normal distribution, the Wilcoxon test was used. A Chi-square test was used for apnea and arrhythmia incidence, consciousness level and pain response in buttocks and limbs. The McNemar test was also used for apnea and arrhythmia incidence and the Cochran-Arritage test was also used for pain response in limbs and buttocks. In all cases, the confidence interval was 95%, with values being considered statically significant when $p<0.05$.

Results. Both pain response in limbs and consciousness level were significantly decreased in the Lidocaine Group. Vital signs didn't change between groups. Both groups, the Lidocaine Group and the Control Group, show changes between the blood samples taken before and after injecting the substance, possibly due to the data collection technique used in this study.

Conclusions. Lidocaine has analgesic and soothing effects without affecting vital signs or blood parameters. However, this was not the result for the buttocks, possibly due to failure detecting pain, the technique used to cause pain or lower sensitivity in the buttocks.

Keywords
lidocaine; analgesia; Trachemys scripta; pain

Dentro de la medicina veterinaria, los reptiles son una clase de animales con numerosas especies, que acuden a consultas clínicas y se tratan en otros ámbitos como en zoológicos o centros de recuperación. Una parte fundamental en la medicina es la analgesia y para ello se debe comprender como son los mecanismos nociceptivos y diferenciarlo del dolor. Cada vez más, aparecen estudios de distintas familias de fármacos analgésicos en distintas especies de reptiles, por ello, es necesario conocer su mecanismo de acción, su farmacodinamia y las particularidades farmacocinéticas.

Un fármaco que ha demostrado tener efectos analgésicos en medicina humana y animales de compañía es la lidocaína, comúnmente empleada para realizar bloqueos anestésicos de corta duración y analgesia intralesional en cirugías. En medicina humana, también se están planteando otras vías de administración, como la intravenosa. No conocemos estudios farmacodinámicos de lidocaína en reptiles, por lo que en este estudio se plantea su

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

administración por vía intravenosa en una de las especies más habituales en las clínicas veterinarias de animales exóticos, la *Trachemys scripta.*

Introducción

Un aspecto muy importante de un tratamiento es el abordaje del dolor, el cual se tiene que diferenciar de la nocicepción. El dolor es una sensación inherente subjetiva, es una experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con daño tisular real o potencial o descrito en términos de tal daño, mientras que la nocicepción son los mecanismos fisiológicos que se desencadenan de un estímulo nocivo[(1)]. Los reptiles tienen tanto los mecanismos fisiológicos como las estructuras neuroanatómicas necesarias para poder percibir y procesar un estimulo doloroso[(1)].

Por lo tanto, el dolor se tiene que abordar mediante tratamientos analgésicos, ya que ha demostrado tener efectos negativos sobre el organismo tales como inmunosupresión, cambios de comportamiento o retrasos en las recuperaciones post-quirúrgicas[(1,2)]. Para evaluar el efecto analgésico de los medicamentos, las técnicas de detección del dolor se han ido modificando con el tiempo, anteriormente se inyectaban sustancias químicas como la capsaicina o la formalina, las cuales se han dejado de emplear por ser métodos invasivos que causan lesiones graves en el animal[(3)] además, una vez inyectados no se pueden extraer del animal aunque el analgésico no funcione. Actualmente han sido sustituidas por la aplicación de una placa térmica automática que cuenta los segundos que tarda el animal en retirar la extremidad[(4,5,6,7,8,9,10,11,12)].

Las familias de fármacos analgésicos estudiadas hasta el momento son los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)[(2,13,14)], opioides[(5,6,7,8,9,10,11,12)] y α-2 agonistas[(15)], sin embargo, en cuanto a la familia de los anestésicos locales todavía se desconoce su efecto como analgésico en reptiles[(2,16)]. Los anestésicos locales son fármacos ampliamente utilizados en medicina veterinaria[(17)] porque son capaces de proporcionar una buena analgesia y anestesia local en un amplio rango de especies[(2,18,19,20,21,22)]. Esta versatilidad se debe a su mecanismo de acción[(25,26,27)]. Se trata de amidas que bloquean los canales de sodio dependientes de voltaje, por ello, tienen muchas propiedades farmacológicas[(20,21,22,23)].

La Lidocaína es uno de los anestésicos locales más empleados[(17)]. Tiene propiedades anestésicas y antiinflamatorias, además, es beneficiosa en infusiones intravenosas para el post-quirúrgico en humana y en caballos[(20,22)]. A parte, previene el dolor neuropático crónico post-quirúrgico por sus propiedades anti hiperalgésicas[(19)]. Disminuye el periodo de duración del íleo paralítico post-quirúrgico y acorta el periodo de hospitalización[(20)]. En perros, se ha

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

descrito un efecto sedante administrando dosis superiores a las consideradas terapéuticas, desencadenando efectos adversos como náuseas o vómitos[22]. En medicina humana también se han descrito efectos adversos. Tanto en animales de compañía, como en personas también se han descrito focos ectópicos ventriculares, que producen disritmias y pueden desencadenar fibrilación ventricular[17,20,22], aun así, los estudios indican que los casos de toxicidad reportados son poco frecuentes y que solamente se dan cuando las concentraciones plasmáticas son muy superiores a las consideradas terapéuticas[19,22], por lo que aconsejan proporcionar una correcta dosificación y frecuencia de perfusión[19].

En perros se han testado bolos de lidocaína a 2 mg/kg sin ver efectos adversos[24]. La dosis empleada en este supuesto experimental ha sido de 2 mg/kg, precisamente, por no haber mostrado signos de posible toxicidad en otras especies[23,24]. En tortugas, los analgésicos más empleados son los opioides, concretamente la morfina, la cual produce una marcada depresión respiratoria y prolonga el tiempo de recuperación anestésico[6,25]. El empleo de lidocaína intravenosa a 2 mg/kg en protocolos anestésicos o de analgesia multimodal, posiblemente ayude a reducir las dosis de opioides y tenga otros beneficios que todavía son poco conocidos en la medicina veterinaria, por ello, se ha decidido evaluar su posible efecto como analgésico en *Trachemys scripta* en este supuesto experimental.

Objetivos

Analizar la respuesta al dolor mediante la técnica de punción automática en extremidades posteriores y nalgas. Evaluar los cambios de la frecuencia cardiaca y respiratoria tras la administración de un bolo de 2 mg/kg de lidocaína endovenosa. Analizar los cambios en los parámetros bioquímicos, hemograma y gasometría de las tortugas, tras la administración de un bolo de 2 mg/kg de lidocaína endovenosa.

Materiales y Métodos

El estudio se ha desarrollado en el Centro Veterinario "Los Sauces", especializado en animales exóticos, el cual, ha durado un total de cuatro semanas.

Los materiales empleados han sido: jeringas desechables, agujas 25G, gasas, lanceta de insulina (One Touch Ultrasoft®), lidocaína (Lidocaine®), suero fisiológico NaCl 0,9% (Braunn®), heparina (Calciparine®), esparadrapo de papel, guantes de látex, doppler (Vet BP Doppler®), termómetro infrarrojo (Exo Terra®), instrumento portátil de diagnóstico clínico (i-Stat®), cartuchos del instrumento portátil (CG8+®), software estadístico (MedCalc 18.6®).

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

Se ha realizado un estudio prospectivo doble ciego con un grupo de 7 tortugas de especie *Trachemys scripta,* Se han dividido en dos grupos al azar, uno compuesto por tres machos y una hembra (n=4) y el segundo compuesto por tres hembras (n=3). Para la realización del estudio, tras haber informado del procedimiento y objeto del estudio a la propietaria de las tortugas, se ha contado con el consentimiento. Cinco de las tortugas estaban alojadas en un acuario, las dos restantes estaban en compartimentos individuales, todos los individuos estaban expuestos a una temperatura de 25 ºC. Previamente al estudio, se cogían las tortugas correspondientes al grupo, se pesaban y se apuntaban los pesos en kg.

Se ha realizado un diseño cruzado 2x2, con un periodo de supresión de 14 días. De forma que todos los animales recibían lidocaína y suero fisiológico salino NaCl 0,9% (SS) como control. Antes de empezar cada prueba, se cargaba en una jeringa desechable de 1 ml, la cantidad correspondiente a cada tortuga en función de su peso, a una dosis de 2 mg/kg de lidocaína, o el mismo volumen de SS. Tras cargar estas jeringas, otros dos operantes se encargaban de tomar unos datos basales de las constantes vitales, cuyo orden era: 1º frecuencia cardiaca, 2º frecuencia respiratoria, 3º temperatura en la fosa cervical e inguinal, 4º respuesta al dolor, 5º nivel de consciencia. De esta forma, cada tortuga servía de referencia de sí misma, evitando las posibles variaciones interindividuales.

Una vez establecidos los valores basales, se realizaba una extracción de sangre de la vena yugular derecha de cada animal. Las agujas se heparinizaban manualmente para evitar la coagulación de la muestra. Los datos se obtenían con los cartuchos CG8+. Para la gasometría, se analizaba la presión parcial de oxígeno y saturación de oxígeno; para el hemograma y los parámetros bioquímicos, se analizaban los siguientes analitos: hematocrito, hemoglobina, calcio iónico, glucosa, sodio y potasio. Finalmente, para los valores de ácido base se obtenían: el potencial de hidrógeno, presión parcial de dióxido de carbono, bicarbonato, dióxido de carbono total, exceso de base. Con objeto de llevar a cabo una evaluación ciega, las personas que evaluaban la respuesta de las tortugas, eran diferentes a las que cargaban la sustancia al azar en las jeringas.

Tras la obtención de sangre, se inyectaba la dosis de lidocaína o SS, según correspondiera, en la vena yugular izquierda. A partir de este momento comenzaba el tiempo del estudio. Se contaban 90 minutos desde la inyección del fármaco o suero y cada 10 minutos se tomaban las constantes vitales por el orden establecido. Una vez finalizado el estudio, se volvía a extraer una muestra de sangre de la vena yugular derecha para obtener los mismos parámetros hematológicos obtenidos en la muestra sanguínea previa a comenzar el estudio.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

A continuación, se expone el criterio de obtención de datos, tanto de constantes vitales, como de nivel de consciencia, respuesta al dolor en nalgas y extremidades y temperatura.

Frecuencia Cardiaca (FC).- Medida con Doppler posicionado en la fosa cervical, en el lado izquierdo. Para la medida inicial se contaban los latidos en 15 segundos y se multiplicaban por cuatro para obtener un minuto. Una vez iniciado el estudio, para poder acompasar el tiempo entre las tortugas, se contaban los latidos en 10 segundos y se multiplicaban por seis. Durante la toma de frecuencia cardiaca también se consideraba si había presencia o ausencia de disritmias, puesto que al no emplear electrocardiograma, solamente se podían considerar las irregularidades en los latidos por minuto escuchadas con el Doppler. Se asignaban valores de 0, si no había disritmias, o 1, si había disritmias.

Frecuencia Respiratoria (FR).- Se obtenían las respiraciones por minuto, contando el número de veces que se contraía el músculo serrato en la fosa cervical de las tortugas, para la medida inicial se contaban las respiraciones en 15 segundos y se multiplicaban por cuatro para obtener un minuto. Una vez iniciado el estudio, para poder acompasar el tiempo entre las tortugas, se contaban los latidos en 10 segundos y se multiplicaban por seis. También se consideraban las apneas, se asignaba el valor 0, si no había apnea, y 1, si había apnea.

Temperatura.- Mediante infrarrojos, se medía la temperatura en la fosa cervical derecha, con el fin de evitar posibles interferencias del gel empleado para la medición de FC con el doppler en la fosa cervical izquierda, y en la fosa inguinal izquierda. Al comienzo del estudio, también se tomaba nota de la temperatura de la superficie de trabajo.

Respuesta al dolor en nalgas y extremidades.- Mediante una lanceta de fuerza regulable, a modo de dispositivo automático, se esperaba a que la tortuga apoyase la extremidad para disminuir, en lo posible, el error que puede causar el reflejo de retirada al contacto. Se iniciaba el estímulo, primero, en la extremidad posterior derecha, después en la nalga ipsilateral y se repetía el procedimiento de forma simétrica en el lado izquierdo. Las medidas de la respuesta al dolor se puntuaban del 0 al 2, evaluando por separado la respuesta de la extremidad y la respuesta de la nalga, siendo: 0 en caso de no haber ninguna respuesta, 1 en caso de observar retirada de la extremidad o contracción de la nalga y 2 respuesta de huida.

Nivel de consciencia.- Se evaluaba aplicando 3 niveles de puntuación, siendo: 0 inconsciente, 1 consciencia disminuida y 2 consciente o activo. Estos parámetros se puntuaban viendo si existía reflejo palpebral y/o si encogían extremidades y cuello ante la respuesta táctil de un bolígrafo en la nariz.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

Análisis estadístico con MedCalc® 18.6.- Los datos a comparar se han incluido en dos grupos diferentes, comprendidos como Grupo Control, al que se le ha administrado SS, y Grupo Lidocaína, al que se le ha administrado lidocaína. Para comparar la FC, FR, temperatura corporal medida en la fosa cervical (Tc), temperatura corporal medida en la fosa inguinal (Ti) y temperatura media (Tm) entre ambos grupos, al tener una distribución no normal en la mayoría de los casos, se ha empleado el test estadístico de Wilcoxon (no paramétrico).

Para comparar la incidencia de apnea y arritmia entre los grupos Control y Lidocaína se han empleado el test estadístico de McNemar y Chi cuadrado. En el caso del test estadístico de Chi cuadrado, se han analizado estos datos empleando un grado de libertad.

Para comparar el estado de consciencia y la respuesta al dolor tanto en extremidades como en nalgas, entre ambos grupos, se ha empleado el test estadístico Chi cuadrado. Los datos han sido analizados con un grado de libertad en el nivel de consciencia, y dos grados de libertad en la respuesta al dolor en nalgas y en la respuesta al dolor en extremidades. En la respuesta al dolor de nalgas y extremidades, también se ha empleado el test de Cochran-Arritage donde los datos han sido analizados con un grado de libertad.

En cuanto a los parámetros sanguíneos, al tener una distribución no normal en la mayoría de los casos, se ha empleado el test estadístico de Wilcoxon (no paramétrico). Se han comparado las muestras de sangre tomadas antes de inyectar el fármaco, nombradas como muestra 1, y después de inyectar el fármaco tras 90 minutos de toma de constantes, llamada muestra 2. Se han comparado los resultados tanto de la muestra 1 como de la muestra 2 entre el Grupo Control y el Grupo Lidocaína, así como, las diferencias entre la muestra 1 y la muestra 2 dentro del Grupo Control y el Grupo Lidocaína.

En todos los test estadísticos se empleaba un intervalo de confianza del 95% y se consideraban valores significativos aquellos en los que la $p<0,05$.

Resultados

No se han encontrado diferencias estadísticamente significativas entre FC, FR, Tc, Ti o Tm (Wilcoxon, $P>0,05$).

No se encontraron diferencias significativas entre la incidencia de apnea (McNemar, $P= 0,33$; Chi cuadrado, $P= 0,26$) y arritmia (McNemar, $P= 0,69$; Chi cuadrado, $P=0,44$) entre los dos grupos.

Los resultados obtenidos en el nivel de consciencia, respuesta al dolor en nalgas y respuesta al dolor en extremidades, están expresados en las figuras 1, 2 y 3 del anexo.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

En cuanto a los parámetros sanguíneos, en la comparación de las muestras 1 y 2 entre el Grupo Control y el Grupo Lidocaína no se han encontrado diferencias significativas entre grupos (Wilcoxon, P>0,05). Los resultados de las diferencias entre la muestra 1 y la muestra 2 dentro del Grupo Control están expresados en la Tabla 1, y los del Grupo Lidocaina están expresados en la Tabla 2.

Tabla 1. Comparación de resultados obtenidos en las muestras 1 y 2 en el grupo Control (Test de Wilcoxon).

Datos Hematológicos		n	Variable Muestra 1	Variable Muestra 2	Diferencia entre muestras	
Muestra 1	Muestra 2		Media	Media	Media	P
Hto	Hto	7	31	32	-1	0.69
Hgb	Hgb	7	10.5	10.9	-0.3	0.69
Glu	**Glu**	7	71	171	83	**0.02**
Na	Na	7	135	136	1	0.31
K	K	7	4	3.5	-0.5	0.69
iCa	iCa	7	1.49	1.52	0.02	0.3
pH	pH	7	7.17	7.28	0.9	0.16
pH_corr	pH_corr	7	7.36	7.46	0.11	0.31
PCO_2	PCO_2	7	73.7	62.3	-21.5	0.22
pCO_2_corr	pCO_2_corr	7	42.2	35.3	-9.6	0.47
HCO_3	HCO_3	7	25.5	30.9	0.3	0.94
TCO_2	TCO_2	7	32.1	33	-0.1	0.84
BEecf	BEecf	6	-3	4	-3	0.69
PO_2	**PO_2**	7	67	44	-14	**0.03**
PO_2_corr	**PO_2_corr**	7	28.5	20	-5.5	**0.03**
SO_2	SO_2	7	84.5	83.5	-3.5	0.31
Lact	Lact	6	92.7	77.6	-2.4	0.69

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

Tabla 2. Comparación de resultados obtenidos en las muestras 1 y 2 en el grupo Lidocaína (Test de Wilcoxon).

Datos Hematológicos		n	Variable Muestra 1	Variable Muestra 2	Diferencia entre muestras	
Muestra 1	Muestra 2		Media	Media	Media	P
Hto	Hto	7	33	25	-2	0.38
Hgb	Hgb	7	11.2	8.5	-0.7	0.16
Glu	**Glu**	7	79	104	34	**0.02**
Na	Na	7	137	137	1	0.84
K	K	7	4.3	4.2	-0.2	0.38
iCa	**iCa**	7	1.41	1.55	0.09	**0.05**
PCO_2	PCO_2	7	96.2	54.7	-34.4	0.08
pCO_2_corr	pCO_2_corr	7	57.7	31.6	-22.8	0.08
HCO_3	HCO_3	7	32	32.8	0	0.69
TCO_2	TCO_2	7	35	34	-2	0.81
BEecf	BEecf	7	2	8	5	0.06
PO_2	PO_2	7	70	49	-22	0.16
PO_2_corr	PO_2_corr	6	28.5	21	-5	0.31
SO_2	SO_2	7	83	83	-4	0.94
Lact	**Lact**	7	114.2	61.7	-40.2	**0.02**
pH	**pH**	7	7.11	7.35	0.23	**0.02**
pH_corr	**pH_corr**	6	7.23	7.49	0.24	**0.03**

Discusión

En el presente estudio se ha empleado una lanceta de fuerza regulable como método alternativo de detección del dolor, de esta forma, se pueden atravesar las escamas, evitando el contacto con una superficie carente de terminaciones nerviosas[26,27,28] y hay más probabilidad de estimular las fibras nerviosas A ∂, implicadas en una respuesta rápida al dolor[1,2]. El objeto es comprobar si el bolo de lidocaína tiene efecto analgésico ante un estímulo doloroso agudo, similar al provocado en una incisión quirúrgica.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

Este método se ha empleado con el objeto de aplicar la misma fuerza, excluyendo errores de operario, sin embargo, se ha visto a lo largo del estudio que resulta difícil poder dejar la lanceta a la misma distancia de las extremidades o nalgas, que la fuerza empleada depende de la distancia a la que se queda la zona del cuerpo a pinchar del dispositivo punzante y en ocasiones podía dar lugar a confusión, ya que el sonido del objeto, en ocasiones provocaba la retracción de las extremidades. El reflejo de huída, además, se daba con mayor frecuencia cuando el operador no estaba a la vista de los animales, pero al no haber hecho un estudio estadístico que lo corrobore, es un hecho empírico que habría que considerar en futuros estudios, ya que la influencia del observador en la respuesta al dolor ha sido descrita en otro estudio realizado en *Iguana iguana*[9]. Los resultados obtenidos indican una reducción significativa de la respuesta al dolor en extremidades entre el grupo Control y el Grupo Lidocaína, lo que indica un efecto analgésico del fármaco tras la administración de un bolo intravenoso de 2mg/kg. En nalgas no ha resultado significativo, pudiendo deberse a un error en la evaluación al dolor o una menor sensibilidad de la zona al estímulo doloroso en comparación con la extremidad, por lo que este hecho se debería considerar en futuros estudios, evitando la sujeción del dispositivo punzante por parte de un operario.

Al estar descrito el efecto sedante en perro, se ha decidido evaluar el estado de conciencia en *Trachemys scripta* tras la administración del bolo de lidocaína a 2mg/kg. Utilizando como referencia el reflejo palpebral, la retracción del cuello y extremidades dentro del caparazón. El estado de conciencia ha resultado significativamente reducido tras la administración de lidocaína. Sin embargo, no ha producía un efecto sedante, sino una disminución de la respuesta. Esto supone una ventaja en tratamientos post-quirúrgicos, donde se quiere proporcionar una tranquilización sin un efecto sedante o anestésico[25,29].

Los hallazgos referentes a posibles cambios en las constantes vitales estudiadas, siendo estas FC y FR, indican que el fármaco no produce cambios significativos. Para monitorizar las arritmias, se descartó el empleo de un electrocardiograma, puesto que el movimiento del animal ocasiona artefactos que impiden la evaluación de esta prueba. Por ello, se consideraban las disrritmias según el cambio del ritmo cardiaco o fluctuaciones de sonido emitidos por el doppler, hecho que hay que interpretar con cautela, porque los propios movimientos del animal pueden producir artefactos a la hora de interpretar el ritmo cardiaco.

También se realizaba un registro de las apneas como posible alteración de la frecuencia respiratoria. Los reptiles, en este caso las tortugas semi-acuáticas como es la *Trachemys scripta,* sufren apneas de forma fisiológica cuando se sumergen en el agua y resisten la acidosis metabólica que se produce como consecuencia[26,27,28]. Existen otros

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

detonantes de apneas, tales como estrés o fármacos opioides, en especial la morfina, aunque también se han descrito con la administración de butorfanol, tramadol y tapentadol[6,8,10,11,12,25]. La lidocaína, no ha producido un aumento o disminución significativo de apnea, por lo tanto, la administración de este fármaco podría ser una alternativa para reducir la dosis de los opioides y proporcionar analgesia sin prolongar la recuperación post-anestesia. Aun así, para una valoración más exacta, se debería emplear un capnógrafo.

La temperatura no se debería considerar, ya que son poiquilotermos y las variaciones serían consecuencia de cambios en la temperatura ambiental[27], sin embargo, son datos que nos permiten corregir ciertos parámetros sanguíneos tales como: la presión parcial de O_2, el pH y la presión parcial de CO_2 que se calculan en base a la temperatura del animal. Su metabolismo basal depende de la temperatura ambiental al carecer de mecanismos termorreguladores, por lo tanto, los valores obtenidos se tienen que corregir en base a su temperatura corporal óptima para evitar posibles errores en la interpretación de los datos[26,27].

En el análisis de parámetros sanguíneos, no se han observado diferencias significativas entre el Grupo Control o el Grupo Lidocaína. Las diferencias observadas han sido dentro del mismo grupo, entre la primera toma de muestra, antes de inyectar el fármaco, y la segunda, una vez finalizado el estudio, al no haber diferencias entre grupos, posiblemente estos cambios sean consecuencia de los métodos de realización del estudio.

En el grupo Control, existe un aumento significativo de glucosa y una disminución de presión arterial de oxígeno (pO_2) y presión arterial de oxígeno corregida (pO_2_corr). Una disminución indica una bajada de niveles de oxígeno en sangre. Los reptiles tienen mayor tolerancia que los mamíferos a la hipoxia[27], esto se debe a su respiración activa que disminuye la presión arterial de oxígeno de forma fisiológica en comparación con mamíferos. Además, son capaces de cambiar el sentido del flujo cardiaco, este fenómeno se conoce como shunt cardiaco. Cuando se produce, aumenta la resistencia de los vasos sanguíneos en el pulmón, evitando la pérdida de oxígeno, el cual, se sigue consumiendo[26,27,28]. Tanto las apneas como el shunt cardiaco se pueden dar en situaciones de estrés.

También se da un aumento significativo de la glucosa, llegando a superar el límite superior descrito en *Trachemys scripta* presente en la Tabla 3. Este fenómeno de hiperglucemia puede indicar estrés por parte del animal, consecuencia de la liberación de catecolaminas o cortisol. También podría deberse a la ingesta de comida antes de recoger a las tortugas y a su posterior metabolismo, provocando un pico de glucemia post-pandrial, sin embargo, este hecho no es probable porque estaban en ayuno.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

Tabla 3. Rangos de normalidad hematológicos y bioquímicos sanguíneos en *Trachemys scripta* James W. W. Carpenter. Exotic animal formulary. Reptiles: Eric Klaphake; Paul M. Gibbons; Kurt K. Sladkly; James W. Carpenter: editors. Fith edition; St. Louis, Missouri: Elsevier; 2018.

Hematología	**Trachemys scripta spp.**
Hemoglobina (g/dL)	11.1 (10-12.2)
Hematocrito (%)	26 (8-44)
Bioquímica	**Trachemys scripta spp.**
Glucosa (mg/dl)	54 (21-143)
Sodio (mEq/L)	134 (123-147)
Potasio (mEq/L)	3.8 (2.4-7.5)
Calcio (mg/dl)	12.6 (6.5-22.6)

En el grupo Lidocaína se ven otros cambios. Se da un aumento significativo de glucosa, ión cálcico, pH, pH_corregido (pH_corr) y disminución de lactato. Tomando como referencia parámetros de normalidad de la especie *Trachemys scripta* hasta ahora registrados, que se resumen en la tabla 3, el aumento de glucosa detectado en la muestra dos del grupo Lidocaína, alcanza el valor de 104 mg/dl que no llega a superar el límite superior del rango de normalidad de glucosa, aunque sí que se aprecia una tendencia a la hiperglucemia compatible con una liberación puntual de catecolaminas o cortisol, causadas por el estrés durante la extracción de sangre.

Por otro lado, el ión calcio, medido en mmol/l, pasa de 1.4 mmol/l a 1.5 mmol/l, la diferencia es mínima y es probable que no tenga significación clínica. Las variaciones relacionadas con el aumento puntual de calcio se pueden deber a un artefacto de la muestra, ya que las jeringas se han heparinizado manualmente y la heparina empleada contenía calcio, pudiendo dar un falso aumento. También podría explicarse como un artefacto estadístico como consecuencia del tamaño de muestra.

En cuanto al pH y pH_corr, se interpreta el pH_corr, por ser el parámetro corregido en base a la temperatura corporal de las tortugas. Los valores pasan de un pH de 7.2 a 7.5 aproximadamente. No hay cambios en el bicarbonato, sin embargo, en los valores de la presión arterial de CO_2 hay una tendencia a disminuir, lo que es compatible con una alcalosis respiratoria provocada por hiperventilación. Al suceder en un momento puntual, justifica que no se hayan dado cambios significativos en otros parámetros sanguíneos.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

La disminución significativa de lactato puede deberse a la alcalosis respiratoria, por un metabolismo del lactato en el hígado para mantener las concentraciones de bicarbonato o por el esfuerzo muscular que realizaban las tortugas retrayendo el cuello antes de la extracción de sangre. Ante una actividad muscular que requiera gran esfuerzo, consumen los depósitos de glucógeno, y con el fin de reponer ese depósito, consumen el lactato en sangre[30], lo que a su vez puede contribuir a un aumento de pH. De todas formas, las consecuencias clínicas de la disminución del lactato en sangre no están estudiadas en reptiles. Por tanto, los cambios producidos en la muestra dos del grupo Control y del grupo Lidocaína, posiblemente, sean una señal de estrés en la manipulación de los animales que deberían ser considerados a la hora de interpretar los parámetros sanguíneos en futuros estudios.

Se tiene que puntualizar, que a pesar de los resultados obtenidos, deberían valorarse en una muestra con más animales, puesto que el aumento o disminución de la respuesta al dolor se dan en relación a una población de siete individuos, tal y como se observa en las Figuras 1, 2 y 3, lo cual da un amplio margen de error. Además, también habría que valorar otro método de manipulación, para evitar artefactos provocados por el estrés en los parámetros sanguíneos medidos en los animales. Otras consideraciones serían, el empleo de un capnógrafo para medir apneas, o provocar un disparo automático por parte del dispositivo punzante sin la sujeción de otro operario.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

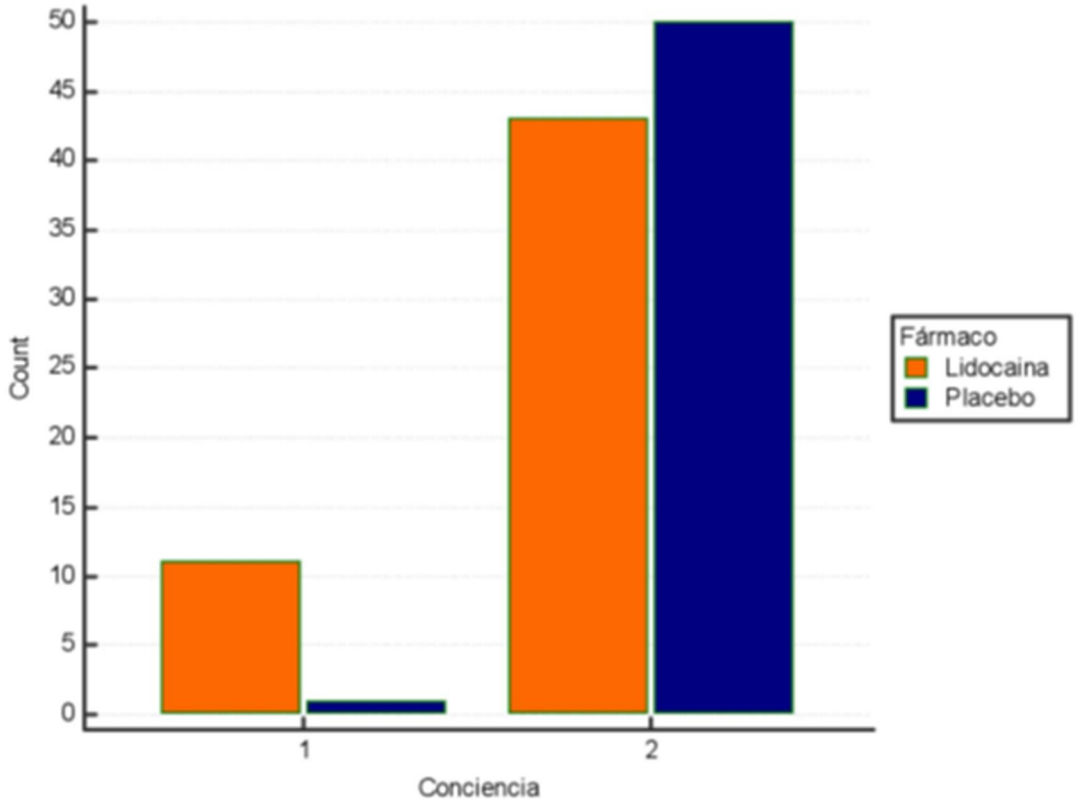


Figura 1. Diagrama de barras que representa el estado de conciencia en individuos del grupo Lidocaína y Control. El valor 1 se asigna para estado de conciencia disminuido y el valor 2 para el estado de conciencia normal o alerta. El eje de ordenadas representa el número de veces, en total, que se han asignado los valores 1 (conciencia disminuida) o 2 (ausencia de conciencia), en el grupo Lidocaína o en el grupo Control.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

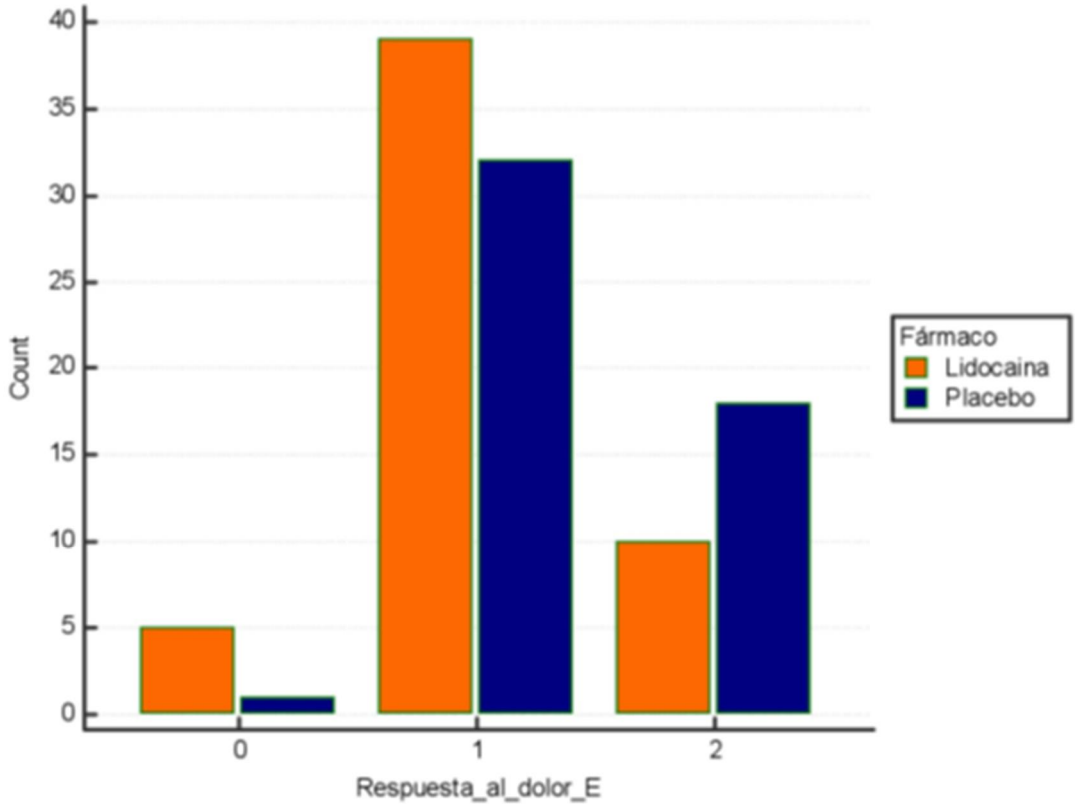


Figura 2. Diagrama de barras que representa la respuesta al dolor en extremidades en individuos del grupo Lidocaína y Control. El eje de ordenadas representa el número de veces, en total, que se han asignado los valores 0 (ausencia de respuesta), 1 (retirada de extremidad) o 2 (reflejo de huída), en el grupo Lidocaína o en el grupo Control.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

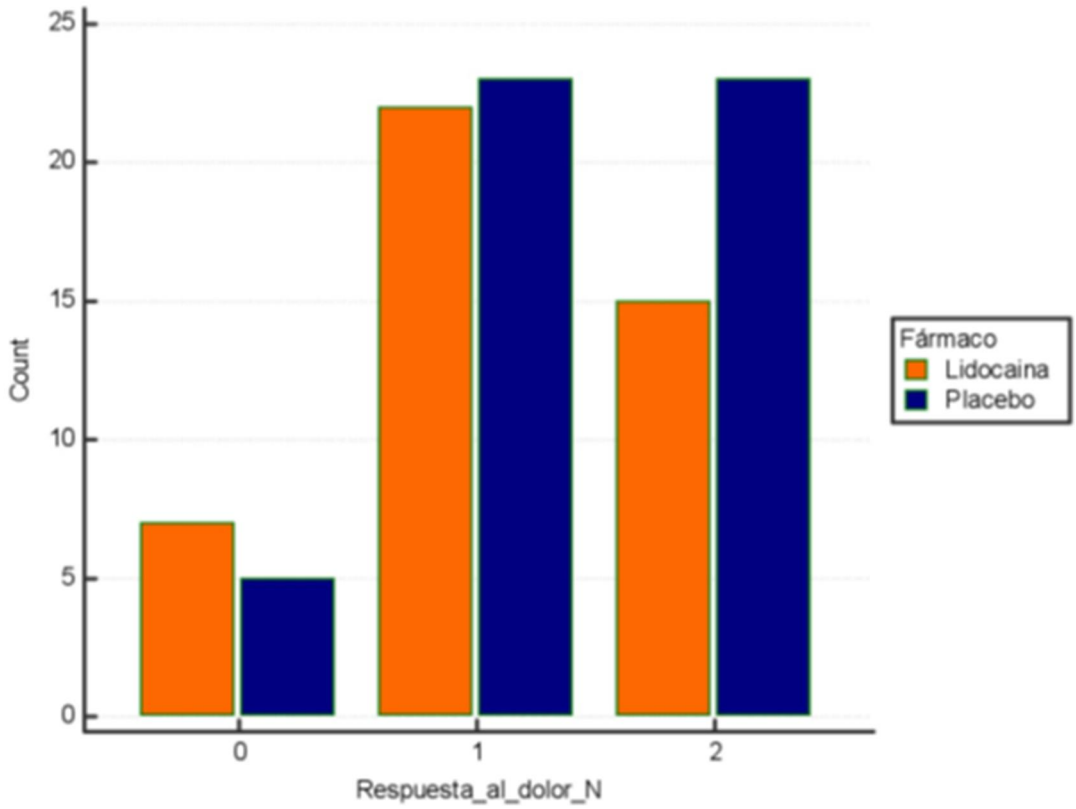


Figura 3. Diagrama de barras que representa la respuesta al dolor en nalgas en individuos del grupo Lidocaína y Control. El eje de ordenadas representa el número de veces, en total, que se han asignado los valores 0 (ausencia de respuesta), 1 (contracción de la nalga) o 2 (reflejo de huída), en el grupo Lidocaína o en el grupo Control.

Conclusiones

La lidocaína por vía intravenosa en un bolo de 2 mg/kg tiene efecto analgésico en *Trachemys scripta*, sin embargo, la presencia de un observador puede modificar la respuesta de las tortugas, debido al comportamiento etológico de estos animales.

Las pruebas de dolor provocado mediante aguja en lugares distintos a la extremidad, como es en el caso de nalgas, no son adecuadas para evaluar la respuesta de huida, pudiendo ser necesario emplear otros métodos de detección de dolor, para poder descartar una menor sensibilidad, o un fallo en la interpretación de la respuesta al dolor. También se ha observado que la lidocaína produce un efecto tranquilizante, sin afectar a las constantes vitales y/o parámetros sanguíneos analizados en el presente estudio, lo que le hace ser un buen

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

candidato en tratamientos de analgesia multimodal, sin embargo, se debe continuar investigando en esta materia, con el objeto de corroborarlo, en vista a las dificultades encontradas en el presente estudio.

Agradecimientos

Al Centro Veterinario los Sauces, en especial a María Ardiaca García y a mis tutores, Andrés Montesinos Barceló y Manuel Ignacio San Andrés Larrea.

Financiación

Centro Veterinario "Los Sauces".

Referencias

1. Mosley C. Pain and Nociception in Reptiles. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice. enero de 2011;14(1):45-60.
2. Perry SM, Nevarez JG. Pain and Its Control in Reptiles. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice. enero de 2018;21(1):1-16.
3. T.I. Kanui, K.Hole, J. O. Miaron. Nociception in Crocodiles: Capsaicin Instillation, Formalin and Hot Plate Test. Zoological Science. 1990 (7):537-540.
4. Sladky KK, Kinney ME, Johnson SM. Effects of opioid receptor activation on thermal antinociception in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta*). American Journal of Veterinary Research. septiembre de 2009;70(9):1072-8.
5. Mans C, Lahner LL, Baker BB, Johnson SM, Sladky KK. Antinociceptive Efficacy of Buprenorphine and Hydromorphone in Red-eared-slider Trutles (*Trachemys scripta elegans*). Journal of Zoo and Wildlife Medicine. 20 de septiembre de 2012;43(3):662-5.
6. Sladky KK, Miletic V, Paul-Murphy J, Kinney ME, Dallwig RK, Johnson SM. Analgesic efficacy and respiratory effects of butorphanol and morphine in turtles. Journal of the American Veterinary Medical Association. mayo de 2007;230(9):1356-62.
7. Sladky KK, Kinney ME, Johnson SM. Analgesic efficacy of butorphanol and morphine in bearded dragons and corn snakes. Journal of the American Veterinary Medical Association. 15 de julio de 2008;233(2):267-73.
8. Baker BB, Sladky KK, Johnson SM. Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. Journal of the American Veterinary Medical Association. 15 de enero de 2011;238(2):220-7.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

9. Fleming GJ, Robertson SA. Assessments of thermal antinociceptive effects of butorphanol and human observer effect on quantitative evaluation of analgesia in green iguanas (*Iguana iguana*). American Journal of Veterinary Research. octubre de 2012;73(10):1507-11.
10. Baker BB, Sladky KK, Johnson SM. Evaluation of the analgesic effects of oral and subcutaneous tramadol administration in red-eared slider turtles. Journal of the American Veterinary Medical Association. 15 de enero de 2011;238(2):220-7.
11. Giorgi M, Salvadori M, De Vito V, Owen H, Demontis MP, Varoni MV. Pharmacokinetic/pharmacodynamic assessments of 10 mg/kg tramadol intramuscular injection in yellow-bellied slider turtles (*Trachemys scripta scripta*). Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. octubre de 2015;38(5):488-96.
12. Giorgi M, Lee H-K, Rota S, Owen H, De Vito V, Demontis MP, et al. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Assessments of Tapentadol in Yellow-Bellied Slider Turtles (*Trachemys Scripta Scripta*) after a Single Intramuscular Injection. Journal of Exotic Pet Medicine. julio de 2015;24(3):317-25.
13. Uney K, Altan F, Aboubakr M, Cetin G, Dik B. Pharmacokinetics of meloxicam in red-eared slider turtles (*Trachemys scripta elegans*) after single intravenous and intramuscular injections. American Journal of Veterinary Research. mayo de 2016;77(5):439-44.
14. Di Salvo A, Giorgi M, Catanzaro A, Deli G, della Rocca G. Pharmacokinetic profiles of meloxicam in turtles (*Trachemys scripta scripta*) after single oral, intracoelomic and intramuscular administrations. Journal of Veterinary Pharmacology and Therapeutics. febrero de 2016;39(1):102-5.
15. Laura G. Bunke, Kurt K. Sladky, Stephen M. Johnson. Antinociceptive efficacy and respiratory effects of dexmedetomidine in ball pythons (*Python regius*). American Journal of Veterinary Research. Julio 2018; 79(7):718-725.
16. Craig Morsley. Clinical Approaches to Analgesia In Reptiles. James S. Gaynor, William W. Muir: editors. Handbook of Veterinary Pain Management. St. Louis, Mo. : Mosby/Elsevier, 2009. p. 481-493.
17. James S. Gaynor, William W. Muir. Local Anesthesics. James S. Gaynor, William W. Muir: editors. Handbook of Veterinary Pain Management. St. Louis, Mo. : Mosby/Elsevier, 2009. p. 231-248.
18. Machin KL. Fish, Amphibian, and Reptile Analgesia. Veterinary Clinics of North America: Exotic Animal Practice. enero de 2001;4(1):19-33.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

19. Soto G, Naranjo González M, Calero F. Intravenous lidocaine infusion. Revista Española de Anestesiología y Reanimación (English Edition). mayo de 2018;65(5):269-74.
20. Pasero C. Intravenous Lidocaine for Acute Pain Treatment. Journal of PeriAnesthesia Nursing. junio de 2011;26(3):166-9.
21. Hanck DA, Makielski JC, Sheets MF. Lidocaine alters activation gating of cardiac Na channels. Pflügers Archiv - European Journal of Physiology. abril de 2000;439(6):814-21.
22. Johnson RA, Kierski KR, Jones BG. Evaluation of gastric emptying time, gastrointestinal transit time, sedation score, and nausea score associated with intravenous constant rate infusion of lidocaine hydrochloride in clinically normal dogs. American Journal of Veterinary Research. mayo de 2017;78(5):550-7.
23. Estebe J-P. Intravenous lidocaine. Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology. diciembre de 2017;31(4):513-21.
24. Cerasoli I, Nannarone S, Schauvliege S, Duchateau L, Bufalari A. The effects of intravenous lidocaine before propofol induction in premedicated dogs: The effects of intravenous lidocaine before propofol induction. Journal of Small Animal Practice. agosto de 2016;57(8):435-40.
25. Kinney ME, Johnson SM, Sladky KK. Behavioral Evaluation of Red-eared Slider Turtles (*Trachemys scripta elegans*) Administered Either Morphine or Butorphanol Following Unilateral Gonadectomy. Journal of Herpetological Medicine and Surgery. junio de 2011;21(2-3):54-62.
26. Megan Kirchgessner, Mark A. Mitchell. Chelonians. Mark A. Mitchell, Thomas N. Tully, Jr: editors. Manual of Exotic Pet Practice. St. Louis, Mo. : Saunders Elsevier; 2009. p 201-249.
27. Bairbre. O´Malley. General anatomy and physiology of reptiles. Bairbre. O´Malley: editor. Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles, and amphibians. Edinburgh; New York: Elsevier Saunders, 2005. p 17-39. Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species. :23.
28. Bairbre. O´Malley. Tortoises and Turtles. Bairbre. O´Malley: editor. Clinical anatomy and physiology of exotic species: structure and function of mammals, birds, reptiles, and amphibians. Edinburgh; New York: Elsevier Saunders, 2005. p 41-56. Clinical Anatomy and Physiology of Exotic Species. :16.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 753-773
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2885

29. Mosley CAE. Anesthesia and Analgesia in Reptiles. Seminars in Avian and Exotic Pet Medicine. octubre de 2005;14(4):243-62.
30. Steven J. Wickler, Todd T. Gleeson. Carbohydrate Metabolism in Mouse and Anole Muscle. The American Physiology Society. 1993; 93(0363-6119): 487-491.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

ORIGINAL

Evaluación de la goma de Guazuma ulmifolia para encapsular fracciones peptídicas inhibitorias de la ECA

Evaluation of the native gum of Guazuma ulmifolia for encapsulation of peptide fractions with ACE inhibitory activity

Mukthar Sandoval-Peraza[1, 2], Juan José Acevedo-Fernández[1], Gabriela Castañeda-Corral[1], Jesús Santa-Olalla[1], David Betancur-Ancona[2], Luis Chel-Guerrero[2]

[1] *Facultad de Medicina, Universidad Autónoma del Estado de Morelos. Morelos, México.*
[2] *Facultad de Ingeniería Química, Universidad Autónoma de Yucatán. Mérida, Yucatán, México.*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: cguerrer@correo.uady.mx (Luis Chel-Guerrero).

Recibido el 15 de febrero de 2019; aceptado el 13 de junio de 2019.

Como citar este artículo:
Sandoval-Peraza M, Acevedo-Fernández JJ, Castañeda-Corral G, Santa-Olalla J, Betancur-Ancona D, Chel-Guerrero L. Evaluación de la goma de Guazuma ulmifolia para encapsular fracciones peptídicas inhibitorias de la ECA. JONNPR. 2019;4(8):774-84. DOI: 10.19230/jonnpr.3007
How to cite this paper:
Sandoval-Peraza M, Acevedo-Fernández JJ, Castañeda-Corral G, Santa-Olalla J, Betancur-Ancona D, Chel-Guerrero L. Evaluation of the native gum of *Guazuma ulmifolia* for encapsulation of peptide fractions with ACE inhibitory activity. JONNPR. 2019;4(8):774-84. DOI: 10.19230/jonnpr.3007

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivo: Evaluar las condiciones óptimas para la encapsulación de fracciones peptídicas de *Vigna unguiculata* (5-3 kDa) con actividad antihipertensiva.

Métodos: La goma nativa de *Guazuma ulmifolia* se obtuvo mediante la hidratación de la semilla y precipitación con alcohol. La composición de monosacáridos se llevó a cabo por cromatografía líquida de alta resolución. Para el proceso de encapsulación se llevó a cabo un diseño factorial 2^3 en donde los factores fueron la concentración de cloruro de calcio (0,5, 1 y 1,5 M), tiempo de endurecimiento (20, 40 y 60 min) y concentración de goma (0,5 1 y 1,5%); la variable respuesta fue la cantidad de proteína encapsulada.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Resultados: La goma nativa de *Guazuma ulmifolia* estuvo compuesta por galactosa, manosa, sacarosa y glucosa. Se observó que las condiciones del diseño experimental no permitieron la encapsulación de fracción peptídica, ya que el rendimiento fue menor al 2%.
Conclusiones: El aumento en la concentración de cloruro de calcio y tiempo de endurecimiento no fueron suficientes para lograr la encapsulación de la fracción peptídica.

Palabras clave
Guazuma ulmifolia; polisacáridos; microencapsulación; HPLC

Abstract
Aim: The aim was to evaluate the optimal conditions for the encapsulation of peptide fractions from *Vigna unguiculate* (5-3 kDa) with ACE inhibitory activity.
Methods: The *Guazuma ulmifolia* native gum was obtained by seed hydration and later precipitation with alcohol. The monosaccharides composition was carried out by high performance liquid chromatography. For the encapsulation process, a factorial design 2^3 was carried out, where the factors were the concentration of calcium chloride (0.5, 1 and 1.5 M), hardening time (20, 40 and 60 min) and gum concentration (0.5 1 and 1.5%); the response variable was the amount of encapsulated protein.
Results: The native gum from *Guazuma ulmifolia* was composed by galactose, manose, sucrose and glucose. It was observed that the conditions of the experimental design did not allow to encapsulate peptide fraction, since the yield was less than 2%.
Conclusions: It was observed that increase in calcium chloride and hardening time were not enough to achieve the encapsulation of the peptide fraction.

Keywords
Guazuma ulmifolia; polysaccharides; microencapsulation; HPLC

Contribución a la literatura científica

Dentro de las enfermedades crónico-degenerativas que padece la población mexicana se encuentra la hipertensión arterial. Se ha demostrado que los hidrolizados proteicos de fuentes vegetales tienen un efecto positivo frente a la inhibición de la enzima convertidora de angiotensina, reduciendo así los niveles de presión arterial. Para garantizar la acción de estos hidrolizados se ha propuesto su microencapsulación, con el objetivo de protegerlos durante su paso a través del aparato digestivo. En nuestro grupo de trabajo se han utilizado diversas fuentes de polisacáridos no convencionales para la encapsulación de fracciones peptídicas y en estudios previos se observó que la relación de polisacáridos usada en conjunto con factores como la concentración de agente gelificante y el tiempo de endurecimiento aumentan la eficiencia de encapsulación. En este estudio se implementaron los conocimientos previos y se

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

aumentó la concentración de los factores antes mencionados obteniéndose valores de eficiencia menores al 2%. Lo anterior sienta las bases sobre los factores que no permiten un buen rendimiento en la encapsulación de fracciones peptídicas para futuras investigaciones.

Introducción

Hoy en día es urgente atender de manera práctica y específica los problemas de salud pública que se presentan en la población mexicana, datos epidemiológicos nacionales enfatizan y dan cifras preocupantes de la prevalencia de enfermedades crónicas no transmisibles. En México, el 25,5% de los adultos mexicanos padecen hipertensión arterial, por lo que es necesario mejorar las estrategias de prevención, diagnóstico y tratamiento.[(1)] Factores como la edad, alta ingesta de sodio, inactividad física, dietas con alto contenido de grasas saturadas, tabaquismo, presencia de obesidad, dislipidemias, diabetes, etc., contribuyen al desarrollo de la hipertensión.[(2)]

Diversos estudios han demostrado que se pueden obtener péptidos con actividad biológica tanto *in vitro* como *in vivo*; los cuales, se pueden obtener de fuentes proteicas de origen animal o vegetal. Dentro de los efectos benéficos que los péptidos pueden tener en la salud se destacan la reducción en los niveles de presión arterial por inhibición de la ECA, capacidades antimicrobiana y antioxidante, reducción en los niveles de colesterol, capacidad antitrombótica, entre otros. Se han reportado péptidos con actividad inhibitoria de la ECA provenientes de fuentes proteicas como la soya, músculo de pescado, músculo animal, huevo, leche, brócoli, trigo, entre otros.[(3)] En nuestro grupo de trabajo se han obtenido hidrolizados y fracciones peptídicas con efecto antihipertensivo provenientes de fuentes vegetales típicas de la región, destacando leguminosas como: *Phaseolus vulgaris* fresco y endurecido, *Mucuna pruriens*, *Phaseolus lunatus* y *Vigna unguiculata*.

A pesar de los beneficios biológicos que se le atribuyen a los hidrolizados y fracciones peptídicas; así como su fácil producción *in vitro*, es necesario que estos lleguen intactos al sitio de acción, para esto deben preservar su actividad biológica durante el proceso digestivo y su subsecuente absorción.[(4)] Para lograr que la bioactividad de estas moléculas se lleve a cabo, puede hacerse uso de la microencapsulación, ya que permite la protección del material encapsulado frente al medio al cual es expuesto. Es importante mencionar que este proceso permite no solo la protección de la sustancia encapsulada, sino también su liberación controlada.[(5)] Por lo anterior el objetivo de este trabajo fue determinar las condiciones más adecuadas para la encapsulación de fracciones peptídicas de *Vigna unguiculata* (5-3 kDa) con actividad antihipertensiva.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Población y Métodos

Obtención de la goma nativa de *Guazuma ulmifolia*

5 kg de frutos de pixoy (*Guazuma ulmifolia*) fueron recolectados de parques de la zona norte de la ciudad de Mérida, México. La recolección se llevó a cabo antes de la caída del fruto al suelo y posteriormente fueron secados durante 24 h a 50 °C en una estufa de convección. Para la obtención de la goma nativa se procedió a hacer una mezcla de semilla:agua en relación 1:15 (p/v), la cual se mantuvo en agitación durante 4 h a 60 °C por medio de un agitador mecánico (Caframo RZ-1) a 400 rpm, las semillas hidratadas fueron filtradas por medio de una malla de tela tipo tule; luego se llevó a cabo una segunda extracción bajo las mismas condiciones pero en una relación 1:5 (p/v), juntando los sobrenadantes. Posteriormente se llevó a cabo la precipitación de la suspensión con etanol al 95% en relación 1:2 (v/v) y agitación a 500 rpm. Finalmente, la goma precipitada se filtró a través de un papel Watman número 4 y fue secada a 60 °C durante 12 h.

Fracción proteica

La fracción utilizada en este estudio fue previamente separada a partir de la hidrólisis de un concentrado proteico de *Vigna unguiculata* (FPV) por medio de membranas de corte de 5-3 kDa de peso (Millipore, Bedfore, MA, US).

Composición proximal

Para la goma nativa de pixoy (GNP) se determinó el contenido de nitrógeno (método 954.01), grasa cruda (920.39), ceniza (923.03), fibra cruda (962.09) y humedad (925.09). Los carbohidratos totales, determinados como extracto libre de nitrógeno (E.L.N.) se calcularon por diferencia de acuerdo a los métodos establecidos por la AOAC.[6]

Determinación de monosacáridos presentes en la GNP

Para la cuantificación de los monosacáridos se siguió la metodología reportada por Rostro *et al.*[7] con algunas modificaciones. Se empleó un equipo HPLC marca Agilent 1260 Infinity con detector de índice de refracción (G1362A/DEAA606907) y una columna de plomo Phenomenex RPM-Monosaccharide (00H-0135-K0). El flujo fue de 0,6 ml/min y la temperatura de la columna se mantuvo a 80 °C, como fase móvil se utilizó 100% de agua grado HPLC con azida de sodio (0,02%).

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Microencapsulación

Se siguió la metodología propuesta por Sandoval-Peraza, *et al.*[8] con algunas modificaciones. Se prepararon microcápsulas de GNP en combinación con alginato de sodio (AS) aplicando un diseño factorial 2^3 con 4 tratamientos centrales (Tabla 1), la variable de respuesta fue la cantidad de proteína encapsulada. La relación de GNP:AS utilizada fue de 50:50 (p/p), la cantidad de goma propuesta en el diseño experimental fue dispersada en 150 ml de agua destilada, a esta mezcla se le añadieron 600 mg de FPV y se homogenizaron por medio de un Ultraturrax a 1.000 rpm hasta lograr una mezcla homogénea. Dicha dispersión se pasó a través de una bomba peristáltica (Cole-Palmer, Modelo 7553-70) a una velocidad de 0,17 ml/s con una manguera Masterflex® de 2 mm de diámetro interno; la solución se dejó caer gota a gota en una solución de $CaCl_2$ a una altura de 10 cm para formar las microcápsulas y posteriormente se les dejó endurecer en la solución de acuerdo a los tiempos establecidos en el diseño experimental, corriendo a la par un control sin proteína para cada tratamiento. Por último, las microcápsulas se recuperaron por decantación, se lavaron con agua desionizada y se secaron por liofilización. La cantidad de proteína presente en las microcápsulas se cuantificó por el método Kjeldahl, usando 6,25 como factor de conversión de nitrógeno a proteína de acuerdo a lo reportado por la AOAC.[6]

Tabla 1. Condiciones experimentales para la encapsulación de la fracción peptídica.

	FACTORES		
	A	B	C
Tratamiento	Concentración de goma (%)	Concentración de $CaCl_2$ (M)	Endurecimiento (min)
1	0,5 (-)	0,5 (-)	20 (-)
2	1,5 (+)	0,5 (-)	20 (-)
3	0,5 (-)	1,5 (+)	20 (-)
4	0,5 (-)	0,5 (-)	60 (+)
5	1,5 (+)	1,5 (+)	20 (-)
6	1,5 (+)	0,5 (-)	60 (+)
7	0,5 (-)	1,5 (+)	60 (+)
8	1,5 (+)	1,5 (+)	60 (+)
9-12 (centrales)	1,0 (0)	1,0 (0)	40 (0)

(+) nivel más alto, (-) nivel más bajo, (0) punto central del tratamiento.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Resultados

Composición proximal

En la Tabla 2 se muestra la composición proximal de la GNP observándose que el E.L.N. fue la fracción de mayor contenido. En estudios previos se ha comprobado que los polisacáridos con alto contenido de E.L.N. dan buen resultado en la encapsulación de moléculas con efecto biológico, en especial con aquellos que tienen actividad antioxidante e inhibitoria de la ECA.[8, 9,10)]

Tabla 2. Composición de la goma nativa de pixoy.

Composición proximal	**g / 100 g**
Humedad	9,19 ± 0,06
Proteína	4,20 ± 0,01
Grasa cruda	1,03 ± 0,04
Fibra cruda	0,57 ± 0.03
Cenizas	11,54 ± 0,05
E.L.N.	82,64 ± 0,03
Monosacáridos	**g / 100 g de muestra**
Sacarosa	1,52 ± 0,08
Glucosa	0,55 ± 0,02
Galactosa	33,41 ± 0,16
Manosa	16,02 ± 0,12

Todos los análisis se hicieron por triplicado.

Perfil de monosacáridos de la GNP

Con respecto a la composición de monosacáridos (Tabla 2), se observó que la galactosa y manosa fueron los de mayor presencia en la GNP. Por lo anterior, este polisacárido podría ser clasificado como un galactomanano, ya que las cantidades de glucosa y sacarosa no exceden el 2%.

Fracción proteica

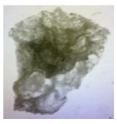
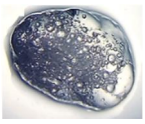
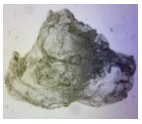
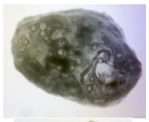
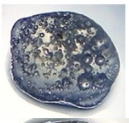
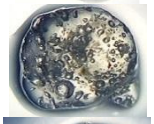
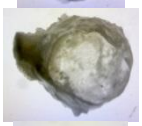
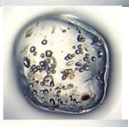
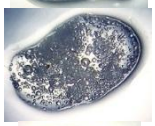
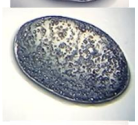
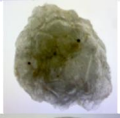
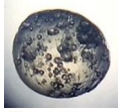
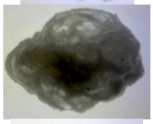
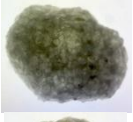
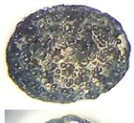
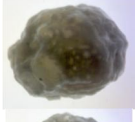
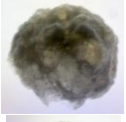
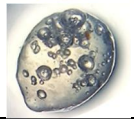
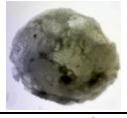
El hidrolizado proteico proveniente de *Vigna unguiculata* fue obtenido y fraccionado previamente en nuestro laboratorio. Se seleccionó la fracción con peso molecular de 5-3 kDa para ser encapsulada, debido a que presentó la mayor actividad inhibitoria de la ECA (IC_{50} = 4,28 mg/ml) en comparación con el hidrolizado total.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Microencapsulación

Todos los tratamientos aplicados según el diseño experimental formaron cápsulas (Tabla 3), siendo más esféricas en los tratamientos 6, 7, 8 y los centrales, dicha tendencia fue observada tanto en los tratamientos con fracción proteica y sus respectivos blancos. En sentido opuesto, los tratamientos 1-4 y sus respectivos blancos mostraron estructuras más irregulares, de tal manera que se pudieron medir los diámetros axial y ecuatorial (Tabla 4). Con respecto a la fracción proteica encapsulada se observó que la cantidad retenida estuvo en un intervalo de 0,61-1,82%, siendo valores muy bajos de encapsulación.

Tabla 3. Morfología de las cápsulas producidas con las condiciones del diseño experimental.

Tratamientos (A)(B)(C)	Control húmedo	Control seco	Tratamiento húmedo	Tratamiento seco
T 1 (-)(-)(-)				
T 2 (+)(-)(-)				
T 3 (-)(+)(-)				
T 4 (-)(-)(+)				
T 5 (+)(+)(-)				
T 6 (+)(-)(+)				
T 7 (-)(+)(+)				
T 8 (+)(+)(+)				
T 9-12 (0)(0)(0)				

(+) indica el nivel más alto, (-) indica el nivel más bajo, (0) indica el punto central. (A) concentración de goma, (B) concentración de $CaCl_2$, (C) tiempo de endurecimiento.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

Tabla 4. Diámetro y contenido proteico encapsulado.

Tratamiento (A)(B)(C)	Diámetro Blancos	Diámetro Tratamientos	Proteína Blancos	Proteína Tratamientos	Proteína total
1 (-)(-)(-)	5,5 x 3.7	5,4 x 3,6	0,74 ± 0,2	2,31 ± 0,6	1,57
2 (+)(-)(-)	5,6 x 3,4	5,6 x 3,8	0,76 ± 0,1	2,54 ± 0,1	1,78
3 (-)(+)(-)	4,9 x 3,0	6,0 x 3,9	0,60 ± 0,0	1,34 ± 0,1	0,73
4 (-)(-)(+)	6,5 x 3,9	5,3 x 3,3	0,27 ± 0,0	1,47 ± 0,1	1,19
5 (+)(+)(-)	4,3	4,1	0,27 ± 0,0	1,32 ± 0,1	1,05
6 (+)(-)(+)	3,8	4,3	0,52 ± 0,0	2,34 ± 0,0	1,82
7 (-)(+)(+)	4,8	4,4	0,22 ± 0,0	1,05 ± 0,0	0,83
8 (+)(+)(+)	3,5	3,3	0,47 ± 0,0	1,10 ± 0,1	0,63
9-12 (0)(0)(0)	3,7	4,0	0,42 ± 0.0	1,04 ± 0,3	0,61

(+) nivel más alto, (-) nivel más bajo, (0) punto central del tratamiento. (A) concentración de goma, (B) concentración de $CaCl_2$, (C) tiempo de endurecimiento.

Discusión

Composición proximal

Con respecto a la composición proximal de la GNP se observó que el E.L.N. fue la fracción de mayor proporción (82,64%), seguida de las cenizas, proteína, grasa cruda y fibra cruda en orden de concentración. Arias-Trinidad *et al.*[11] reportan la misma tendencia de concentración en los componentes de la GNP siendo el E.L.N. el de mayor contenido (81,64%). Puede observarse que compuestos como la proteína y grasa no exceden el 6%, lo cual indica que el proceso de extracción de la goma fue efectivo al no acarrear una cantidad elevada de impurezas.[11]

Perfil de monosacáridos de la GNP

El perfil de monosacáridos de la GNP identificados por medio del HPLC mostró la presencia de glucosa, sacarosa, manosa y galactosa (0,55, 1,52, 16,02 y 33,41 g/100 g de muestra respectivamente), siendo esta última la de mayor proporción. Arias-Trinidad *et al.*[11] reportan la composición para la GNP con una proporción en donde la manosa fue la de mayor contenido (41,9%), seguida de la galactosa (18,7%) y glucosa (7.96%). Puede observarse que la composición en este caso es inversa en comparación a la de este estudio, esto se puede deber al estado de maduración de la semilla, ya que los autores antes mencionados hicieron la

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

recolección de frutos después de su caída al suelo. Por lo tanto, es posible que este polisacárido sufra cambios en su estructura debido al inicio del proceso de germinación.

Microencapsulación

Se encontró que la GNP no tiene la capacidad de formar microcápsulas por sí sola; por esta razón se optó por realizar mezclas de GNP:AS en relación 50:50 (p:p) al 1% debido a que otros estudios han demostrado que la combinación de polisacáridos en esta relación dan mejores resultados de encapsulación para hidrolizados proteicos.[10] Jaya, Durance y Wang[12] reportan que la combinación de polisacáridos puede ser una alternativa para la formulación de matrices orales y de liberación controlada de fármacos.

En la encapsulación de fracciones peptídicas (>10 kDa) con goma de chía y alginato se observó que además de la concentración de goma, factores como la concentración del cloruro de calcio y tiempo de endurecimiento en sus niveles más altos, mejoraron la eficiencia de encapsulación de la fracción peptídica, obteniendo una eficiencia de 44,96% utilizando cloruro de calcio (0,15 M) a 30 minutos de endurecimiento.[10] Nedovic *et al.*[13] mencionan que cuando se usa alginato, la concentración de cloruro de calcio puede ir de 0,05 a 1,5 M; por lo tanto, se probaron las concentraciones antes mencionadas y adicionalmente se aumentaron los tiempos de endurecimiento a 20, 40 y 60 minutos.

Con las modificaciones antes mencionadas se observó que todos los tratamientos formaron microcápsulas (Tabla 3); sin embargo, la cantidad de proteína encapsulada no superó el 2% de contenido. Esto podría deberse a que los factores de encapsulación seleccionados ($CaCl_2$ y tiempo) influenciaron negativamente la eficiencia de encapsulación. Arias-Trinidad[9] reporta un 44% de eficiencia de encapsulación al utilizar $CaCl_2$ (0,10 M) y 20 minutos de endurecimiento, la relación de gomas GNP:AS fue la misma a la de este estudio (50:50). Posiblemente un factor que pudo haber afectado la eficiencia de encapsulación es la composición de monosacáridos presentes en la GNP utilizada por el autor previamente mencionado. Esto demuestra que la composición de monosacáridos presentes en la GNP posiblemente tenga influencia en la encapsulación de fracción peptídica. Según Srivastava y Kapoor[14] los galactomananos difieren en su relación de manosa/galactosa y esto propicia que se tengan diferentes propiedades químicas y diversas aplicaciones. El tener una relación de manosa/galactosa diferente a la reportada por Arias-Trinidad *et al.*[11] posiblemente sea la explicación al porcentaje tan bajo de encapsulación, en conjunto con el cambio realizado en los factores utilizados en este experimento.

Otro aspecto que podría haber influenciado la eficiencia de encapsulación podría ser el peso molecular de la fracción peptídica (5-3 kDa); sin embargo, en la literatura se encuentra la

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

encapsulación de moléculas más pequeñas con alginato de sodio. Un ejemplo es el trabajo de Jaya, Durance y Wang,[12] los cuales reportan la encapsulación de ácido acetilsalicílico con la técnica de gelificación iónica, en donde se utilizaron combinaciones de alginato y pectina, $CaCl_2$ (1 M) y 3-4 horas de endurecimiento, resultando en la encapsulación del fármaco. Cabe resaltar que los autores antes mencionados utilizaron condiciones muy similares a las de este estudio, con la excepción del uso de la pectina. Por otro lado, Yeo, Baek y Park[15] mencionan que las cápsulas formadas con alginatos no tienen la capacidad de retener proteína en su interior durante periodos prolongados, posiblemente ésta sea una explicación al bajo nivel de fracción encapsulada, ya que el tiempo de endurecimiento pudo haber tenido un efecto negativo en la eficiencia de encapsulación al dejar salir de su interior a la fracción peptídica.

Conclusiones

Se esperaba que con las condiciones seleccionadas en el diseño experimental tuvieran un impacto positivo y significativo en la eficiencia de encapsulación de fracciones peptídicas; permitiendo así, una liberación prolongada de dicho compuesto además de proteger su actividad biológica frente al proceso de digestión. Sin embargo, a pesar del aumento en la concentración de cloruro de calcio y tiempo de endurecimiento solo se logró alcanzar un 2% de eficiencia.

Conflicto de interés

Los autores declaran no tener conflicto de interés

Referencias

1. Encuensta Nacional de Salud y Nutricion de Medio Camino 2016. ENSANUT 2016. 31 de octubre de 2016.
2. Campos-Nonato, I., Hernández-Barrera, L., Rojas-Martínez, R., Pedroza, A., Medina-García, C., Barquera-Cervera, S. Hipertension arterial: prevalencia, diagnostico oportuno, control y tendencias en adultos mexicanos. Salud Publ. Mex. 2013; 55: S144-50.
3. Hartmann, R., Meisel, H. Food-derived peptides with biological activity: from research to food aplications. Curr. Opin. Biotech. 2007; 18: 163-9.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 774-784
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3007

4. Segura-Campos, M., Chel-Guerrero, L., Betancur-Ancona, D., Hernandez-Escalante, V. Bioavailability of bioactive peptides. Food Rev. Int. 2011; 27: 213-26.
5. Ahmad, M., Madni, A., Usman, M., Munir, A., Akhtar, N., Shoaib Khan, H. Pharmaceutical microencapsulation technology for development of controlled release drug delivery systems. World Acad. Sci. Eng. Technol. 2011; 75: 384-87.
6. Association of Official Analytical Chemists (AOAC). Methods of analysis of association of official analytical chemists. 16 ed. Washington, AOAC. 1990.
7. Rostro, M., Sánchez-González, M., Rivas, S., Moure, A., Domínguez, H., Parajó, J. Non-isothermal autohydrolysis of nixtamalized maize pericarp: production of nutraceutical extracts. Food Sci. Technol. 2014; 58: 550-56.
8. Sandoval-Peraza, M., Betancur-Ancona, D., Gallegos-Tintoré, S., Chel-Guerrero, L. Evaluation of some residual bioactivities of microencapsulated *Phaseolus lunatus* protein fraction with carboxymethylated flamboyant (*Delonix regia*) gum/sodium alginate. Food Sci. Technol, Campinas. 2014; 34(4): 680-87.
9. Arias-Trinidad, A. Evaluación de la goma nativa de *Guazuma ulmifolia*, en la encapsulación de fracciones peptídicas con actividad antioxidante de *Phaseolus lunatus*. Mérida, Yucatán, México. Universidad Autónoma de Yucatán. 2018.
10. Sandoval-Peraza, M. Microencapsulación de hidrolizados proteicos de *Phaseolus lunatus* L. con gomas de flamboyán (*Delonix regia bojer* Raf.) y chía (*Salvia hispanica* L.). Mérida, Yucatán, México. Universidad Autónoma de Yucatán. 2015.
11. Arias-Trinidad, A., Sandoval-Peraza, M., Betancur-Ancona, D., Chel-Guerrero, L. Physicochemical and rheological properties of gum from *Guazuma ulmifolia* seeds. Transylv. Rev. (pendiente de publicación aceptado 05-julio-2018).
12. Jaya, S., Durance, T.D., Wang, R. Effect of alginate-pectin composition on drug relase characteristics of microcapsules. J. Microencapsul. 2009; 26(2): 143-53.
13. Nedovic, V., Kalusevic, A., Manojlovic, V., Levic, S., Bugarski, B. An overview of encapsulation technologies for food applications. Procedia Food Sci. 2011; 1: 1806-15.
14. Srivastava, M., Kapoor, V. Seed galactomannans: an overview. Chem. Biodivers. 2005; 2: 295-317.
15. Yeo, Y., Baek, N., Park, K. Microencapsulation methods for delivery of protein drugs. Biotechnol. Bioprocess Eng. 2001; 6(4): 213-30.

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

ORIGINAL

Medición de glicemia en hurones: evaluación de tres métodos portátiles de uso humano

Measurement of glucose in ferrets: accuracy of three human portable meters

Daniel Alejandro Gómez Pizano[1], Ángela Rodríguez Hernández[1], Adriana Margarita Ducoing Watty[2], Delia Arlette Castillo Mata[3], Ricardo Itzcóatl Maldonado Reséndiz[1]

[1] *Departamento de Etología, Fauna Silvestre y Animales de Laboratorio, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. México*
[2] *Departamento de genética y bioestadística, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. México*
[3] *Departamento de Patología, Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia, Universidad Nacional Autónoma de México. México*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ganielpi@comunidad.unam.mx (Daniel Alejandro Gómez Pizano).

Recibido el 21 de marzo de 2019; aceptado el 26 de junio de 2019.

Como citar este artículo:
Gómez Pizano DA, Rodríguez Hernández A, Ducoing Watty AM, Castillo Mata DA, Maldonado Reséndiz RI. Medición de glicemia en hurones: evaluación de tres métodos portátiles de uso humano. JONNPR. 2019;4(8):785-95. DOI: 10.19230/jonnpr.3044
How to cite this paper:
Gómez Pizano DA, Rodríguez Hernández A, Ducoing Watty AM, Castillo Mata DA, Maldonado Reséndiz RI. Measurement of glucose in ferrets: accuracy of three human portable meters. JONNPR. 2019;4(8):785-95. DOI: 10.19230/jonnpr.3044

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivos. En los hurones los equipos portátiles podrían subestimar los valores de glucosa en sangre, se pretende evaluar la exactitud de los equipos mencionados.

Materiales y Métodos. En el presente trabajo se comparó el valor de la glicemia obtenido con tres glucómetros portátiles digitales de uso humano. Se evaluaron 11 muestras sanguíneas de hurones.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

Resultados. Los resultados obtenidos sugieren que ninguno de los 3 equipos portátiles evaluados es equivalente en la medición de glucosa en sangre en hurones, al compararlos con los resultados obtenidos en un laboratorio de gabinete, ya que los tres métodos subestiman el valor de la glucosa con respecto al valor obtenido en el laboratorio.

Conclusiones. Según lo encontrado, los autores sugieren interpretar con cautela los resultados de equipos portátiles para la medición de glicemia en hurones, se sugiere corroborar los resultados con los obtenidos en laboratorio de gabinete.

Palabras clave

Glucosa; glucómetros portátiles; glicemia; Mustela

Abstract

Aims. In ferrets, portable equipment could underestimate blood glucose values, this study evaluate the accuracy of these meters.

Methods and Material. Blood samples were obtained from 11 ferrets to compare glycemia values obtained with 3 portable blood glucometers.

Results. The 3 point-of-care glucometers tested underestimated the glycaemia values when compared with the results obtained with the automated biochemical analyzer. Therefore, the results suggest that none of the 3 portable blood glucometers are reliable for measuring blood glucose in ferrets, also indicates an average underestimation in relation to the laboratory analyzer.

Conclusions. The clinicians should be cautious when interpreting glycemia values in ferrets obtained with these 3 point-of-care glucometers, and always corroborate the results with an automated biochemical analyzer.

Keywords

Glucose; point-of-care glucometers; glycemia; Mustela

Introducción

Los equipos portátiles para medición de glucosa están estandarizados para humanos y algunos para perros y gatos. En la práctica clínica veterinaria se ha considerado como una herramienta confiable el uso de equipos digitales portátiles que determinan la glucosa por medio del método de colorimetría diseñados para humanos[1–3].

Sin embargo, algunos estudios recientes han cuestionado la certeza de estos métodos portátiles, ya que se han podido demostrar algunas diferencias de medición entre las marcas comerciales existentes[4–6], a pesar de que han sido calibrados para ser utilizados en las

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

especies indicadas. Por ejemplo, en hurones, se ha comprobado que los equipos portátiles de medición de glucosa de uso humano tienden a subestimar los valores, al compararlos con los valores obtenidos en el laboratorio de gabinete[7] (Figura 1).

Figura 1. Ejemplar de hurón (*Mustela putorius furo)* en evaluación física previa a la extracción de la muestra sanguínea.

Petritz et al[7], reportó que los equipos portátiles de uso veterinario diseñados para perros y gatos, tienen una mayor precisión que los utilizados en humanos para medir glucosa en sangre en hurones cuando se comparan con los resultados obtenidos con el equipo de laboratorio de gabinete. El equipo para perros que se utilizó en ese estudio, a pesar de que tiende a sobreestimar los valores de glucosa, es el que tuvo menores variaciones en los resultados con respecto a la medición de laboratorio. En este estudio los autores asociaron las variaciones a que la glucosa en sangre es inestable y esto pudo estar generado las variaciones reportadas.

Con base en lo anterior, planteamos un estudio clínico prospectivo preliminar con el objetivo de establecer la confiabilidad de la medición de glucosa en sangre de hurones usando equipos portátiles diseñados para humanos de diferentes marcas, ya que los equipos calibrados para su uso en clínica veterinaria no son específicos para hurones y en ocasiones pudieran no estar al alcance de todos los cínicos. Consideramos que los métodos portátiles usados en México para la medición de glucosa en humanos subestiman la medición de glucosa

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

sanguínea en hurones, al compararlos con los valores obtenidos por la medición en suero en un laboratorio de gabinete veterinario especializado.

Población y Métodos

Sujetos de estudio: Se incluyeron 11 hurones (*Mustela putorius furo)* que asistieron a consulta al Hospital Veterinario de Especialidades en Fauna Silvestre y Etología Clínica (HVE FS EC) de la Facultad de Medicina Veterinaria y Zootecnia de la Universidad Nacional Autónoma de México (FMVZ-UNAM), sin importar sexo, edad o estado de salud.

Obtención de muestras: Se colectaron muestras sanguíneas de cada uno de los individuos. La muestra se obtuvo de vena cava craneal por medio de contención física apoyándonos de la técnica de sujeción por "scruffing"[8,9]. La venopunción se realizó con una jeringa de 3ml, con agujas calibre 20 o 22 G. La sangre se colocó en Microtainer ® Brand Tubes ™ sin anticoagulante, obteniéndose un mínimo de 0.5 ml de sangre.

Medición de glucosa sanguínea: A cada muestra sanguínea se le realizaron 4 mediciones de glucosa, usando cuatro equipos diferentes. Para las primeras tres mediciones se usaron equipos portátiles de uso humano. La cuarta medición se realizó en el laboratorio de patología clínica del Departamento de Patología de la FMVZ-UNAM.

Los equipos portátiles de uso humano que se utilizaron fueron: One Touch® Ultra 2® – Life scan Inc (OTU), One Touch® UltraMini® Life scan Inc (OTM) y Contour TS ® de Bayer (CTS). La medición entre cada uno de los equipos se realizó con un intervalo máximo de 1 minuto. Para cada medición se utilizaron las tiras reactivas propias de cada marca y del equipo correspondiente. En los equipos de marca Life Scan Inc®, se utilizaron tiras One Touch® Ultra-Life Scan Inc®, y para el equipo de marca Bayer® se utilizaron las tiras Contour TS® marca Bayer®.

La sangre restante se colocó en un Microtainer simple y se llevó inmediatamente al departamento de patología de la FMVZ-UNAM para realizar el centrifugado de la muestra y separar el suero. En todos los casos este procedimiento se realizó en un tiempo menor a 15 minutos. En el laboratorio, la medición de glucosa se realizó por técnica de química húmeda en un espectrofotómetro de marca Randox® línea Rx Imola de uso humano con el método: Glucosa (GLUC-PAP) – GOD/PAP de Rx series®.

Método de análisis estadístico: Para cada muestra se obtuvo la diferencia entre el valor de glucosa que determino cada equipo y el valor de glucosa que se obtuvo en el laboratorio de gabinete y con estas diferencias se obtuvo: una gráfica de dispersión de las diferencias para

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

cada muestra del valor que arroja el método menos el resultado de laboratorio contra el promedio de dichos valores, los límites de concordancia y el intervalo de confianza de 95%. Para este fin se utilizó el paquete SPSS 16.0 desarrollado por IBM[10,11].

Resultados

Se obtuvieron muestras sanguíneas de 11 ejemplares, de las cuales se obtuvieron valores de glucosa sanguínea con los tres equipos digitales portátiles y con el equipo de gabinete de patología clínica. (Tabla 1). Donde es posible observar que de manera general los tres métodos subestimaron el valor de la glucosa con respecto al valor obtenido en el laboratorio. (Figura 2).

Tabla 1. Tabla con las mediciones obtenidas con los diferentes equipos de medición de glucosa en sangre en las 11 muestras. (Unidades en mg/ml)

Muestra	OTU	OTM	CTS	Laboratorio
1	72	67	75	71.8
2	89	83	81	115.12
3	127	118	86	103.2
4	100	70	63	124.3
5	100	97	82	119.2
6	96	82	78	99.6
7	104	107	97	119.2
8	65	65	57	57.2
9	60	65	56	73.8
10	72	75	66	95.48
11	73	76	64	100.9

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

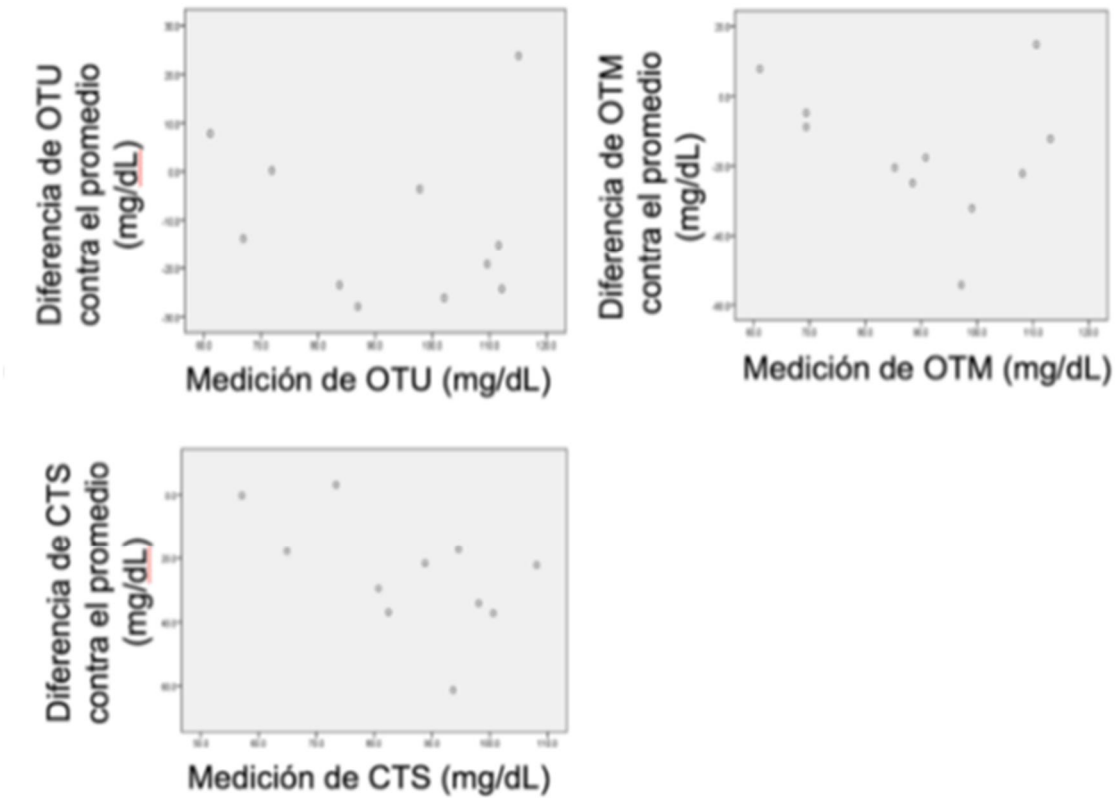


Figura 2. Gráficas de dispersión donde se representa la diferencia del equipo OTU [(A)], OTM [(B)] y CTS[(C)], cada una menos los resultados de laboratorio contra el promedio.

En la Tabla 2 se muestran los resultados del análisis de concordancia donde se incluyen los resultados de los cálculos de límites de confianza, precisión de los límites de confianza e intervalo de confianza.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

Tabla 2. Resultados del análisis de concordancia. Límite inferior (LI). Límite superior (LS). (Valores en mg/dl)

Método	Limites de confianza 95%		Precisión de los límites de confianza 95%				Intervalo de confianza para sesgo de 95%	
	LI	LS	LI 95%		LS 95%		LI	LS
			LI	LS	LI	LS		
OTU	-43.84	21.69	-62.90	-24.78	2.63	40.76	-22.08	-0.06
OTM	-53.70	21.92	-75.70	-31.70	-0.08	43.91	-28.59	-3.19
CTS	-61.06	11.09	-82.05	-40.07	-9.89	32.08	-37.09	-12.86

En cuanto a los límites de concordancia, ninguno de los equipos tuvo un rango aceptable de error en la medición de glucosa respecto al laboratorio. Con respecto a la precisión de los límites de concordancia, resultó ser muy pobre para los tres equipos. (Tabla 2)

Discusión

Los resultados obtenidos sugieren que los 3 equipos digitales portátiles para medición de glucosa sanguínea que fueron utilizados subestiman los valores de glicemia al compararlos con los valores obtenidos al evaluar la misma muestra en el laboratorio clínico. Además, ninguno de los 3 equipos digitales portátiles tuvo una buena concordancia en los valores de glicemia al compararlos con los valores estimados en el laboratorio, pues los intervalos fueron muy amplios, esto se puede deber a que los equipos una gran variabilidad al medir la misma muestra sanguínea, además, el tamaño de muestra puede impactar en los resultados.

El equipo CTS es el que demuestra una menor variabilidad, pero fue en el que más difirieron sus resultados en promedio con respecto a los obtenidos en el laboratorio. En cuanto al equipo OTU aunque no se obtuvo una congruencia muy cercana con respecto a la medición de laboratorio, fue el que mejores resultados arrojó de los tres equipos, aunque conserva la subestimación del valor.

Estos resultados concuerdan con lo reportado por Petritz et al[7], en donde detectaron una subestimación de la medición de glucosa en sangre por 2 equipos diseñados para uso humanos, mientras que el equipo diseñado para gatos fue el que mostro la mayor concordancia con respecto a los resultados de laboratorio de gabinete. En este estudio plantean una serie de

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

variables que pudieron afectar la medición de glucosa en sangre, como es el porcentaje del hematocrito, el orden en que se realizaron las pruebas en los equipos portátiles y sugieren aumentar el número de muestra para tener mayor peso estadístico. En cuanto al procesamiento de las muestras, el protocolo que estos autores siguieron es equiparable con el realizado en este estudio, solo con la diferencia de que la sangre se conservó con heparina de litio.

Entre el estudio de Petritz et al[7] y éste solo hay coincidencia en uno de los equipos utilizado, el OneTouch® Ultra 2®, de LifeScan Inc, el cual se comportó de una manera similar, ya que demostró en ambos que la concordancia con respecto a la medición de laboratorio es pobre.

Otro estudio publicado por Summa et al[12], evaluó el equipo Contour® Bayer®, donde se puede observar que este equipo subestima la medición de glucosa en sangre. De igual manera en este caso también se le adjudica mucho peso al tamaño de muestra pequeño (n=20). En este estudio la muestra también se conservó con heparina de litio. Cabe mencionar que en los dos estudios la medición en laboratorio se llevó con la misma técnica que en el estudio actual[12].

Estos resultados se suman a la evidencia en hurones pero difieren con la evidencia generada en otras especies, sobretodo en perros y gatos en los cuales se les ha asignado un alto grado de confianza a los equipos portátiles[2,3,13]. Sin embargo, también se han publicado otros estudios[1,5,6], en donde los resultados en perros y gatos usando equipos portátiles digitales para la medición de glucosa en sangre diseñados para humano , generando poco grado de confiabilidad en el uso de estos equipos portátiles. Lo anterior se pudiera explicar en gran medida por los diferentes modelos de medición portátiles que se utilizan. Sin embargo, parece ser evidente que ninguno genera información contundente y confiable cuando se utiliza en alguna otra especie diferente para lo cual fue calibrado.

En cuanto a su evaluación en mascotas no convencionales, incluyen estudios realizados en conejos, en donde se consideró confiable el uso de equipos portátiles diseñados para humanos, mientras que a los equipos diseñados para perros y gatos no se les recomienda para su uso en mediciones de glucosa en sangre de conejos ya que sus intervalos de confianza son mayores[14]. Existe también un reporte en *Amazonas ventralis* donde definitivamente no recomiendan los métodos portátiles de medición de glucosa en sangre en este tipo de aves, ya que en su mayoría subestimo la medición de glucosa y en algunos casos tuvo una variación de hasta 140 mg/dL[15].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

Comparando nuestros resultados con los obtenidos por Petritz et al[7] y Summa et al[12], y los demás referenciados en otras especies, puede observarse que se comportaron de manera muy similar, aunque los tres tuvieron un tamaño de muestra diferente. En dos estudios el tamaño de muestra fue pequeño y no es posible descartar que la subestimación de los valores de glucosa sanguínea, pudiera ser explicado por el tamaño de muestra; por lo que sugerimos repetir este diseño experimental con una número mayor de animales (>50) según lo indicado por Altman[11], para poder reducir los intervalos en los límites de confianza principalmente. Cabe mencionar que los autores consideramos que aumentando el tamaño de muestra se podría evidenciar con mayor contundencia los resultados, como ha sido sugerido por otros estudios anteriores[7,12]. Aunque en perros y gatos es muy discutido[2,3,5,6,13] y en conejos parece haber una mayor confiabilidad con respecto a su uso[14]. En hurones los resultados limitan la confiabilidad sobre el uso de equipos portátiles.

Con la información que se obtuvo en este estudio no es posible concluir de manera definitiva que alguno de los 3 equipos portátiles puede otorgar mayor confianza para la medición de glucosa en hurones en el consultorio, ya que todos tuvieron una amplia variabilidad en la lectura de este analito. Esto es muy importante para la interpretación y aplicación clínica de estos resultados, ya que en algunos equipos el valor obtenido llega a variar hasta 40 mg/dL con respecto al método de laboratorio de gabinete.

Aunque el tamaño de muestra de este trabajo fue reducido y no se realizaron repeticiones de las mediciones para ver la variabilidad de cada equipo; los resultados sugieren que existe una variación importante entre los valores de glicemia obtenidos al utilizar estos tres equipos digitales portátiles al compararlos con los obtenidos en el laboratorio. Los autores sugieren a los clínicos interpretar con cautela los resultados de las pruebas rápidas para la medición de glicemia en hurones y, en la medida de lo posible, corroborar los resultados con los análisis de laboratorio de gabinete. Hasta que se lleven a cabo estudios con un mayor tamaño de muestra y en donde se repitan las mediciones con cada equipo en cada hurón por lo menos dos veces para descartar que la falta de concordancia con el laboratorio de gabinete se deba a que los equipos presentan en sí mismos gran variabilidad en sus mediciones.

Reconocimiento

Gracias al Hospital Veterinario de Especialidades en Etología Clínica y Fauna Silvestre FMVZ-UNAM, y al personal que participo en el momento del estudio.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

Conflicto de interés

Sin conflicto de interés.

Referencias

1. Cohn LA, Mccaw DL, Tate DJ, Johnson JC. Assessment of five portable blood glucose meters, a point-of-care analyzer, and color test strips for measuring blood glucose concentration in dogs. J Am Vet Med Assoc 2000; 216: 198-202.
2. Wess G, Reusch C. Assessment of five portable blood glucose meters for use in cats. Am J Vet Res 2000; 61: 1587-1592.
3. Wess G, Reusch C. Evaluation of five portable blood glucose meters for use in dogs. Am J Vet Res 2000; 216: 203-209.
4. Domori A, Sunahara A, Tateno M, Miyama TS, Setoguchi A, Endo Y. The clinical utility of two human portable blood glucose meters in canine and feline practice. Vet Clin Pathol 2014; 43: 55-62.
5. Cohen TA, Nelson RW, Kass PH, Christopher MM, Feldman EC. Evaluation of six portable blood glucose meters for measuring blood glucose concentration in dogs. J Am Vet Med Assoc 2009; 235: 1-5.
6. Brito-Casillas Y, Figueirinhas P, Wiebe JC, López-Ríos L, Pérez-Barreto D, Melián C et al. ISO-Based Assessment of Accuracy and Precision of Glucose Meters in Dogs. J Vet Intern Med 2014; 28: 1405-13.
7. Petritz OA, Antinoff N, Chen S, Kass PH, Paul-murphy JR. Evaluation of portable blood glucose meters for measurement of blood glucose concentration in ferrets. J Am Vet Med Assoc 2013; 242: 350-354.
8. Lewington JH. Ferret handling, hospitalization and diagnostic techniques. En: Lewington JH, editor. Ferret Husbandry, Medicine and Surgery 2da ed, Philadelphia: ElServier Saunders; 2007, p. 151-165.
9. Siperstein LJ. Ferret hematology and related disorders. Vet Clin North Am Exot Anim Pract 2008; 11: 535-50, vii.
10. Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. Int J Nurs Stud 2010; 47: 931-936.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 785-795
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3044

11. Altman DG. Practical Statistics for Medical Research. 1st ed. London: Chapman and Hall/ CRC; 1990.
12. Summa NM, Eshar D, Lee-chow B, Larrat S, Brown DC. Comparison of a human portable glucometer and an automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentration in pet ferrets. Can Vet J 2014; 55: 865-869.
13. Johnson BM, Fry MM, Flatland B, Kirk CA. Comparison of a human portable blood glucose meter, veterinary portable blood glucose meter, and automated chemistry analyzer for measurement of blood glucose concentrations in dogs. JAVMA 2009; 235: 1309-1313.
14. Selleri P, Girolamo N Di, Novari G. Performance of two portable meters and a benchtop analyzer for blood glucose concentration measurement in rabbits. JAVMA 2014; 245: 87-97.
15. Acierno MJ, Mitchell MA, Schuster PJ, Freeman D, Guzman DS, Jr TNT. Evaluation of the agreement among three handheld blood glucose meters and a laboratory blood analyzer for measurement of blood glucose concentration in Hispaniolan Amazon parrots (Amazona ventralis). AJVR 2009; 70.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

REVISION

Entrenamiento polarizado en deportes de resistencia: revisión sistemática

Polarized training in endurance sports: A systematic review

Sebastian Sitko, Isaac López Laval

Grupo de investigación Movimiento Humano, Universidad de Zaragoza. España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: 685492@unizar.es (Sebastian Sitko).

Recibido el 14 de enero de 2019; aceptado el 28 de junio de 2019.

Como citar este artículo:
Sitko S, López Laval I. Entrenamiento polarizado en deportes de resistencia: revisión sistemática. JONNPR. 2019;4(8):796-805. DOI: 10.19230/jonnpr.2963
How to cite this paper:
Sitko S, López Laval I. Polarized training in endurance sports: A systematic narrative review. JONNPR. 2019;4(8):796-805. DOI: 10.19230/jonnpr.2963

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Objetivo. Revisar la literatura existente en torno a los efectos del entrenamiento polarizado sobre el rendimiento en deportistas de resistencia, particularmente los estudios que comparen dicha distribución del entrenamiento con otras comúnmente utilizadas como el entrenamiento en el umbral.

Método. Se realizó una doble búsqueda por revisores independientes en 4 bases de datos con los términos “Polarized training” AND “Performance”. Se incluyeron artículos de texto completo que realizaron intervenciones de al menos seis semanas de duración en deportistas de resistencia con una distribución del entrenamiento de al menos el 60% del tiempo por debajo del primer umbral ventilatorio y como mucho el 20% del mismo por encima del segundo umbral ventilatorio, a la vez que medían parámetros de rendimiento. Se incluyeron estudios fechados antes del 1 de diciembre de 2018.

Resultados. 6 estudios incluyendo un total de 153 sujetos formaron parte de la revisión final. Cuatro de los estudios mostraron mejoras significativas de los parámetros medidos frente al grupo control. Uno de

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

los estudios no tuvo grupo control y mostró mejoras significativas gracias al entrenamiento polarizado. Un último estudio no mostró ninguna mejora significativa frente al grupo control.

Conclusiones. La mayor parte de la evidencia científica establece que la distribución del entrenamiento polarizado es más efectiva que otros tipos de distribución de la carga en deportistas de resistencia. Por el contrario, en deportistas de ultrarresistencia esto no parece ser el caso. No obstante, hacen falta más estudios para certificar los datos obtenidos en esta revisión.

Palabras clave

Entrenamiento polarizado; resistencia; rendimiento

Abstract

Objectives. To review the literature that exists around the effects of polarized training distributions on endurance sport performance, particularly studies that compare the mentioned distribution with other commonly used such as threshold training.

Methodology. Two independent researchers performed a search within four different databases using the terms “Polarized training” AND “Performance”. Full text articles that studied the effects of polarized training distributions of at least six weeks of duration were included in the review. Polarized training was defined as at least 60% of the training time below ventilatory threshold 1 and no more than 20% of the time above ventilatory threshold 2. In all the studies performance measures were performed before and after the intervention protocol. The search was performed up to and including 1st December 2018.

Results. 6 studies including a total of 153 subjects were included in the final review. Four of the studies showed significant improvements over the control groups in the parameters measured in the studies. One of the studies did not include a control group but also showed significant improvements after the training program. The last study did not find any significant differences between the intervention and control groups.

Conclusions. Polarized training is an optimal load distribution method in endurance sports, with results almost always superior to those obtained through other common distributions such as threshold training. More research is needed in order to validate the results obtained in this review.

Keywords

Polarized training; endurance; performance

Aportación a la literatura científica

Durante el último lustro el interés por los métodos de entrenamiento polarizados ha ido en aumento en el mundo del deporte de resistencia. Durante este tiempo diversos estudios han mostrado los efectos de este tipo de intervenciones en el rendimiento de diversos deportistas, a veces de manera aislada y otras al comparar los efectos con los de otros métodos más

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

utilizados como el entrenamiento en el umbral. No obstante, hasta la fecha no ha habido ningún estudio que revisara toda la evidencia científica disponible hasta la fecha, la organizara y propusiera una valoración de la misma para poder ser aplicada por los profesionales del entrenamiento en el trabajo de campo. Esta revisión sistemática surge como respuesta a este vacío en el conocimiento.

Este trabajo pretende convertirse en un intermediario entre el mundo científico y el trabajo de campo, aquel que busca practicidad y acceso cómodo al conocimiento en apenas una lectura como puede ser la de este artículo.

Introducción

Los deportes de resistencia se presentan con una variabilidad extraordinaria de patrones de distribución de la carga en forma de intensidad y volumen[(1)]. Estos patrones no responden al azar sino que suelen ser una parte intrínseca de la periodización del entrenamiento que se establece al inicio de la temporada[(2)]. Entre los métodos de distribución de la carga de entrenamiento nos encontramos con la carga polarizada, que se suele caracterizar por la permanencia durante grandes periodos de tiempo a intensidades muy bajas y unos pocos instantes a mayor intensidad[(3)].

Dentro de los métodos para establecer la distribución de la carga de entrenamiento se suele utilizar con gran frecuencia la división por umbrales ventilatorios o lácticos, tal como se puede observar en la Figura 1. Entre los numerosos patrones mencionados destaca la distribución polarizada, con en torno a un 80% del tiempo permanecido a intensidades inferiores al umbral ventilatorio 1 y tan sólo 15-20% del mismo por encima del umbral ventilatorio 2. La justificación a este tipo de distribución viene dada por la gran cantidad de adaptaciones centrales y periféricas que se producen al entrenar a intensidades cercanas al consumo máximo de oxígeno que, sin embargo, no concurren con el daño orgánico que cabría esperar por la acumulación de metabolitos al ser su duración en el tiempo limitada[(4)]. Por otra parte, el entrenamiento por debajo del primer umbral ventilatorio permite la mejora del metabolismo aeróbico de nuevo sin suponer una gran carga para el organismo[(5)].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

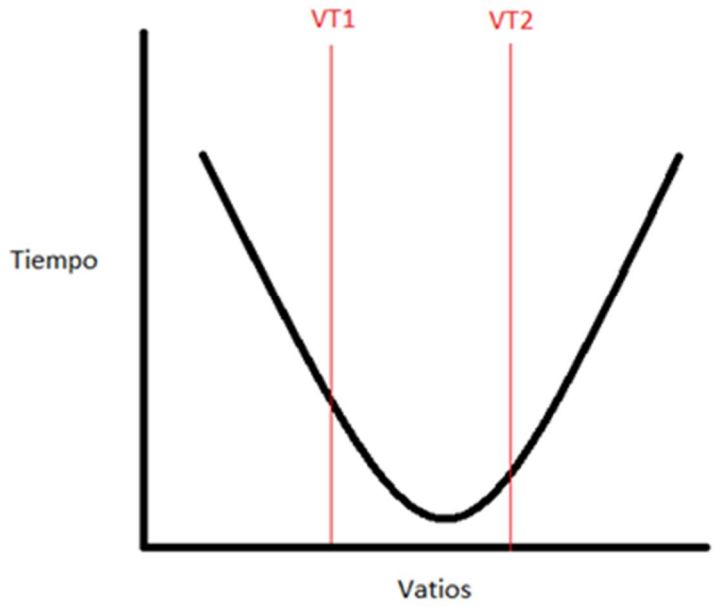


Figura 1. Distribución de la carga en el entrenamiento polarizado. Fuente: elaboración

Hasta la fecha no se ha realizado una recopilación de todos los estudios que intentaran ver los efectos de una distribución polarizada del entrenamiento sobre el rendimiento de deportistas de resistencia. Esta revisión pretende juntar toda la información disponible en las bases científicas para poder determinar de una manera más clara la utilidad de este tipo de metodología en los diversos tipos de deportes de resistencia.

Métodos

Estrategia de búsqueda

El proyecto siguió la metodología propuesta en la declaración "Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses[(6)]. La identificación de los estudios se realizó buscando en PubMed, Sportdiscus, Scopus y Medline. La búsqueda se realizó incluyendo estudios publicados hasta el 1 de Diciembre de 2018. La búsqueda se realizó con los términos Polarized training AND Performance. Dos revisores independientes estudiaron las bases de datos para realizar la revisión de textos completos y aplicarles los criterios de inclusión y exclusión mencionados más abajo.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

Criterios de inclusión

Se usaron los siguientes criterios de inclusión:(1) tipos de estudios: cros-seccionales, longitudinales, aleatorizados y estudios controlados no aleatorizados que estudiaron los efectos entrenamiento polarizado sobre el rendimiento en deportes de resistencia, conjugados o no con otras intervenciones; (2) tipos de participantes: adultos y jóvenes sanos; (3) mediciones de parámetros de rendimiento y composición corporal en deportes de resistencia.

Criterios de exclusión

Se usaron los siguientes criterios de exclusión: (1) estudios en lenguajes diferentes al Inglés y Castellano; (2) datos sin publicar; (3) estudios con animales; (4) estudios que no especificaron métodos de medición; (5) estudios de duración inferior a las seis semanas; (6) estudios que reportaron distribuciones temporales del menos del 60% del tiempo por debajo del umbral ventilatorio uno y (7) resúmenes de congresos y otros tipos de datos similares sin publicar.

Valoración de la calidad

Los artículos originales fueron analizados utilizando la escala CONSORT (*CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial*) para estudios aleatorizados. Hasta la fecha no se había hecho una revisión sistemática sobre la temática por lo que una comparación del sistema de evaluación utilizado anteriormente no se pudo realizar.

Extracción de datos

Todos los artículos fueron estudiados primero de acuerdo con su título, posteriormente con el resumen y finalmente una revisión completa del artículo fue realizada. La Figura 2 representa el proceso de la selección de estudios.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

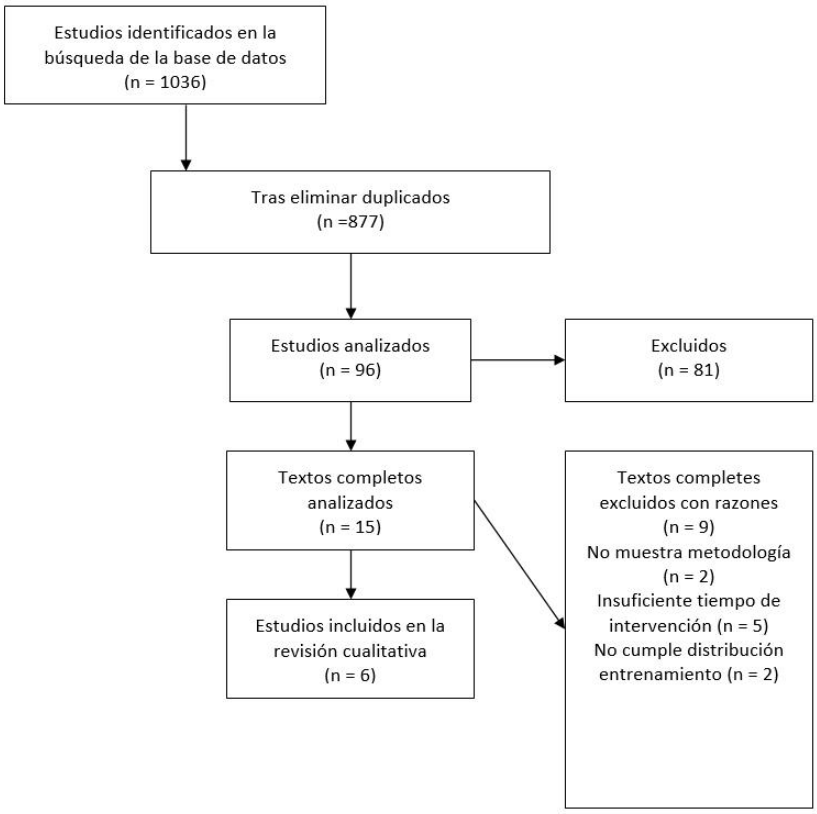


Figura 2. Proceso de selección de estudios

Resultados

Las características principales de los estudios incluidos en la revisión final se pueden consultar en la tabla 1. Seis estudios con un total de 153 sujetos fueron incluidos en la revisión final.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

Tabla 1. Principales variables de los estudios incluidos en la revisión final

Estudio	Grupo intervención	Grupo control	Intervención	Variable medida	Resultados
Muñoz et al, 2014	9 triatletas de alto nivel	No	18 semanas 60% de tiempo <VT1.	Rendimiento en carrera	Mayor tiempo en zona <VT1 equivalente a mejor rendimiento
Muñoz et al, 2014	15 corredores aficionados	15 corredores aficionados entrenando en el umbral	10 semanas de entrenamiento, 80% del tiempo <VT1.	Tiempo en recorrer 10 kilómetros.	Mejoras en ambos grupos, tamaño del efecto mayor en grupo entrenamiento polarizado.
Neal et al, 2013	12 ciclistas entrenados	12 ciclistas entrenados realizando entrenamiento en el umbral.	6 semanas de entrenamiento polarizado, 80% del tiempo <VT1.	Potencia pico, tiempo en contrarreloj de 40 kilómetros, tiempo hasta el agotamiento y umbrales de lactato.	Entrenamiento polarizado produjo mayores mejoras en potencia pico y tiempo hasta el agotamiento.
Pérez et al, 2018	11 corredores de ultrarresistencia	9 corredores de ultrarresistencia entrenando en el umbral.	12 semanas de entrenamiento, 80% del tiempo <VT1.	Composición corporal, fuerza isocinética y capacidad aeróbica en carrera.	Mejoras en fuerza, composición corporal y capacidad aeróbica en ambos grupos, sin diferencias significativas.
Pla et al, 2018	11 nadadores juveniles de nivel élite	11 nadadores juveniles de nivel élite entrenando en el umbral	6 semanas de entrenamiento, 65% del tiempo <VT1.	Percepción de fatiga, lactato, consumo máximo de oxígeno y rendimiento en 100 metros.	Grupo polarizado mejoró más en los 100 metros y percibió menos fatiga.
Stoggl y Sterlich, 2014	12 corredores, ciclistas, triatletas y esquiadores de fondo.	36 corredores, ciclistas, triatletas y esquiadores de fondo repartidos en 3 grupos: alto volumen baja intensidad (N=12), interválico de alta intensidad (N=12) y umbral (N=12).	9 semanas de entrenamiento, 80% del tiempo <VT1.	Economía del trabajo, test incremental y consumo máximo de oxígeno	Grupo polarizado mejoró más en las tres variables que los demás grupos.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

[8] estudiaron los efectos del entrenamiento polarizado en corredores recreacionales y concluyeron que aquellos sujetos con mayor adhesión al programa conseguían mejoras estadísticamente significativas en su tiempo en recorrer 10 kilómetros al respecto del grupo que realizó entrenamientos en el intervalo anaeróbico.

De nuevo [9] encontró una gran correlación entre la adherencia al plan polarizado y el rendimiento final en un Ironman en triatletas entrenados.

[10] comprobaron los efectos del entrenamiento polarizado en ciclistas entrenados, que resultó más efectivo para mejorar la potencia pico, umbral láctico y rendimiento interválico de alta intensidad que el entrenamiento en el umbral. Por su parte, [11] encontraron mejoras en la economía de carrera y tiempo hasta el agotamiento al contraponer el entrenamiento polarizado ante, de nuevo, el entrenamiento en el umbral anaeróbico. [12] comprobaron en un estudio cruzado que el entrenamiento polarizado provocaba menores síntomas subjetivos de fatiga y mejor rendimiento en los 100 metros en un grupo de nadadores juveniles de alto nivel. Finalmente, [13] analizaron cuatro tipos de entrenamiento en un gran grupo de cuatro disciplinas distintas de resistencia, obteniendo significativamente mejores resultados para el grupo del entrenamiento polarizado en cuanto a economía del esfuerzo, test hasta el agotamiento y consumo máximo de oxígeno.

Discusión

Tal como se ha podido ver en la tabla anterior, la mayoría de los estudios incluidos en la revisión reportó resultados favorables para el entrenamiento polarizado frente a otros tipos de entrenamiento o grupos control. No obstante, hay que interpretar estos resultados con cautela. En primer lugar, uno de los estudios que reportaron resultados positivos no tuvo grupo control, por lo que se da por hecho que un grupo va a mejorar tras aplicársele un entrenamiento, dando igual el tipo de éste. Por otro lado, otro de los estudios no reportó mejora alguna frente al entrenamiento en el umbral. Por tanto, cuatro son los estudios metodológicamente fiables que representan resultados que avalan nuestra hipótesis inicial. Definitivamente se trata de evidencia científica insuficiente para establecer conclusiones claras. El interés científico que ha surgido en torno a esta materia durante los últimos años garantiza que en los próximos años dispongamos de evidencia más rotunda para hacer aseveraciones[4].

Por otro lado, se estableció como criterio de inclusión una duración mínima de 6 semanas para garantizar un periodo mínimo de adaptación que produjera mejora en los sujetos. Si este tiempo mínimo se alterara, la lista de los estudios incluidos variaría. A su vez, sólo se incluyeron estudios que aseguraron al menos un 60% del tiempo de entrenamiento por

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

debajo del primer umbral ventilatorio. Este criterio arbitrario se utilizó como medida para garantizar una homogeneidad mínima entre estudios. De nuevo, al variar esta cifra el número de estudios en la revisión final se vería afectado. Finalmente, en la revisión sólo se incluyeron estudios en castellano e inglés. Los autores del presente artículo desconocen la existencia de estudios sobre la materia realizados en idiomas distintos a los mencionados, pero no la pueden excluir.

A modo de resumen, la distribución polarizada del entrenamiento parece tener aplicabilidad clara dentro de los deportes de resistencia, con resultados óptimos reportados en al menos cuatro estudios. Durante los próximos años los futuros estudios determinarán la magnitud del efecto de este tipo de intervención, que parece no estar únicamente limitada a los deportes de resistencia, con cada vez mayor número de disciplinas que se incorporan a este tipo de metodología novedosa de entrenamiento[14].

Conclusiones

El análisis conjunto de la evidencia científica correspondiente al entrenamiento polarizado indica que este método parece ser más efectivo que otras distribuciones de carga para mejorar el rendimiento en deportes de resistencia. Por otra parte, el único estudio que incluyó deportistas de ultrarresistencia no encontró mejoras significativas frente a otras distribuciones, al contrario de lo que cabría esperar. No obstante, la escasez de estudios y los resultados obtenidos por algunos de ellos indican que es necesaria la realización de más investigaciones, con una mayor rigidez metodológica con el fin de establecer con mayor certeza el efecto de este tipo de intervención.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener ningún conflicto de interés.

Referencias

1. Stöggl TL, Sperlich B. The training intensity distribution among well-trained and elite endurance athletes. Front Physiol. 2015;6(OCT):295.
2. Laursen PB. Training for intense exercise performance: high-intensity or high-volume training? Scand J Med Sci Sports. 2010 Oct;20 Suppl 2:1–10.
3. Holfelder B, Schauerhammer S, Bubeck D, Brack R, Brown N. Polarized Training: eine

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 796-805
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.2963

systematische Übersichtsarbeit. Schweizerische Zeitschrift für Sport Sport. 2016 Jun;64(2):44–50.

4. Zinner C, Schafer Olstad D, Sperlich B. Mesocycles with Different Training Intensity Distribution in Recreational Runners. Med Sci Sports Exerc. 2018 Aug;50(8):1641–8.
5. Hydren JR, Cohen BS. Current Scientific Evidence for a Polarized Cardiovascular Endurance Training Model. J strength Cond Res. 2015 Dec;29(12):3523–30.
6. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, PRISMA Group. Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. PLoS Med. 2009 Jul 21;6(7):e1000097.
7. CONSORT 2010 checklist of information to include when reporting a randomised trial* Section/Topic Item No Checklist item Reported on page No.
8. Muñoz I, Seiler S, Bautista J, España J, Larumbe E, Esteve-Lanao J. Does polarized training improve performance in recreational runners? Int J Sports Physiol Perform. 2014;9(2):265–72.
9. Muñoz I, Cejuela R, Seiler S, Larumbe E, Esteve-Lanao J. Training-Intensity Distribution during an Ironman Season: Relationship with Competition Performance. Int J Sports Physiol Perform. 2014 Mar 1;9(2):332–9.
10. Neal CM, Hunter AM, Brennan L, O'Sullivan A, Hamilton DL, De Vito G, et al. Six weeks of a polarized training-intensity distribution leads to greater physiological and performance adaptations than a threshold model in trained cyclists. J Appl Physiol. 2013 Feb;114(4):461–71.
11. Perez A, Ramos-Campo DJ, Freitas TT, Rubio-Arias JA, Marin-Cascales E, Alcaraz PE. Effect of two different intensity distribution training programmes on aerobic and body composition variables in ultra-endurance runners. Eur J Sport Sci. 2018 Oct;1–9.
12. Pla R, Meur Y Le, Aubry A, Toussaint J-F, Hellard P. Effects of a 6-Week Period of Polarized or Threshold Training on Performance and Fatigue in Elite Swimmers. Int J Sports Physiol Perform. 2018 Jul;1–22.
13. Stoggl T, Sperlich B. Polarized training has greater impact on key endurance variables than threshold, high intensity, or high volume training. Front Physiol. 2014;5:33.
14. Brechbuhl C, Girard O, Millet G, Schmitt L. Towards polarized training in tennis? Usefulness of combining technical and physiological assessments during a new incremental field test. Coach Sport Sci Rev (Spanish Version). 2017 Dec;(73):18–21.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

REVISIÓN

Evaluación de la saciedad en personas que han sufrido trastornos de la conducta alimentaria

Evaluation of the satiety in people who have suffered eating disorders

Sandra Pinto González, Susana Martín Gutiérrez, Ignacio Jáuregui-Lobera, Griselda Herrero Martín.

Universidad Pablo de Olavide. Sevilla. España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: ijl@tcasevilla.com (Ignacio Jauregui-Lobera).

Recibido el 7 de junio de 2019; aceptado el 27 de junio de 2019.

Como citar este artículo:
Pinto González S, Martín Gutiérrez S, Jáuregui-Lobera I, Herrero Martín G. Evaluación de la saciedad en personas que han sufrido trastornos de la conducta alimentaria. JONNPR. 2019;4(8):806-28. DOI: 10.19230/jonnpr.3158
How to cite this paper:
Pinto González S, Martín Gutiérrez S, Jáuregui-Lobera I, Herrero Martín G. Evaluation of the satiety in people who have suffered eating disorders. JONNPR. 2019;4(8):806-28. DOI: 10.19230/jonnpr.3158

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

Las personas que sufren Trastornos de la Conducta Alimentaria presentan alteraciones fisiológicas en los mecanismos de control del hambre y la saciedad. Estos mecanismos están regulados tanto por señales procedentes del sistema digestivo, como por señales originadas en el sistema nervioso central, y señales informativas del estado nutricional y metabólico.

Conociendo estos mecanismos y las sustancias implicadas en su regulación, se pretende comprender las posibles causas de estas alteraciones, y sus posibles cambios tras superar el trastorno, diferenciando entre Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa y obesidad causada por Trastorno por Atracón.

Esta revisión tiene por objeto evaluar las alteraciones fisiológicas que presentan los pacientes con Anorexia Nerviosa, Bulimia Nerviosa y Trastorno por Atracón en los mecanismos de control del hambre y la saciedad durante el desarrollo del trastorno, y valorar la continuidad de estas alteraciones tras la superación de trastorno.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Palabras clave

Trastorno de la Conducta Alimentaria; mecanismos de control; hambre; saciedad; regulación de la ingesta; Anorexia Nerviosa; Bulimia Nerviosa; Trastorno por Atracón; obesidad

Abstract

People who suffer from eating disorders have physiological alterations in the control mechanisms of hunger and satiety. These mechanisms are regulated by signals from the digestive system, signals from the central nervous system, and informative signals of nutritional and metabolic status.

Knowing these mechanisms and the substances implied in their regulation, we try to understand the possible causes of these alterations, and their possible changes after overcoming the disorder, differentiating between Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and obesity caused by Binge Eating Disorder.

The objective of this review is to evaluate the physiological alterations presented by patients with Anorexia Nervosa, Bulimia Nervosa and Binge Eating Disorder in the control mechanisms of hunger and satiety during the development of the eating disorder, and to assess the continuity of these alterations after overcoming disorder.

Keywords

eating disorder; mechanisms of control; hunger; satiety; regulation of food intake; Anorexia Nervosa; Bulimia Nervosa; Binge Eating Disorder; obesity

Introducción

Los Trastornos de Conducta Alimentaria (TCA) son un grupo de patologías psiquiátricas que se caracterizan por la presencia de alteraciones en relación a la ingesta de alimentos, dando lugar a un deterioro físico y psicosocial.

El manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, en su quinta edición (DSM-5) clasifica los Trastornos de la conducta alimentaria y de la ingesta de alimentos en 8 categorías: Anorexia nerviosa (AN), Bulimia nerviosa (BN), Trastorno por atracón (TA), otros trastornos alimentarios o de la ingesta de alimentos especificados (ej. Síndrome del comedor nocturno), otros trastornos de la conducta alimentaria o de la ingesta de alimentos no especificados, e incluye otros 3 trastornos que anteriormente se encontraban en la categoría de "Trastornos de inicio en la infancia, niñez y adolescencia" como son la Pica, Rumiación y Trastorno de restricción/evitación de la ingesta de alimentos[(1)].

Los TCA estudiados en nuestra revisión bibliográfica son Anorexia y Bulimia Nerviosa, y obesidad causada por Trastorno por atracón. La etiopatogenia de estos trastornos es de

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

origen biopsicosocial, es decir, intervienen factores biológicos, socioculturales y psicológicos (personalidad previa).

A continuación, se detallan los aspectos más importantes y diferenciales de cada trastorno.

Anorexia Nerviosa (AN)

La característica principal de este trastorno es el rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal, en relación a la edad, talla y sexo[(2)].

Este sentimiento de rechazo se manifiesta a través de una restricción de la ingesta energética que produce una pérdida de peso superior al 15% del peso inicial, y conlleva a un peso corporal significativamente bajo.

Suele existir una asociación entre este trastorno y rasgos de personalidad con tendencia al perfeccionismo, hiperresponsabilidad, necesidad de aprobación y falta de respuesta a las necesidades internas. Estos pacientes no suelen tener conciencia de enfermedad ni del riesgo que corren al persistir en estas conductas[(3)].

Dependiendo del método utilizado para la pérdida de peso, podemos diferenciar dos tipos de AN: de tipo restrictivo o con atracones/purgas. En el primero caso, se recurre a dieta extrema, ayuno o ejercicio físico excesivo; mientras que el segundo tipo, se caracteriza por episodios recurrentes de atracones o purgas (vómito autoprovocado o uso incorrecto de laxantes y/o diuréticos).

El inicio de la anorexia nerviosa se sitúa en las etapas iniciales e intermedias de la adolescencia, con la aparición de las primeras restricciones en la ingesta.

Respecto al desarrollo del problema, desde los planteamientos de la teoría cognitiva conductual para la anorexia nerviosa[(4)] se define la necesidad extrema del control sobre la ingesta como característica central de este trastorno, que está asociada directamente a sentimientos de ineficacia, perfeccionismo y baja autoestima. Las personas con este trastorno experimentan como éxito el control que realizan sobre su propio cuerpo y que enmascara el fracaso percibido en otras áreas de funcionamiento. Es, por tanto, un medio para mejorar su autoestima ya que encuentran en el control de su cuerpo un instrumento para sentirse mejor con ellas mismas[(2)].

El mantenimiento del problema se produce a partir de tres mecanismos: la restricción de comida, que mejora su sentimiento de control; la propia situación de hambre, cuyos síntomas fisiológicos son percibidos como una amenaza sobre el control de la comida, y que

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

les anima a seguir restringiendo la ingesta calórica; y las preocupaciones excesivas sobre la figura y peso corporal, que se encargan de sostener todo este proceso[5].

Bulimia Nerviosa (BN)

Este trastorno se caracteriza por un cuadro de ingesta voraz, acompañado de conductas compensatorias inapropiadas, y sentimientos de culpa y vergüenza.

Su distinción con la AN reside en la aparición de episodios recurrentes de atracón, seguidos de comportamientos compensatorios inapropiados, como pueden ser el vómito autoinducido, uso abusivo de laxantes y/o diuréticos, o ejercicio físico excesivo; que se realizan con el fin de evitar el aumento de peso y reducir la ansiedad.

Estas conductas compensatorias actúan como reforzadores negativos que mantienen el problema, el cual frecuentemente pasa desapercibido entre conocidos y familiares de la persona afectada; pues estos pacientes no suelen mostrar signos de infrapeso como ocurre en la AN, sino que suelen tener un peso normal o incluso sobrepeso, haciendo que en ocasiones el problema sea difícil de diagnosticar[2].

Al igual que en los casos de AN, los pacientes con BN presentan pensamientos disfuncionales relacionados con el peso y la silueta corporal, en los que basan su autoevaluación.

Es por ello que estos pacientes suelen presentar estados emocionales negativos como ansiedad, depresión e ira. “El hambre que experimentan no sólo es material sino también emocional y la comida cumple un papel esencial en la resolución de los problemas emocionales y existenciales”[3].

Como podemos observar, en ambos trastornos existe una alteración en la regulación de los mecanismos de hambre/saciedad, llegando en la AN a perderse la sensación de hambre, y en la BN descontrolando la ingesta de alimentos.

Trastorno por atracón (TA)

El trastorno por atracón se caracteriza por la aparición de episodios de ingesta compulsiva (atracones) que se definen por dos características esenciales; ingesta excesiva de alimentos en un corto periodo de tiempo, y sensación de pérdida de control sobre esa ingesta.

También existe malestar posterior a los atracones pero, a diferencia de la BN, hay ausencia de conductas compensatorias. El trastorno por atracón está asociado con obesidad y con una elevada comorbilidad psiquiátrica y médica[6].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Con esta revisión se pretenden buscar y analizar las posibles alteraciones en los mecanismos de control de hambre-saciedad y sus diferencias en AN, BN y TA, para así poder comprender mejor estas enfermedades y evaluar el posible mantenimiento de las alteraciones tras superar el trastorno.

Metodología

Para realizar la búsqueda bibliográfica, hemos recurrido a las bases de datos PubMed, SciELO y Dialnet.

Los criterios de inclusión empleados para la búsqueda han sido; artículos completos, de acceso libre, redactados en inglés o español, que evalúen los cambios en los mecanismos de control hambre-saciedad en personas que han padecido un trastorno de la conducta alimentaria. Quedan excluidos aquellos estudios realizados en animales.

Los términos utilizados en la búsqueda han sido: satiety, eating disorder, anorexia nervosa, bulimia nervosa, regulation of food intake, mecanismos de control hambre-saciedad, alteraciones en la saciedad, cambios tras superar un Trastorno de la Conducta Alimentaria.

Los resultados obtenidos tras la búsqueda fueron escasos, sólo 26 artículos, de los cuáles únicamente 11 aportaban información relevante para la elaboración de este artículo. Por ello, se amplió el criterio de inclusión, incorporando aquellos estudios y revisiones bibliográficas realizadas sobre los mecanismos de control hambre-saciedad en personas sanas, y sus alteraciones durante el desarrollo de un trastorno alimentario.

Resultados

Antes de comenzar, se debe diferenciar entre hambre-apetito, y plenitud-saciedad. Se define “hambre” como el impulso de ingerir alimentos para satisfacer las necesidades fisiológicas del organismo. En cambio, el término “apetito” hace referencia al impulso instintivo o antojo de ingerir un determinado alimento para satisfacer los deseos personales, es decir, es de carácter emocional.

Por su parte, el término “plenitud” hace referencia a la sensación producida en cuanto se finaliza el tiempo de ingestión del alimento a la hora de la comida. Este proceso tiene que ver con el volumen, el peso y el contenido energético de los alimentos. La saciedad, en cambio, consiste en la inhibición de la sensación de hambre[7] y el deseo de seguir comiendo de una comida a otra. La duración de la sensación de saciedad depende de la cantidad y del tipo de alimento consumido en la comida previa[8].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Por tanto, se podrían considerar los procesos de plenitud y saciedad como los causantes de que las personas comiencen a comer, mantengan la ingesta y, a continuación, llevarla a su fin, generando una supresión de la motivación por comer (inmediatamente después de una comida), y preservar esa inhibición por un determinado periodo de tiempo[9].

Esta regulación de la ingesta alimentaria se lleva a cabo mediante una compleja red funcional en la que participan tanto señales neurales como humorales, que interconectan funcionalmente diversos tejidos implicados en la homeostasis del estado nutricional[7] (Figura 1).

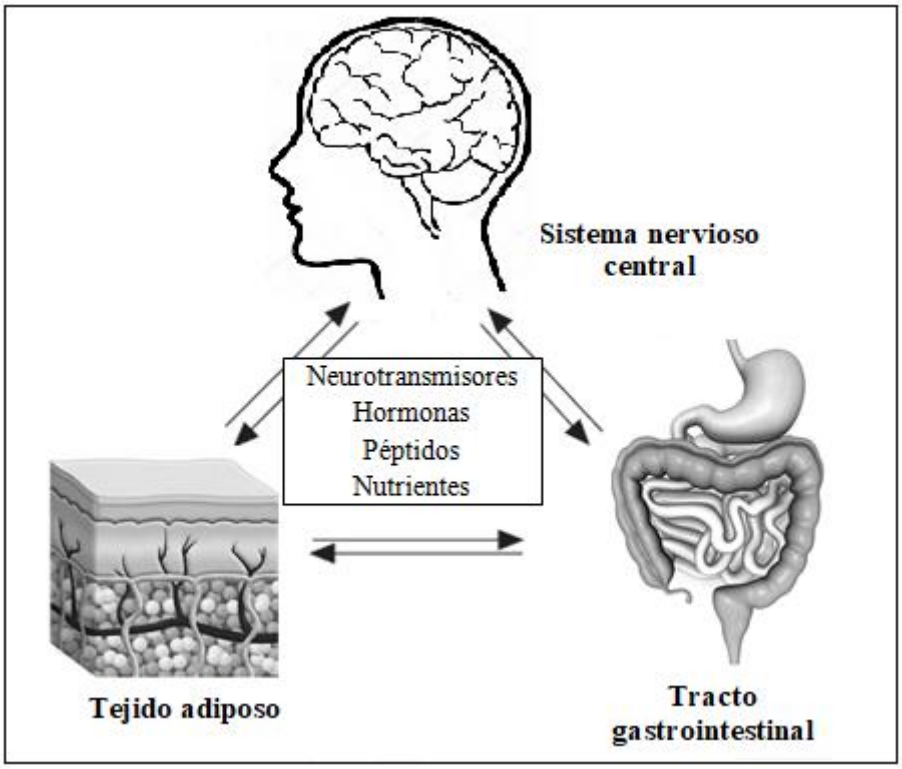


Figura1. Red funcional de regulación de la ingesta alimentaria. Adaptada de Salvador J. et al[7]

El hipotálamo es la región cerebral clave en el control de la alimentación. Las múltiples regiones hipotalámicas envían y reciben señales procedentes de la ínsula, la corteza orbitofrontal, el núcleo accumbens y el sistema de recompensa dopaminérgico, así como señales químicas, incluyendo péptidos y hormonas gastrointestinales, para regular la conducta alimentaria. Los estudios muestran una compleja interacción entre los mecanismos

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

homeostáticos y hedonistas de la ingesta, compartiendo mecanismos neurobiológicos con las adicciones[10].

Son muchas las moléculas implicadas en los mecanismos de regulación del hambre-saciedad. Muchas de ellas son sintetizadas en sistemas endocrinos difusos como el tejido adiposo, el tracto gastrointestinal o el Sistema Nervioso Central (SNC). Los mecanismos que regulan su secreción y su acción no son bien conocidos. No obstante, el descubrimiento de péptidos como la leptina, grelina o la colecistoquinina (CCK), entre otros, han permitido profundizar en el conocimiento de la regulación de la ingesta y sus relaciones con otros sistemas homeostáticos[7].

A continuación, se recogen diferentes sustancias implicadas en los mecanismos de control de hambre-saciedad, de las que se tratarán más profundamente a lo largo de esta revisión bibliográfica (Tabla 1).

Tabla 1. Sustancias reguladoras del hambre/saciedad

	Incrementan la ingesta (Efecto orexígeno)	**Disminuyen la ingesta (Efecto anorexígeno)**
Péptidos	• Neuropéptido Y (NPY) • Orexinas A y B • Proteína relacionada con Agouti (AgRP) • Grelina • Beta-endorfinas	• Colecistoquinina (CCK) • Péptido tirosina-tirosina (PYY) • Péptido análogo del glucagón tipo 1 (GLP-1) • Amilina • Oxitomodulina (OXM) • Sistema de melanocortinas (POMC) • Transcriptor regulado por cocaína y anfetamina (CART)
Hormonas	• Hormona concentradora de melanina (MCH)	• Leptina • Insulina • Hormona liberadora de corticotropina (CRH)
Citocinas		• Interleucina 6 (IL6) • Factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α)
Otros compuestos	• Endocannabinoides	

El sistema de control de la ingesta alimentaria está formado, desde un punto de vista funcional, por los siguientes componentes:

- ❖ Señales procedentes del tracto gastrointestinal
- ❖ Señales informativas del estado nutricional y metabólico

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

- Señales originadas en el sistema nervioso central

Señales procedentes del tracto gastrointestinal

En respuesta a la llegada de alimentos al tubo digestivo, el tracto gastrointestinal envía señales al SNC tanto por vía neural, como mediante la secreción de péptidos que se originan en las células de la mucosa gástrica e intestinal. Estas señales controlan la saciedad, y se caracterizan por regular el comportamiento alimentario a corto plazo, es decir, el inicio, mantenimiento y la finalización de la ingesta.

En cambio, se producen numerosas interacciones con otras señales periféricas que, procedentes del tejido adiposo y del páncreas, informan al SNC acerca de la homeostasis metabólica y del estado nutricional. De este modo, a excepción de la grelina, los péptidos de origen gastrointestinal se liberan en respuesta a la ingesta y provocando un efecto saciante rápido y de corta duración, cuya actividad se ve modulada por el estado nutricional del individuo[7].

Estos péptidos son liberados por células enteroendocrinas, y pueden actuar como hormonas o bien ejercer un efecto paracrino sobre células cercanas[11].

Las principales hormonas peptídicas con efecto saciante o también conocidas como hormonas anorexigénicas son:

Colecistoquinina (CCK), secretada por las células L del duodeno y yeyuno, que son estimuladas por la ingesta de grasas y proteínas, y los productos derivados de su metabolización. La CCK alcanza su pico de actuación a los 10-30 minutos de haberse iniciado la ingesta[7,13].

La acción de la CCK se realiza mediante la interacción con sus receptores CCK-1, localizados principalmente en el tracto gastrointestinal, y con receptores CCK-2, ubicados en el sistema nervioso.

La CCK junto a su receptor CCK-1 intervienen en la inhibición de la grelina y en la estimulación de la liberación del péptido tirosina-tirosina (PYY), produciendo un efecto saciante [7,13].

Además de estos mecanismos, la CCK puede actuar a modo endocrino sobre receptores específicos del SNC, aunque se considera que la acción saciante tiene lugar fundamentalmente como consecuencia de los efectos gastrointestinales. Asimismo, la CCK también estimula la contracción de la vesícula biliar por efecto directo sobre receptores CCK-1 en el músculo liso, estimulando la secreción pancreática, modulando la actividad motora intestinal, y enlenteciendo el vaciamiento gástrico por interacción con receptores pilóricos[7].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Así pues, conceptualmente, la CCK ejerce un efecto saciante postprandial rápido, encaminado a la finalización de la ingesta. Se ha observado un efecto potenciador bidireccional del efecto saciante entre la leptina y la CCK, así como entre la insulina y la CCK, traduciendo la interacción entre señales controladoras de la ingesta a corto y largo plazo.

En pacientes con obesidad se han detectado altos niveles de esta hormona, sin embargo, los niveles son bajos en individuos con anorexia[13].

Péptido Tirosina-Tirosina (PYY), pertenece a la misma familia que el polipéptido pancreático (PP) y el neuropéptido Y (NPY). El PYY es sintetizado por las células L del íleon distal y del colon, y secretado en respuesta a la ingesta de carbohidratos y grasas. Su secreción es directamente proporcional al contenido energético de la ingesta.

Inicialmente, las células L segregan PYY (1-36), el cuál es metabolizado posteriormente a PYY (3-36), ejerciendo este último el efecto anorexiante, ya que inhibe la secreción de NPY y, por tanto, disminuye el apetito y aumenta gasto calórico[7,13].

Los valores plasmáticos de PYY (3-36) aumentan a partir de los 15-30 minutos del comienzo de la ingesta y permanecen elevados durante las siguientes 6 horas[13].

En obesidad los valores basales de PYY se encuentran bajos en comparación a sujetos delgados. Por el contrario, en anorexia nerviosa estos valores se encuentran más elevados ($p < 0.0001$). Existen diferencias en los subtipos de anorexia nerviosa, los valores plasmáticos de PYY antes de la ingesta son más elevados en AN restrictiva que en AN purgativa, incluso tras controlar el IMC[14].

En relación a la bulimia nerviosa, no se observa un aumento de los niveles de PYY tras la ingesta de alimentos[13].

Péptido análogo del glucagón tipo 1 (GLP-1), liberado por su precursor proglucagón, y secretado por las células L enteroendocrinas situadas en el íleon distal y el colon. La liberación de GLP-1 se produce por la llegada de nutrientes a las regiones proximales del intestino delgado, principalmente por la ingesta de grasas e hidratos de carbono, así como por el contenido calórico. Su vida útil es muy corta; aproximadamente 2 minutos, ya que posteriormente es degradado por la enzima dipeptidil peptidasa IV[7,11,13].

GLP-1 es un potencial inhibidor del apetito tanto a nivel central, ya que puede atravesar la barrera hematoencefálica; como a nivel periférico en el tubo digestivo, enlenteciendo el vaciado gástrico y el tránsito intestinal. Su principal efecto es la liberación de insulina y la inhibición del glucagón[7].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

La concentración plasmática de GLP-1 es inferior en individuos con obesidad. Debido a su gran efecto anorexiante, se han buscado alternativas para el desarrollo de un análogo de GLP-1 con una vida media mayor para el tratamiento de esta patología[13].

Con respecto a los individuos que padecen anorexia, se observa al igual que en obesidad, concentraciones de GLP-1 bajas en comparación con individuos sanos[13]. Sin embargo, en el estudio llevado a cabo por *Natacha Germain et al*.[15] se observan concentraciones circadianas de GLP-1 significativamente superiores ($p < 0.001$) en individuos con anorexia nerviosa comparándolos con controles sanos y con sujetos de constitución delgada.

Existen **otros péptidos** de origen gastrointestinal que presentan un efecto potenciador de la saciedad, cuyas características, efectos y mecanismos reguladores son menos conocidos que los anteriores, como es la oxintomodulina (OXM) y la amilina, entre otros.

Por otra parte, el tracto digestivo también secreta compuestos estimulantes del apetito, como es la Grelina.

Grelina, hormona peptídica de 28 aminoácidos, perteneciente a la familia de secretagogos de hormona de crecimiento. Es la única de origen gastrointestinal con efecto orexiante, y la molécula con mayor poder estimulante del apetito encontrado en la circulación periférica[7].

Es producida principalmente por la mucosa del fundus gástrico; aunque también la producen otros tejidos como la hipófisis (concretamente las células somatotropas, lactotropas y tirotropas), varios núcleos del hipotálamo, placenta y corazón. Además, el hígado, el páncreas endocrino, las gónadas, los pulmones y los linfocitos también expresan pequeñas cantidades de grelina[12].

Esta variada distribución sugiere que la grelina posee un amplio espectro de actividades biológicas. Su principal función es la estimulación del apetito y disminución del gasto energético, aunque también interviene en el metabolismo de glúcidos y lípidos, en la regulación del ciclo sueño-vigilia, en la actividad cardíaca, así como en la motilidad gástrica [13,16].

La grelina parece estimular el apetito y la ingesta alimentaria mediante acciones tanto en las vías orexigénicas como anorexigénicas del hipotálamo. Por un lado, tiene un efecto excitatorio sobre las neuronas productoras de neuropéptido Y (NPY) y proteína asociada Agouti (AGRP); y por otro lado, ejerce un efecto inhibidor sobre las neuronas productoras de pro-opiomelanocortina (POMC), previniendo así la liberación del péptido anorexigénico.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

La secreción de grelina se ve influenciada por la ingesta de alimentos. En situaciones de ayuno, los niveles de grelina son relativamente altos y no bajan hasta una vez terminada la ingesta, independientemente del contenido calórico de la misma. En cambio, en pacientes con anorexia nerviosa no se produce una caída significativa de los niveles de grelina plasmática después de la ingesta. Esta respuesta anómala puede deberse a una la alteración en la expresión, modulación y señalización de esta hormona, que forma parte de un proceso adaptativo a la restricción de alimentos continuada, y cuya finalidad es restaurar la conducta alimentaria normal[13,16].

La concentración de grelina tiene una correlación inversa a la adiposidad, es decir, cuanto mayor contenido graso, menor será su concentración. Por ello, los pacientes obesos presentan bajas concentraciones de grelina. Sin embargo, los pacientes con bulimia nerviosa acompañada de episodios de vómitos, presentan unos niveles plasmáticos de grelina mucho mayores que los pacientes con bulimia nerviosa sin vómitos[13].

El tratamiento nutricional junto con el tratamiento cognitivo-conductual en individuos con anorexia nerviosa hospitalizados de urgencia, provoca una disminución e incluso la normalización de los niveles plasmáticos de grelina[16].

Señales informativas del estado nutricional y metabólico

Además de las señales que proceden del tracto gastrointestinal, relacionadas generalmente con mensajes dirigidos al comienzo o finalización de la ingesta, existen otros indicadores que informan al SNC sobre situación nutricional global del organismo a largo plazo. Las principales hormonas que intervienen en este proceso son la leptina y la insulina.

Leptina, hormona sintetizada y secretada principalmente por el tejido adiposo (adipocitos blancos concretamente), y otros tejidos extra-adiposos como la placenta, músculo esquelético y estómago[11], la cual es liberada a la circulación sistémica.

La acción de la leptina sobre el comportamiento alimentario tiene lugar en el hipotálamo, donde estimula el sistema melanocortinérgico e inhibe el complejo neuronal NPY/AgRP, lo que produce un efecto anorexiante y estimulador del consumo energético (Figura 2)[7].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

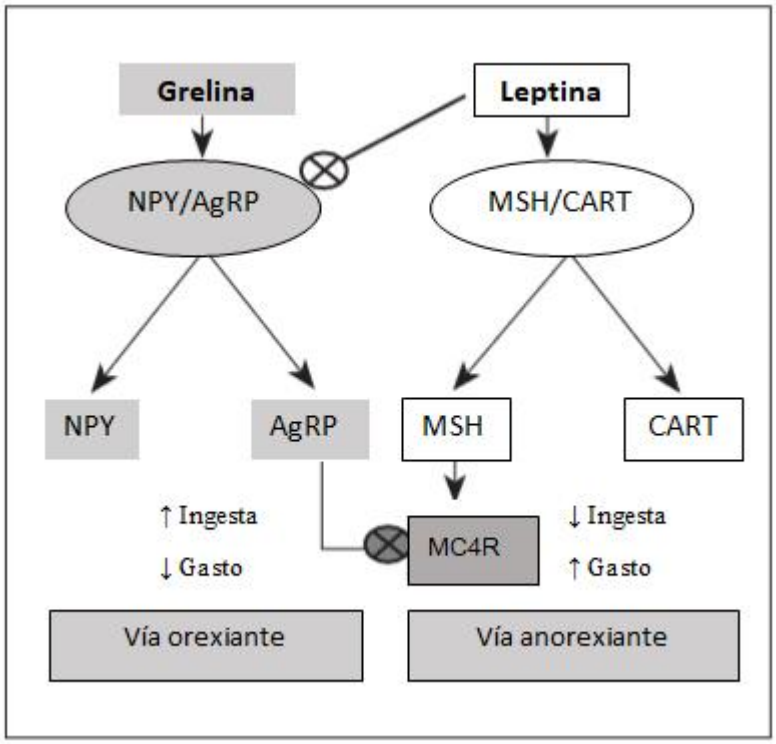


Figura 2. Mecanismos de acción de la grelina y leptina. Salvador J. et al.[7]

Su principal función es producir saciedad. La leptina alcanza el SNC y se une a sus receptores OB-R localizados en el hipotálamo provocando un aumento de la actividad neuronal de las neuronas POMC/CART, y disminuyendo la actividad de las neuronas NPY/AgPR, lo cual provoca una reducción de la ingesta de alimentos y un aumento del gasto energético debido a la disminución de la expresión de péptidos orexigénicos, y al aumento de la expresión de péptidos anorexigénicos.

La regulación de la concentración de leptina está sujeta a múltiples factores. Las concentraciones de estrógenos, glucocorticoides e insulina, junto con a la ingesta de alimentos y diversas moléculas (cortisol, TNF-α, il-6), estimulan la secreción de leptina[17]

Las concentraciones en plasma aumentan en proporción a la masa de grasa corporal, por tanto, se puede utilizar como biomarcador de la adiposidad. Las personas con obesidad presentan mayores concentraciones de leptina circulante en comparación con sujetos delgados, en cambio, aparece una resistencia a la misma, por lo que pierde su efecto saciante. En AN, los niveles de leptina son bajos debido a una menor cantidad de grasa corporal[17], lo que posibilita y potencia los efectos de otras señales centrales y periféricas de acción orexiante

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

(NPY, AgRP, grelina), y atenúa las de carácter anorexiante (CCK, PYY, GLP-1) para favorecer la ingesta de alimentos[7].

Esto convierte a esta hormona en el principal regulador del peso y de la conducta alimentaria a largo plazo[18].

Insulina, hormona secretada por las células β del páncreas. Los niveles de insulina en plasma vienen determinados por el contenido de masa grasa, y por la ingesta reciente de carbohidratos y proteínas.

Su mecanismo de acción se basa en su unión con sus receptores del SNC, situados en el hipotálamo. Atraviesa el SNC y se une a sus receptores en la misma región hipotalámica donde actúa la leptina, ejerciendo ambas un efecto anorexigénico, provocando saciedad. La insulina, además, activa la termogénesis, amplifica el efecto inhibidor de la ingesta de la CCK y la hormona del crecimiento, y disminuye la expresión del neuropéptido Y (NPY)[18].

En situaciones de ayuno los niveles plasmáticos de insulina son bajos, pero se ven aumentados con la realimentación[17].

Citoquinas, son marcadores inmunológicos que se relacionan con el sistema neuroendocrino y nervioso ya que, entre otras de sus funciones, destaca su participación en la regulación del metabolismo y del sistema neuroendocrino, liberando hormonas involucradas en la regulación del apetito que actúan inhibiendo la ingesta[19].

Sus mecanismos pueden ser directos o a través de inducir cambios en las concentraciones de insulina, leptina o en la actividad del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal.

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF-α), y la interleucina 6 (IL-6) son las más características. Su incremento en sangre produce efectos anorexígenos. Por un lado, inhibe la expresión de hormonas relacionadas con el apetito (grelina, NPY), y por otro, provoca un aumento en la producción de leptina.

En el metaanálisis llevado a cabo por *Dalton B et al.*[19] se observa como los niveles de estas citoquinas son elevadas en el grupo de desórdenes alimentarios (anorexia y bulimia nerviosa) frente a los controles sanos.

Señales originadas en el sistema nervioso central

La información transmitida tanto por el estado nutricional como por las reservas de tejido adiposo, así como los mensajes transportados a través de las hormonas gastrointestinales, alcanzan el SNC donde modularán la actividad de grupos neuronales

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

concretos que serán los responsables últimos de la ingesta alimentaria a través de la regulación de la expresión de hambre o saciedad.

El control de la ingesta está regulado en el SNC por el hipotálamo y el tronco cerebral. En diversas regiones del hipotálamo se traducen las señales procedentes del tracto digestivo y de otros órganos (hígado, tejido adiposo, páncreas), expresando péptidos que intervienen en la regulación del apetito[7].

Neuropéptido Y (NPY), péptido de 36 aminoácidos perteneciente a la familia del polipéptido pancreático y del PYY, caracterizado por su gran efecto orexiante. Sus niveles son elevados antes de la ingesta alimentaria y se mantienen durante ella, lo que sugiere que tiene un papel en el inicio y mantenimiento de la ingesta. Su síntesis ocurre en el núcleo arcuato del hipotálamo[7,17].

Sus principales funciones son: regulación del peso corporal, incremento de la ingesta (especialmente HC), disminución de la termogénesis, y estimulación de la lipogénesis en hígado y tejido adiposo. Para poder llevar a cabo sus funciones biológicas, debe de unirse a sus receptores Y1 e Y5[18].

La ruta del NPY se activa durante el ayuno, cuando hay una pérdida de peso corporal, si existe una restricción de la ingesta calórica, ejercicio excesivo, en situación de lactancia, y en casos de diabetes no controlada[17].

En cuanto a la regulación hormonal, es destacable que la grelina estimula la producción del NPY, mientras que la leptina la inhibe[7].

En individuos con AN, los niveles de NPY son elevados frente a controles sanos, sin embargo, los niveles se normalizan tras la recuperación ponderal y reaparición del ciclo menstrual[17].

Hormona concentradora de melanina (MCH), es un péptido de 19 aminoácidos sintetizado en la zona incerta del subtálamo y en el hipotálamo lateral, cuya función es producir un efecto orexiante al unirse con su receptor MCH 1[18].

Orexinas A y B, son péptidos de 33 y 28 aminoácidos respectivamente, que se sintetizan en la misma región que la MCH y actúan sobre 2 tipos de receptores, distribuidos en el núcleo dorsomedial y el núcleo arcuato.

Entre sus funciones destacan la estimulación del apetito (efecto orexiante) y su implicación en la regulación del ciclo sueño-vigilia[6]. La orexina A estimula la ingesta y consumo de oxígeno, y su expresión se ve inhibida por la presencia de glucosa y leptina en plasma, y estimulada por la presencia de grelina.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

En el estudio llevado a cabo por *Bronskyse J et al.*[20] se observan niveles altos de orexinas en niñas con AN, sin embargo, estos niveles disminuyen durante las 8 semanas de realimentación.

Proteína relacionada con Agouti (AgRP), péptido con efecto orexígeno, cuya expresión se produce en todas las neuronas del núcleo arcuato del hipotálamo que sintetizan neuropéptido Y. Su principal mecanismo de acción consiste en bloquear los receptores MC3 y MC4 de la melanocortina, impidiendo así su efecto anorexiante[7].

Las neuronas NPY/AgRP se inhiben por la acción de la insulina y la leptina, y son activadas por la grelina. De este modo, constituye uno de los sistemas funcionales hipotalámicos más importantes en el control del apetito.

Su concentración alcanza niveles elevados durante el ayuno y disminuye con la ingesta [18].

Melanocortinas, grupo de hormonas peptídicas provenientes de su precursor proopiomelanocortina (POMC) que, por efecto de las enzimas proconvertasas, da lugar a diferentes péptidos como son el alfa, beta y gamma MSH (hormona estimulante de melanocitos), la corticotropina (ACTH), y betaendorfina, entre otros.

El péptido más ligado a la regulación del comportamiento alimentario es el alfa-MSH, que actúa principalmente produciendo saciedad y regulando el gasto energético[23].

Hormona liberadora de Corticotropina (CRH), expresada en el núcleo paraventricular hipotalámico ejerce efecto anorexigénico[7]. Unido a sus receptores, regula el balance energético e influye en la respuesta ante el estrés. Anormalidades en la señalización de sus receptores se relaciona con la fisiopatología de los desórdenes alimenticios[18].

Sistema Endocannabinoide, complejo de señalización compuesto por receptores, ligandos y enzimas de síntesis y degradación que mantiene la homeostasis energética[21]. Los receptores CB1 se expresan en regiones del SNC implicadas en la regulación del comportamiento alimentario, y en órganos periféricos como el tejido adiposos, tejido gastrointestinal, músculo esquelético y músculo hepático; mientras que los receptores CB2, se localizan en las células del sistema hematopoyético e inmunológico, junto con los ligandos endógenos anandamida (AEA) y 2-araquidonoilglicerol (2AG), y se encuentran vinculados a la regulación neuroendocrina tanto en animales como en humanos[21,22].

El sistema endocannabinoide se encuentra profundamente involucrado en los mecanismos de control hambre-saciedad.

Este sistema puede estar implicado en la fisiopatología de los TCA. En el estudio llevado a cabo por *Monteleone Matias et al.*[22] se observaron niveles plasmáticos elevados de

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

AEA en pacientes con TCA. Los niveles altos de AEA se correlacionaron inversamente con los niveles de leptina en anorexia nerviosa (p=0.03). Sin embargo, en pacientes con trastorno por atracón, los niveles de AEA eran altos pero no existía correlación con los niveles de leptina, debiéndose a una posible señalización deficiente de la hormona.

Transcriptor regulado por anfetamina y cocaína (CART), péptido expresado de manera significativa en regiones del hipotálamo relacionadas con el control de la ingesta, como son el núcleo arcuato, paraventricular, dorsomedial y lateral, junto a otros neuropéptidos anorexigénicos como la propiomelanocortina (POMC), precursor de la melanocortina y péptidos orexigénicos, el neuropéptido Y (NPY), y el péptido relacionado con la proteína del gen Agouti (AgRP)[7,17].

En estas regiones hipotalámicas, y especialmente en el núcleo arcuato, coexisten sistemas con capacidad orexiante, como el constituido por el NPY y AgRP; y otros con efecto anorexiante, como el formado por la melanocortina y CART. Muchas señales hormonales alcanzan esta región e interactúan con los receptores localizados en estos sistemas para ejercer así sus efectos estimuladores o inhibidores del apetito, conformando el mecanismo regulador del hambre-saciedad.

Mientras que la leptina, la insulina y el PYY (3-36) inhiben la actividad del sistema NPY/AgRP y estimulan la del complejo melanocortina/CART; la grelina ejerce el efecto contrario. Ambos sistemas se encuentran conectados bidireccionalmente[24].

Ante bajos niveles de leptina o de su receptor, se produce una reducción en la expresión de CART, lo que sugiere su relación en el efecto anorexiante de la leptina[7].

En AN, los niveles de CART se encuentran elevados, sin embargo, vuelven a normalizarse tras la completa recuperación del paciente[17].

Otros péptidos y neurotrasmisores, como la hormona liberadora de corticotropina (CRH), las urocortinas, neurotensina y serotonina, cuyas funciones están relacionadas con la inhibición de la ingesta alimentaria; y el péptido análogo a la galanina (GALP) y ácido gamma-antibutírico (GABA), que actúan estimulando la ingesta, entre otros[7].

Discusión

Se han observado diferentes alteraciones en los mecanismos de control hambre-saciedad en función del trastorno analizado. A continuación, analizaremos cada una de ellas.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Alteraciones en Anorexia Nerviosa

En AN se observa una baja concentración de leptina, frente a unos niveles de grelina aumentados. Pese a ello, las pacientes con anorexia no presentan un aumento del apetito, posiblemente por la pérdida de sensibilidad de los receptores a causa de la restricción calórica. Estos cambios son reversibles tras la recuperación ponderal.

En cuanto a las concentraciones de CCK e insulina, aparecen disminuidas en pacientes con anorexia, lo cual favorece el efecto orexiante de otros compuestos (Figura 3).

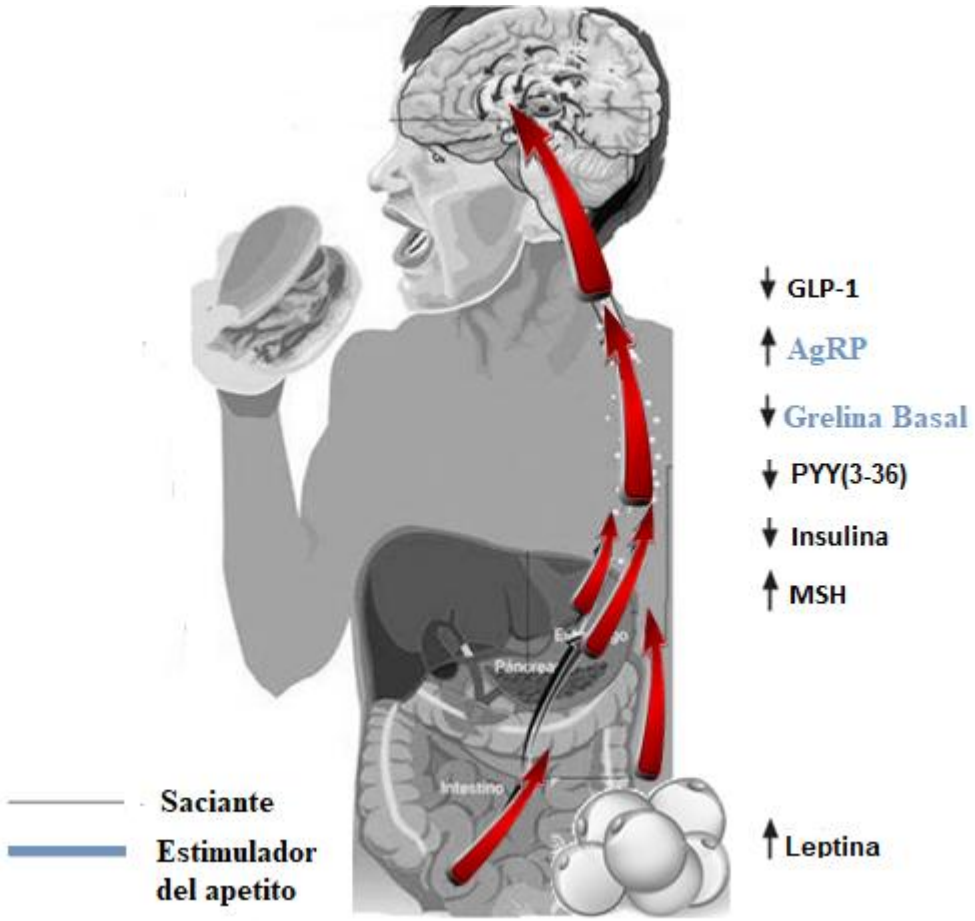


Figura 3. Señales reguladoras de la ingesta en anorexia nerviosa

Se ha observado que diferentes citoquinas, como el TNF-α y la IL6, desempeñan un papel importante en el mantenimiento de la enfermedad, ya que sus altas concentraciones de forma prolongada conducen a una inhibición de la ingesta. Además, estas citoquinas favorecen la producción de calor y la pérdida ponderal[26].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Alteraciones en Bulimia Nerviosa

Algunos estudios muestran que existen alteraciones en la saciedad tras la ingesta en pacientes con BN. Se ha observado una disminución de los niveles de leptina y un aumento de NPY en estos individuos (Figura 4).

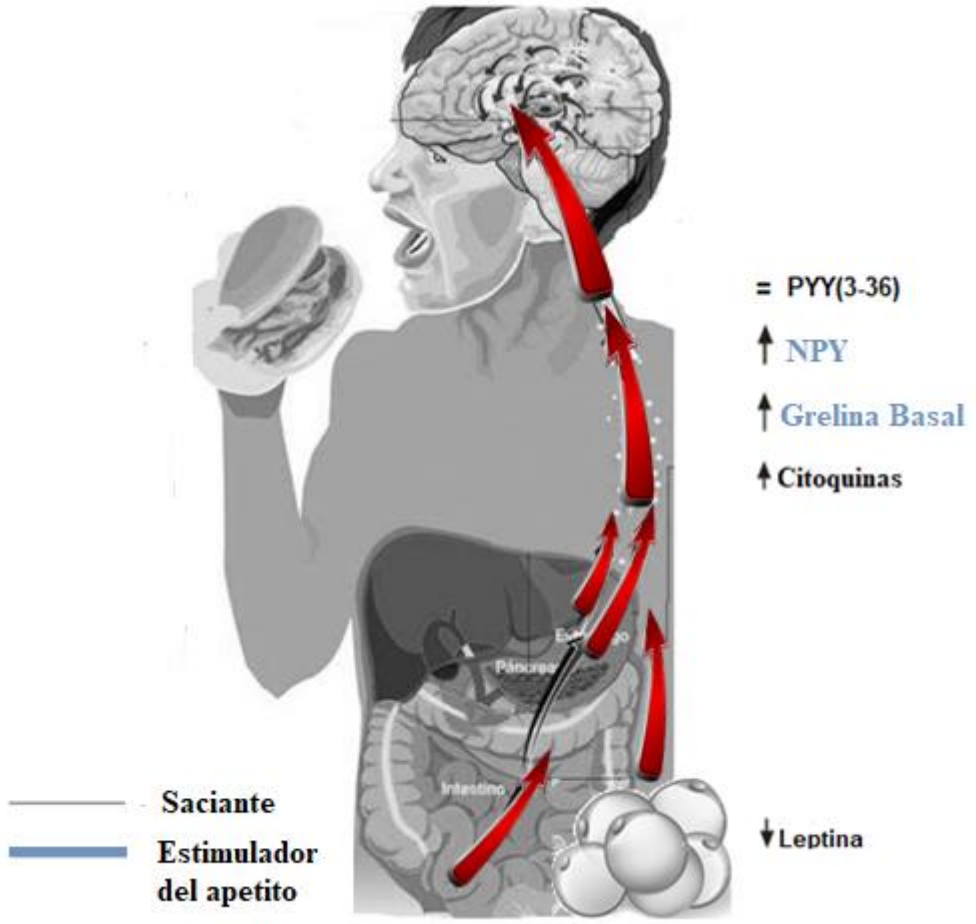


Figura 4. Señales reguladoras de la ingesta en bulimia nerviosa

Otras investigaciones señalan unas concentraciones de grelina mucho mayores en pacientes con bulimia nerviosa purgativa, que en aquellos no purgativa, lo cual contribuiría a la ingesta compulsiva[27].

En cualquier caso, parece que las alteraciones en los niveles de péptidos implicados en el control del comportamiento alimentario son secundarias, ya que no se observan desviaciones significativas en las concentraciones de leptina, NPY y PYY (3-36) en pacientes recuperadas de anorexia o bulimia nerviosa[28].

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

Alteraciones en obesidad asociada a Trastorno por atracón

En obesidad, se ha observado un aumento en la concentración de leptina, relacionada con el mayor contenido adiposo, la cual no se ve reflejada en un mayor efecto anorexiante, debido a alteraciones en su trasporte y unión con sus receptores, provocando una resistencia a la leptina.

Además, la obesidad se relaciona frecuentemente a una hiperinsulinemia asociada a insulinorresistencia, lo que contribuye a la pérdida de su efecto saciante[(25)].

En cuanto a las concentraciones de CCK pre y postpandrial, se ha observado que no hay diferencias significativas entre pacientes obesos e individuos con normopeso. La grelina sí se ve disminuida en obesos frente a controles, tendiendo a normalizarse al producirse una reducción ponderal, lo cual reafirma la hipótesis de que la grelina es un marcador del estado nutricional.

También se ha detectado que las concentraciones de otros péptidos de efecto saciante, como son GLP-1 y PYY (3-36), están disminuidas en individuos obesos, tanto basalmente como en respuesta a la ingesta (Figura 5).

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

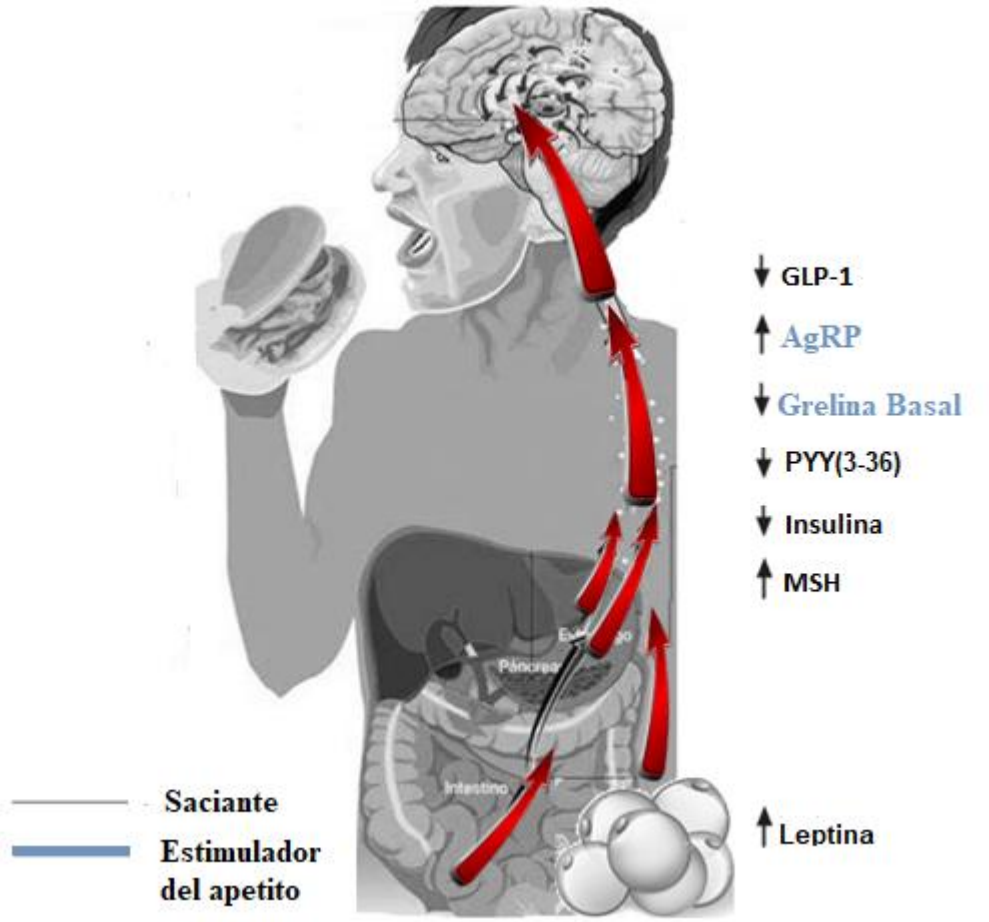


Figura 5. Señales reguladoras de la ingesta en obesidad.

Por último, en cuanto a los valores de MSH y AgRP, se observa que las concentraciones de ambos péptidos están elevadas en el paciente obeso, manteniendo los niveles elevados tras la pérdida de peso.

Conclusiones

Existen muchos estudios acerca de la regulación del comportamiento alimentario y sus alteraciones, tanto en sujetos sanos como enfocados a trastornos de la conducta alimentaria; pero son pocos los que analizan estas alteraciones tras haber superado un TCA, lo cual dificulta nuestra investigación.

Se ha observado que las alteraciones presentes en pacientes con AN se revierten con la recuperación ponderal, por lo que, podemos decir que no habrá cambios en la saciedad tras superar la enfermedad.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

En cambio, en pacientes tratados de BN se continúan presentando dificultades para detectar las señales de saciedad una vez superado el trastorno. Las concentraciones de grelina se encuentran aumentadas, lo que contribuye a la aparición de episodios de ingesta compulsiva.

Por otro lado, en individuos obesos se ha detectado una disminución de las concentraciones de otros péptidos de efecto saciante, como son GLP-1 y PYY (3-36), tanto basalmente como en respuesta a la ingesta. Sin embargo, los niveles de MSH y AgRP (péptidos de efecto orexígeno), se encuentran elevados incluso tras la pérdida de peso, lo cual contribuye al mantenimiento de una ingesta excesiva.

Por tanto, se podría intuir que los mecanismos de control hambre-saciedad continúan alterados, en cierta medida, en pacientes con BN y obesidad asociada a TA tras la recuperación. De ahí la importancia del tratamiento nutricional durante la recuperación, para que los pacientes aprendan cual es la ingesta adecuada de alimentos, ya que no siempre reciben las señales físicas/fisiológicas de saciedad.

Para ello, también se emplean tratamientos farmacológicos que contribuyen a producir saciedad, así como técnicas de mindfulness para conectar con las sensaciones corporales, permitiendo identificar las señales de hambre y saciedad.

En conclusión, se necesitarían más estudios acerca de los cambios producidos en los mecanismos de control del hambre-saciedad tras superar el TCA para poder afirmar si éstos son o no reversibles a largo plazo.

Referencias

1. Vázquez R, López X, Ocampo MT, y Mancilla-Díaz JM. Eating disorders diagnostic: from the DSM-IV to DSM-5. Rev Mex Trastor Aliment. 2015; 6: 108-120.
2. Fairburn CG, Harrison, PJ. Eating disorders. Lancet. 2003; 361(9355): 407–16.
3. Bayón Pérez C, Bonan V. Trastornos de la conducta alimentaria e intervenciones psicoterapéuticas que incorporan mindfulness. En: Miró MT, Simón V, editores. Mindfulness en la práctica clínica. 3ª Edición. Bilbao: Desclée de Brouwer, 2012.
4. Fairburn CG, Shafran R, Cooper Z. A cognitive behavioural theory of anorexia nervosa. Behav Res Ther, 1999 Jan; 37(1): 1-13.
5. Fairburn, CG, Cooper Z, Bohn K, O'Connor ME, Doll H, Palmer RL. The severity and status of eating disorder NOS: implications for DSM-V. Behav Res Ther. 2007 Aug; 45(8): 1705-15.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

6. García A. El trastorno por atracón en el DSM-5. Rev Iberoam Psicosom. 2014; 110:70-74.
7. Frühbeck G, Salvador J. Regulación de la ingesta alimentaria: una perspectiva clínica. Endocrinol y Nut. 2005; 52(8): 404-430.
8. Nuñez Hernández VJ, Vargas Cerero EA, Sánchez Madrigal J, Jaramillo E, Martínez Navarro J, Nava A. Nociones sobre fisiología del apetito. Apetito y hambre. Residente. 2014; 9(1): 15-19.
9. Bellisle F, Blundell JE. Satiation, satiety and the control of food intake. 1ª Edición. England Woodhead Pub.; 2013.
10. Palma J-A, Iriarte J. Regulación del apetito: bases neuroendocrinas e implicaciones clínicas. MedClin (Barc). 2012; 139(2): 70–75.
11. Strader AD, Woods SC. Asociación Americana de Gastroenterología Hormonas gastrointestinales e ingesta de alimentos. Rev Gastroenterol Mex. 2005; 70(4): 439-452.
12. Tucci S. Grelina en regulación del apetito y papel en obesidad y trastornos alimentarios: Abordajes terapéuticos. Rev Venez. Endocrinol y Metab. 2008; 6(2): 15-23.
13. Crespo MÁ, González LC, Lozano MG, Paz SF, Pérez MR, Gago EV, et al. Las hormonas gastrointestinales en el control de la ingesta de alimentos. Endocrinol y Nut. 2009; 56(6): 281-351.
14. Eddy KT, Lawson EA, Meade C, Meenaghan E, Horton SE, Misra M, et al. Appetite regulatory hormones in women with anorexia nervosa: Binge-eating/purging versus restricting type. J Clin Psychiatry. 2015 Jan; 76(1): 19-24.
15. Germain N, Galusca B, Le Roux CW, Bossu C, Ghatei MA, Lang F, et al. Constitutional thinness and lean anorexia nervosa display opposite concentrations of peptide YY, glucagon-like peptide 1, ghrelin, and leptin. Am J Clin Nutr. 2007 Apr; 85(4): 967-71.
16. Schalla MA, Stengel A. The role of ghrelin in anorexia nervosa. Int J Mol Sci. 2018 Jul; 19(7): 2117.
17. Lourenço T. Análisis de la implicación de diferentes factores reguladores del apetito y del estado nutricional en pacientes con Anorexia Nerviosa y en pacientes con bajo peso constitucional. Universidad Autónoma de Madrid. Departamento de medicina. 2007.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 806-828
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3158

18. González ME, Ambrosio KG, Sánchez S. Regulación neuroendocrina del hambre, la saciedad y mantenimiento del balance energético. Invest Salud. 2006 Dic; 8(3): 191-200.
19. Dalton B, Bartholdy S, Robinson L, Solmi M, Ibrahim MAA, Breen G, et al. A meta-analysis of cytokine concentrations in eating disorders. J Psychiatr Res. 2018 Aug; 103: 252-264.
20. Bronsky J, Nedvidkova J, Krasnicanova H, Vesela M, Schmidtova J, Koutek J, et al. Changes of orexin A plasma levels in girls with anorexia nervosa during eight weeks of realimentation. Int J Eat Disord. 2011 Sep; 44(6): 547-52.
21. Romero C, Duarte B, Ginez I, Reboredo T, Ruiz J. et al. Regulación de la ingesta de alimento: una aproximación al sistema endocannabinoide. Acad biomed digit. 2015; 61.
22. Monteleone P, Matias I, Martiadis V, De Petrocellis L, Maj M, Di Marzo V. Blood levels of the endocannabinoid anandamide are increased in anorexia nervosa and in binge-eating disorder, but not in bulimia nervosa. Neuropsychopharmacology. 2005 Jun;30(6):1216-21.
23. Marsh DJ, Hollopeter G, Huszar D, Laufer R, Yagaloff KA, Fisher SL, et al. Response of melanocortin-4 receptor-deficient mice to anorectic and orexigenic peptides. Nat Genet. 1999 Jan; 21(1):119-22.
24. Vettor R, Fabris R, Pagano C, Federspil G. Neuroendocrine regulation of eating behavior. J Endocrinol Invest. 2002 Nov; 25(10): 836-54.
25. Verdich C, Toubro S, Buemann B, Madsen JL, Holst JJ, Astrup A. The role of postprandial releases of insulin and incretin hormones in meal-induced satiety-effect of obesity and weight reduction. Int J Obes Relat Metab Disord. 2001 Aug; 25(8): 1206-14.
26. Bessesen DH, Faggioni R. Recently identified peptides involved in the regulation of body weight. Semin Oncol. 1998 Apr; 25(2 Suppl 6): 28-32.
27. Tanaka M, Naruo T, Muranaga T, Yasuhara D, Shiiya T, Nakazato M, et al. Increased fasting plasma ghrelin levels in patients with bulimia nervosa. Eur J Endocrinol. 2002 Jun; 146 (1): R1-3.
28. Gendall KA, Kaye WH, Altemus M, Conaha CW, La Via MC. Leptin, neuropeptide Y and peptide YY in long-term recovered eating disorder patients. Biol Psychiatry. 1999 Jul; 46(2): 292-9.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

RINCÓN DE LA HISTORIA

Los orígenes de la Fundación Jiménez Díaz

The origins of the Fundación Jiménez Díaz

Jesús M. Culebras[1], Ángeles Franco-López[2]

[1] *De la Real Academia de Medicina de Valladolid y del IBIOMED, Universidad de León Académico Asociado al Instituto de España. AcProfesor Titular de Cirugía. Director, Journal of Negative & No Positive Results. Director Emérito de NUTRICION HOSPITALARIA*
[2] *Jefa de los Servicios de Radiología de los hospitales de Vinalopó y Torrevieja. AcProfesora de Universidad por ANECA*

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: culebras@jonnpr.com (Jesús M. Culebras).

Recibido el 19 de abril de 2019; aceptado el 17 de mayo de 2019.

Como citar este artículo (PROVISIONAL):
Culebras JM, Franco-López A. Los orígenes de la Fundación Jiménez Díaz. JONNPR. 2019;4(8):829-55. DOI: 10.19230/jonnpr.3083
How to cite this paper (PROVISIONAL):
Culebras JM, Franco-López A. The origins of the Fundación Jiménez Díaz. JONNPR. 2019;4(8):829-55. DOI: 10.19230/jonnpr.3083

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License
La revista no cobra tasas por el envío de trabajos, ni tampoco cuotas por la publicación de sus artículos.

Resumen

El día 13 de febrero de 1956 se inauguró el Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas en Madrid, primer hospital moderno en España en el que se aunaba asistencia, docencia e investigación. Ocho años después, en 1964, el Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas y la Sociedad Protectora de la Clínica del Dr. Jiménez Díaz se refundirían con la denominación de Fundación Jiménez Díaz de Madrid. El edificio ocupaba dieciocho mil cincuenta y dos metros cuadrados en un lugar denominado Cerro del Pimiento de la antigua localidad de la Florida, sita entre la avenida de los Reyes Católicos y la Plaza de Cristo Rey. Este logro fue posible gracias al esfuerzo singular de Carlos Jiménez Díaz, una persona excepcional, tenaz e inasequible a cualquier desaliento. Desde que concibió la idea hasta que se plasmó en realidad tuvo que luchar contra la incomprensión y las envidias en la Universidad, contra los efectos devastadores de la Guerra Civil y contra los obstáculos de la depuración política que siguió.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Palabras clave
Fundación Jiménez Díaz; Clínica de la Concepción

Abstract
In February 13, 1956 the *Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas* was opened in Madrid, being the first Spanish modern hospital in which research, teaching and patient care were simultaneously performed. Eight years after, in 1964, the *Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas* and the *Sociedad Protectora de la Clínica del Dr. Jiménez Díaz* were brought together with the name of *Fundación Jiménez Díaz de Madrid*.The building occupied eighteen thousand and fifty two square meters in the Cerro del Pimiento of the old place known as La Florida, located between Cristo Rey Square and Reyes Católicos Avenue. This goal was made possible by the unique effort performed by Carlos Jimenez Diaz, an exceptional, constant person without dismay. Jimenez Diaz had to fight against the resentment and misunderstanding of other members of the University, against the deleterious effects of the Spanish Civil War and against the purge that followed.

Keywords
Fundación Jiménez Díaz; Clínica de la Concepción

El día 13 de febrero de 1956 se inauguró el Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas en el Cerro del Pimiento, una parcela de dieciocho mil cincuenta y dos metros cuadrados de la antigua posesión llamada La Florida, sita en la confluencia de la Plaza de Cristo Rey de Madrid y la avenida de los Reyes Católicos, lindando al Oeste con el Instituto de Cultura Hispánica. Ocho años después, en 1964, el Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas y la Sociedad Protectora de la Clínica del Dr. Jiménez Díaz se refundirían con la denominación de Fundación Jiménez Díaz de Madrid.

Este logro fue posible gracias al esfuerzo singular de Carlos Jiménez Díaz, una persona excepcional, tenaz e inasequible a cualquier desaliento que hace un siglo, en 1917, desde su época de estudiante, empezó a visionar lo que debería ser la medicina universitaria moderna en donde se aunara la asistencia, la docencia y la investigación.

Carlos Jiménez Díaz nació en Madrid en 1898. Hizo sus estudios de bachillerato en el Instituto San Isidro de Madrid donde su expediente académico se considera uno de los mejores. Estudió medicina en la Facultad de Medicina de San Carlos de la Universidad Central, hoy Universidad Complutense de Madrid, donde encuentra su instrucción poco satisfactoria por lo que decide sólo acudir a las clases de Santiago Ramón y Cajal en histología, histoquímica normal y anatomía patológica, a las de Teófilo Hernando Ortega en terapéutica en las salas del Hospital Clínico San Carlos y a las de Juan de Azúa Suárez en dermatología en el Hospital

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Provincial de Madrid para aprender el resto en los libros y revistas de la biblioteca. En 1919 concluye la carrera con el Premio Extraordinario de la Licenciatura y ese mismo verano, mientras trabajaba como médico de baños en el desaparecido balneario La Fuente del Toro en El Molar, hace su tesis doctoral sobre "Factores Esenciales de la Dieta y el Crecimiento", siendo su director Fernando Enríquez de Salamanca y Danvila, quien sería nombrado el 30 de marzo de 1939 Decano de la Facultad de Medicina de Madrid y el 17 de mayo de 1939 juez depurador de la Universidad de Madrid. Con Enríquez de Salamanca en 1922 publica “Manual de enfermedades del Riñón”.

Jiménez Díaz dice no poder afirmar con seguridad cuando empezó a barruntar el proyecto de crear una institución donde se hiciera investigación científica y clínica a la par que los enfermos fueran estudiados y tratados satisfactoriamente. La realidad es que en un libro sobre estreñimiento habitual de Hurst que había leído, siendo estudiante de cuarto año, encontró por casualidad un dibujo que había hecho a los 18 años, sencillo, a lápiz, donde asentaba en el Pico de la Golondrina de Cercedilla un futuro Instituto de Investigación y Sanatorio de Aparato Digestivo. (Figura 1)[(1)]

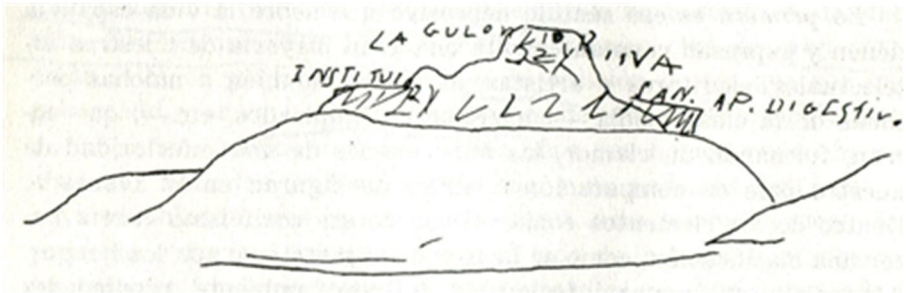


Figura 1. Esquema concebido por Jiménez Díaz. Un Instituto para el Estudio de las Enfermedades del Aparato Digestivo en el cerro de la Golondrina en Cercedilla. Dibujo realizado hacia 1918

A los veintiún años concursó Jiménez Díaz a la Cátedra de Medicina Clínica de Barcelona. Los miembros del Tribunal declararon públicamente la superioridad de los ejercicios de Jiménez Díaz pero no le dieron la cátedra por ser "excesivamente joven" La cátedra fue concedida a Pablo Ferre Piera.

Dos años después, consiguió la cátedra de Patología Médica de Sevilla y tres años más tarde, en 1926, obtendría la cátedra de Madrid, ganándosela al otro opositor que era el que había sido su director de tesis, Enríquez de Salamanca.

En un principio la aspiración de Jiménez Díaz no era crear un edificio o instituto único y singular, tarea que le parecía entonces imposible, sino reunir un grupo de colaboradores bien

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

formados técnicamente para que el trabajo no fuera una rutina clínica sino una labor científica de investigación experimental y clínica, con enriquecimiento intelectual de todas las partes y beneficio para el enfermo. Opinaba Jiménez Díaz que el progreso exponencial del conocimiento traería un fraccionamiento en la investigación y una alta y excesiva especialización, evolucionando los clínicos enciclopédicos del siglo XIX, eso sí, con pocas entidades morbosas conocidas entonces, en expertos en parcelas limitadas. Por ello deberían abordar el problema del enfermo desde sus respectivos ángulos de manera coordinada y en frecuente intercambio. Este criterio habría de abrirse paso en el futuro. El multidisciplinar director médico tendría que parecerse cada día más a un director de orquesta. Por ello en la práctica era necesario unir las clínicas y los laboratorios de investigación; estos deberían comprender diversas secciones, llevadas cada una por hombres o mujeres especializados en las técnicas respectivas y todos ellos en estrecho contacto, formando parte de un conjunto.

Estaba entonces en fase de construcción la nueva Ciudad Universitaria con su flamante Facultad de Medicina y el espléndido nuevo Hospital Clínico, lindando al Norte con el Cerro del Pimiento, lo que constituía una oportunidad muy interesante.

Realizar un Instituto que llenara de contenido vivo aquella arquitectura, formando en ella un foco de investigación y un hogar para jóvenes graduados que en el futuro pudieran realizar lo que de manera individual no sería posible fue el sueño, la preocupación y el propósito de Jiménez Díaz.

Faltaba no obstante el dinero para adquirir material y seleccionar colaboradores que pudieran ser sostenidos en la investigación exclusivamente, aunque fuera con modestia, completando, cuando fuera necesario, su formación técnica en otros países. El decano de la Facultad era entonces Recasens y el Rector el que sería más tarde Presidente del gobierno, el catedrático de fisiología Juan Negrín. Conscientes de que el Estado había destinado gran cantidad de fondos a la construcción arquitectónica de la Ciudad Universitaria, a la Facultad y al Hospital Clínico pero sin prever la dotación para material, plantillas, sueldos, becas, etc. Jiménez Díaz y su grupo de colaboradores que entonces empezaba a formarse decidieron recurrir a personas pudientes que a su situación añadieran un acendrado patriotismo y la necesaria sensibilidad para los problemas universitarios y científicos. Utilizando la imaginación y los pocos contactos que tenía por su juventud y por no haber tenido tiempo para hacerse un nombre y un prestigio, cosa que llegaría con creces más tarde, formaron un primer núcleo con dos banqueros, en el apogeo de su importante labor bancaria y dominadores de las finanzas y de los negocios, con altura de miras unánimemente reconocida: Pablo de Garnica y Cesar de la Mora. Se juntó a ellos el abogado y amigo Miguel Colom Cardany, profesional de prestigio, de viva inteligencia, visión clara y acción rápida.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Optimistas ante el futuro inmediato, Jiménez Díaz trazó la realización en tres fases: 1.- Constituir la Asociación Protectora de la Cátedra de Jiménez Díaz. 2.- Crear desde el comienzo la dotación y estructura dedicada la parte de investigación, que era lo más urgente. y 3.- Ofrecer el conjunto a la Universidad, con lo cual, aparte de resolver la utilización de los servicios, daban el primer paso para incorporar a la Universidad el impulso protector de la Sociedad.

La primera Reunión fue en el invierno de 1934 en el Restaurante Lhardy. Los protectores captaron de inmediato hasta los más finos matices del magno proyecto. De inmediato acordaron ampliar el grupo de protectores a otras personas importantes e influyentes del momento, Ernesto Anastasio, Rafael Delgado, Fernando Morán, Juan de Selgas, Baltasar Márquez, José Gálvez y el Duque de Alba. En el Otoño de 1934 se reunió de nuevo el grupo y se acordó fundar lo que se denominó "Asociación Protectora a la Cátedra del Profesor Jiménez Díaz". Se decidió que como primera actuación se creara el Instituto de Investigaciones Médicas, dotándolo, manteniéndolo y ofreciéndolo a la Universidad para que quedara anejo a los servicios oficiales de la Cátedra, con lo cual se convertiría en una obra de expansión y ayuda a la Universidad.

Con el entusiasmo del grupo protector que cada día se hacía más amplio, con políticos, banqueros, abogados, aristócratas, etc., se constituyó el primer conjunto de secciones que eran en principio cinco: Fisiología, (Severo Ochoa), Bioquímica (Bielschowsky), Metabolismo (Pedro de la Barreda), Patología Experimental (Fernando Morán) y Bacteriologia-Inmunologia (Emilio Arjona). El conjunto se ofreció a la Facultad de Medicina. Todas estas acciones fueron objeto de críticas, sorda resistencia, acentuando en ciertos ambientes una animadversión creciente "¡*Contrata a judíos*!" murmuraban en relación con haber traído de Alemania a Bielschowsky. Un día, con ocasión de visitar a Ramón y Cajal, recibió Jiménez Díaz una inyección importante de moral. Le dijo D. Santiago tras escuchar detenidamente el magno proyecto: " *Usted quiere hacer lo que el Estado debía haber hecho; acaso no ha podido por limitación de medios, pero a usted, si persevera, le espera una labor sobrehumana*". También supuso un importante apoyo lo que dijo Tello al presentarse el proyecto en el Claustro de la Facultad.:" *Es la comunicación más constructiva y más importante y renovadora que he oído en los años que llevo de Facultad*". Pero al lado de las palabras laudatorias recibidas hubo silencios expresivos, posturas de duda o desconfianza y hasta expresiones adversas pidiendo que si había ese dinero debía ser ofrecido para la Universidad y no para una cosa privada de la cátedra de Jiménez Díaz. A pesar de todos estos trompicones se aprobó la incorporación del Instituto a la Facultad y se suscribió un contrato entre la Asociación y la Universidad. firmándolo el Rector, el Secretario de la Asociación, Pablo de Garnica y Carlos Jiménez Díaz.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Se asignaron al Instituto unos locales en la Facultad de Medicina, en el pabellón primero de la derecha, en las plantas segunda y tercera, que estaban aun despobladas, sin tabiques de separación. Solamente la estructura exterior. Entonces empezó a existir el Instituto. Los colaboradores de Jiménez Díaz pasaban el día con obreros y capataces, iban con los camiones y ayudaban físicamente, al tiempo que con su presencia estimulaban el trabajo. En abril de 1936 el Instituto estaba terminado. Pero un día... Ochoa y Bielschowsky fueron alarmadísimos a comunicar a Jiménez Díaz que los bedeles de la Facultad les habían informado de que había orden de no meter más cosas; que lo que había tendrían que sacarlo en el plazo de veinticuatro horas y entregar las llaves. Los bedeles adujeron que era orden del decano. El día anterior en una reunión con la Junta Constructora se había decidido dar otro destino a los locales. Fue entonces Jiménez Díaz a ver al Decano, doctor Márquez, acompañado del vicedecano Ara, amigo suyo. Márquez, cínicamente, le dijo a Jiménez Díaz : "*Vera usted, es que en la junta de ayer acordamos dar estos locales al Doctor Pittaluga; buscaremos donde darle otros a usted. Es un acuerdo unánime del Rector y la Junta y es acuerdo firme y no puede cambiarse*. "*Esto es intolerable*!" dijo Jiménez Díaz. "*No solamente se me ha concedido el local hace un año, sino que nosotros hemos hecho todos los planos, nos hemos ocupado de que se acabe y hemos cuidado todos los detalles al máximo. No puede haber ninguna razón para que próximos a inaugurarlo nos quiten de allí para darnos otros sitio, que en el mejor de los casos tardaríamos más de un año en habilitar*". "*Si esto no se rectifica en una nueva Junta en la que yo esté presente, -* siguió Jiménez Díaz- *o no se me da una razón convincente, yo renuncio a mi Cátedra y me voy de la Universidad.*" Se convocó una nueva reunión para el día siguiente a las nueve de la mañana. Antes de la Reunión Jiménez Díaz se hizo acompañar por el Rector, León Cardenal a dar una vuelta por el Instituto, ya terminado. El Rector quedó impresionado.

En la reunión el secretario de la Facultad dijo que Pittaluga iba a tener al año siguiente un Congreso Internacional de Paludismo y como sus locales estaban aún en vacío quería disponer de los de Jiménez Díaz. "*Es la conveniencia de la Facultad albergar el futuro congreso en forma decorosa y adecuada*" Dijo entonces Jiménez Díaz , de manera vehemente a la Junta *" Si con los ojos vendados no soy capaz de señalar en mi departamento uno por uno los enchufes, grifos, etc. y marcar el destino de cada habitación, renuncio a los locales, más si el profesor Pittaluga no sabe los que tiene*- que en sus planos aparecían como laboratorio estándar, número 1, número 2, etc.- *yo creo que no debe aspirar a duplicar sus servicios*". Ante argumentos tan contundentes, el propio Pittaluga renunció a su petición y el escollo fue salvado por el momento.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Empezaron a trabajar en el Instituto. En los meses que siguieron se fueron incorporando, regresando de sus estancias en el extranjero, Vivanco, Villasante, Parra, Ales, Oya, Miñón, Clariana, Castro Mendoza, Lorente y otros. El 10 de julio de 1936 se organizó la primera visita de los protectores. Hizo Jiménez Díaz un resumen de todo lo hecho y una exposición de los motivos de su existencia y como consecuencia, de lo que habrían de ser las líneas futuras de actividad.

A los dos días de aquella visita, al llegar al Instituto se encontraron con otra sorpresa: estaban cortados el agua, el gas y la electricidad por orden del rector, que estimaba que debían poner contadores para así hacerse cargo de las facturas. Volvió a percibir Jiménez Díaz una burda maniobra de entorpecimiento en aquel gesto, probablemente debido a la imprevisión de no haber estipulado las cláusulas de gasto pero era tan obvio... Se deshizo el entuerto fácilmente funcionando de nuevo el Instituto pero cinco días más tarde estalló la Guerra Civil.

La depuración tras la guerra civil

Al finalizar la Guerra Civil la depuración en las Facultades y en los colegios médicos fue inmediata, exhaustiva e implacable[(2)]. Jiménez Díaz, a pesar de manifestar una inclinación hacia los sublevados y pasar a la zona dominada por estos tras unas conferencias en el extranjero, no se libró de sufrir vejaciones y ver su grupo investigador desmantelado. En el expediente depurador de Jiménez Díaz aparece una declaración de 25 de diciembre de 1939 de Leonardo de la Peña en que dice " *Montó una clínica durante el Movimiento en la Sierra de Madrid al servicio de los rojos (hospital de sangre). Organizó sin obligación alguna por su cargo un hospital completo al servicio de las necesidades de los rojos (...). Salió de Madrid dirigiéndose a Inglaterra... viniendo a la España Nacional... valiéndose de sus amistades con los altos mandos militares a la par que obtenía los máximos rendimientos de la clientela particular, con los mejores resultados crematísticos posibles... su restablecimiento en la Cátedra, acordada en la etapa de la gestión ministerial de D. Pedro Sainz Rodríguez, es una de las equivocaciones más lamentables que se han producido*"

La propuesta de resolución de 25 de enero de 1940 de Enríquez de Salamanca, juez depurador de la Universidad de Madrid dice "*Que su discutible y discutida conducta anterior al movimiento revela en él una ataxia ideo afectiva muy propia de aquellos tiempos de ansiedad nacional y de general desorientación por un disculpable afán de no crearse dificultades ante los caciques izquierdistas que en todo caso no revela claramente intención antinacional ni positivamente sectaria, como la de sus amigos institucionistas*". Y concluye antes de proponer la readmisión sin sanción que "*su único lunar es el haberse reunido con un grupo de enemigos*

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

de España en Paris, asunto que solo tiene un atisbo de justificación en la penuria económica en la que se encontraba en aquel entonces, pero que resulta bien poco elegante en aquellas circunstancias y en consonancia con los cargos que se le imputan por muchos patriotas de convivir con las izquierdas antinacionales".

Los colaboradores del Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas fueron afectados profundamente por la depuración. Severo Ochoa Albornoz, que había dirigido la Sección de Fisiología del Instituto de Investigaciones Medias y había sido profesor adjunto de Fisiología con Negrín, se fue a Berlín en 1936 para continuar sus investigaciones y ampliar su formación. Posteriormente se trasladó a la Universidad de Oxford. Al comienzo de la II Guerra Mundial se embarcó para México donde fue admitido con visado de asilado político en Veracruz en septiembre de 1940 y desde allí se dirigió a EEUU donde realizó su carrera científica adoptando la nacionalidad estadounidense. Fue profesor de Farmacología y luego de Bioquímica en *New York University* culminando su carrera científica con la consecución del premio Nobel en 1959. Regreso a España tras su jubilación. ¿Qué habría logrado Ochoa si se hubiera quedado en España sufriendo el exilio interior y, con toda posibilidad, apartado de la Universidad y sancionado sin poder percibir becas ni ocupar cargos directivos ni de confianza?

Francisco Grande Cobián durante la Guerra Civil estuvo al frente de un Instituto de la Alimentación en la calle de Príncipe de Vergara 36 en el que realizó interesantísimos estudios poblacionales y de desnutrición. En uno de los escritos inculpatorios que lleva el visto bueno de Enríquez de Salamanca se dice que "*su actuación en el Instituto de la Alimentación solo fue para esquivar la movilización y no para servir a la Causa Nacional... que se ausentaba con frecuencia de Madrid pasando temporadas en Valencia y Barcelona para estar más alejado del frente... que sirvió de interprete a una Comisión extranjera que venía a recoger datos para hacer campaña difamatoria para la España Nacional... que por los cargos referidos se demuestra que no cooperó con el Movimiento Nacional*." Fue condenado a propuesta del juez instructor Ibáñez Martin a la inhabilitación para cargos directivos y de confianza, la incapacitación durante cuatro años para opositar a cátedra, para obtener becas y pensiones de estudio y para desempeñar cargos anejos a enseñanza. Grande Cobián, tras publicar varias decenas de artículos originales sobre nutrición en colaboración con Jiménez Díaz, Vivanco y otros miembros del Instituto de Investigaciones médicas en Revista Clínica Española y en otras, se marchó a EEUU donde desarrolló una carrera científica brillantísima, regresando a España hacia mediados de los años cincuenta.

Pedro de la Barreda Espinosa fue condenado en Consejo de Guerra, pasó largo tiempo en la cárcel de Soria y no pudo volver a la Universidad.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Bernardino Landete fue separado definitivamente de la Universidad en enero de 1940. El Juez Instructor, Enríquez de Salamanca dice que "*las pruebas exculpatorias aportadas por él no son admitidas porque son consideradas dignas de superchería de alguien que se codeó desde el principio y hasta el final con los primates rojos*" y concluye afirmando " ...*Landete tiene un fondo de rectitud profesional y justifica en todo caso que ande libre por la calle pero no neutraliza toda una vida de izquierdismo confirmado por sus perjurios actuales y por su actuación durante la guerra a favor de los rojos y a favor propio*"

Es inconcebible que una persona como Fernando Enríquez de Salamanca y Danvial , responsable último de las afirmaciones que aparecen en la Orden de 29 de julio de 1939 " ...*la enseñanza es considerada uno de los principales factores de la trágica situación a que fue llevada nuestra Patria". y ... "hasta que el Ministerio de Educación Nacional no consiga barrer todo rastro del extinto de Instrucción Pública, los profesores pasan a engrosar la nómina de apóstoles de falsas doctrinas y, como todos los intelectuales, pasan a estar bajo sospecha"* siga figurando en la página de la Real Academia Nacional de Medicina de España con un currículum impoluto de trayectoria profesional, Decano de la Facultad de Medicina y Presidente de la Real Academia Nacional de Medicina entre 1946 y 1953 y no haya mención alguna de la actividad represora que llevó a cabo de forma masiva en la Universidad, información que sí aparece en Wikipedia[(3)]

Se fundó otro Instituto, de cuya dirección se encargó Enríquez de Salamanca y el de Jiménez Díaz se consideró como adherido al Patronato Cajal. A pesar de todo ello Jiménez Díaz desdeñó invitaciones importantes para otros países, en las que se le ofrecían condiciones magnificas para colaborar

Volver a empezar

El Hospital Clínico y la Facultad de Medicina, que habían estado en la línea de batalla de la defensa de Madrid estaban destrozados aunque afortunadamente se salvó la biblioteca, muchos documentos y la casi totalidad de los instrumentos, que habían sido trasladados a otro lugar más seguro por gentes bienhechoras. En concreto, un hombre de vida agitada y pintoresca, socialista honesto, ex ordenanza de Negrín, de nombre Antonio Illana, decidió *motu proprio* salvar el material del laboratorio, así que cada día iba con un burro por un pasillo del Clínico para trasladar aparataje hasta el Instituto Cajal, logrando así recuperar el ochenta por ciento.

El equipo humano había sido desbaratado, habiendo salido de España o siendo apartados de la Universidad varios de sus miembros. Las destrucciones materiales y las

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

incomprensiones que Jiménez Díaz hubo de sufrir impidieron la reanudación de la tarea de su Instituto en los locales de la Facultad. No obstante, el trece de abril de 1939, es decir trece días después de acabada la guerra civil, se publicó una Orden del Ministerio de Educación Nacional en la que se dispuso reconocer el carácter oficial al Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas de la Facultad de Medicina de Madrid, dejándolo adscrito a su cátedra de Patología Médica y designado Director del mismo a Carlos Jiménez Díaz a quien se instaba a formular a la mayor brevedad las bases para el funcionamiento del mismo como entidad universitaria.

El trece de febrero de 1940, reunidos en el laboratorio de San Carlos en un impulso de marcha y a la vista de las dificultades de reubicarse en la Facultad, decidieron alquilar un local por su cuenta en la Calle Granada instalando allí unas policlínicas y los laboratorios (Figura 2). Hubo dificultades añadidas como el hecho de que se les negara subvención del Estado por los antecedentes políticos de izquierdas de algunos colaboradores . A pesar de todo, con los aparatos rescatados del Clínico, con nuevas adquisiciones, con donativos esporádicos y subvenciones de miembros de la Asociación Protectora, el instituto volvió a quedar constituido. En aquel hotelito de la calle de Granada vivieron Jiménez Díaz y sus colaboradores los momentos iníciales de su proyecto.

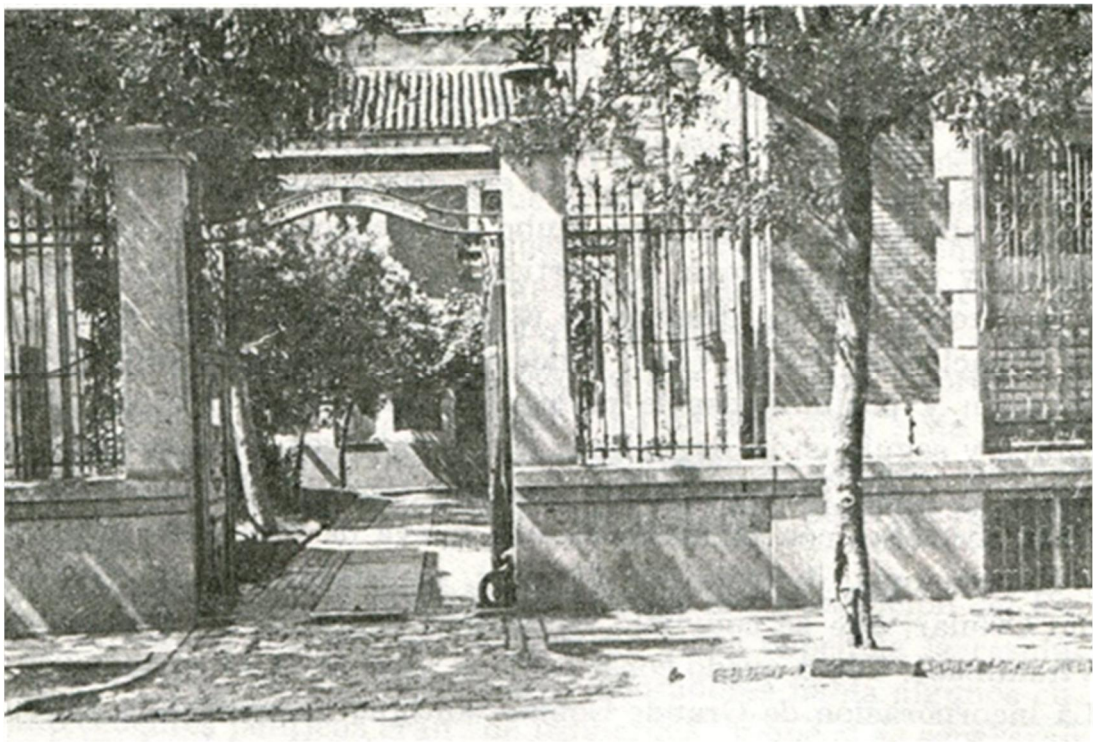


Figura 2. El chalet de la Calle Granada, en el barrio de Pacifico, donde se reubicó el Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas tras la Guerra Civil

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

La vuelta a la Ciudad Universitaria ofreció muchas dificultades. El local que habían ocupado anteriormente había sido cedido a la Escuela de Sanidad. Por fin, con intercesión del ministro, consiguieron que se les cediera una zona similar. Al mismo tiempo, Jiménez Díaz hizo oposiciones a una plaza del Hospital General, cosa sorprendente por haber sido ya durante veinte años catedrático pero de este modo podía aunar las tareas en la facultad de medicina y del Instituto de Investigaciones Médicas con la asistencia a enfermos en el hospital general.

Hicieron de nuevo los planos, compraron material, y vieron al fin renovado el Instituto de antes de la Guerra Civil. Consiguieron una visita del ministro y obtuvieron del Consejo Superior de Investigaciones Científicas una subvención de 700.000 pesetas al año. Finalmente, se firmó de nuevo un convenio con la Universidad estampando la firma el Rector, el Presidente de la Asociación Protectora y Jiménez Díaz. Hubo una significativa ausencia no justificada del Decano, Enríquez de Salamanca.

El trabajo en el Instituto de la calle Granada, en la facultad y en el hospital general iba viento en popa pero la idea de Jiménez Díaz era integrar en una sola institución todos los elementos dispersos. En conversaciones con los miembros de la Asociación Protectora , en una memorable comida con Juan March y Ernesto Anastasio, March le dijo a Jiménez Díaz;: "*Bueno, estoy pendiente de cosas que si salen bien dispondría usted de 300-400 millones y, de todos modos, aunque no salieran cuente usted desde ahora con 200."*

Jiménez Díaz decidió hablar con el Jefe del Estado a quien pidió audiencia y al que puso en detalles minuciosos de su proyecto. Al finalizar, el Dictador, que estuvo muy interesado, dijo que se facilitara un terreno en la Ciudad Universitaria e indicó a los ministros de Gobernación Blas Pérez y de Educación Nacional, Ruiz Jiménez, que se involucraran en el proyecto. Se asignó al Instituto un solar que había sido del Instituto Rubio y sobre él se empezó a edificar. Hubo todavía un escollo muy importante. Cuando Jiménez Díaz comunicó a Juan March el desarrollo del proyecto, con el edificio del Instituto ya prácticamente en marcha, éste le dijo que no podía darles nada de lo que tan reiteradamente y con tanta firmeza había prometido uno y otro día porque había decidido hacer una Fundación. Incluso les retiró la subvención anual de 400000 pesetas que venía aportando a través de la Asociación de Protectores. A pesar de este inconveniente decidieron seguir adelante y la obra inicial quedado concluida para hacer la inauguración el día 13 de febrero de 1955 (Figura 3). Era solamente la clínica; por el momento el Sector de Investigación siguió en la Ciudad Universitaria. El día 31 de mayo, acudió el Dictador acompañado de varios ministros a inaugurar la Clínica, recorriendo todas las instalaciones. En el Aula Magna hubo intercambio de palabras y el Dictador volvió a reiterar su apoyo incondicional a aquella obra, ensalzando la tenacidad, el espíritu de trabajo y la constancia demostrada por Jiménez Díaz.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Figura 3. La primera fase del Instituto de Investigaciones Clínicas y Medicas inaugurada en 1955.

Las fuentes de financiación del Instituto

A pesar de la espantada de March y la falta de financiación, el proyecto siguió adelante y se mantuvo con los ingresos de mantenimiento que en un principio se habían programado.

En suma, las entradas económicas se enumeran a continuación:

- Lo que aportaba el sanatorio en cuanto a institución de asistencia privada.
- La cesión por parte de los médicos de entre un 20 a un 30 por ciento de sus ingresos por trabajo privado en la institución.
- La subvención que se recibe para el Sector de Investigación, considerado como instituto, sumado al Patronato Cajal del Consejo Superior de Investigaciones Científicas
- Las cuotas de asignación voluntaria, subvenciones de camas o donativos eventuales que se reciben a través de la Junta de Protectores de personas simpatizantes, enfermos agradecidos, personas pudientes identificadas con el Instituto, y algunas entidades (Sociedades industriales, bancos, etc.)
- Los enfermos semibenéficos sufragan sus gastos.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

- Los enfermos del Seguro Oficial de Enfermedad reportan un beneficio imperceptible sobre los gastos que supone su atención.
- La labor benéfica que se realiza con enfermos que no pagan nada, y cuyo coste en 1956 supuso una cuantía superior a nueve millones de pesetas sin ninguna subvención estatal para ello, son asumidos por el Instituto.

Ampliaciones

En los años siguientes, a medida de que fueron surgiendo las necesidades y las oportunidades, el edificio del Instituto fue creciendo, construyéndose a cada lado sendas edificaciones, la de la izquierda dedicada a investigación, la parte docente, Aula Magna (Figura 4) y en las plantas altas biblioteca, archivo y Escuela de Enfermeras (Figura 5). En esta se alojan en régimen de internado veinte alumnas por curso. El edificio de la derecha se destinó a Sector Privado y Estaciones Monográficas (Figura 6). En el otoño de 1956 eran inauguradas y en el Aula Magna se clausuró el 23 de septiembre el IV Congreso Internacional de Medicina Interna, presidido por Jiménez Díaz (Figura 7).

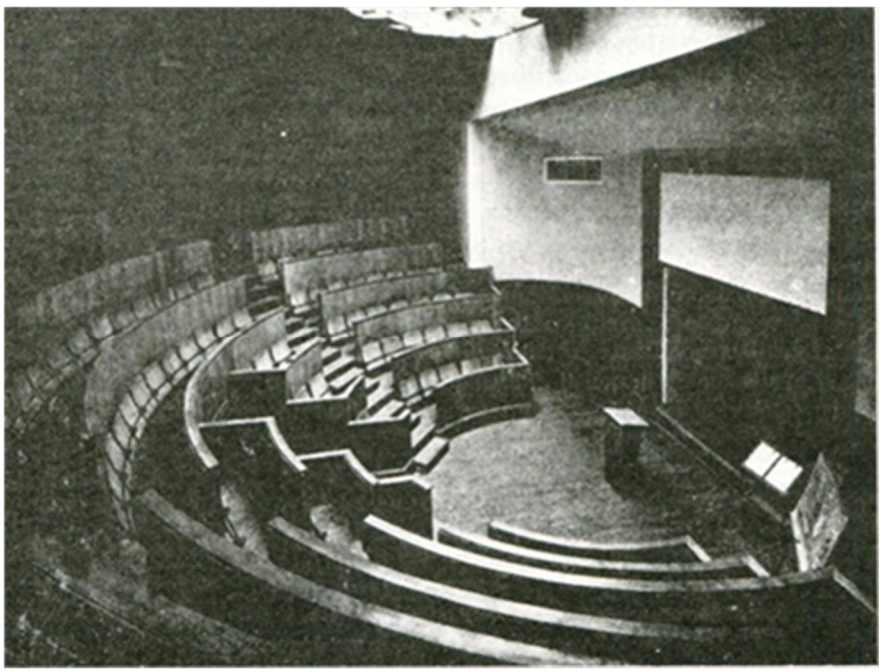


Figura 4. El Aula Magna del Instituto

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Figura 5. La ampliación del Sector de Investigación en la zona Oeste del Instituto, próxima al Instituto de Cultura Hispánica.

Figura 6. La ampliación del Sector de Sanatorio o residencia para enfermos privados, en la zona lindante con la Plaza de Cristo Rey

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

Figura 7. D Carlos Jiménez Díaz y su esposa Conchita Rábago contemplando la Fundación Jiménez Díaz desde la Avenida de los Reyes Católicos

Organización funcional del Instituto

El Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas se organizó de tal manera que los pacientes pudieran ser atendidos de una manera multidisciplinaria, los médicos pudieran evaluarlos desde distintos ángulos y el conocimiento emanado de la observación pudiera ser

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

recogido y procesado por el bien del paciente y para el progreso de la ciencia. Con esta estructura se minimizaban los personalismos y se potenciaba la labor en equipo.

Por encima de todos estaba la figura del director médico que ejercía un papel fundamental en la orientación de los problemas. El Director era el jefe de todos los servicios clínicos y de laboratorio e investigación. Su labor no era administrativa. Tenía que ser una persona que, confraternizando con todos sus colaboradores, mereciera la estimación general de estos, la consideración científica y el respeto, sin los cuales la función de piloto, orientador y animador del conjunto no puede realizase. Debía ser persona entrenada en la clínica y la investigación científica, con el necesario entusiasmo y capacidad para que el conjunto de los jefes de Servicio depositasen en él su confianza, pudieran recibir de él indicaciones y consejos y en todo momento se sintieran satisfechos de ser dirigidos por él. En un principio estaba concebido que el Director residiera en la institución, teniendo además de su vivienda los locales necesarios para su actividad profesional privada. A su vez, los jefes de servicio serian de exclusiva dedicación a la Institución pudiendo en todo caso realizar su trabajo particular en la misma. En los anexos 1 y 2 se especifica con detalle la estructura funcional del sector de Investigación y de las Estaciones o Servicios Monográficos

Publicaciones del Instituto de Investigaciones Clínicas y Médicas

La publicación en el entorno de Jiménez Díaz durante su vida fue abrumadora. De hecho, en el Hospital Clínico de la Facultad de Medicina hemos oído en alguna ocasión, siempre con un trasfondo de envidia *"¿La Clínica de la Concepción?..Si... Después de Paso*[*] *son los que más publican"*[(4)]. Se cuentan por centenares los libros y monografías que se han escrito con la producción científica, de investigación o docente, por parte de los miembros del Instituto. La Editorial Paz Montalvo se ha encargado siempre de las publicaciones generadas en el entorno de Jiménez Díaz, habiendo sido responsable de tomar taquigráficamente, cuando aun no existían los métodos sofisticados actuales de reprografía, los discursos, lecciones, etc., de Jiménez Díaz

En cuanto a revistas científicas de aparición periódica hemos de recordar al menos tres:

[*] Se referían a Alfonso Paso (1926-1978) un dramaturgo español muy prolífico , que en 1978 llegó a tener durante varios meses siete obras en cartel con tres representaciones simultáneamente en los teatros madrileños, todas con el letrero de "no hay localidades"

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

La Revista Clínica Española, actualmente órgano de expresión de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) que empezó a publicarse en 1940. Con una frecuencia bimensual en los años cuarenta del siglo XX, en ella se ha publicado el grueso de las aportaciones científicas generadas en el Instituto. La cabecera de la revista fue cedida a la Sociedad Española de Medicina Interna hacia los años 80 del siglo XX. Esta revista aparece en multitud de bases de datos y repositorios internacionales gozando de factor de impacto de *Journal Citation Reports* siendo su factor de impacto en 2017 de 1,184. Están digitalizados todos sus números históricos desde la aparición en julio de 1940 e informatizados los más recientes.

El *Bulletin of the Institute for Medical Research* se fundó en 1948. Su idioma principal era inglés y se enviaba a las bibliotecas e instituciones científicas de más prestigio en el mundo. Era de aparición trimestral y en él se incluían los trabajos más importantes realizados en el Instituto. En 1965 llevaba publicados 17 tomos. Hemos buscado al azar entre las muchas bibliotecas que lo recibían, comprobando por ejemplo, que en Countway Library de la Universidad de Harvard y en John Hopkins Libraries hay ejemplares desde su aparición en 1948 hasta 1966.

La colección completa *del Bulletin of the Institute for Medical Research* estaba en la estupenda biblioteca del Instituto que luego se ubicó en la penúltima planta del edificio de Investigación, justamente debajo de la escuela de Enfermeras pero, lamentablemente, con las sucesivas transformaciones de todo orden acaecidas en la Fundación Jiménez Díaz, los ejemplares en papel han sido trasladados a otro lugar y son inaccesibles y creemos que irrecuperables. La revista *Bulletin of the Institute for Medical Research* no está digitalizada.

Hacia 1970 se publicaba un Boletín de la Fundación Jiménez Díaz, con artículos originales, casos clínicos, sesiones clínicas y Anatomopatologicas. Funcionó unos años para luego desaparecer habiendo tenido únicamente difusión en papel no figurando en la Internet.

La Escuela de Enfermería

Como complemento de la formación del personal sanitario en el Instituto se creó una Escuela de Enfermeras, que se ubicó en la última planta del edificio de Investigación donde vivían en régimen de internado las alumnas admitidas en virtud de una convocatoria. Había veinte alumnas por curso y el Director era el Dr. Romeo Orbegozo. Las alumnas rotaban por todos los servicios y unidades de la Clínica y recibían clases de los profesores de la Clínica encargados. En la fotografía (Figura 8) se ve al grupo total de enfermeras, aproximadamente 60 junto con el Director, Romeo Orbegozo, la Madre Superiora de la Congregación encargada

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

de la Escuela y algunos profesores que aparecen en la fila central. De izquierda a derecha son: Juan María San Román, Gonzalo Marín*, Sor María, Romeo Orbegozo, Director, Otra monja, José Luis Herrera y J Sanz Marín

Figura 8. Alumnas de los tres cursos de la Escuela de Enfermería con sus profesores en la terraza de la última planta del edificio de Investigación (Año 1970)

La Escuela siguió funcionando unos años hasta que la titulación de enfermería se convirtió en Diplomatura.

Docencia del Segundo Ciclo. Un logro frustrado

Uno de los objetivos fundamentales que Jiménez Díaz tenia in mente desde que fundó el Instituto era la docencia de pregrado. Poder impartir las asignaturas de la carrera de medicina, evaluando a los alumnos al final del curso y haciendo una reválida al finalizar la carrera era un plan magnífico.

* San Román y Gonzalo Marín siguen asistiendo a la Clínica, de manera regular en el momento actual, año 2019, en calidad de médicos Consultores.

journal OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

El primer curso en que se instituyó fue en 1955-1956 y se diseñó comprendiendo cuatro años de estudios: el primero dedicado a ciencias básicas, que incluía Histología y Anatomía Patológica, Bioquímica y Ciencias de la Nutrición, Inmunología, Serología, Hematología, Bacteriología e Higiene, y Química Clínica. Aparte de la enseñanza de estas ciencias fundamentales, no solo desde el punto de vista teórico sino también practico, los alumnos cursaban por las mañanas la introducción a la clínica semiológica y exploración. En todos los cursos los alumnos entraban a las nueve de la mañana en la Clínica, se ponían la bata blanca y subían a las estaciones clínicas, donde pasaban toda la mañana actuando personalmente en cometidos de creciente importancia, escribiendo historias clínicas, haciendo exploraciones físicas. .Almorzaban en un comedor específico para estudiantes y médicos que había en la planta baja justo antes y a la derecha de la cafetería[*]. Por la tarde tenían dos conferencias cada día sobre los temas del curso y trabajos prácticos. Lo más importante a lo largo del día era la permanencia en la Clínica siguiendo todas sus incidencias. Al final de la mañana tenían una reunión de seminario preguntando y discutiendo lo visto. Las explicaciones eran fundamentalmente de Medicina Interna pero había también sesiones de Pediatría, Obstetricia y Ginecología y Cirugía. Al cabo de unos meses se pasaba a las especialidades quirúrgicas y médicas. Pasado el primer año giraban a otros departamentos. Cada curso tenia asociado un tutor que conservaba con los alumnos una relación muy estrecha, los conocía de cerca y les aconsejaba. La pretensión de Jiménez Díaz era no solo enseñar la Ciencia Médica, sino el arte y oficio de "ser médico" y la significación de serlo.

Esta forma de enseñar la medicina contrastaba vivamente con la tradicional. Pese al esfuerzo de los profesores de Universidad, la escasez de medios y el excesivo número de alumnos hacía difícil el contacto entre ellos y los estudiantes, salvo con los que tenían el privilegio de hacerse internos de las clínicas. Decía Jiménez Díaz en su alocución de apertura de curso a los alumnos uno de los años posteriores que "*La enseñanza no tiene que ser solamente instrucción, sino estímulo, calor, transmisión de entusiasmo y guía para que en la mente clínica las posibilidades en germen o en brote se desplieguen*. *Es objetivo primordial que conviviréis con todos los que aquí estamos, entre los que hallareis un conjunto de formación e*

[*] Este comedor, con mesas redondas para seis personas tenían un aforo de cuarenta plazas con lo que, en turnos sucesivos, podían comer todos los médicos. La comida, y la cena si se deseaba, eran gratuitas. El comedor estaba atendido por dos camareros, Pablo y Ticiano. El primero, simpático, muy hablador y con acento castizo, narraba una y otra vez sus experiencias de juventud, reales o inventadas, cuando, con el nombre de El Cortijano, había sido novillero. El segundo, más reservado acudía solicito a servir el vino cuando alguno de los comensales, lo que sucedía con frecuencia, le decía: "Ticiano, un tintoretto" frase ingeniosa acuñada por alguno de los comensales, que se había prodigado. Para los médicos de plantilla mayores había otro comedor en la última planta del edificio de privados

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

inquietud similar... que os acogerán e incorporarán para vivir en su misma intimidad y con su amistad.. "

Los jueves los alumnos asistían en el Aula Magna a la Sesiones Clínicas y los sábados a las sesiones Anatomopatológicas.

Aquel primer curso, que concluyó en junio de 1956, suscitó numerosos comentarios y reacciones adversas. Parecía que habían raptado de la Universidad a veinte alumnos de los 700 matriculados. Cuando acabó el curso, como eran los alumnos considerados "alumnos libres" hubieron de examinarse en la Facultad. Habiendo captado la animadversión generada, algunos fueron a examinarse a facultades de provincias. Cuando el curso acabó y a la vista del cariz tomado, Jiménez Díaz resolvió suprimir el curso de fundamentales y no explicar más que los tres cursos finales.

Otra dificultad era que en algunas asignaturas se exigía a los alumnos la asistencia a clase y a prácticas en la Facultad, cosa absolutamente innecesaria que perturbaba grandemente la asistencia de los estudiantes a las actividades de la Clínica, desvirtuando el concepto de las disciplinas que se habían programado. Habló Jiménez Díaz con los catedráticos, dispensando algunos la asistencia y las practicas aunque percibió que seguía habiendo un fondo de oposición, en alguna ocasión decidida y violenta.

Consciente Jiménez Díaz de que suprimiendo el programa de docencia de pregrado se privaba de un beneficio a unos pocos y, sobre todo, se dejaba de hacer una experiencia conducente a una reforma radical de la enseñanza de la Medicina, tan necesitada, pidió dirigirse de nuevo a la Junta de catedráticos para discutir y aclarar todos los pormenores e intentar encontrar una salida adecuada. Al hablar a la Junta Jiménez Díaz afirmó una vez más que su Instituto había sido creado y organizado con el triple objetivo benéfico, científico y docente, con un sentido universitario y nunca anti ni para, sino yuxta universitario. A la enseñanza de los veinte alumnos seleccionados, a los que no se cobraba honorarios, cada curso se ponía a su disposición una clínica en funcionamiento, con 427 camas, policlínicas de diferentes especialidades médicas y quirúrgicas sinérgicamente armonizadas y todos los métodos modernos de exploración y diagnóstico. Los profesores del instituto solicitarían la *venia docendi* a la Universidad presentando su curriculum vitae y aportando los méritos científicos. La junta se celebró el 23 de junio de 1960, con una concurrencia muy numerosa. Hubo muchas intervenciones y felicitaciones. Se adhirieron a sus puntos de vista el delegado del Sindicato Español Universitario y varios catedráticos, Laguna, Martin Lagos, Pérez Llorca, Gil y Gil, García Orcoyen y López Ibor. Rafael Vara dijo que "*dada la excepcional importancia de la propuesta desearía estudiarla detenidamente*". Se organizó una comisión para ello. que se reunió ulteriormente. Vara afirmó que la Ley de Ordenación Universitaria no permitía

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

prescindir de los exámenes por asignaturas y que por tanto, para que los alumnos fueran evaluados en el Instituto sería necesario modificar la Ley. Se avisaba también de los peligros de aquellos cambios y Martin Lagos, en un escrito, decía que el Instituto seria un experimento piloto y por el sendero que se abriera irían introduciéndose otras instituciones en las que tal vez no imperase el espíritu universitario de Jiménez Díaz. Se hacían también disquisiciones abogando por que el profesorado fueran catedráticos de Oposición o profesores adjuntos con al menos seis años de experiencia en cátedra.

Parecía que el marco normativo estaba preparado pero Jiménez Díaz tuvo una desagradable sorpresa al año siguiente. Al ir a matricularse los alumnos les dijeron que no podían hacerlo aunque se hubiera acordado en Junta porque, según la ley de Ordenación Universitaria, tendrían por fuerza que examinarse en la Facultad. Jiménez Díaz dijo entonces que no aceptaba la colaboración en la enseñanza de alumnos en plan de academia preparatoria. Prometieron estudiar el problema y modificar la Ley aludida pero esta modificación nunca se tramitó. Jiménez Díaz acordó suspender la enseñanza de pregrado.

Es desolador pensar que un proyecto docente universitario de pregrado tan innovador, adelantado a su época y con tanto lujo de medios pueda ser contestado feroz e implacablemente hasta su eliminación por un cuerpo de catedráticos de Universidad que, utilizando argumentos legales rebuscados, logran impedirlo para ser luego cómplices de que su reevaluación se dilate indefinidamente. ¿Qué se puede pensar de un colectivo de esta naturaleza? ¿Cuál era la alternativa que ofrecían para mejorar la Universidad, que a mediados del siglo XX era penosa?. Esa cortedad dolosa de miras y, en definitiva, esa mezquindad, producto fundamentalmente de la envidia, es muy perniciosa para el progreso de un país. Quizás la naturaleza del estamento de catedráticos de aquella época merece un análisis en profundidad; de carácter endogámico, su único mérito objetivo era haber ganado una oposición, lo que les hacía propietarios de las cátedras sin obligación de dar cuentas a nadie. Lo más seguro es que, conscientes de sus propias limitaciones, temían poner en peligro su status si apoyaban un proyecto que tanto valía la pena.

La Enseñanza de Postgraduados

En los años 50 del siglo pasado no estaba reglamentado el estudio de las especialidades. Para obtener un título de especialista bastaba con darse de alta en el Colegio de Médicos de la especialidad que uno quisiera y al cabo de dos años, sin ningún otro trámite, el Ministerio de Educación expedía el título. Hemos conocido médicos con el título de especialista en cirugía general que ganaron una plaza en propiedad de la especialidad y han

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

ejercido hasta la jubilación dedicados exclusivamente a la consulta de cirugía porque literalmente no habían entrado nunca en un quirófano.

En el decreto de constitución de la Institución uno de los aspectos principales era el docente, en el sentido de instrucción de posgraduados y formación de especialistas. Opinaba Jiménez Díaz en 1960 que todos los centros de estudios de medicina, facultades y hospitales debían estar obligados a convocar todos los años un número de plazas subvencionadas para jóvenes posgraduados, en las que el primer año se hiciera una enseñanza elemental de recuerdo, de entrada en contacto con la exploración de enfermos. Estos asistentes debían recibir el almuerzo gratuito en la Clínica para poder continuar el trabajo durante la tarde. Después, los dos años siguientes asistirían en régimen rotatorio pasando por diferentes servicios para permanecer luego en aquel que más les interesara como ayudantes, recibiendo además de la comida una subvención que les facilitaba perseverar. Pasado este tiempo, en caso de que la permanencia en la institución interesara a ambas partes, se contrataban nuevas condiciones de incorporación. Al finalizar el periodo, la Institución daba un diploma de Especialista, que no era un título (Figura 9). El titulo correspondiente en aquella época se obtenía por el método ya señalado más arriba.

Figura 9. Diplomas de Especialista en Radiodiagnóstico y en Cirugía de Aparato Digestivo, expedidos por la Fundación Jiménez Díaz a los autores de este artículo

Apareció esos años una nueva legislación en España que permitía la creación de Escuelas de distintas especialidades, que así surgieron en diversas instituciones de nuestra geografía.

Unos años después, en 1969, se constituyó la Mesa de Hospitales de Madrid, formada por la Clínica de la Concepción y la Clínica de Puerta de Hierro, estando a la cabeza Luis Hernando Avendaño[5] y Vicente Rojo Fernández respectivamente. Convocaron un examen conjunto, tipo test, de múltiples respuestas y a los que superaron el corte determinado los

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

sometieron a entrevista en las respectivas clínicas, seleccionando así a los candidatos a especializarse. Esto sucedió unos seis años antes de que en España se instaurara el sistema MIR a nivel nacional.

Constitución de la Fundación Jiménez Díaz

Pensando que la estabilidad futura del Instituto tenía que poseer una personalidad jurídica que permitiera el desarrollo económico posterior, lo idóneo era que la Institución tuviera carácter de Fundación. Aunque parecía que ya lo era porque en el decreto de 1953, p.91, se decía "*será considerada como Fundación Benéfico -Docente"*, queriendo confirmar la situación jurídica se consultó a los expertos quienes emitieron un informe dudoso haciendo notar que decir "*sería considerada como*..." quería significar que no lo era. Concluían necesario hacer taxativamente la integración de todo lo que había ido fundándose sucesivamente en una sola unidad y afirmar que era una Fundación. En el Ministerio se tomaron interés por el tema, lo estudiaron en profundidad habiendo varias entrevistas con el director de Fundaciones, Agustín de Lucas. Finalmente, se preparó la Orden Ministerial que el ministro Lora Tamayo firmó y se publicó en el Boletín Oficial del Estado de 26 de Julio de 1963, página 11312.

En los Considerandos de la OM se hacía notar que no existía razón alguna para que dos Instituciones de finalidad común vivieran bajo organizaciones distintas y hasta dependieran de dos ministerios diferentes, el de Gobernación y el de Educación Nacional; se consideró procedente acordar la fusión en una sola Institución y bajo un solo Patronato, sometido a la acción protectora del Ministerio de Educación Nacional, considerando también que siendo las dos instituciones obra de Don Carlos Jiménez Díaz y dada su calidad y prestigio se decide proponer presidente del patronato a Don Carlos Jiménez Díaz y denominarlo "Fundación Jiménez Díaz".

Analizando y comprobando que más de las dos terceras partes de lo aportado a las Instituciones que se habían de fusionar había sido aportado por Jiménez Díaz y su grupo solicitaron al ministro de Hacienda la cesión en propiedad de todo por la Dirección del Patrimonio, lo que se aprobó en un Proyecto de Ley que se presentó a las Cortes y se publicó en el Boletín Oficial del Estado de 15 de junio de 1964, pág. 7823. En dicha ley 75/ 1964 de 11 de junio se cedían a la Fundación Jiménez Díaz los terrenos pertenecientes al estado y las edificaciones construidas sobre él así como también cuantos derechos pudieran corresponder al Estado sobre los restantes elementos integrados en aquel conjunto y sobre los muebles allí existentes.

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

La validez de la cesión de los terrenos quedaba supeditada a la efectiva aplicación de los bienes cedidos al cumplimiento por parte de la entidad cesionaria, la Fundación "Jiménez Díaz", de los fines benéficos y docentes que determinaron la clasificación como entidades de beneficencia de las dos Instituciones refundidas en aquella Fundación, revirtiendo en su caso los bienes cedidos al patrimonio del Estado y siendo dé cuenta de la Fundación "Jiménez Díaz" cuantos gastos se originasen con motivo de lo dispuesto.

De 1969, donde acaba este relato, hasta el momento actual la Fundación Jiménez Díaz ha crecido y se ha transformado profundamente al igual que ha sucedido en España en todos los órdenes, político, económico, social, sanitario etc. pero, como diría Kipling, eso es otra historia.

Anexos

Anexo 1 Estructura funcional del sector de investigación

En el *Sector de Investigación* se ubicaron las siguientes secciones: *Anatomía Patológica e Histología*. Bajo la dirección de Morales Pleguezuelo contaba con sala de autopsias, museo de piezas y archivo de órganos, así como con todos los aparatos necesarios para el procesamiento de muestras y un microscopio electrónico regalo de la Fundación March.

Los *Laboratorios Clínicos*, al frente de los cuales estaba M.Bañon y J Villasante. La *Sección de Hematología,* dirigida por G Paniagua y en estrecha relación el *Servicio de Transfusión de Sangre* (J Serrano). El *Departamento Arjona de Bacteriología, Inmunología y Alergia*, dirigido por J. Ales. El *Departamento de Bioquímica*, dirigido por Castro Mendoza. *El Departamento P. Garnica de Isotopos Radiactivos* cuyo jefe era JM Linasazoro. El *Departamento de Iones,* al frente del cual estaba L Hernando[(5)]

El *Departamento de Medicina Experimental,* con varios laboratorios especiales y Pedro de la Barreda a la cabeza. Dedicado a estudios sobre hipertensión, englobaba los sectores de *Estudios Metabólicos* (Rodríguez Miñón), *Fisiopatología Digestiva* (Marina Fiol) y *Cirugía Experimental* (J Parra) . El *Departamento de Nutrición, Hormonas y Vitaminas,* dirigido por F. Vivanco.

Sitos en otra parte del Instituto pero funcionalmente ligados al sector de Investigación estaban los *Departamentos de Hemodinámica* (Pedro de Rabago), el *Laboratorio Cardiorrespiratorio* para estudios clínicos y experimentales de dinámica respiratoria y circulatoria (F Lahoz), el *laboratorio de Neurofisiología (*G Dierssen) y el de *Fisiología Neuromuscular* (ML Fernández Ballesteros). Estaban en el cuerpo del edificio de Investigación *los departamentos de Cría de Animales de Experimentación*, de *Dibujo* y *Fotografía* (M. Tinao)

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

el *Taller Mecánico y de Física Electrónica*, los *Departamentos Administrativos* y las *aulas para enseñanza* (el Aula Magna y dos aulas adicionales. En pisos superiores estaban los *departamentos monográficos* de *Neurología, Hipertensión, Diabetes y de Enfermedades Metabólicas*. Por encima, los *Archivos Centrales* de historias clínicas y la *Biblioteca General*. La biblioteca contenía numerosos libros procedentes de la Biblioteca de Jiménez Díaz, de adquisiciones, de donaciones, así como la más completa colección de conjunto de revistas científicas, fichadas y encuadernadas, existentes en la época en España. Abierta todo el día, por la noche se facilitaba la llave al personal del Instituto que lo deseara. La biblioteca era accesible también a personas ajenas que lo solicitaran. La última planta estaba ocupada por la *Escuela de Enfermeras* donde vivían en régimen de internado veinte alumnas por curso.

En el cuerpo central del Instituto se ubicaban las clínicas generales y las quirúrgicas. Las *Clínicas de Medicina Interna*, cada una con 25-30 camas, estaban dirigidas por Eloy López García, José Perianes, JC de Oya, Pedro de la Barreda, L Lorente, José María Romeo, Alfonso Merchante, Mariano Jiménez Casado y M Fernández Criado. La *Clínica Quirúrgica General* (Sector Federico Rubio) comprendía Cirugía General y Endocrinología (Cifuentes Langa) , *Ortopedia Adultos* (Sentí), O*rtopedia Infantil* (Ferrer) *Ginecología* (Paredes) *Oftalmología* (Leoz) *Otorrinolaringología* (Puente) y *Cirugía Reparadora* (Alonso Artieda). Estaban en la misma planta la *Clínica Pediátrica* (López Linares*), Dermatología* (Gómez Orbaneja), *Psiquiatría* (J Rallo), *Reumatología* (Del Vallado*)* y *Proctología* (P de la Viesca). Los quirófanos, que estaban en zona contigua, en número de cuatro, fueron rápidamente aumentados a ocho y se instaló un Departamento de Recuperación que fue la primera *Unidad de Cuidados Intensivos* en España, al cargo de Alfredo Arias.

En el piso bajo del Instituto estaban los S*ervicios de Urgencias* y de *Traumatología,* la *Capilla,* la *Cafetería* y los comedores especiales para diversos estamentos, así como los cuartos de guardia.

ANEXO 2 Estructura de las estaciones o servicios monográficos

Una zona peculiar en la organización del Instituto eran las Estaciones monográficas, constituidas por sectores clínicos especiales médico quirúrgicos en los que se aunaba la jefatura de un médico especializado y un cirujano especialista trabajando en el mismo espacio. Cada una de estas secciones tenía reuniones medico quirúrgicas de discusión diagnóstica y terapéutica. Esta colaboración estrecha entre médicos y cirujanos conseguía una unificación de criterios terapéuticos y para el conocimiento más directo y reciproco de los resultados. En número de seis, las estaciones monográficas eran la *Estación Digestiva* (González Bueno en el

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

aspecto quirúrgico y Heliodoro González Mogena y Marina Fiol en el médico), la *Estación Circulatoria* con Gregorio Rabago como cirujano y Varela de Seijas cardiólogo, la *Estación Neurológica* (Sixto Obrador, neurocirujano y González Elipe neurólogo), la *Estación Respiratoria* (Cristóbal Martínez Bordiú cirujano de tórax y jefe médico José Alix), la *Estación Nefrológica y Urológica* (Urólogo jefe, Luis Cifuentes Delatte y Nefrólogo Clínico Luis Hernando) y la *Estación Odontológica* (Cirujano Máxilo facial, Bernardino Landete y ortodocista, Canut)

Había otras estaciones monográficas exclusivamente medicas segregadas por el interés especial de determinados estudios o aspectos y eventualmente cambiantes que eran, en concreto, la *Unidad Hipertensiva* (Mariano Jiménez Casado), la *Unidad de Asma y Enfermedades Alérgicas* (F. Lahoz) y la *Unidad de Diabetes* (José Luis Rodríguez Miñón)

El *Departamento de Radiodiagnóstico* estaba dirigido por L Lara y L Masjuan comprendiendo siete unidades, de *Aparato Digestivo, Angiocardiografia, Huesos, Urología, Tórax, Tomografia* y *Cine radiología con televisión*.

Otros departamentos eran de *Fisioterapia*, (C Albert) *Rehabilitación* (M Gregori) *Electroencefalografía (*Oliveros) y *Electrocardiografía.*

Servicios centrales de especial importancia eran el de *Anestesia y Reanimación (* A Arias y FJ Elio) , el *Servicio de Farmacología Práctica Clínica* y un servicio pionero de *Terapéutica Antitumoral* (J Vicente), precursor de lo que serían más tarde los servicios de Oncología.

El Sector *Sanatorio o Residencia de Enfermos Privados* comprendía más de cien habitaciones individuales que se utilizaban para el estudio y tratamiento de pacientes privados a los que se ponía a su disposición los medios generales de todos los enfermos. Estaban atendidos por sus médicos que habían instalado allí sus consultas privadas.

Referencias

1. Carlos Jiménez Díaz. La historia de mi Instituto. Editorial Paz Montalvo Madrid 1965. Nº Registro 3375/65 Dep. Legal M.6474-1965
2. Luis Enrique Otero, Mirta Nuñez. Gutmaro Gomez, Jose Maria Lopez, Rafael Simón. La destrucción de la Ciencia en españa. Depuración Universitaria en el franquismo. Editorial Complutense Madrid 2006 ISBN: 978-84-7491-808-3

ISSN-e: 2529-850X
Volumen 4 Numero 8 pp 829-855
AGOSTO 2019
DOI: 10.19230/jonnpr.3083

3. Fernando Enríquez de Salamanca, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Fernando_Enr%C3%ADquez_de_Salamanca&oldid=99195602 (consultado por última vez abril 19, 2019).
4. Alfonso Paso, https://es.wikipedia.org/w/index.php?title=Alfonso_Paso&oldid=113970226 (consultado por última vez abril 19, 2019).
5. Culebras JM, Franco-López A. In Memoriam Luis Hernando Avendaño (1926-2017). JONNPR. 2017;2(6):266-267. DOI: 10.19230/jonnpr.1513