

ISSN: 2529-850X



# Journal

**of Negative & No Positive Results**

Incluida en:



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina

## SUMARIO

### Editorial

- 123 **Dos malas noticias.**  
*Jesús M. Culebras*

### Original

- 125 **Tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Albacete.**  
*Gonzalo Fidel Martínez Jiménez, Pedro J. Tárraga López*
- 131 **Factores asociados al éxito de los tratamientos del tabaquismo.**  
*Raúl Godoy Mayoral, Francisco Javier Callejas González, Ana I. Tornero, Ángel Molina Cano, Francisco Agustin, Pedro J. Tárraga Lopez*
- 138 **Ausencia de efecto antiadipogénico en pez cebra de los polifenoles de extracto de hueso de aceituna?.**  
*Carmen Veciana Galindo, Luís Torro Montell, Eliana Sirvent Segura, Antonio Palazón-Bru, María Mercedes Rizo-Baeza, Francisco Vicente Gil-Guillén y Ernesto Cortés-Castell.*
- 142 **Conocimiento y percepción respecto al impacto de vivir cerca de canales de aguas residuales.**  
*Rodolfo Estrada Montiel, María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Diana Verónica Sánchez Martínez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 149 **Effect of nutritional recovery on the serum concentration of lípido peroxide in children with primary and severe protein energy malnutrition.**  
*Edgar Vásquez-Garibay, Katja Stein, Piedad del Carmen Gómez Contreras, Enrique Romero-Velarde, Georgina Hernández-Flores, Alejandro Bravo Cuellar*

### Carta al Director

- 156 **Publicar no en inglés.**  
*Eduardo Benigno Arribalzaga*

# 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  
[doctorculebras@gmail.com](mailto:doctorculebras@gmail.com)*

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

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

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

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

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

#### Dirección postal

Research Centres in Nutrition and Health  
Paseo de la Habana 43  
28036 Madrid (España)

#### SopORTE editorial

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

#### Contacto principal

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

#### Contacto de soporte

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

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

ISSN-L: 2529-850X

# Journal

## of Negative & No Positive Results

### Director

JESÚS M. CULEBRAS

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

### Comité Editorial

#### Roxana Bravo

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

#### Luis Collado Yurrita

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

#### Mauricio Di Silvio

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

#### Javier González Gallego

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

#### José Antonio Irlés Rocamora

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

#### Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias)  
(España)  
[beatrizjq86@gmail.com](mailto:beatrizjq86@gmail.com)

#### Ignacio Jáuregui Lobera

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

#### Arturo Jiménez Cruz

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

#### Francisco Jorquera Plaza

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

#### Emilio Martínez de Vitoria

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

#### José Luis Mauriz Gutiérrez

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

#### Juan José Nava Mateos

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

#### Pedro Luis Prieto Hontoria

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

#### Amelia Rodríguez Martín

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

#### Francisco J Sánchez Muniz

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

#### Sergio Santana Porbén

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

#### Javier Sanz Valero

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

#### Dan Waitzberg

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

#### Carmina Wanden-Berghe

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

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA

### Política editorial

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

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

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

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

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

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

## Tipos y extensión de los artículos

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

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

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

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

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

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

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

# **NORMAS DE PRESENTACIÓN**

## **Aspectos formales del artículo**

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

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

## **Recomendaciones para la publicación**

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

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

## **Adherencia a recomendaciones éticas**

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

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

# **PROCEDIMIENTO DE ENVÍO**

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

Los artículos se introducirán en el sistema en varios archivos:

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

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

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

## **Primer documento**

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

**1. Artículo original o revisión:**

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

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

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

**3. Artículos pendientes de publicación:**

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

**4. Libros y monografías:**

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

**5. Capítulo de libro:**

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

6. *Informe científico o técnico:*

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

7. *Tesis doctoral:*

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

8. *Documentos legales:*

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

9. *Material electrónico:*

Artículo original o revisión de revista digital:

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

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

Monografía en Internet:

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

Página Web:

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

Base de datos en Internet:

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

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

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

### **Editorial policy**

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

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

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

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

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

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

## Types of articles and length

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

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

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

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

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

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

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

# **Presentation of manuscripts**

## **Formal aspects of the article**

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

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

## **Recommendations for publishing**

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

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

## **Adherence to ethical recommendations**

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

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

## **Submission procedure**

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

Articles should be uploaded onto the system in several files:

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

Detailed instructions can be found in the online submission system.

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

### **First document**

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

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

Title into English and Spanish must be included.

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

9. *Digital material:*

Original article or review of the digital journal:

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

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

Monography on the internet:

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

Web page:

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

Internet database:

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

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## Sumario

Volumen 1. Número 4.  
Septiembre 2016

### Editorial

- 123 **Dos malas noticias**  
*Jesús M. Culebras*

### Original

- 125 **Tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Albacete.**  
*Gonzalo Fidel Martínez Jiménez, Pedro J. Tárraga López*
- 131 **Factores asociados al éxito de los tratamientos del tabaquismo.**  
*Raúl Godoy Mayoral, Francisco Javier Callejas González, Ana I. Tornero, Ángel Molina Cano, Francisco Agustin, Pedro J. Tárraga Lopez*
- 138 **Ausencia de efecto antiadipogénico en pez cebra de los polifenoles de extracto de hueso de aceituna.**  
*Carmen Veciana Galindo, Luis Torro Montell, Eliana Sirvent Segura, Antonio Palazón-Bru, María Mercedes Rizo-Baeza, Francisco Vicente Gil-Guillén, Ernesto Cortés-Castell*
- 142 **Conocimiento y percepción respecto al impacto de vivir cerca de canales de aguas residuales.**  
*Rodolfo Estrada Montiel, María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Diana Verónica Sánchez Martínez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 149 **Efecto de la recuperación nutricia en la concentración sérica de lipoperoxidos en niños con desnutrición proteínico-energética primaria grave.**  
*Edgar Vásquez-Garibay, Katja Stein, Piedad del Carmen Gómez Contreras, Enrique Romero-Velarde, Georgina Hernández-Flores, Alejandro Bravo Cuellar*

### Carta al Director

- 156 **Publicar no en inglés.**  
*Eduardo Benigno Arribalzaga*

# Journal

**of Negative & No Positive Results**

## Content

Volume 1. Issue 4.  
September 2016

### Editorial

- 123 **Two bad news.**  
*Jesús M. Culebras*

### Original

- 125 **Medical and surgical treatment of inflammatory bowel disease in the province of Albacete.**  
*Gonzalo Fidel Martínez Jiménez, Pedro J. Tárraga López*
- 131 **Factors associated with successful treatment of smoking.**  
*Raúl Godoy Mayoral, Francisco Javier Callejas González, Ana I. Tornero, Ángel Molina Cano, Francisco Agustin, Pedro J. Tárraga Lopez*
- 138 **No antiadipogenic effect in zebrafish of polyphenols in an olive seed extract.**  
*Carmen Veciana Galindo, Luis Torro Montell, Eliana Sirvent Segura, Antonio Palazón-Bru, María Mercedes Rizo-Baeza, Francisco Vicente Gil-Guillén, Ernesto Cortés-Castell*
- 142 **Knowledge and perception of the impact of living near sewage Canals.**  
*Rodolfo Estrada Montiel, María Guadalupe López Hidalgo, Rodolfo Vázquez García, Diana Verónica Sánchez Martínez, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma*
- 149 **Effect of nutritional recovery on the serum concentration of lipid peroxide in children with primary and severe protein energy malnutrition.**  
*Edgar Vásquez-Garibay, Katja Stein, Piedad del Carmen Gómez Contreras, Enrique Romero-Velarde, Georgina Hernández-Flores, Alejandro Bravo Cuellar*

### Letter to the Editor

- 156 **Publish not in English.**  
*Eduardo Benigno Arribalzaga*



## Editorial

Artículo español

# Dos malas noticias.

## Two bad news.

Jesús M. Culebras

*De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED), Universidad de León. Director de Journal of Negative & No Positive Results (España)*

Cuentan que un Rector de la Universidad de Harvard en su discurso de despedida de los graduados en medicina anunció de forma solemne: "Tengo que darles dos malas noticias: la primera es que la mitad de lo que han aprendido estos años en la Universidad de Harvard, dentro de veinte años será mentira; la segunda es que no sé cual de las dos mitades será la incierta. Solo una dedicación continua al estudio de lo que se publique en el futuro en las revistas científicas les permitirá estar al día con los conocimientos y las verdades." Me causó mucho impacto aquella anécdota, que escuché en 1975 pero ahora, 47 años después de haber yo terminado mi carrera en la Universidad de Madrid, he podido comprobar cada día como han ido evolucionando los casi, casi, dogmas de fe de cada época.

Un compañero mío de carrera, hombre brillante que ha alcanzado la máxima categoría en la especialidad de psiquiatría, tuvo que repetir la asignatura de anatomía patológica porque no supo contestar que la enfermedad de Hodgkin se clasificaba en paragranuloma, granuloma y sarcoma. Era entonces la clasificación vigente de Jackson y Parker (1947) que distinguía tres formas anatómicas según fuera la proporción de los linfocitos y de células de Sternberg en los ganglios. No estaba entonces claro que esta entidad fuera un tumor porque su naturaleza general recordaba la de las enfermedades infecciosas o virales.

Si hoy este prestigioso psiquiatra contestara lo que entonces esperaban de él volvería a suspender porque ahora esta entidad, tumoral sin paliativos, se clasifica (Desde el simposio de Ann Arbor (Michigan) en 1971) en 4 estadios según el número de zonas ganglionares y órganos no linfoides afectados, con letras añadidas si hay o no determinados síntomas.

Me reafirmo en lo que decía en un editorial anterior sobre la imperiosa necesidad de publicar siempre los resultados negativos y no considerar en modo alguno la hipótesis null de cualquier experimento como un fracaso<sup>(1)</sup>. Con frecuencia he oído a investigadores decir en tono jocoso pero siempre con un trasfondo de intencionalidad rayano en una postura no ética "ha habido que torturar los datos hasta obtener las conclusiones que se presentan"

Un tema al que la revista JONNPR está llamada a prestar un importante servicio es a lo que se denominan productos milagro: sustancias, intervenciones o servicios que bajo una aparente finalidad sanitaria suponen un riesgo para la salud, siendo considerados en general como productos fraudulentos. Estos productos milagro tienen a veces sus argumentos solidamente implantados en la sociedad y es necesario un esfuerzo activo para poner los conceptos en su sitio, en este caso muchos de ellos mediante la publicación de sus resultados negativos. Internet es un medio que facilita la promoción incontrolada de este tipo de productos. A través de revistas científicas serias se debe regular y controlar este tipo de propaganda dando cumplida, veraz e inmediata información sobre los efectos negativos o no positivos de estos productos. Es la única forma de combatir eficazmente los efectos secundarios, los gastos innecesarios, tanto individuales como públicos, el sobretratamiento, y/o tratamientos no pertinentes.

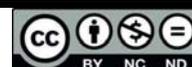
Nuestra revista esta llamada a ser guardiana ante la Malicia sanitaria es decir, las actividades preventivas, diagnósticas, terapéuticas o rehabilitadoras de dudosa utilidad para el individuo o la sociedad, pero que benefician a quienes las promueven o promocionan.

La declaración de Helsinki de 2013 establece en su párrafo 35 que todo estudio de investigación con seres humanos debe ser inscrito en una base de datos disponible al público antes de aceptar a la primera persona. El párrafo 36 indica que Los investigadores, autores, auspiciadores, directores y editores todos tienen obligaciones éticas con respecto a la publicación y difusión de los resultados de su investigación. Los investigadores tienen el deber de tener a la disposición

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [doctorculebras@gmail.com](mailto:doctorculebras@gmail.com) (Jesús M. Culebras).

Recibido el 1 de julio de 2016; aceptado el 7 de julio de 2016.



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

del público los resultados de su investigación en seres humanos y son responsables de la integridad y exactitud de sus informes. Todas las partes deben aceptar las normas éticas de entrega de información. Se deben publicar tanto los resultados negativos e inconclusos como los positivos o de lo contrario deben estar a la disposición del público. En la publicación se debe citar la fuente de financiamiento, afiliaciones institucionales y conflictos de intereses. Los informes sobre investigaciones que no se ciñan a los principios descritos en esta Declaración no deben ser aceptados para su publicación.

El ICMJE se ha hecho eco de estas indicaciones de la declaración de Helsinki estableciendo que las decisiones de los comités editoriales no deben ser influidas nunca por intereses comerciales, relaciones personales, o por resultados que ponen en duda el conocimiento establecido. En lo tocante a los intereses de nuestra revista, el ICMJE es muy claro: los investigadores deben remitir a publicación o, al menos, poner a disposición pública, y los editores no deben excluir de considerarlos para publicación los estudios cuyos hallazgos no sean estadísticamente significativos o que contengan resultados no concluyentes. Ese tipo de estudios puede proporcionar evidencia que, combinada con otros similares a través de meta-análisis pueden ayudar a clarificar importantes temas. De este modo el acceso de la comunidad científica a este tipo de resultados evita repeticiones no deseadas de los experimentos que se plantearan similares hipótesis. Las revistas científicas deben dejar clara su postura ante los resultados negativos.

## Referencias

1. Culebras JM. Resultados negativos, cincuenta por ciento del conocimiento. *JONNPR*. 2016;1(1):1-2. DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.1.926



Original

Artículo español

## Tratamiento médico y quirúrgico de la enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Albacete.

### Medical and surgical treatment of inflammatory bowel disease in the province of Albacete.

Gonzalo Fidel Martínez Jiménez<sup>1</sup>, Pedro J. Tárraga López<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Médico de Familia. Gerencia de Atención Integrada de Cuenca. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. España.

<sup>2</sup>Médico de Familia. Gerencia de Atención Integrada de Albacete. Servicio de Salud de Castilla la Mancha. Profesor Asociado de Medicina, UCLM. España.

#### Resumen

**Objetivo:** Analizar los distintos tipos de cirugía y tratamientos médicos utilizados en pacientes diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en la provincia de Albacete.

**Métodos:** Estudio descriptivo transversal observacional en el cual se incluyeron los pacientes procedentes del servicio de cirugía general del hospital de Albacete diagnosticados de enfermedad inflamatoria intestinal en un periodo de 7 años. Se realizó una revisión de las historias clínicas. Variables estudiadas: sexo, edad al diagnóstico, edad a la primera cirugía, antecedentes personales, tratamiento farmacológico, tipo de intervención (programada o urgente), motivo de cirugía urgente, técnica quirúrgica empleada, tipos de complicaciones postquirúrgicas, presencia de malignización y días de estancia hospitalaria.

**Resultados:** Fueron intervenidos 43 pacientes. El 55.8% fueron hombres. Un 39,5% estaban diagnosticados de colitis ulcerosa, y el 60,5% restante de enfermedad de Crohn. Los tratamientos médicos más utilizados fueron la azatioprina en la EC y la mesalazina en la CU. La primera intervención quirúrgica fue alrededor de los 35 años. La EC fue la que más intervenciones quirúrgicas de forma programada y urgente requirió, siendo el motivo principal de esta última la perforación de intestino delgado. En la CU el principal tratamiento quirúrgico fue la colectomía total, mientras que en la EC fue la resección ileocólica.

**Conclusiones:** La perforación intestinal es el motivo principal de cirugía en la Enfermedad inflamatoria intestinal.

#### Palabras clave

*Enfermedades Inflamatorias del Intestino; Colitis Ulcerosa; Enfermedad de Crohn; Terapéutica.*

#### Abstract

**Objective:** To analyze the different types of surgery and medical treatments used in patients with inflammatory bowel disease in the province of Albacete.

**Methods:** Observational cross-sectional study in which patients from the department of general surgery hospital in Albacete diagnosed with inflammatory bowel disease in a period of 7 years were included. A review of medical records was performed. Variables studied: sex, age at diagnosis, age at first surgery, medical history, drug treatment, type of surgery (elective or emergency), reason for emergency surgery, surgical technique, types of postoperative complications, presence of malignancy and days of hospital stay.

**Results:** 43 patients were operated. 55.8% were men. 39.5% were diagnosed with ulcerative colitis, and the remaining 60.5% of Crohn's disease. The most commonly used medical treatments were azathioprine in CD and mesalazine in UC. The first surgery was around 35 years. The EC was the most surgeries scheduled and urgently required, and the main reason for this latest was the drilling of small bowel. In UC main surgical treatment was total colectomy, while in EC was the ileocolic resection.

**Conclusions:** Intestinal perforation is the main reason for surgery in inflammatory bowel disease.

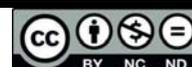
#### KEYWORDS

*Inflammatory Bowel Diseases; Colitis; Ulcerative; Crohn Disease; Therapeutics.*

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pitarraga@sescam.jccm.es](mailto:pitarraga@sescam.jccm.es) (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 14 de julio de 2016; aceptado el 24 de julio de 2016.



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

## Introducción:

La enfermedad inflamatoria intestinal (EII) es un término general que se aplica a un grupo de enfermedades inflamatorias crónicas de etiología desconocida que afectan al tubo digestivo<sup>1</sup>. Sus tipos principales son la colitis ulcerosa (CU) y la enfermedad de Crohn (EC). En la CU el proceso inflamatorio afecta exclusivamente al colon. La inflamación difusa de la mucosa se inicia en el recto y, de forma continua y simétrica, se extiende proximalmente a otros segmentos del colon. Los principales síntomas incluyen diarrea, sangrado y dolor abdominal. En la EC, cualquier parte del tubo digestivo puede estar afectada, desde la boca hasta el ano, de forma focal, segmentaria, asimétrica y discontinua. En esta enfermedad, el proceso inflamatorio puede abarcar todas las capas del intestino, componente transmural, con la consiguiente aparición de fisuras, fístulas o abscesos. Al ser el íleon terminal el lugar más común de afectación, la clínica habitual consiste en episodios recurrentes de dolor cólico en el cuadrante inferior derecho del abdomen y diarrea. La fiebre también suele aparecer, mientras que la hematoquecia es mucho menos frecuente que en la CU. En el curso clínico de ambas, existe la alternancia de períodos de actividad, denominados recidivas o brotes, con períodos de inactividad, llamados fases de remisión<sup>2,3,4</sup>.

De todos los estudios existentes, tenemos algunos datos concluyentes en la actualidad. Existe una alta incidencia de EC y CU en los países industrializados y crecimiento en los países en desarrollo<sup>5</sup>. La mayor parte de los enfermos inician su enfermedad entre los 20 y los 40 años<sup>6,7</sup>. Demostrada la relación familiar con una herencia no mendeliana y la asociación con otras enfermedades autoinmunes<sup>8</sup>. El tabaquismo se asocia con una menor incidencia de CU, por el contrario, supone un factor de riesgo para la EC<sup>9</sup>. El riesgo de cáncer colorrectal es mayor en la CU, aunque en la EC también es superior al de la población general<sup>10,11</sup>.

Debido al gran impacto que en la calidad de vida supone el padecer EII, y a que los picos de mayor frecuencia se centran en las edades más productivas de la vida, podemos decir que se trata de una enfermedad con una importancia social y económica muy relevante.

El objetivo del presente estudio ha sido analizar los distintos tipos de cirugía y tratamientos médicos utilizados en pacientes diagnosticados de EII en la provincia de Albacete, valorando la relación entre el tipo de EII con los factores asociados a su aparición, las complicaciones postquirúrgicas y los días de estancia hospitalaria.

## Materiales y métodos:

Se realizó un estudio descriptivo transversal observacional en el cual se incluyeron los pacientes procedentes del servicio de cirugía general y del aparato digestivo del complejo hospitalario universitario de Albacete diagnosticados de EII en un periodo de 7 años.

Se identificaron y estudiaron 43 pacientes que cumplían criterios de inclusión, obteniéndose dicha información de la base de datos del servicio de documentación clínica del complejo hospitalario universitario de Albacete.

Se definieron las siguientes variables en el estudio: sexo, edad, edad al diagnóstico, edad a la primera cirugía y sucesivas, antecedentes personales, tratamiento farmacológico específico de la enfermedad, tipo de intervención (programada o urgente), motivo de cirugía urgente, técnica quirúrgica empleada, existencia o ausencia de complicaciones postquirúrgicas, tipo de complicaciones, días de estancia hospitalaria y presencia de malignización en el estudio de anatomía patológica.

En el análisis estadístico se recogieron los datos de filiación de los pacientes que cumplían criterios de inclusión, sacados a partir de las historias clínicas recogidas en el hospital cumplimentándose una hoja de recogida de datos estándar, para posteriormente introducir la información en una base de datos y proceder a su análisis estadístico con el programa SPSS V.12. El análisis incluyó el estudio descriptivo de las distintas variables, análisis bivalente con comparación de variables cualitativas por medio de los test Chi-Cuadrado y Exacto de Fisher.

## Resultados:

Durante el periodo de 7 años que comprende este estudio fueron intervenidos 43 pacientes diagnosticados de EII en el servicio de cirugía general y del aparato digestivo del complejo hospitalario universitario de Albacete, de los cuales el 55,8 % fueron hombres y el 44,1 % mujeres.

La edad media del diagnóstico fue de 32,2 años con una desviación estándar de  $\pm 12,1$ . Agrupando a los pacientes en tres categorías de edad al diagnóstico, se obtuvo que el 51,2 % fueron diagnosticados antes de los 35 años, el 27,9 % entre los 36 y 45 años, y el 20,9 % con más de 46 años.

Dentro de la muestra total de pacientes con EII se observó que estaban diagnosticados de CU un 39,5 % del total, y de EC el 60,5 % restante.

Analizando los antecedentes personales, cabe destacar que de entre todos los recogidos, el hábito tabáquico fue el más frecuente, llegando a estar presente en el 32,5% de los pacientes.

En relación al tratamiento específico de la enfermedad que habían recibido los pacientes de la muestra con anterioridad a la primera cirugía, se clasificaron en cuatro grupos, obteniendo los siguientes resultados: el tratamiento más empleado fue la mesalazina, utilizada en el 34,8 % del total de pacientes, seguida por los corticoides con un 30,2%, la azatioprina con un 27,9 % y, por último, la sulfasalazina con un 6,9% (Figura 1). Además, tenemos que existe una relación estadísticamente significativa entre el tipo de EII y el tratamiento que se utilizó ( $p < 0,05$ ), siendo la mesalazina la más administrada en pacientes con CU, por el contrario, en pacientes con EC fue más frecuente el uso del inmunosupresor azatioprina.

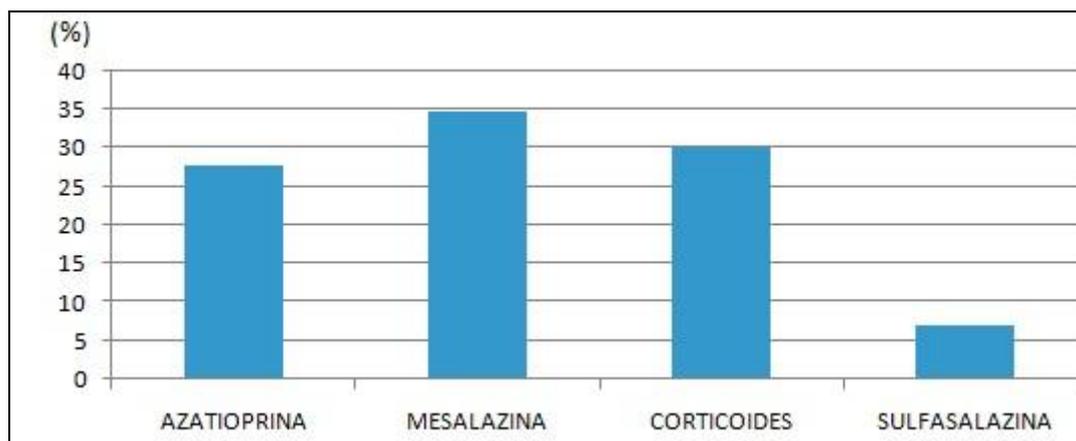


Figura 1. Tratamiento médico de pacientes con EII

La mayoría de los pacientes estudiados requirieron una primera intervención quirúrgica a una edad relativamente temprana, ya que el 44,2 % habían sido operados con menos de 35 años, el 27,9 % entre los 36 y 45 años y otro 27,9 % habían sido sometidos a una primera cirugía con más de 46 años. Cuando hablamos de una segunda y tercera intervención, las edades a las que se realizaron son posteriores, dominando el grupo de 36 a 45 años.

En cuanto al tipo de cirugía que se realizó, distinguiendo entre urgente o programada, tenemos que esta última dominó con un 86,3 %, mientras que la urgente supuso el 13,6 % restante. Por otro lado, se recogieron los principales motivos de cirugía urgente, destacando la perforación de intestino delgado con un 40 %, seguida del megacolon tóxico con un 20 %, y la anemia intensa, el absceso de pared y el absceso retroperitoneal con un 10 % respectivamente. Existe otro 10 % para otras causas (Figura 2).

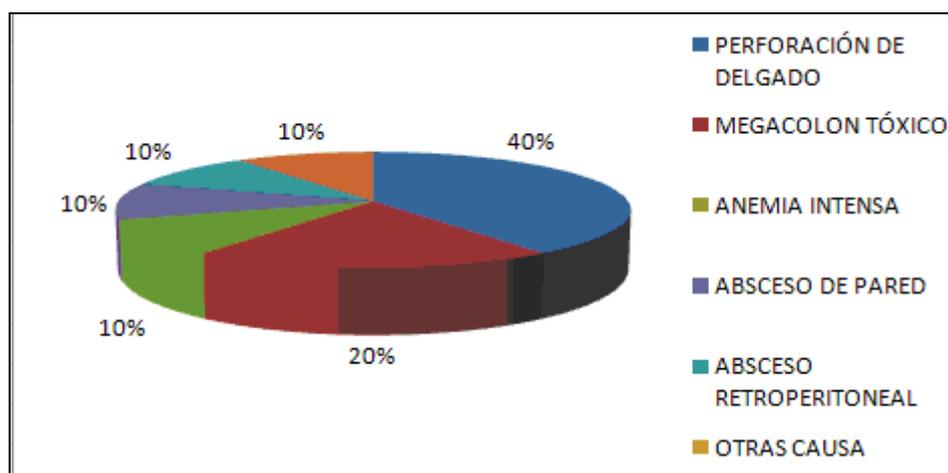


Figura 2. Motivos de cirugía urgente en pacientes con EII

Al relacionar el tipo de EII con el motivo de cirugía urgente, se obtuvo una asociación estadísticamente significativa ( $p < 0,05$ ), así, en la CU, en el 66,6 % de los casos de cirugía urgente la causa fue debida al megacolon tóxico, mientras que en la EC, en el 80 % de los casos, el motivo de cirugía urgente fue la perforación de intestino delgado. Este último fue, además, la causa principal en pacientes mayores de 46 años ( $p < 0,05$ ).

El tipo de cirugía está muy relacionado con el diagnóstico específico, de esta forma, en la CU (Figura 3) el principal tratamiento quirúrgico fue la colectomía total (52,9 %), seguida de la proctocolectomía (29,4 %) y la colectomía subtotal (17,6 %). En los pacientes con EC (Figura 4) se observó una mayor variedad de intervenciones, siendo la más practicada la resección ileocólica (44,8 %). Es necesario aclarar que esta última pudo incluir desde ileon terminal hasta una colectomía subtotal, aunque lo habitual es que la resección en colon fuera una hemicolectomía derecha. La resección ileocólica fue seguida muy de cerca por la ileal (37,9 %), ampliada o no a ciego. La tercera cirugía más frecuente dentro de este grupo fue el drenaje de abscesos (6,8 %), que podían ser de pared abdominal, de pelvis o retroperitoneales. Le siguieron otras intervenciones como estricturoplastias, o resección de fístulas. Además, es de destacar que existe una asociación estadísticamente significativa entre los pacientes cuya edad de diagnóstico fue mayor de 46 años y el requerir como primera intervención quirúrgica una resección ileocólica, realizándose en el 66,6 %.

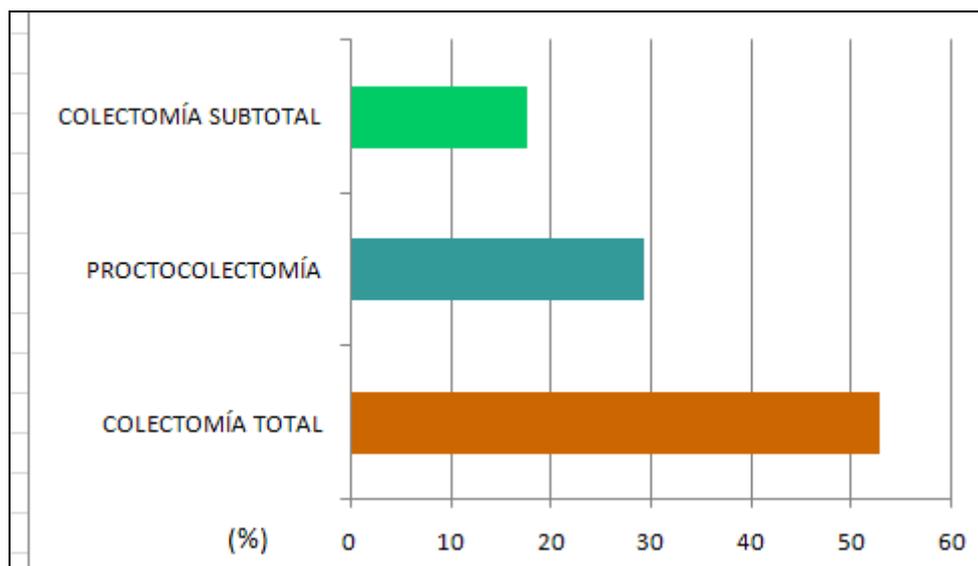


Figura 3. Técnicas quirúrgicas empleadas en pacientes con CU

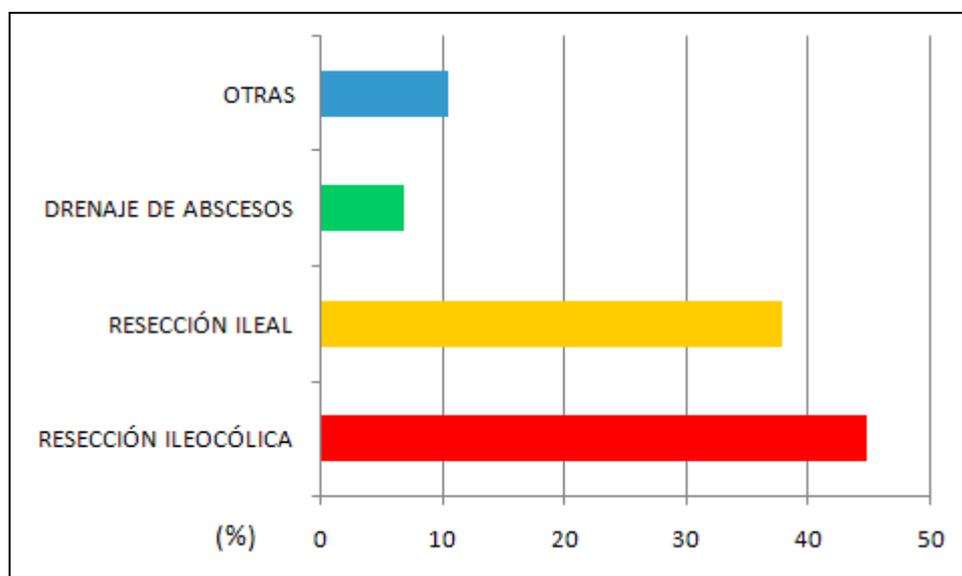


Figura 4. Técnicas quirúrgicas empleadas en pacientes con EC

La mayoría de los actos quirúrgicos no presentaron una posterior complicación, siendo así en el 73,9 % de los casos. Por el contrario, si existió algún tipo de problema en el 26 % restante, y entre los más frecuentes destacaron el absceso de pared abdominal (15,3 %), seroma de herida quirúrgica (11,5 %), fiebre (11,5 %), drenaje purulento (7,6 %), íleo paralítico (7,6 %) y dehiscencia de sutura (7,6 %). Algo menos frecuentes fueron las complicaciones como anemia, drenaje hemático, vómitos, absceso subfrénico, infección del tracto urinario, neumonía, fístula reservorio-vaginal, rechazo a grapas de sutura, etc (Figura 5).

Con respecto a la estancia hospitalaria, se agruparon a los pacientes en tres períodos: 1 a 20 días, 21 a 35 días y más de 36 días. Dentro del primero se incluyeron el 48,8 %, en el segundo el 27,9 % y en el último período encontramos el 23,3 % restante. En este apartado cabe destacar que los días de estancia hospitalaria se alargaron considerablemente en el caso de los pacientes con CU (hasta el 47 % estuvieron en el hospital más de 46 días), al contrario de los pacientes con EC, que presentaron una estancia notablemente menor (el 61,5% estuvieron durante menos de 20 días en el hospital) ( $p < 0,05$ ).

Por último, se recogieron los casos en los que se demostró una posterior malignización, tratándose de sólo 2 pacientes, lo que supone un 4,7 % del total de la muestra, ambos del grupo de CU.

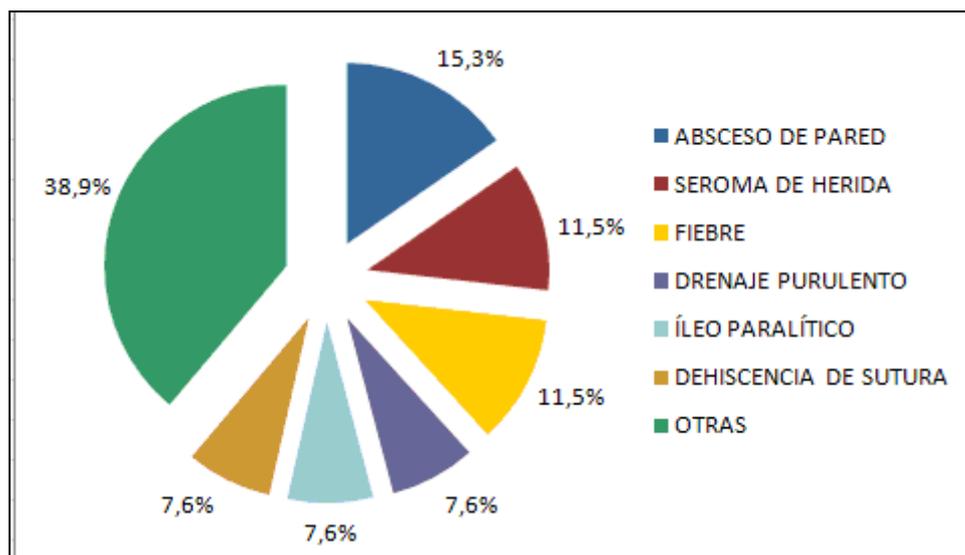


Figura 5. Complicaciones postquirúrgicas

## Discusión:

La hipótesis etiológica actual para la EII propone que en individuos genéticamente predispuestos la combinación de factores exógenos y factores del huésped se combinan para provocar un estado crónico de alteración de la función inmunitaria de la mucosa, que se altera todavía más por la presencia de factores ambientales, como por ejemplo, el tabaco<sup>12</sup>. Y es que este último parece ser un factor riesgo para padecer EC, pues en varios estudios se ha demostrado que el fumar se asocia con un incremento del riesgo del doble. Al contrario sucede con la CU, en la que hay mayor prevalencia en los no fumadores y en los exfumadores<sup>9</sup>. En el presente estudio se intentó verificar esta asociación, encontrando que el 32,5 % del total de la muestra eran fumadores, y de estos, el 64,2 % eran pacientes con EC y el 35,7 % padecían CU.

Según la literatura, la edad de máxima incidencia en ambas enfermedades se sitúa entre los 20–40 años, con un segundo pico de incidencia hacia los 60 años<sup>7</sup>. Esto queda reflejado en estos resultados, pues el grupo de pacientes que fueron diagnosticados antes de los 35 años alcanza el 51,2 %, con otro 27,9 % en los diagnosticados entre los 36 y 45 años.

La distribución demográfica que encontramos en artículos revisados nos dice que la EC tiene un predominio en la población femenina, mientras que en la CU no hay diferencias significativas entre sexos<sup>13</sup>. En este estudio se observó que el 47 % de CU eran varones y el 52,9 % mujeres, y en la EC el predominio es claramente masculino con un 65,3 %. En principio estos resultados pueden estar limitados por el tamaño de la muestra.

Un dato destacable del estudio es que en los pacientes con CU el fármaco más empleado fue la mesalazina, a diferencia de la EC, en la que fue más habitual el uso de azatioprina. Por la información consultada sabemos que en la CU una vez inducida la remisión clínica mediante salicilatos o esteroides, es aconsejable seguir tratamiento de mantenimiento de la remisión, y ya que los esteroides no han demostrado ser eficaces en esta indicación, únicamente se pueden administrar salicilatos. En la EC el uso clínico de la mesalazina como tratamiento de mantenimiento está por definir y se utiliza en los pacientes que han entrado en remisión recibiendo únicamente 5-ASA. En este grupo la azatioprina es útil en el mantenimiento de la remisión inducida por ella, por ciclosporina o por infliximab<sup>14,15,16,17</sup>.

Atendiendo a los resultados del estudio, se puede decir que no existen diferencias significativas entre la CU y la EC en cuanto a la edad media a la que se realizó el diagnóstico de una u otra enfermedad. Tampoco hay diferencias en relación a la edad media de la primera intervención quirúrgica.

Cabe mencionar que en esta serie el megacolon tóxico figura como el principal motivo de cirugía urgente en la CU con el 66,6 % de los casos, mientras que en la EC, en el 80 % de los casos el motivo de cirugía urgente fue la perforación de intestino delgado. Estos datos se apoyan en la literatura consultada<sup>18</sup>, ya que el megacolon tóxico se produce hasta en un 5 % de pacientes con CU (siendo mucho más raro en la EC), y la perforación intestinal, habitualmente en íleon terminal, aparece en el 2 % de los pacientes con EC. Además, es estadísticamente significativa la relación entre esta última complicación y la edad de los pacientes, siendo más frecuente en mayores de 46 años.

Al tratarse de dos patologías que afectan al tubo digestivo de una forma muy diferente, tenemos que el tipo de cirugía que se realiza en una u otra varía notablemente, tal y como se refleja en estos resultados. Así, en la CU, que únicamente afecta a la mucosa del colon y recto, las técnicas quirúrgicas más empleadas fueron la colectomía total (52,9%), la proctocolectomía (29,4%) y la colectomía subtotal (17,6%), siendo las dos primeras también las más frecuentes la bibliografía consultada<sup>19,20</sup>. Por otro lado tenemos la EC, en la que, por el hecho de afectar a la totalidad del tracto digestivo junto con su carácter transmural y cicatricial (que justifica la frecuente aparición de fístulas y estenosis), se realizan una mayor variedad de técnicas en la primera intervención, como son la resección ileocólica (44,8 %), la resección ileal (37,9 %), el drenaje de abscesos (6,8 %), u otras como estricturoplastias, resección de fístulas, etc. Esta mayor diversidad quirúrgica también está recogida en los artículos revisados<sup>21,22</sup>.

No se encontró una asociación significativa entre el tipo de cirugía, atendiendo a si será programada o urgente, y el tipo de EII. De la misma manera, tampoco se observaron diferencias entre CU y EC en cuanto a una mayor o menor aparición de complicaciones postquirúrgicas.

Se considera interesante destacar que se obtuvo un porcentaje del 4,7 % de malignizaciones sobre el total de la muestra, siendo los dos casos pacientes con CU. Este resultado concuerdan con los estudios consultados<sup>10,11</sup> que consideran que la degeneración neoplásica es más frecuente en la CU que en la EC, y está en relación con la extensión y duración de la enfermedad, por lo que un despistaje de cáncer de colorrectal es obligatorio en los pacientes con colitis extensa de 8-10 años de evolución<sup>23-24</sup>.

## Referencias

1. Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis.* 2010;16(1):112-24.
2. Strober W, Fuss I, Mannon P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest.* 2007 Mar;117(3):514-21.
3. Podolsky DK. Inflammatory bowel disease. *New Engl J Med* 2002;347:417-429.
4. García de Tena J, Espinosa LM, Alvarez-Mon M. Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med.* 2002 Dec 12;347(24):1982-4.
5. Shivananda S, Lennard-Jones J, Logan R, et al. – Incidente of inflammatory bowel disease across Europe: is there a. *Gut* 1996; 39:690-7.
6. Fumery M, Dauchet L, Vignal C, Gower-Rousseau C. Epidemiology, risk factors and factors associated with disabling course in inflammatory bowel disease. *Rev Prat.* 2014 Nov;64(9):1210-5.
7. López-Serrano P, Pérez-Calle JL, Carrera-Alonso E, Pérez-Fernández T, Rodríguez-Caravaca G, Boixeda-de-Miguel D, et al. Epidemiologic study on the current incidence of inflammatory bowel disease in Madrid. *Rev Esp Enferm Dig.* 2009;101(11):768-72.
8. Lakatos PL, Szalay F, Tulassay Z, Molnar T, Kovacs A, Gasztonyi B, Papp J, Lakatos L; Hungarian IBD Study Group. Clinical presentation of Crohn's disease. association between familial disease, smoking, disease phenotype, extraintestinal manifestations and need for surgery. *Hepatogastroenterology.* 2005 May-Jun;52(63):817-22.
9. López Rubio MA, Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA, Frías López MC, Solera Albero J, Bermejo López P. Alteración del perfil lipídico y del riesgo cardiovascular en pacientes con Hipotiroidismo subclínico. *JONNPR.* 2016;1(2):45-49. DOI: DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.2.970
10. Fraga XF, Vergara M, Medina C, Casellas F, Bermejo B, Malagelada JR. Effects of smoking on the presentation and clinical course of inflammatory bowel disease. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 1997;9:683-687.
11. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1807-16.
12. Bernstein CN, Blanchard JF, Kliever E, Wajda A. Cancer risk in patients with inflammatory bowel disease: a population-based study. *Cancer.* 2001;91(4):854-62.
13. Fiocchi C. Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* 1998;182-205.
14. Bernstein CN, Blanchard JF, Rawsthorne P, et al. Epidemiology of Crohn's disease and ulcerative colitis in a central Canadian province: a population-based study. *Am J Epidemiol.* 1999;149:916-924.
15. Talley NJ, Abreu MT, Achkar JP, Bernstein CN, Dubinsky MC, Hanauer SB, et al.; American College of Gastroenterology IBD Task Force. An evidence-based systematic review on medical therapies for inflammatory bowel disease. *Am J Gastroenterol.* 2011;106 Suppl 1:S2-25.
16. Burger D, Travis S. Conventional medical management of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology.* 2011;140(6):1827-1837.e2.
17. Mowat C, Cole A, Windsor A, Ahmad T, Arnott I, Driscoll R, et al.; IBD Section of the British Society of Gastroenterology. Guidelines for the management of inflammatory bowel disease in adults. *Gut.* 2011;60(5):571-607.
18. Ford AC, Achkar JP, Khan KJ, Kane SV, Talley NJ, Marshall JK, et al. Efficacy of 5-aminosalicylates in ulcerative colitis: systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 2011;106(4):601-16.
19. Berg DF, Bahadursingh AM, Kaminski DL, Longo WE. Acute surgical emergencies in inflammatory bowel disease. *Am J Surg.* 2002 Jul;184(1): 45-51.
20. Millán Scheiding M, Rodríguez Moranta F, Kreisler Moreno E, Golda T, Fracalvieri D, Biondo S. Estado actual del tratamiento quirúrgico electivo de la colitis ulcerosa. Revisión sistemática. *Cir Esp.* 2012 Nov;90(9):548-57.
21. Blumberg D, Beck DE. Surgery for ulcerative colitis. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31(1):219-35.
22. Hwang JM, Varma MG. Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol.* 2008;14:2678-90.
23. Lewis RT, Maron DJ. Efficacy and complications of surgery for Crohn's disease. *Gastroenterol Hepatol (N Y).* 2010 Sept;6(9):587-96.
24. Tárraga López PJ, Rodríguez Montes JA. ¿Se deben publicar los resultados negativos o no positivos?. *JONNPR.* 2016;1(2):43-44. DOI: 10.19230/jonnpr. 2016. 1.2. 928



Original

Artículo español

## Factores asociados al éxito de los tratamientos del tabaquismo

### Factors associated with successful treatment of smoking

Raúl Godoy Mayoral<sup>1</sup>, Francisco Javier Callejas González<sup>1</sup>, Ana I. Tornero<sup>1</sup>, Ángel Molina Cano<sup>1</sup>, Francisco Agustin<sup>1</sup>, Pedro J. Tárraga Lopez<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Neumología Hospital General Universitario de Albacete. España

<sup>2</sup>EAP Zona 5ª Albacete. España

#### Resumen

**Objetivos:** Evaluar el éxito de tratamiento de la deshabituación tabáquica, según sexo, comorbilidades y tratamientos utilizados.

**Método:** Estudio retrospectivo, descriptivo, de los resultados obtenidos tras analizar la muestra de todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Tratamiento Especializado en Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2009 y su posterior seguimiento hasta completar un año.

**Resultados:** Participan 838 pacientes, enviados desde Atención Primaria y el Servicio de Neumología, un 53,7 % eran varones.

La edad media fue de 46,18 años. El consumo medio de cigarrillos supera el paquete diario con 27,30 cigarrillos por día.

La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidad, de entre las que destacamos la comorbilidad psiquiátrica (37,7 %) , los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), entre los que el más frecuente era la dislipemia, seguido de la HTA y la DM, y la comorbilidad respiratoria (EPOC, SAHS, asma y portadores crónicos de OCD).

El éxito obtenido en el global de los pacientes que fueron a la primera consulta fue del 13,8 %) mientras que el éxito obtenido en los pacientes que no abandonaron sin iniciar tratamiento fue del 27,6 %).

Con la variable ER/ECV se observó que tener Enfermedad Respiratoria o cardiovascular no influye para el éxito de la abstinencia.

Apenas existen diferencias en la probabilidad de éxito según el paciente tenga o no HTA, DM o DLP, trastorno psiquiátrico, alcoholismo o neoplasias.

Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto al número de intentos de abandono del tabaco previos al tratamiento y el éxito obtenido.

Además, se calculó el éxito según el número de cigarrillos consumidos al día, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para un 95 % de confianza.

**Conclusiones:** En nuestro estudio tener comorbilidades cardiovasculares o psiquiátricas no influyen en el éxito para dejar de fumar.

#### Palabras clave

*Tabaquismo; Factores de riesgo cardiovascular; Enfermedades concomitantes; Éxito cesación tabaquismo.*

#### Abstract

**Objectives:** To assess the success of smoking cessation treatment, according to sex, comorbidities and treatments used.

**Method:** Retrospective, descriptive study of the results obtained after analyzing the sample of all patients who attended the "Specialized Smoking Treatment" Unit in the University Hospital of Albacete from the 1st of January 2008 until the 31st of December 2009 and the subsequent posterior year follow-up.

**Results:** 838 patients sent from Primary Care and Pneumology Service were included. 53.7% were men.

The average age of the sample was 46.18 years. The average daily cigarette consumption was over a pack daily with 27.30 cigarettes per day.

Most of the patients had comorbidities; among which was psychiatric comorbidity (37.7%), cardiovascular risk factors (CVRFs); among which the most common factor was dyslipidemia followed by hypertension and diabetes, and respiratory comorbidity (COPD, obstructive sleep apnea, asthma and chronic carriers of Domiciliary Oxygen Therapy).

The global success in patients who attended the first consultation was (13.8%), while the success in patients who did not abandon the study without starting the treatment was 27.6%.

With the variable "Respiratory Diseases / Cardiovascular Diseases" (RD/CVD) it was observed that having a respiratory or a cardiovascular disease does not influence the success of smoking cessation.

There are hardly any differences in the success probability according to whether the patient is suffering or not hypertension, diabetes, dyslipidemia, psychiatric disorder, alcoholism or neoplasias. However statistical difference between success and the possibility of being diagnosed or not with SAHS was observed ( $p < 0.028$ ).

Nor were found differences regarding the number of previous attempts to quit before starting the treatment and success.

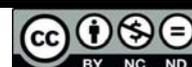
Moreover, the success was calculated according to the number of cigarettes smoked per day, but no statistically significant difference was found for a 95% confidence interval.

**Conclusions:** In our study, cardiovascular or psychiatric comorbidities have no influence on quitting smoking success.

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pitarraga@sescam.jccm.es](mailto:pitarraga@sescam.jccm.es) (Pedro J. Tárraga López).

Recibido el 15 de julio de 2016; aceptado el 24 de julio de 2016.



## KEYWORDS

*Cigarette smoking; Cardiovascular risk factors; Concomitant diseases; Smoking cessation success.*

## Introducción:

El tabaco es la primera causa aislada de mortalidad prematura en nuestro medio<sup>1</sup>, es un problema de salud, con un coste elevado en muertes prematuras y evitables, en enfermedades e invalidez evitables, y en sufrimiento innecesario. Secundariamente, todo esto tiene unos costes económicos muy elevados, consumiendo recursos que de otro modo podrían dedicarse a otras finalidades<sup>2-3</sup>.

En nuestro país, el tabaquismo consume el 15% de su gasto sanitario, aproximadamente 15.000 millones de euros.

El Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo (CNPT) ha asegurado que de los casi 10.000 millones de euros de presupuesto sanitario anual, sumando el público y el privado, en torno al 15 % está relacionado con el diagnóstico y tratamiento de las enfermedades vinculadas al consumo de tabaco<sup>4-5</sup>.

Por otra parte, el rendimiento comparado de la prevención del tabaquismo en nuestro medio es muy elevado: conseguir que un paciente de 20 años deje de fumar tiene un rendimiento en esperanza de vida tres veces superior al de controlar su hipertensión, y casi diez veces superior al de controlar su colesterol<sup>2</sup>. Por todo ello, el control de tabaquismo debería ser una de las mayores prioridades sanitarias del país<sup>9-10</sup>. Los problemas prioritarios son dos: Por un lado, proteger a los jóvenes (particularmente hoy a las mujeres) y ayudarles a no empezar a fumar. Por otro, ayudar a los fumadores que lo desean a dejar de fumar. Como veremos, los progresos respecto a este segundo problema hacen más fácil afrontar el primero. La protección de los adolescentes es un objetivo prioritario, y suscita el mayor consenso social. Sin embargo, es el más difícil, pues lleva a enfrentarse directamente con los esfuerzos de promoción de la industria tabaquera, que necesita reclutar nuevos adictos para sustituir a los que fallecen o abandonan el hábito<sup>8-12</sup>.

La otra cuestión prioritaria es facilitar dejar de fumar a la amplia mayoría de fumadores que lo desea. Este objetivo choca con el hecho objetivo de que la adicción a la nicotina es muy intensa. Por otra parte, en nuestra población de fumadores, son muchos los que están en la fase denominada de precontemplación, necesitando un detonante para iniciar un intento de cesación. Sin embargo, muchos médicos no tienen tiempo, habilidades o motivación para hacer este esfuerzo. Una revisión reciente del Programa de Actividades Preventivas y de Promoción de la Salud documentó que muchos centros de salud son activos en este campo, pero que la proporción de pacientes en que constan indicios de intervención es menor que para otros factores de riesgo<sup>12-14</sup>; este mismo estudio mostró que el 7,6% de los fumadores aconsejados dejaron de fumar, un resultado del programa que es de todos modos muy favorable al compararse con el 5% que se podría esperar según los estudios iniciales<sup>12</sup>. El tratamiento farmacológico y otras opciones especializadas pueden ayudar a un grupo seleccionado de estos pacientes, que tienen mayor riesgo. Aunque los que precisan ayuda más intensa sean una fracción relativamente pequeña del total de fumadores, los beneficios potenciales derivados de ayudarlos son mayores<sup>15</sup>.

## Método:

Se trata de un estudio retrospectivo, descriptivo, de los resultados obtenidos tras analizar la muestra de todos los pacientes que acudieron a la Unidad de Tratamiento Especializado en Tabaquismo del Complejo Hospitalario Universitario de Albacete desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2009 y su posterior seguimiento hasta completar un año.

Los pacientes que acceden a nuestra consulta son derivados bien por un especialista o por su médico de Atención Primaria. También se atienden en nuestra consulta personal sanitario del centro hospitalario que demanda ayuda para deshabituación tabáquica. Estos pacientes reflejan las características de la población adulta fumadora.

El seguimiento a los pacientes consta de:

- Primera visita: A todos los pacientes que se incluyen en la consulta, se realiza una historia clínica general, una historia específica de tabaquismo donde se refleja el consumo actual de cigarrillos (incluyendo el tipo de tabaco) y sus variaciones desde el inicio del consumo, contemplando la edad de inicio, el número de intentos previos de abandono, con el tiempo de abstinencia conseguido en esos intentos y el motivo de recaída, así como si han recibido previamente algún tipo de tratamiento o apoyo para dejar de fumar. También se recoge en la historia clínica si conviven con fumadores en su entorno familiar, social o laboral. Se considera importante su motivación para dejar de fumar y cuál es el beneficio que esperan obtener con el abandono de consumo

Se realiza la exploración física con toma de constantes, realización de cooximetría, test de dependencia nicotínica de Fagerström y test de motivación de Richmond, y petición de las exploraciones complementarias que se crean oportunas, así como interconsultas a otros especialistas si fuera necesario.

Se refleja la intensidad de la dependencia según los resultados del Test de Fagerström y la fase de abandono en la que se encuentra el paciente (precontemplación, contemplación, preparación, acción, mantenimiento o recaída según el modelo de Prochaska y DiClemente) se fija el día de abandono del consumo si es que el paciente está preparado para ello.

Se pide al paciente que realice autorregistro de cigarrillos y se decide si el tratamiento se va a realizar de forma individual o bien en grupo (actualmente todo el tratamiento se realiza individualmente), entregándose en tal caso el calendario de visitas ya establecido, y la elección del tratamiento farmacológico si es que se va a utilizar, que se selecciona de acuerdo con el número de cigarrillos consumidos, el test de dependencia de nicotina, la cooximetría, la comorbilidad del paciente, las contraindicaciones e interacciones farmacológicas y, por supuesto, las preferencias del

paciente siempre que sea posible, explicando tanto los efectos secundarios de los fármacos como las normas para su correcta utilización.

- Segunda visita: Se realiza el día previo a la fecha de abandono: se comprueba si se ha iniciado con el descenso del consumo, el registro de cigarrillos, y en caso de que ya se hubiera iniciado tratamiento farmacológico, se comprueba su correcta utilización y la presencia o no de efectos secundarios atribuibles al fármaco. Si todavía no se ha iniciado tratamiento farmacológico se le entregan las pautas de tratamiento por escrito para comenzar el día del abandono.

Se valoran síntomas del síndrome de abstinencia,

- Visitas sucesivas: Se programan los días tres y quince posteriores a la fecha de abandono, realizándose medición de los síntomas de abstinencia, cooximetría, resolución de problemas y control del cumplimiento correcto del tratamiento y sus posibles efectos secundarios.

Las visitas sucesivas se realizan según la evolución, disponibilidad y las necesidades del paciente, como mínimo una vez al mes hasta que completan el tratamiento farmacológico o se cumplen tres meses de abstinencia, realizando controles a los 6 y 12 meses. En estas visitas se realizan estrategias de prevención de recaídas, medición del síndrome de abstinencia, cooximetría y resolución de problemas. Todos los pacientes tienen a su disposición un teléfono de contacto para solución de problema

A todos los pacientes se les entrega el teléfono de la consulta por si decidieran intentarlo de nuevo en caso de recaída.

## Resultados:

Desde el 1 de Enero de 2008 hasta el 31 de Diciembre de 2009 fueron remitidos a nuestra consulta 838 pacientes, de los que solamente acudieron 559, un 53,7 % (n=300) eran varones y un 46,3 % (n=259) mujeres, principalmente enviados desde Atención Primaria y el Servicio de Neumología.

La edad media de la muestra fue de 46,18 años (con un rango de 18 a 79 años), la edad media de inicio del hábito tabáquico de 17,15 años (con un rango de 8 a 36 años), el consumo medio de cigarrillos supera el paquete diario con 27,30 cigarrillos por día y la cooximetría (CO) media fue de 16,83 lo cual muestra un grado de severidad moderado.

Los pacientes habían realizado al menos 1,41 intentos previos de abandono y se habían mantenido 228,68 días de abstinencia media en etapas previas a este intento de cesación tabáquica.

El test de Fagerström mostró una puntuación media de 6,56, lo que indicaba un grado moderado-intenso de dependencia física, y el test de Richmond, de 8,14, que refleja un grado de motivación alta.

El tipo de tabaco más frecuentemente consumido tanto en varones como en mujeres fue el rubio (77,5 %).

La mayoría de los pacientes presentaban comorbilidad importante, de entre las que destacamos la comorbilidad psiquiátrica (37,7 % de la muestra, con casi un 50 % más de aparición en las mujeres que en los hombres (47,1 % vs. 29,8 %)), los factores de riesgo cardiovascular (FRCV), entre los que el más frecuente era la dislipemia, seguido de la HTA y la DM, y la comorbilidad respiratoria (EPOC, SAHS, asma y portadores crónicos de OCD).

El 32,7 % de los pacientes no recibió tratamiento, el 34,5 % fue tratado con TSN (chicles, parches o en combinación con vareniclina), el 22,9 % con vareniclina y 9,8 % con bupropión.

En cuanto a las recaídas durante la primera semana recayeron 17 pacientes (3 %); entre la primera semana y el primer mes (antes de los 30 días), 41 pacientes (7,3 %); entre el primer y tercer mes (antes de los 90 días), 67 pacientes (12 %); entre el tercer y sexto mes (antes de los 180 días), 28 pacientes (5 %) y entre el sexto mes y el año (antes de los 365 días), 8 pacientes (1,4 %).

Se observaron diferencias estadísticas en la edad de las mujeres que acudía a la consulta, que es menor que la de los hombres (44,12 versus 47,95 años,  $p < 0,001$ ), el nº de cigarrillos consumidos es mayor en hombres que en mujeres (29,48 vs. 24,78,  $p < 0,001$ ) y los varones de nuestra muestra se iniciaron antes en el hábito tabáquico que las mujeres, teniendo casi un año y medio menos al inicio (16,55 vs. 17,85,  $p < 0,001$ ).

No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en el tratamiento dado ni en el número de intentos previos según el sexo, pero sí observamos que el porcentaje de varones con ECV, DLP, HTA y DM (en estas dos últimas existía una correlación significativa débil) era estadísticamente mayor que el de mujeres, que la comorbilidad psiquiátrica era un 50 % mayor en mujeres que en hombres (47,1 % vs. 29,8 %) y que existían más mujeres que fuman menos de 20 cigarrillos al día que hombres mientras que los hombres eran mayoría al analizar el consumo superior a 21 cigarrillos (44,8 % vs. 35,5%) y mucho más acentuado en los consumidores de más de 40 cigarrillos al día (12 % vs. 4,2 %).

Se analizó la correlación existente entre algunas variables numéricas de interés con el nº de intentos previos y solamente se encontró significativa entre el test de Richmond y el nº de intentos, aunque es muy débil ( $p=0,110$ ).

Es la parte más importante del estudio, que es la valoración del éxito del tratamiento, tomado como la abstinencia continua durante 1 año, aunque también se comentan las tasas de abstinencia continua a los 3, 6 y 9 meses, tanto del global de la muestra como de los pacientes que no abandonan sin iniciar tratamiento y también estratificados por sexos.

El número total de pacientes remitidos a la consulta durante los años 2008 y 2009 fueron 838 (100 %), de los que solamente acudieron 559 (66,7 %). De esos 559, iniciaron tratamiento 278, es decir, que abandonaron otros 281 antes de comenzar. Y, por último, de los 278 pacientes (33 %) que iniciaron el tratamiento, sólo lo finalizaron 165 (19 %).

El éxito obtenido en el global de los pacientes que fueron a la primera consulta fue del 13,8 % mientras que el éxito obtenido en los pacientes que no abandonaron sin iniciar tratamiento fue del 27,6 %).

El fracaso, definido como la imposibilidad de mantenerse en abstinencia, fue del 7,3 % del total de los 559 pacientes valorados.

Con la variable ER/ECV se creó un modelo de Regresión Logística Binomial (RLB) para la predicción de éxito, encontrando que la odds ratio indica que siempre es más probable tener éxito cuando no se sufre enfermedad respiratoria o cardiovascular; especialmente, es más probable tener una abstinencia continua al sufrir solo ECV que ER/ECV.

No existen diferencias en la probabilidad de éxito según el paciente tenga o no HTA, DM o DLP, trastorno psiquiátrico, alcoholismo o neoplasias. Sin embargo se observó diferencia estadística entre la posibilidad de estar diagnosticado de SAHS y tener éxito que de no tenerlo ( $p < 0,028$ ).

Tampoco se han encontrado diferencias en cuanto al número de intentos de abandono del tabaco previos al tratamiento y el éxito obtenido.

Tras comparar la abstinencia continua en aquellos pacientes que han recibido tratamiento y en los que no, el porcentaje de pacientes con éxito era estadísticamente mayor (18,4 %) al tener tratamiento que cuando no lo recibía (4,4 %), con un nivel de confianza del 99 %. Los mayores porcentajes de éxito se dieron cuando el tratamiento fue con Vareniclina (VRN) o tratamiento combinado con VRN y TSN (33 %). También se construyó un modelo de regresión cuyos odds ratio indican que siempre es más probable tener éxito con el tratamiento de VRN y TSN, seguido de la Vareniclina.

Además, se calculó el éxito según el número de cigarrillos consumidos al día, dividiéndose en tres grupos ( $\leq 20$  cigarrillos/día, 21-40 cigarrillos/día y  $> 40$  cigarrillos/día) y aunque tenían menos éxito aquellos que fumaban más de 40 cigarrillos diarios, no se encontró diferencia estadísticamente significativa para un 95 % de confianza.

Con un 95 % de confianza solamente se encontró significancia estadística para el test de Richmond, es decir, que la media obtenida en el test de Richmond es estadísticamente mayor (8,47) cuando se tiene éxito que cuando no se tiene (8,09), aunque esta diferencia es pequeña.

Este modelo demuestra que el único factor predictor de éxito es el test de Richmond, pues es la motivación la única variable que aumenta la probabilidad de éxito (OR=1,221,  $p= 0,031$ ).

Se estratificó el sexo y se cruzaron diversas variables, encontrándose con un nivel de confianza del 95 %, que los varones con ECV tenían mayor probabilidad de no tener éxito que de tener éxito, aunque esta tendencia no se confirmó en las mujeres; que tanto los varones como las mujeres que no recibían tratamiento tenían mayor probabilidad de no tener éxito que de tenerlo; que el tratamiento con VRN y TSN supuso mayor probabilidad de éxito en los hombres, pero esto no se observó en las mujeres; y que las mujeres con comorbilidad psiquiátrica tuvieron casi un 50 % más de posibilidades de no tener éxito que de tenerlo (49,8 % vs. 26,7 %). De la misma forma, las mujeres sin comorbilidad psiquiátrica tuvieron mayor probabilidad de alcanzar el éxito que de no tenerlo (73,3 % vs. 50,2 %).

Se estratificó el año y se cruzaron diversas variables, encontrándose con un nivel de confianza del 95 % en el 2008, que al sufrir ECV es más probable no tener éxito que sí tenerlo; que cuando el número de intentos previos es 0, es más probable no tener éxito mientras que si ya se han realizado intentos previos, 1 o 2 veces, es más probable el éxito; y que no tener tratamiento hace más probable no tener éxito, mientras que el tratamiento con vareniclina hace más probable el éxito.

Las diferencias estadísticas encontradas fueron:

- En los varones que comenzaron en 2008 y presentaban ECV tenían mayor probabilidad de no tener éxito que de tenerlo; si habían recibido vareniclina o habían realizado 1 ó 2 intentos previos, tenían mayor probabilidad de éxito; y si no recibían ningún tratamiento, tenían mayor probabilidad de no tener éxito.
- Los varones que comenzaron en 2009, presentaron mayor probabilidad de éxito cuando no habían tenido éxito en un intento anterior.
- Las mujeres que comenzaron en 2008, con comorbilidad psiquiátrica, tenían mayor probabilidad de no alcanzar el éxito mientras que si fueron tratadas con vareniclina, tenían mayor probabilidad de éxito que de no éxito.

No hubo diferencia estadística en los distintos niveles de éxito, excepto en el tratamiento, que si no se recibía, el porcentaje de no tener éxito es mayor que cualquier definición de éxito; por el contrario, si el tratamiento utilizado era la vareniclina, el éxito a 3 meses y a 1 año fue estadísticamente mayor que el porcentaje de no tenerlo.

Cuando no se recibe tratamiento, el porcentaje de no tener éxito es mayor que el porcentaje de éxito a 1 año Y nuevamente el tratamiento con vareniclina hace que el éxito a los 3 y 12 meses sea más probable que el no éxito

## Discusión:

En este estudio se puede observar la importante tasa de abandono que se ha producido durante estos dos años de la revisión, pues solamente un 66,7 % de los pacientes inicialmente remitidos a la consulta acudieron a la misma. Además, de los que acudieron, abandonaron el 50,3 % de los pacientes, por lo que finalmente sólo iniciaron el tratamiento el 33 % del global de la muestra inicial. Quizás esto esté relacionado con el hecho de que muchos de los pacientes que son enviados a la consulta no lo solicitan voluntariamente, sino que son remitidos por su especialista dada la gravedad de la patología que presentan y que puede verse agravada por el consumo de tabaco o bien acuden por presiones familiares. En alguna ocasión, aunque en mucho menor medida, los pacientes expresaron en la primera consulta las dificultades para acudir a la misma por incompatibilidad de horario, problemas de desplazamiento, entre otras, y en alguna otra ocasión aislada por el que los pacientes decidieron no iniciar la terapia fue el alto precio de los tratamientos utilizados para la deshabituación y la ausencia de financiación por parte del sistema de salud (con fecha posterior a estos dos años recogidos en este estudio, pero no actualmente por la delicada situación económica en la que nos encontramos a día de hoy, el SESCAM financió el tratamiento a todo trabajador perteneciente a dicho sistema de salud y a los profesores, por el efecto ejemplarizante de ambos colectivos<sup>14-18</sup>).

En nuestro estudio hay que destacar que el 100 % de los pacientes recibió tratamiento en formato individualizado y en todos ellos se utilizaba terapia cognitivo-conductual psicológica. Todos los metaanálisis coinciden en señalar que la eficacia del tratamiento del tabaquismo es independiente del formato en que se ofrezca<sup>7, 19-21, 25</sup>.

En cuanto al tratamiento prescrito en nuestra muestra, cabe señalar que el 32,7 % de los pacientes no recibió tratamiento farmacológico.

La prescripción de uno u otro tratamiento farmacológico se basó en las características clínicas del paciente, del grado y severidad del tabaquismo y de las preferencias personales de cada fumador<sup>7, 26-30</sup>. Siempre se siguió la normativa de la SEPAR para pautar las dosis y el tiempo de utilización de los tratamientos farmacológicos prescritos<sup>21, 26</sup>. La TSN fue la terapia más utilizada, ya fuera en forma de chicles, parches o en combinación con vareniclina, en un 34,5 % de la muestra, seguido de la vareniclina (22,9 %) y, por último, del bupropión (9,8 %).

En nuestro estudio, el 27,7 % de los pacientes que recibieron tratamiento tuvieron éxito en la cesación del hábito tabáquico. Tomando en consideración únicamente a los pacientes que iniciaron tratamiento, las tasas de abstinencia continua a los 3, 6 y 9 meses fueron del 48,6 %, 34,2 % y 29,1 %, respectivamente.

Algunas de las variables asociadas con el tiempo de abstinencia en este estudio fueron el haber recibido o no tratamiento médico para dejar de fumar y el tipo del mismo (TSN, vareniclina o bupropión) y la cuantía de consumo de tabaco<sup>15-19</sup>.

Como se ha comentado previamente, la utilización de tratamiento combinado en la deshabituación tabáquica multiplica por 1,7 las posibilidades de éxito en comparación con aquellos que sólo reciben asesoramiento psicológico<sup>22-26</sup>.

En cuanto a las recaídas de nuestra muestra, la mayoría de las mismas se produjeron fundamentalmente durante los tres primeros meses (22,3 %), al igual que en otras series<sup>27, 28</sup>.

Sobre el éxito global y tasas de abstinencia según sexo y el tratamiento utilizado

Algunas de las variables asociadas con el tiempo de abstinencia en este estudio fueron el haber recibido o no tratamiento médico para dejar de fumar y el tipo del mismo (TSN, vareniclina o bupropión) y la cuantía de consumo de tabaco.

Como se ha comentado previamente, la utilización de tratamiento combinado en la deshabituación tabáquica multiplica por 1,7 las posibilidades de éxito en comparación con aquellos que sólo reciben asesoramiento psicológico y por 1,4 frente a los que solamente reciben tratamiento farmacológico<sup>7</sup>.

Tiene especial interés el análisis de las características personales y de consumo de los fumadores incluidos en el estudio y su relación con el éxito o fracaso terapéutico. Las diferencias entre sexos en la iniciación y consolidación del hábito tabáquico son un aspecto estudiado ampliamente. La influencia del sexo en el proceso de deshabituación es un campo menos conocido, objeto de debate en el momento actual<sup>29-31</sup>. Algunos autores señalan que la variable sexo influye en el proceso de adicción y su mantenimiento<sup>34</sup>, si bien sobre este aspecto las opiniones no son unánimes. En nuestro estudio, al analizar globalmente los resultados no hemos encontrado diferencias ni en la abstinencia puntual ni en la continuada en función de dicha variable, aunque sí las hubo a nivel global.

Respecto a los resultados del tratamiento del tabaquismo, diversos estudios han planteado la existencia de diferencias entre hombres y mujeres, las tasas de cesación en las mujeres son consistentemente menores que en los hombres<sup>35, 36</sup>, lo que se evidencia también en nuestro estudio (el 30,5 % de los hombres presentaron éxito por un 24,2 % de las mujeres). Sin embargo, puesto que se han identificado factores en el inicio del consumo que actúan de distinta manera en los hombres y en las mujeres, cabe pensar que puede haber también factores relacionados con el género que podrían condicionar los resultados del tratamiento. En los últimos años se viene recomendando incorporar la perspectiva de género en el abordaje de los problemas de salud en general, y en el consumo de tabaco en particular, para poder planificar políticas sanitarias más efectivas que incluyan las necesidades tanto de hombres como de mujeres<sup>37</sup>.

Según Caponnetto et al.<sup>38</sup> los factores predictivos que se correlacionan con una menor tasa de éxito en ambos sexos son:

- Menor edad de inicio al hábito tabáquico.
- Ausencia de intentos previos de dejar de fumar.
- Mayor adicción a la nicotina (dependencia alta).
- Depresión previa.
- Problemas relacionados con el alcohol.
- Padecer enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
- Padecer enfermedad cardiovascular (CV).

En nuestro estudio podemos observar que tener enfermedad cardiovascular o respiratoria (salvo SAHS) no presenta relación estadísticamente significativa con tener éxito. Tampoco el tener dislipemia, HTA o DM.

Los resultados de este estudio muestran un patrón similar al de otros estudios sobre este tema realizados en nuestro país para la evaluación de la eficiencia de distintas estrategias para dejar de fumar, con la ventaja que en este estudio se utilizan datos reales de la práctica clínica<sup>39-43</sup>.

El tratamiento farmacológico es considerado como un complemento del apoyo motivacional, especialmente útil en las primeras fases de la intervención para afrontar los síntomas de abstinencia y el deseo de fumar. La evidencia científica sobre la eficacia de los fármacos de primera línea es de alta calidad basada en ensayos aleatorios controlados. Sin embargo, es necesario disponer de información de calidad sobre la efectividad a medio y largo plazo o (mantenimiento de abstinencia en periodos superiores a 1 año), e impacto global a nivel poblacional del incremento en el uso del tratamiento farmacológico sobre las tasas poblacionales de abandono del tabaquismo y consolidación de la abstinencia. En este sentido, será de gran utilidad la evidencia proporcionada en el análisis de los resultados del programa de

servicios de tratamiento implantado en nuestra unidad y que próximamente se publicaran los resultados de seguimiento de 6 años.

Los fumadores que desean dejar de fumar deberían poder acceder al tratamiento más adecuado a sus necesidades y características individuales. El registro sistemático de la condición de fumador en la historia clínica de cada paciente y el consejo médico oportunista para dejar de fumar deben constituir una práctica rutinaria generalizada en el ámbito de la Atención Primaria de salud, siendo ésta una de las aproximaciones más eficientes. Sería conveniente potenciar la dotación de los recursos necesarios a los profesionales sanitarios para que puedan responder adecuadamente a la demanda creciente de tratamiento. Existen ya excelentes guías para proporcionar adecuado consejo médico, así como guías prácticas y manuales de autoayuda para dejar de fumar, editadas en España<sup>43-46</sup>.

## Referencias

1. González-Enríquez J, Villar-Alvarez F, Banegas-Banegas JR, Rodríguez-Artalejo F, MartínMoreno JM. Tendencia de la mortalidad atribuible al tabaquismo en España, 1978-1992: 600.000 muertes en 15 años. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 577-582.
2. Taylor WC, Pass TM, Shepard DS, Komaroff AL. Cholesterol reduction and life expectancy. A model incorporating multiple risk factors. *Ann Intern Med* 1987;106:605-14.10
3. Becoña-Iglesias E (Coord). Libro blanco sobre el tabaquismo en España. Barcelona: Glosa Ediciones, 1998.
4. Lopez AD, Collishaw NE, Piha T. A descriptive model of the cigarette epidemic in developed countries. *Tobacco Control* 1994; 3: 242-247.
5. Villalbí JR. Tabaquismo. En: Navarro C, Cabasés JM, Tormo JM. La salud y el sistema sanitario en España. Informe SESPAS 1995; Barcelona: SG Editores, 1995; 83-89.
6. Kuulasmaa K, Tunstall-Pedoe H, Dobson A, Fortmann S, Sans S, Tolomen H et al. Estimation of contribution of changes in classic risk factors to trends in coronary-event rates across the WHO MONICA Project populations. *Lancet* 2000; 355: 675-687.
7. Borrás JM, Fernández E, Schiaffino A, Borrell C, La Vecchia C. Pattern of smoking initiation in Catalonia, Spain, from 1948 to 1992. *American Journal of Public Health*, 90, 9, pp. 1459-1462.
8. Villalbí JR, Barniol J, Nebot M, Díez E, Ballestín M. Tendencias en el tabaquismo de los escolares: Barcelona, 1987-1996. *Aten Primaria* 1999; 23: 359-362.
9. Barrueco M, Hernández-Mezquita MA, Torrecilla M. Manual de Prevención y Tratamiento del tabaquismo. 2ª ed. Majadahonda (Madrid): Ergon; 2003.
10. Agency for Health Care Policy and Research on Smoking Cessation. The Agency for Health Care Policy and Research on Smoking Cessation Clinical Practice Guideline. *JAMA* 1996; 275:1270-1280.
11. Alonso Gordo JM, Magro Pretejer R, Martínez Pérez JA, Sanz Bonacho N. Tabaco y Atención Primaria. En: Libro Blanco del tabaquismo en España. Cap. 12. Comité Nacional para la Prevención del Tabaquismo. Barcelona: Glosa; 1998.
12. Nebot M, Cabezas C, Oller M. Consejo médico, consejo de enfermería y chicle de nicotina para dejar de fumar en atención primaria. *Med Clin (Barc)* 1990; 95: 57-61.
13. Martín-Cantera C, Córdoba-García R, Jané-Julio C, Nebot-Adell M, Galan-Herrea S, Aliaga M et al. Evaluación a medio plazo de un programa de ayuda a los fumadores. *Med Clin (Barc)* 1997; 109: 744-748.
14. Brotons C, Iglesias M, Martín-Zurro A, Martín-Rabadan M, Gené J. Evaluation of preventive and health promotion activities in 166 primary care practices in Spain. *Fam Pract* 1996; 13: 144-151.
15. Nebot M, Borrell C, Ballestín M, Villalbí JR. Prevalencia y características asociadas al consumo de tabaco en población general en Barcelona entre 1983 y 1992. *Rev Clin Esp* 1996; 196: 359-64.
16. Banegas JR, Díez L, Bañuelos B, González J, Martín-Moreno JM, Córdoba R, et al. La mortalidad atribuible al consumo de tabaco en España en 2006. *Med Clin (Barc)* 2010. doi:10.1016/j.medcli.2010.03.039
17. Gorgojo Jiménez, L.; González Enríquez, J.; Salvador Llivina, T. Evaluación de la eficacia, efectividad y coste-efectividad de los distintos abordajes terapéuticos para dejar de fumar AETS - Instituto de Salud Carlos III 2003.
18. Jorenby DE, Hays JT, Rigotti NA, Azoulay S, Watsky EJ, Williams KE, et al. Efficacy of varenicline, an alpha4beta2 nicotinic acetylcholine receptor partial agonist, vs placebo or sustained-release bupropion for smoking cessation: a randomized controlled trial. *JAMA* 2006; 296: 56-63.
19. Silagy C, Lancaster T, Stead L, Mant D, Fowler G. Nicotine replacement therapy for smoking cessation. *Cochrane Database Syst Rev*, 2004
20. Josep M.<sup>a</sup> Borràs. La perspectiva del género en el cáncer: una visión relevante y necesaria. *Arbor*, Vol 191, No 773 (2015). doi:10.3989/arbor.2015.773n3001
21. Pardell H, Saltó E, Canela J, Salleras L. Smoking cessation rates after three months treatment with nicotine patch among health professionals in Catalonia, Spain. *Int J Smoking Cessation* 1993; 2: 35-37.
22. Moragues L, Nebot M, Ballestín M, Salto E. Evaluación de una intervención comunitaria (programa 'quit and win') para dejar de fumar. *Gac Sanit* 1999; 13:456-461.
23. Becoña E, Vázquez FL, Míguez MC. The smoking cessation program of the University of Santiago de Compostela 1984-96. En: *Smoke-free Europe*. Helsinki: Finnish Centre for Health Education, 1996; 117
24. Jiménez-Ruiz CA, Solano Reina S, González de Vega JM, Ruiz Pardo M, Flórez Martín S, Ramos Pinedo A. y cols. Normativa para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 1999; 335: 499-506.

25. Jiménez-Ruiz CA, de Granda Orive JI, Solano Reina S, Carrion F, Romero Palacios P, Barrueco Ferrero M. Recomendaciones para el tratamiento del tabaquismo. *Arch Bronconeumol* 2003; 39: 514-523.
26. Rodríguez Hermosa JL, Calle Rubio M, Álvarez-Sala Walther JL. Módulo 8: Tratamiento I. Unidad 7. Bupropión. En: Máster en Prevención y Tratamiento del Tabaquismo. Instituto for Lifelong Learning. Universitat de Barcelona. Edición UB virtual. 2008.
27. Niaura R, Hays JT, Jorenby DE, Leone FT, Pappas JE, Reeves KE, Williams KE, Billing CB. The efficacy and safety of varenicline for smoking cessation using a flexible dosing strategy in adult smokers: a randomized controlled trial. *Curr Med Res Op.* 2008; 24:1931-41.
28. Hays T, Ebbert J. Adverse effects and tolerability of medications for the treatment of tobacco use dependence. *Drugs* 2010; 70:2557-72.
29. UD Department of Health and Human Services. Women and smoking. A report of the Surgeon General. Rockville: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Office of the Surgeon General, 2001.
30. Jané M, Saltó E, Pardell H, Tresserras R, Guayta R, Taberner JL, et al. Prevalencia del tabaquismo en Cataluña 1982-1998: una perspectiva de género. *Med Clin* 2002; 118:81-5.
31. Epperson CN, Toll B, Wu R, Amin Z, Czarkowski KA, Jatlow P, Mazure CM, O'Malley SS. Exploring the impact of gender and reproductive status on outcomes in randomized clinical trial of naltrexone augmentation of nicotine patch. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 1:112(1-2):1-8. Epub 2010 Jun 19.
32. Piper ME, Cook JW, Schlam TR, Jorenby DE, Smith SS, Bolt DM, Loh WY. Gender, race, and education differences in abstinence rates among participants in two randomized smoking cessation trials. *Nic Tob Res* 2010; 12(6):647-57.
33. Russell MA, Stapleton JA, Feyerabend C, Wiseman SM, Gustavsson G, Sawe U, et al. Targeting heavy smokers in general practice: randomised controlled trial of transdermal nicotine patches. *Br Med J* 1993; 306:1308-12.
34. Camarelles F, Asensio A, Jiménez Ruiz C, Becerril B, Rodero D, Vidaller O. Efectividad de la intervención grupal para la deshabituación tabáquica. Ensayo clínico aleatorizado. *Med Clin* 2002; 119:53-7.
35. Ramón JM, Bou R, Alkiza ME, Romea S, Oromí J, Saltó E, et al. Proceso de cambio y sexo como predictores del abandono del consumo de tabaco. *Arch Bronconeumol* 1999; 35:488-93.
36. Nebot M, Soler-Vila M, Martín-Cantera C, Birules-Pons M, Oller-Colom M, Sala-Carbonell E, et al. Efectividad del consejo médico para dejar de fumar: evaluación del impacto al año de la intervención. *Rev Clin Esp* 1989; 184:201-5.
37. García M, Schiaffino A, Twose J, Borrell C, Saltó E, Peris M, et al. Abandono del consumo de tabaco en una cohorte de base poblacional. *Arch Bronconeumol* 2004; 40:348-54.
38. Caponnetto P, Polosa R, Smoking cessation: tips for improving success rates. *Breathe* 2008; 5:16-12.
39. Pascual-Lledó JF, de la Cruz-Amorós E, Bustamante-Navarro R, Buades-Sánchez R, Contreras-Santos C, Castillo-Aguilar C. Abstinencia de tabaquismo tras 12 meses de seguimiento en una unidad de tabaquismo integral. *Med Clin (Barc).* 2006; 126: 601-606.
40. Bauld L, Judge K, Platt S. Assessing the impact of smoking cessation services on reducing health inequalities in England: observational study. *Tob Control* 2007; 16:400-404 doi:10.1136/tc.2007.021626.
41. Woolacott N, Jones L, Forbes C, Mather L, Sowden A, Song F, et al. NHS Centre for Reviews and Dissemination. A rapid and systematic review of the clinical and cost effectiveness of bupropion SR and nicotine replacement therapy (NRT) for smoking cessation. The National Institute for Clinical Excellence, ed. York: University of York, 2002.
42. World Bank. Curbing the epidemic: Governments and the Economics of tobacco control. A World Bank Publication. Washington DC: The World Bank; 1999.
43. J. Fernández de Bobadilla Osorio<sup>1</sup>, C. Sánchez-Maestre<sup>2</sup>, M. Brosa Riestra<sup>3</sup>, O. Arroyo<sup>4</sup>, V. Sanz de Burgoa<sup>4</sup>, K. Wilson<sup>5</sup>. Cost effectiveness analysis of varenicline (Champix®) for the treatment of smoking in Spain. *An. Med. Interna (Madrid)* v.25 n.7 Madrid jul. 2008
44. Luján R. Negative results: the unwanted but much-needed side of research. *JONNPR*.2016;1(3):81-3. DOI:10.19230/jonnpr.2016.1.3.1009
45. Cahill K, Stead LF, Lancaster T Nicotine receptor partial agonists for smoking cessation (Review). *The Cochrane Collaboration* 2007
46. Sacristán JA, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto JL. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac San* 2002; 16: 334-43.



## Original

Artículo español

# Ausencia de efecto antiadipogénico en pez cebra de los polifenoles de extracto de hueso de aceituna.

## No antiadipogenic effect in zebrafish of polyphenols in an olive seed extract.

Carmen Veciana Galindo<sup>1</sup>, Luís Torro Montell<sup>1</sup>, Eliana Sirvent Segura<sup>1</sup>, Antonio Palazón-Bru<sup>2</sup>, María Mercedes Rizo-Baeza<sup>3</sup>, Francisco Vicente Gil-Guillén<sup>2</sup> y Ernesto Cortés-Castell<sup>4</sup>.

<sup>1</sup>Laboratorio de Biotecnología y Proyectos. Biopartner S.L. España.

<sup>2</sup>Departamento Medicina Clínica. Universidad Miguel Hernández. España.

<sup>3</sup>Departamento de Enfermería y Nutrición. Universidad de Alicante. España.

<sup>4</sup>Departamento Farmacología, Pediatría y Q. Orgánica. Universidad Miguel Hernández. España.

### Resumen

**Introducción y objetivo.** Los polifenoles de la oliva presentan actividad antiinflamatoria, previenen la apoptosis por estrés oxidativo favorecen el neurodesarrollo y neuroprotección y tienen efecto antiadipogénico en diferentes modelos celulares. Se pretende analizar este posible efecto antiadipogénico en pez cebra midiendo la ganancia de peso, colesterol, triglicéridos y ácidos grasos.

**Material y métodos.** Se han utilizado huevos fecundados e incubados en placas de pocillos a 26±1°C durante 72 horas: Grupo control en agua con DMSO al 0,1%. Grupo intervención, añadiendo extracto polifenólico a 100mg/l. Al finalizar la incubación se procedió a la cuantificación en ambos grupos de la masa corporal de las larvas secas, proteínas, colesterol total, triglicéridos y ácidos grasos.

**Resultados y discusión.** Los valores de peso analizados no muestran diferencias entre control e intervención, igualmente todos los demás parámetros analizados no han presentado diferencias significativas con la introducción del extracto durante la incubación. Estos resultados no son concluyentes debido posiblemente a que no se ha tenido en cuenta que el tejido adiposo aparece en el pez cebra a las 120 horas postfertilización. Esto abre nuevas perspectivas de estudio de nuestro extracto de polifenoles, ya mostrado como eficaz con efecto antiadipogénico en la diferenciación de fibroblastos de ratón a adipocitos.

**Conclusión.** Se deben realizar nuevos ensayos con el fin de confirmar o descartar el efecto sobre diferentes parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, ensayos que tengan en cuenta las condiciones fisiológicas normales del modelo animal escogido.

### Palabras clave

Polifenoles; olivo; antiadipogénesis; pez cebra.

### Abstract

**Background and aim.** Olive polyphenols have anti-inflammatory activity, prevent apoptosis by oxidative stress, promote neuroprotection and neurodevelopment, and have antiadipogenic effect in different cell models. The aim of this study was to analyze the possible antiadipogenic effect of olive polyphenols in zebrafish, measuring weight gain, cholesterol, triglycerides and fatty acids.

**Material and methods.** Fertilized eggs were used and incubated in well plates with 26±1°C for 72 hours: Control group in water with dimethyl sulfoxide (0.1%); Intervention group, like the control group, but adding polyphenolic extract (concentration: 100 mg/l). After incubation we proceeded to measure body mass of dry larvae, proteins, total cholesterol, triglycerides and fatty acids.

**Results and discussion.** No differences were shown between control and intervention group in all the analyzed parameters. These results were inconclusive possibly because we did not take into account that adipose tissue appears in zebrafish within 120 hours post-fertilization. This opens new perspectives to study our extract, as we showed its antiadipogenic effectiveness in the differentiation of mouse fibroblasts to adipocytes.

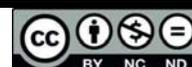
**Conclusion.** New studies should be performed in order to confirm or exclude the effect of olive polyphenols on lipid metabolism. These studies should take into account normal physiological conditions of the animal model chosen.

### KEYWORDS

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [ernesto.cortes@umh.es](mailto:ernesto.cortes@umh.es) (Ernesto Cortés Castell).

Recibido el 22 de julio de 2016; aceptado el 30 de julio de 2016.



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

*Polyphenols, olive tree, antiadipogenic, zebrafish.*

## Introducción:

Está ampliamente demostrada la acción de los polifenoles en diversos procesos beneficiosos para la salud como antiinflamación, antioxidantes, antimutagénicos, anticáncer, etc. También existen evidencias de los efectos beneficiosos sobre la obesidad, favoreciendo la apoptosis tanto a nivel del preadipocito como del adipocito, e inhibiendo la acumulación de lípidos<sup>(1)</sup>.

En concreto, los polifenoles del té verde presentan actividad antiobesidad en cultivos celulares y modelos animales al incrementar la oxidación de grasa y el efecto termogénico<sup>(2)</sup>. El resverastrol frena la diferenciación de las células mesenquimales a adipocitos y osteoblastos, con efecto antiadipogénico<sup>(3)</sup>, además de tener una función deslipidemiante durante la maduración de los preadipocitos mediante reducción del receptor de proliferación peroxisomal PPAR y la expresión de lipoproteína lipasa<sup>(4)</sup>. Así, los extractos de la piel de uva ricos en polifenoles administrados en la alimentación a ratones tienen un efecto antiobesidad, con efecto supresor de la actividad de enzimas lipogénicas mediante cambios en la expresión de genes relacionados con la lipogénesis y la oxidación en tejido adiposo e hígado<sup>(5)</sup>. También los polifenoles de manzana previenen la adiposidad actuando a nivel de PPAR y en parte mediante procesos epigenéticos<sup>(6)</sup>. Por último, en ratones, la oleuropeína reduce la acumulación de grasa en las células 3T3-L1 durante la diferenciación del preadipocito, posiblemente mediante regulación de genes que contribuyen a reducir la masa corporal y la acumulación de grasa<sup>(7)</sup>.

Nosotros hemos demostrado previamente que extractos de huesos de oliva, en los que los polifenoles más abundantes son la oleuropeína y el hidroxitiroso, presentan actividad antiinflamatoria en monocitos humanos<sup>(8)</sup>, previenen la apoptosis de neuroblastoma humano por estrés oxidativo<sup>(9)</sup>, tienen efecto positivo sobre el neurodesarrollo y neuroprotección en pez cebra<sup>(10)</sup> y, especialmente relacionado con el presente trabajo, un efecto antiadipogénico en la diferenciación de fibroblastos de ratón a adipocitos<sup>(11)</sup>.

En el presente trabajo se ha analizado el posible efecto antiadipogénico del extracto de oliva en pez cebra (*Danio rerio*), analizando ganancia de peso, cantidad de grasa acumulada y tipo de ácidos grasos presentes, empleando concentraciones de polifenoles previamente demostradas como bioseguras en el mismo modelo animal, el pez cebra<sup>(12)</sup>.

## Material y métodos:

**Sujetos.** Se escogieron huevos inmediatamente después de ser fecundados, sin ninguna anomalía externa o con membranas dañadas, y se transfirieron a placas de 24 pocillos.

**Métodos.** Las placas fueron incubadas a  $26\pm 1^\circ\text{C}$  durante 72 horas bajo las siguientes condiciones experimentales: 1) Grupo control: en 3 pocillos se colocaron los huevos fecundados en agua con dimetil sulfoxido (DMSO) (Sigma-Aldrich D2438) al 0,1%; 2) Grupo intervención: en 51 pocillos, idénticos a los anteriores, salvo que se coloca además el extracto polifenólico a concentración biosegura para los peces cebra (100 mg/l). Al finalizar la incubación durante 72 horas se procedió a la cuantificación de las diferentes variables.

**Variables analizadas.** Masa corporal, mediante medida en balanza de 0,1 mg de precisión de un total de 40 larvas en tubo ependorf previamente calibrado, revisando previamente que todas ellas estaban en perfectas condiciones. No se pudo realizar con un menor número de larvas por límite de precisión de la balanza. Las larvas, antes de su pesado, fueron fijadas en etanol absoluto (1 ml por tubo) durante 30 min, después se retiró el alcohol y se secaron a temperatura ambiente durante 24 horas.

**Colesterol total,** mediante técnica fluorimétrica<sup>(13)</sup>, colocando 6 embriones en 300  $\mu\text{l}$  de solución de fosfato monobásico 0,1 M pH 7 y 0,5% Tritóm X-100. Se homogeniza en molino vibratorio a 30 vibraciones/s durante 30 s, y se centrifuga 5 minutos a 10000 rpm. Se recogen 25  $\mu\text{l}$  del sobrenadante a los que se añaden 2,5 ml del reactivo de cuantificación, se agita en vortex, se incuba 5 min a  $37^\circ\text{C}$  y se mide la absorbancia a 500 nm. Los valores de colesterol se obtienen por interpolación con curva de estándares.

**Triglicéridos,** se procede con las larvas de forma análoga a la medida de colesterol y se procede a la determinación de triglicéridos mediante reacción colorimétrica<sup>(14)</sup>. Para ello, se toman 50  $\mu\text{l}$  del sobrenadante y se añaden 5 ml de reactivo de medida, se agita en vortex, se incuba 5 min a  $37^\circ\text{C}$  y se mide absorbancia a 500 nm.

**Ácidos grasos,** se determinaron mediante extracción previa con 800  $\mu\text{l}$  de metanol por cada ml de sobrenadante de las larvas homogeneizadas, agitando a  $60^\circ\text{C}$  durante 10 min bajo atmósfera de nitrógeno, se filtra en fibra de vidrio, se lava repetidas veces con la mezcla metanol/agua (8/10) y todas las fracciones metanólicas se evaporan bajo corriente de nitrógeno. El extracto se metila con metanol a  $100^\circ\text{C}$  durante 1 h en tubos herméticamente cerrados y agitando cada 10 min. Se deja enfriar y se lleva a sequedad con nitrógeno. Se resuspende en 0,5 ml de n-hexano y se separan los ácidos grasos en columna Supelco SP-2380 (60 m x 0,25 mm x 0,2  $\mu\text{m}$ ) mediante cromatografía de gases (Agilent 7890 A Series GC) con detección de ionización de llama<sup>(15)</sup>.

**Estudio estadístico.** El grupo control se conformó con 3 réplicas y el grupo de intervención se realizaron 51 repeticiones. El estudio estadístico se realizó mediante la prueba de la t de Student para comparar medias entre grupo intervención y grupo control. Las rectas de calibrado fueron ajustadas mediante el método de ajuste lineal de Ellman modificado. Se utilizó el programa estadístico Epidat versión 3.1 y se consideraron diferencias significativas para  $p < 0,05$ .

## Resultados:

En la Tabla 1 se expresan los porcentajes de cada uno de los parámetros estudiados frente al grupo control, observándose que no existen diferencias significativas ni el peso de los embriones, ni en sus niveles de colesterol o de triglicéridos.

| <b>Tabla 1.</b> Peso total, proteínas, colesterol y triglicéridos, y sus correspondientes relaciones frente al contenido de proteínas de grupo de embriones control y de intervención tratados durante 72 horas con extracto de polifenoles frente a los controles. |                      |                            |          |
|---|----------------------|----------------------------|----------|
| <b>Variable</b>   | <b>Control (n=3)</b> | <b>Intervención (n=51)</b> | <b>P</b> |
| Peso (g)  | 0,023 (0,001)        | 0,023(0,001)               | 0,75     |
| Proteínas (µg/ml)   | 475(172)             | 452(120)                   | 0,841    |
| Colesterol (µg/ml)  | 11(3)                | 10(2)                      | 0,626    |
| Triglicéridos (µg/ml)   | 58(48)               | 34(13)                     | 0,479    |
| Colesterol/proteína   | 0,025(0,008)         | 0,025(0,007)               | 0,848    |
| Triglicéridos/proteína  | 0,099(0,047)         | 0,118(0,067)               | 0,576    |

Respecto a los ácidos grasos determinados, los mayoritarios están expresados en la Tabla 2, en la que se observa un ligero aumento del palmítico, oleico y linoléico a expensas de la reducción del esteárico y del docosahexaenoico, sin diferencias significativas.

| <b>Tabla 2.</b> Porcentaje de los ácidos grasos presentes en embriones de pez cebra control y tratados durante 72 horas con extracto de polifenoles. |                      |                            |          |
|--|----------------------|----------------------------|----------|
| <b>Ácido graso % p/p</b>   | <b>Control (n=3)</b> | <b>Intervención (n=51)</b> | <b>P</b> |
| Palmítico  | 32,8(1,0)            | 32,5(1,0)                  | 0,75     |
| Esteárico  | 13,2(0,8)            | 13,0(0,9)                  | 0,709    |
| Oleico   | 20,9(1,2)            | 20,9(1,1)                  | 0,625    |
| Linoléico  | 9,9(1,2)             | 10,6(1,3)                  | 0,432    |
| Docosahexaenoico   | 23,2(1,0)            | 22,6(1,0)                  | 0,75     |

## Discusión:

En este estudio se analizó el efecto de la suplementación con el extracto polifenólico de huesos de oliva sobre factores relacionados con la obesidad en larvas de pez cebra, durante las 72 horas postfertilización. Se han determinado peso corporal, grasa total, colesterol, triglicéridos y perfil de ácidos grasos, no encontrándose diferencias con las larvas del grupo control.

El pez cebra se ha postulado como buen modelo animal, al presentar homología fisiológica significativa con los mamíferos, incluyendo al hombre<sup>(16-18)</sup>, con las ventajas frente a otros animales de experimentación de un desarrollo más rápido, mayor tasa de reproducción, menor coste, entre otras. Además, algunos estudios apuntan a que la obesidad inducida por la dieta en pez cebra comparte rutas fisiológicas con los mamíferos<sup>(19-21)</sup>, sugiriéndose que puede ser utilizado como modelo alternativo para estudios de obesidad.

Así, ha sido utilizado como modelo para el estudio de la aterosclerosis inducida por una dieta alta en colesterol<sup>(22)</sup> y en la obesidad inducida por la sobreexpresión de la proteína endógena antagonista de melanocortina (AgRP)<sup>(21)</sup>. Por otro lado, también ha sido utilizado el pez cebra adulto en el estudio de la obesidad inducida a través de la dieta y el efecto sobre la misma del extracto rico en polifenoles de té verde durante 40 días, disminuyendo el peso corporal, la acumulación de grasa y la expresión de genes del metabolismo lipídico<sup>(22)</sup>.

Nuestros resultados no pueden considerarse concluyentes, siendo posiblemente la causa de no observarse cambios a que el tiempo de exposición ha sido muy pequeño en comparación con los 40 días utilizados con los polifenoles de té verde<sup>(22)</sup>, pero también a que el tejido adiposo aparece en el pez cebra a las 120 horas postfertilización<sup>(24,25)</sup>. Esto abre nuevas perspectivas de estudio de nuestro extracto de polifenoles, ya mostrado como eficaz con efecto antiadipogénico en la diferenciación de fibroblastos de ratón a adipocitos expresado como disminución del porcentaje de grasa acumulada y expresión de los genes de leptina y PPAR $\gamma$ <sup>(11)</sup>.

Como conclusión, se deben realizar nuevos ensayos con el fin de confirmar o descartar el efecto sobre diferentes parámetros relacionados con el metabolismo lipídico, mediante ensayos que tengan en cuenta las condiciones fisiológicas normales del modelo animal escogido.

## Referencias

1. Hsu CL, Yen GC. Phenolic Compounds: Evidence for Inhibitory Effects against Obesity and Their Underlying Molecular Signalling Mechanisms. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52:53-61.

2. Wolfram S, Wang Y, Thielecke F. Anti-obesity effects of green tea: from bedside to bench. *Mol Nutr Food Res* 2006; 50:176-87.
3. Rayalam S, Della-Fera MA, Baile CA. Synergism between resveratrol and other phytochemicals: implications for obesity and osteoporosis. *Mol Nutr Food Res* 2011; 55:1177-85.
4. Lasa A, Churruga I, Eseberri I, Andrés-Lacueva C, Portillo MP. Delipidating effect of resveratrol metabolites in 3T3-L1 adipocytes. *Mol Nutr Food Res* 2012; ;56:1559-68.
5. Park HJ, Jung UJ, Lee MK, Cho SJ, Jung HK, Hong JH et al. Modulation of lipid metabolism by polyphenol-rich grape skin extract improves liver steatosis and adiposity in high fat fed mice. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57:360-4.
6. Boqué N, de la Iglesia R, de la Garza AL, Milagro FI, Olivares M, Bañuelos O et al. Prevention of diet-induced obesity by apple polyphenols in Wistar rats through regulation of adipocyte gene expression and DNA methylation patterns. *Mol Nutr Food Res* 2013; 57:1473-8.
7. Kuem N, Song SJ, Yu R, Yun JW, Park T. Oleuropein attenuates visceral adiposity in high-fat diet-induced obese mice through the modulation of WNT10b- and galanin-mediated signalings. *Mol Nutr Food Res* 2014; 58:2166-76.
8. Cortés-Castell E, Veciana C, Torró L, Sirvent E, Rizo-Baeza MM, Gil-Guillén VF. Actividad antiinflamatoria de un extracto polifenólico de huesos de oliva en la línea celular de monocitos humanos THP1-XBLUE-CD14. *Nutr Hosp* 2014; 30:113-7.
9. Cortés-Castell E, Veciana C, Torró L, Palazón-Bru A, Sirvent E, Gil-Guillén VF et al. Protection by polyphenol extract from olive stones against apoptosis produced by oxidative stress in human neuroblastoma cells. *Nutr Hosp* 2016; 33:118-22.
10. Cortés-Castell E, Veciana C, Torró L, Sirvent E, Rizo-Baeza MM, Gil-Guillén VF. Efecto sobre el neurodesarrollo y neuroprotección en pez cebra de un extracto polifenólico de huesos de aceituna. *Nutr Hosp* 2014; 30:338-42.
11. Veciana C, Cortés-Castell E, Torró L, Palazón-Bru A, Sirvent E, Rizo-Baeza MM et al. Antiadipogenic activity of an olive seed extract in mouse fibroblasts. *Nutr Hosp* 2015; 31:2747-51.
12. Veciana C, Cortés-Castell E, Torró L, Sirvent E, Rizo-Baeza MM, Gil-Guillén FV. Evaluación de la citotoxicidad y bioseguridad de un extracto de polifenoles de huesos de aceitunas. *Nutr Hosp* 2014; 29: 1388-93.
13. Mizoguchi T, Edano T, Koshi T. A method of direct measurement for the enzymatic determination of cholesteryl esters. *J Lipid Res* 2004; 45:396-401.
14. Nanjee MN, Miller NE. Sequential microenzymatic assay of cholesterol, triglycerides, and phospholipids in a single aliquot. *Clin Chem* 1996; 42:915-26.
15. Coudere F. Gas chromatography/tandem mass spectrometry as an analytical tool for identification of fatty acids. *Lipids* 1995; 30:691-9.
16. Barbazuk WB, Korf I, Kadavi C, Heyen J, Tate S, Wun E et al. The syntenic relationship of the zebrafish and human genomes. *Genome Res* 2000; 10:1351-8.
17. Grunwald DJ, Eisen JS. Headwaters of the zebrafish -- emergence of a new model vertebrate. *Nat Rev Genet* 2002; 3:717-24.
18. Lieschke GJ, Currie PD. Animal models of human disease: zebrafish swim into view. *Nat Rev Genet* 2007; 8:353-67.
19. Henderson RJ, Tocher DR. The lipid composition and biochemistry of freshwater fish. *Prog Lipid Res* 1987; 26:281-347.
20. Hölttä-Vuori M, Salo VT, Nyberg L, Brackmann C, Enejder A, Panula P et al. Zebrafish: gaining popularity in lipid research. *Biochem J* 2010; 429:235-42.
21. Song Y, Cone RD. Creation of a genetic model of obesity in a teleost. *FASEB J* 2007; 21:2042-9.
22. Stoletov K, Fang L, Choi SH, Hartvigsen K, Hansen LF, Hall C et al. Vascular lipid accumulation, lipoprotein oxidation, and macrophage lipid uptake in hypercholesterolemic zebrafish. *Circ Res* 2009; 104:952-60.
23. Hasumura T, Shimada Y, Kuroyanagi J, Nishimura Y, Meguro S, Takema Y et al. Green tea extract suppresses adiposity and affects the expression of lipid metabolism genes in diet-induced obese zebrafish. *Nutr Metab (Lond)* 2012; 9):73.
24. Flynn EJ, Trent ChM, Rawls JF. Ontogenic and nutritional control of adipogenic in zebrafish. *Lipid Res* 2009; 50:1641-52.
25. Imrie D, Sadler KC. White adipose tissue development in zebrafish is regulated by both developmental time and fish size. *Dev Dyn* 2010; 239:3013-23.



Original  
Artículo Español

## Conocimiento y percepción respecto al impacto de vivir cerca de canales de aguas residuales.

### Knowledge and perception of the impact of living near sewage Canals.

Rodolfo Estrada Montiel<sup>1</sup>, María Guadalupe López Hidalgo<sup>1</sup>, Rodolfo Vázquez García<sup>1</sup>, Diana Verónica Sánchez Martínez<sup>2</sup>, Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma<sup>3</sup>

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

<sup>2</sup>Estudiante de la maestría en Salud Pública en [ICSA – UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, México.

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

#### Resumen

**Objetivo.** Describir el conocimiento y percepción respecto al impacto de vivir cerca de canales de aguas residuales sobre la salud, mediante el uso de estas en el riego de cultivos de alimentos.

**Material y métodos.** Se realizó un estudio exploratorio. Para lo cual se procedió a realizar 100 encuestas a personas que viven cerca de canales de aguas residuales.

**Resultados.** Las entrevistas dejaron entrever que los ciudadanos tienen conocimiento acerca del uso de las aguas residuales para el riego de cultivos, y que, a pesar de tener repercusiones en su salud los siguen consumiendo, pues para los agricultores las ganancias económicas y la maduración de los alimentos a corto plazo son más importantes, que las consecuencias del uso de estas en su salud.

**Discusión.** La reutilización de aguas residuales para riego de los cultivos se presenta como una alternativa, pero es importante considerar que la carga de enfermedad relacionada con el agua varía según el contexto y es más alta en los "entornos de bajos ingresos", con alta incidencia de enfermedades gastrointestinales y respiratorias.

**Conclusión.** Los factores que participan en dicha problemática son: contaminación, principalmente de agua y suelo; déficit de conciencia ambiental y de toma de decisiones respecto al tratamiento de las aguas negras que se requiere.

#### Palabras clave

Aguas residuales; salud; contaminación; economía; crecimiento; valor nutritivo; toma de decisiones; sistema gubernamental.

#### Abstract

**Objective.** To describe the knowledge and perception of the impact of living near sewage canals on health, using these to irrigate food crops.

**Material and methods.** Prospective exploratory study; a survey among 100 people living near sewage canals was conducted.

**Results.** The interviews hinted that citizens have knowledge about the use of wastewater for irrigation of crops, and that despite having repercussions on their health they continue consuming it, because for farmers the economic gains and maturation of short term food are more important than the consequences of using it in their health.

**Discussion.** The reuse of wastewater for irrigation of crops appears like an alternative, but it is important to consider that the burden of disease related to water varies according to context and is highest in the "low-income settings" with high incidence of gastrointestinal and respiratory diseases.

**Conclusion.** The factors involved in this problem are: pollution, mainly of water and soil; lack of environmental awareness and making decision regard to treatment of sewage that is required.

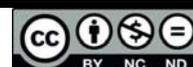
#### KEYWORDS

Wastewater; health; pollution; economy; growth; nutritional value; decision-making; government system.

\* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 01 de 08 de 2016; aceptado el 06 de 08 de 2016.



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

## Introducción:

La contaminación es un cambio perjudicial en las características físicas, químicas o biológicas del aire, la tierra o el agua, que puede afectar nocivamente la vida humana o la de especies beneficiosas, los procesos industriales, las condiciones de vida del ser humano y puede malgastar y deteriorar los recursos naturales renovables<sup>1</sup>.

Las actividades humanas siempre han llevado inherente la contaminación del ambiente, pero no fue hasta finales del siglo XX que se le empezó a prestar atención debido al aumento en la frecuencia y gravedad de los incidentes contaminantes en todo el mundo; además, cada día hay más evidencias de sus efectos adversos sobre el ambiente y la salud<sup>1</sup>.

El agua es un recurso natural indispensable para la vida, ya que constituye una necesidad primordial para la salud. El ciclo natural del agua tiene una gran capacidad de purificación, pero esta misma facilidad de regeneración y su aparente abundancia hace que sea el vertedero habitual de residuos como: pesticidas, desechos químicos, metales pesados, residuos radiactivos, etc. La degradación de las aguas viene desde hace décadas pero ha sido en este siglo cuando se ha extendido este problema a ríos y mares de todo el mundo.<sup>1</sup>

Las aguas residuales son el tipo de agua que se ha contaminado especialmente con materia fecal y orina de seres humanos o de animales, asimismo, disponen de otras sustancias residuales provenientes del ámbito doméstico, industrial, agua de lluvia y la típica infiltración de agua en el terreno.

Así, los ecosistemas acuáticos proporcionan al conjunto de la sociedad una importante cuantía de beneficios tales como alimentos, medicinas, funciones recreativas, sumidero de residuos o captura de CO<sub>2</sub>. Sin embargo, el continuo crecimiento de la población, la industrialización, el aumento del nivel de vida y las inadecuadas prácticas de gestión han supuesto que en la actualidad nos enfrentemos a una importante crisis en el ámbito de los recursos hídricos tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo.<sup>2</sup>

En los ecosistemas acuáticos los organismos que pueden ser afectados por agentes químicos potencialmente tóxicos son los productores primarios, los cuales son claves en su estructura y funcionamiento, por lo que cualquier efecto negativo sobre ellos afectará los niveles tróficos superiores.<sup>3</sup>

Los metales pesados se destacan por sus efectos tóxicos sobre los organismos, los cuales pueden provenir de fuentes naturales o antropogénicas.<sup>4</sup>

Los metales pesados más comunes y ampliamente distribuidos como contaminantes ambientales incluyen plomo, cadmio, mercurio y el arsénico. Sin embargo, los metales pesados en las plantas, como en otros seres vivos, son esenciales, ya que son componentes estructurales o catalizadores de los procesos bioquímicos de los organismos, las actividades humanas vierten sobre los recursos de suelo y agua grandes cantidades de esos elementos, generando excesos por acumulación, afectando así las relaciones de las plantas y otros organismos, lo cual origina toxicidades en los ecosistemas.<sup>5</sup>

A nivel mundial, la actividad agrícola atraviesa por serios problemas de producción de alimentos debido a la falta de agua, sobre todo en las zonas áridas y de extrema pobreza. Por esta razón, muchos agricultores de áreas secas con ingresos bajos utilizan aguas residuales en la producción de cultivos, además de que al hacerlo no aplican fertilizantes y, por tanto, el uso de éstas les resulta económico. Uno de los inconvenientes del uso de aguas residuales es la presencia de bacterias coniformes, las cuales provienen de las heces de humanos y animales; y la existencia de helmintos, cuya procedencia además del uso de agua residual es el empleo de estiércol como fertilizante, carencia de instalaciones sanitarias adecuadas y la falta de control de animales.<sup>6</sup>

La reutilización de aguas residuales para riego de los cultivos se presenta como una alternativa, puesto que proporciona la llave para la eficiente y efectiva utilización de los recursos limitados de agua y aporta un nuevo valor debido a la carga de fertilizante que contiene. Numerosos trabajos demuestran la eficiencia de estos efluentes para riego de cultivo tales como plantas forrajeras, cereales, algodón, cítricos y cultivos hortícolas. No obstante, la reutilización de las aguas residuales puede presentar ciertas limitaciones de uso debido a la presencia de microorganismos patógenos y de elementos traza. Los primeros bajo determinadas condiciones, pueden sobrevivir durante periodos de tiempo variables, con cierto potencial de infección tanto para la explotación agrícola como para el consumidor final con lo cual será imprescindible proceder a la descarga microbiológica, sometiéndolas a un grado de depuración que será función de la carga contaminante, de la sensibilidad del medio receptor en caso de vertido o del destino que vayan a tener en caso de aprovechamiento posterior. Respecto a los elementos traza, un aporte incontrolado de estos al suelo puede producir una acumulación excesiva siendo difícil de eliminarlos. Niveles elevados de elementos traza en el agua pueden producir por un lado efectos tóxicos sobre las plantas sensibles a los mismos, y por otro, un elevado riesgo para las personas o animales que los consuman a concentraciones excesivas en los tejidos vegetales. Entre los elementos traza que puede contener el agua residual caben destacar el B, Cd, Cu, Ni y Zn, debido a sus efectos fitotóxicos potenciales.<sup>7</sup>

## Efectos de la contaminación del agua en la salud:

Enfermedades relacionadas con la contaminación del agua potable constituyen una carga importante en la salud pública. El principal riesgo para la salud es la ingestión de agua contaminada con heces que contienen agentes patógenos que causan enfermedades infecciosas, como el cólera y otras enfermedades diarreicas, disenterías, y fiebres entéricas. La carga de enfermedad relacionada con el agua varía según el contexto y es más alta en los entornos de bajos ingresos, donde la diarrea sigue siendo la principal causa de las muertes de niños. Las revisiones sistemáticas de la evidencia epidemiológica de los estudios de intervención, y en especial las investigaciones de brotes, sugieren que la calidad del agua de consumo desempeña un papel importante en la transmisión fecal-oral.<sup>8</sup>

## Aspecto económico y ambiental:

En Hidalgo, México “las tarifas de costo de agua se aplican regularmente por rangos de consumo y según tres tipos de usuario: doméstico, comercial e industrial. Los límites máximo y mínimo de la tarifa en estos consumos son sumamente diferenciados, en razón de los de costos de operación y de la política de precios de los gobiernos locales. Llegando actualmente a los 60,000 pesos por hectárea.”<sup>9</sup> Por este motivo los campesinos prefieren seguir utilizando aguas residuales y no permiten a las autoridades el cambio de esta, ya que implicaría una significativa pérdida económica.

Passarin Kelly (2012) señala que “La reutilización de las aguas residuales en la agricultura es una forma de reciclar el agua y de purificar los nutrientes”<sup>10</sup> concepto que no es completamente aplicable en la entidad, ya que el grado de contaminación agrega sustancias tóxicas al agua, ocasionando diversos efectos adversos en el cultivo y los seres que lo consumen.

## Objetivo:

Describir el conocimiento y percepción de los ciudadanos de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo; en base al impacto que tienen las aguas residuales en la salud de las personas que viven cerca de este.

Justificación, considerando que las zonas antes mencionadas basan su economía en la agricultura, de ahí que el uso de aguas residuales en el riego de cultivos tiene un fin de factores que afectan a la salud, sin embargo, muchas de las personas no saben las consecuencias de estas.

Es por eso que el siguiente proyecto tiene como fin evaluar el conocimiento y la percepción de los ciudadanos de progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez; a través de dicha evaluación y del análisis de los resultados del presente proyecto permitirán hacer una estimación del nivel de conciencia que tienen los ciudadanos del uso de aguas residuales y sus efectos en la salud.

## Hipótesis:

H<sub>1</sub> El nivel de conocimiento y percepción de los ciudadanos de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo; es deficiente en cuestión al impacto que tienen las aguas residuales sobre la salud.

H<sub>0</sub> El grado de percepción de los ciudadanos de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo; es alto, pero el conocimiento es deficiente en cuanto al impacto que tienen las aguas residuales sobre la salud.

## Planteamiento del problema:

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

¿Cuál es el nivel de conocimiento y percepción en base al impacto que tienen las aguas residuales sobre la salud?

¿Cuáles son los factores que influyen en el nivel de conocimiento de los ciudadanos de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo?

¿Cuál es el índice de contraer enfermedades provocadas por el uso y labor en áreas agrícolas, regadas con aguas residuales?

## Material y métodos:

Se realizó un diseño exploratorio de encuestas considerando desde el género, hasta el nivel de conocimientos que tienen sobre el uso de aguas residuales en el cultivo y sus consecuencias en la salud, considerando a una muestra de 100 habitantes de los municipios de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

## Resultados:

La población total de los municipios de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo es de aproximadamente 65000 habitantes y el muestreo poblacional en el cual se realizó la investigación corresponde al 0.15 % del total de la población.

A partir de estos datos es más preciso poder hacer un análisis de la información obtenida.

De 100 personas encuestadas, 87 de ellas son de género masculino y se dedican principalmente a las actividades de cultivo y comercio.

El 72% de la población refirió que si conoce el riesgo para su salud sobre el uso de aguas residuales en el riego de cultivos y el 77% sabe el origen del agua usada para cultivar.

96 Personas tienen presente que el riego de los cultivos en estas zonas es realizado con agua residual.

El 55% de personas encuestadas consideran que es mejor regar los cultivos con aguas residuales, que con agua tratada o de temporal, lo cual indica un dato importante, ya que las personas encuestadas manifiestan que la maduración de la cosecha se da en menor tiempo, además de ser la mejor opción económica por sus bajos costos, corroborando lo señalado por Daniel Bitrán (1999)<sup>9</sup> y Kelly Passarin (2012)<sup>10</sup>.

Solo un 38% manifestó que el uso de agua residual no trae ningún beneficio ya que tiene repercusiones en la salud.

El 90% de la población encuestada considera que el agua lleva sustancias dañinas para la salud y un 56% refirió que el nivel nutricional de los productos regados con aguas residuales es malo o deficiente.

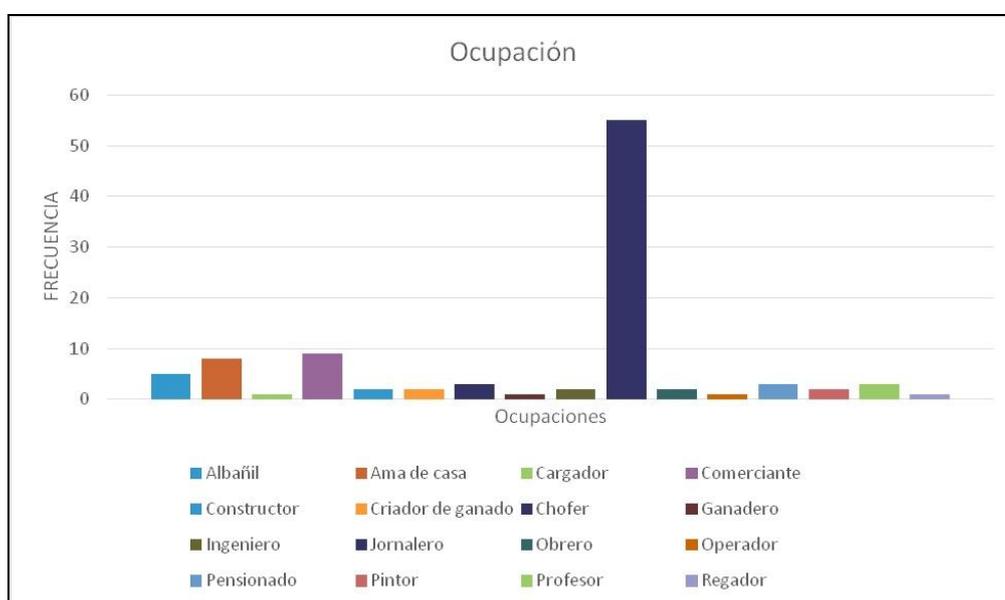
Respecto a enfermedades de tipo respiratorias solo un 4% se enferma más de 5 veces al año, pero en comparación a las enfermedades del tipo estomacal el porcentaje se eleva hasta el 12% en un índice de más de 5 veces al año.

Esto denota que la percepción por parte de los habitantes es clara y evidente ante los riesgos que ocasionan el uso de las aguas residuales; así como el escaso valor nutricional de los productos cosechados con esta, y la presencia de distintos agentes que transportan estas aguas y las enfermedades más comunes de tipo estomacal que conllevan.

La población que se dedica al cultivo manifestó un rechazo al uso de agua tratada para cultivar ya que su capital económico se vería reducido y alargaría el tiempo de maduración de la cosecha.

| Tabla 1. Frecuencia de género |            |            |                   |                      |
|-------------------------------|------------|------------|-------------------|----------------------|
|                               | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Femenino                      | 13         | 13         | 13                | 13                   |
| Masculino                     | 87         | 87         | 87                | 100                  |
| Total                         | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.



Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| Tabla 2. Frecuencia del conocimiento y percepción de algún riesgo en el municipio. |            |            |                   |                      |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| ¿Conoce algún riesgo para su salud en su municipio?                                |            |            |                   |                      |
|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Si   | 72         | 72         | 72                | 72                   |
| No   | 28         | 28         | 28                | 100                  |
| Total  | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| Tabla 3. Frecuencia de conocimiento del origen del agua usada para cultivar. |            |            |                   |                      |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| ¿Sabe de donde proviene el agua para los cultivos?                           |            |            |                   |                      |
|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Si   | 77         | 77         | 77                | 77                   |
| No   | 23         | 23         | 23                | 100                  |
| Total  | 100        | -100       | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 4. Frecuencia de conocimiento del tipo de agua usada para cultivar.</b> |            |            |                   |                      |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Sabe de qué tipo es el agua utilizada para el riego de cultivo?</b>          |            |            |                   |                      |
|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Residual   | 96         | 96         | 96                | 96                   |
| Tratada  | 4          | 4          | 4                 | 100                  |
| Temporal   | 0          | 0          | 0                 |                      |
| Total  | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 5. Frecuencia de conocimiento y percepción de la calidad del agua residual en comparación al agua tratada.</b> |            |            |                   |                      |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Considera que es mejor el riego con aguas residuales que con agua tratada?</b>                                      |            |            |                   |                      |
|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Si  | 55         | 55         | 55                | 55                   |
| No  | 45         | 45         | 45                | 100                  |
| Total   | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 6. Distribución de conocimiento y percepción de los beneficios o consecuencias del uso del agua residual.</b> |            |            |                   |                      |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Por qué considera que es mejor o peor el riego con aguas residuales?</b>   |            |            |                   |                      |
|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Mejor (+ crecimiento)  | 51         | 51         | 51                | 51                   |
| Mejor (+ económico)  | 1          | 1          | 1                 | 52                   |
| Mejor (+ crecimiento y más económico)  | 4          | 4          | 4                 | 56                   |
| Peor (- salud)   | 38         | 38         | 38                | 94                   |
| Peor (+ contaminación)   | 2          | 2          | 2                 | 96                   |
| Peor (químicos en el producto)   | 4          | 4          | 4                 | 100                  |
| Total  | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 7. Frecuencia de conocimiento acerca de la composición del agua residual.</b>                |            |            |                   |                      |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Considera usted que el agua lleva consigo sustancias y elementos que pueden afectar su salud?</b> |            |            |                   |                      |
|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Si  | 90         | 90         | 90                | 90                   |
| No  | 10         | 10         | 10                | 100                  |
| Total   | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 8. Frecuencia de conocimiento acerca del valor nutricional del producto cosechado.</b>  |            |            |                   |                      |
|--|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Cómo considera el nivel nutricional de los alimentos que se riegan con agua contaminada?</b> |            |            |                   |                      |
|  | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| Bueno  | 44         | 44         | 44                | 44                   |
| Malo   | 56         | 56         | 56                | 100                  |
| Total  | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

| <b>Tabla 9. Frecuencia de enfermedades respiratorias y estomacales.</b>       |            |            |                   |                      |
|---|------------|------------|-------------------|----------------------|
| <b>¿Con que frecuencia usted se enferma al año de las vías respiratorias?</b> |            |            |                   |                      |
|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| 1 a 2 veces al año  | 86         | 86         | 86                | 86                   |
| 3 a 5 veces   | 10         | 10         | 10                | 96                   |
| Más de 5 veces  | 4          | 4          | 4                 | 100                  |
| Total   | 100        | 100        | 100               |                      |
| <b>¿Con que frecuencia usted se enferma al año estomacalmente?</b>            |            |            |                   |                      |
|   | Frecuencia | Porcentaje | Porcentaje valido | Porcentaje acumulado |
| 1 a 2 veces al año  | 76         | 76         | 76                | 76                   |
| 3 a 5 veces   | 12         | 12         | 12                | 88                   |
| Más de 5 veces  | 12         | 12         | 12                | 100                  |
| Total   | 100        | 100        | 100               |                      |

Fuente: Encuesta para habitantes de Progreso de Obregón y Mixquiahuala de Juárez, Hidalgo.

## Discusión:

Según lo estipulado por Lilian Inés Castro Durán (2013) "cuando se está frente a contextos sociales desfavorables, ya sea por razones económicas y/o culturales, educar es más difícil... la vida cultural que se respira en estos contextos desfavorecidos siempre es escasa y, muchas ocasiones, nula. Por consiguiente, una de las mayores dificultades que intervienen en nuestra sociedad es, sin duda alguna la pobreza." <sup>11</sup>. Se presentó el mismo factor ya que la mayoría de personas encuestadas tienen un nivel educacional bajo y un estatus económico escaso, con lo cual se limita a que las nuevas generaciones queden estancadas y por ende su conocimiento sobre la salud y los factores que influyen en ella, sean bajos.

En este estudio se presentó y constato lo estipulado por María de la Luz (2009) "la reutilización de aguas residuales para riego de los cultivos se presenta como una alternativa, puesto que proporciona la llave para la eficiente y efectiva utilización de los recursos limitados de agua" y aporta un nuevo valor debido a la carga fertilizante que contiene..."<sup>7</sup>, siendo el factor económico y el del tiempo los más influyentes para cultivar a base del uso de aguas residuales, debido a que la región tiene recursos muy limitados.

Como Robert Bain señala (2014) "la carga de enfermedad relacionada con el agua varía según el contexto y es más alta en los entornos de bajos ingresos" <sup>8</sup>. Se pudo ser evidenciada en este estudio, al obtener que un 12% de la población encuestada se enferma estomacalmente más de 5 veces al año. La incidencia con la que se presentan las enfermedades respiratorias y estomacales se ve influenciada por la costumbre arraigada desde décadas anteriores en cuanto a la utilidad que le dan a las aguas residuales en sus cultivos.

La mayor relación obtenida en este estudio es la que presenta el uso de aguas residuales para su efectividad en el tiempo rápido de maduración del producto y la accesibilidad económica, pero, independientemente de su valor nutricional, estos alimentos representan riesgos para enfermar sobre todo a nivel gastrointestinal.

## Conclusión:

Las personas encuestadas sufren enfermedades estomacales por lo menos 2 veces al año, el 12% de 3 a 5 veces al año y el otro 12 % más de 5 veces al año; lo cual confirma que el consumir alimentos regados con aguas residuales tiene repercusiones para la salud. Pero pese a esto los siguen consumiendo.

Los agricultores de las zonas señalan que los alimentos regados con aguas residuales maduran de una manera más rápida y el costo económico resulta mucho más bajo, aquí resulta que su repercusión es negativa, ya que posteriormente el gasto económico en consulta para atención médica y en medicamentos es mayor, por si fuera poco la alta producción de alimentos regados con aguas negras no es entonces positivo, ya que se revierte el aspecto económico y en el estado de salud de quienes los consumen.

Esto denota que el nivel de percepción y conocimiento es alto acerca de los riesgos que implica el uso de aguas residuales, siendo el factor económico como el principal influyente y mediador en la toma de decisiones entorno a su salud, aunque el resultado no es positivo respecto al costo beneficio, ya que consumir alimentos regados con aguas negras implica mayores riesgos para la salud. Incluyendo los gastos por instituciones de salud y en el deterioro de la calidad de vida de las personas, ya que al referirnos a exposición crónica a aerosoles procedentes de aguas negras es muy probable que ocurra posteriormente un efecto crónico por bio-acumulación de contaminantes de diversa naturaleza..

## Referencias

1. Atilio de la Orden E. Contaminación. Área ecología - Editorial científica universitaria -Universidad nacional de Catamarca, 2013: 2-4.
2. Molinos Senante M, Hernández Sancho F, Sala Garrido R. Estado actual y evolución del saneamiento y la depuración de aguas residuales en el contexto nacional e internacional. *Anales de Geografía*. 2012, 32 (1): 69-89.
3. Hernan G, Aránguiz F, Cienfuegos G, Tejos M. Metales pesados y toxicidad de aguas del río Aconcagua en Chile. *Quim. Nova*, 2007, 30 (4): 885-891.
4. Ma M. Zhu W, Wang, Z, Witkamp, G J. Accumulation, assimilation and growth inhibition of copper on freshwater alga (*Scenedesmus subspicatus* 86.81 SAG) in the presence of EDTA and fulvic acid. *Aquat. Toxicology*. 2003, 63: 221-228.
5. Miranda D, Carranza C, Rojas C A, Jerez C M, Fischer G, Zurita J. Acumulación de metales pesados en el suelo y plantas de cuatro cultivos hortícolas, regados con agua del río Bogotá. *Revista colombiana de ciencias hortícolas*, 2008, 2 (2): 180-1991.
6. Hernández Acosta E, Quiñones Aguilar E E, Acevedo D C, Rubiños Panta J E. Calidad biológica de aguas residuales utilizadas para riego de cultivos forrajeros en Tulancingo, Hidalgo, México. *Revista Chapingo Serie Ciencias Forestales y del Ambiente*. 2014, 20 (1): 89-100.
7. Segura M L, Martín E, Martínez S, Contreras J I. Reutilización de agua residual para riego de judía: efecto de la carga fertilizante, microbiológica y de elementos traza. *Ingeniería del agua*, 2009, 16 (1): 1,2.
8. [Bain R](#), [Cronk R](#), [Wright J](#), [Yang H](#), [Slaymaker T](#), [Bartram J](#). Fecal Contamination of Drinking-Water in Low- and Middle-Income Countries: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS Med*. 2014. 11 (5): 1-23.

9. Bitrán D B. México: inversiones en el sector agua, alcantarillado y saneamiento. Serie reformas económicas. 1999: 1-69.
10. Passarin K C., Gamarra F M. C., Vanall R M., Santana J C. C. Reutilización de las aguas residuales en la irrigación de plantas y en la recuperación de los suelos. Información tecnológica, 2012, 23 (1): 57-64.
11. Castro Durán L I, Cano González R. Pobreza y vulnerabilidad: Factores de riesgo en el proceso educativo. Contextos educación, 2013. 16 (1): 55-72



Original  
Artículo inglés

## Effect of nutritional recovery on the serum concentration of lipid peroxide in children with primary and severe protein energy malnutrition.

### Efecto de la recuperación nutricional en la concentración sérica de lipoperoxidos en niños con desnutrición proteínico-energética primaria grave.

Edgar Vásquez-Garibay<sup>1</sup>, Katja Stein<sup>1</sup>, Piedad del Carmen Gómez Contreras<sup>2</sup>, Enrique Romero-Velarde<sup>1</sup>, Georgina Hernández-Flores<sup>2</sup>, Alejandro Bravo Cuellar<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Instituto de Nutrición Humana, Hospital Civil de Guadalajara, Universidad de Guadalajara, México.

<sup>2</sup> Centro de Investigaciones Biomédicas, CMNO, IMSS, México.

#### Abstract

**Objective.** The purpose is to show lipid peroxide's serum concentration trend during a four-week nutritional recovery period in children with primary and severe protein energy malnutrition (PEM).

**Methods.** In a clinical intervention 12 primarily and severely malnourished children (three to 48 months of age) were included. *Dependent variable:* Serum lipid peroxide (LPO) concentration (nmol/mL). *Independent variables:* non lactose starting infant formula (200 kcal/kg/d and proteins 4 g/kg/d). Age, sex, nutritional recovery, weight/age, length/age and weight/length indices calculated and expressed as Z scores were included. For statistical analysis a repeated measure ANOVA model was applied. A non-parametric Mann Whitney U-Test was used to compare groups. Null hypothesis was rejected with a p value  $\leq 0.05$ .

**Results.** Throughout the study the LPO concentration was higher in subjects with PEM than in the control group ( $p < 0.001$ ). There was a decrease in the LPO concentration (nmol/mL) between basal vs. two weeks (12.9 vs. 7.3,  $p = 0.06$ ) and basal vs. four weeks (12.9 vs. 8.16,  $p = 0.08$ ).

**Conclusion.** LPO concentrations were significantly higher in children with severe PEM at the beginning and end of the four-week nutritional recovery period. This finding was probably associated with increased metabolism of the cellular tissue and/or the high consumption of energy and nutrients compared to a control group. The null hypothesis of basal-end differences in LPO serum concentrations could not be rejected due to the great variability in serum lipoperoxides in these children with severe primary protein-energy malnutrition.

#### KEYWORDS

Severe malnutrition, lipoperoxides, nutritional recovery

#### Resumen

**Objetivo.** El propósito es mostrar la tendencia de la concentración sérica de lipoperoxidos durante un período de cuatro semanas de recuperación nutricional en niños con desnutrición proteínico-energética primaria grave (DPE).

**Métodos.** En un estudio de intervención se incluyeron 12 niños desnutridos graves (tres a 48 meses de edad). Variable dependiente: Concentración de lipoperoxidos en suero (LPO) (nmol/mL). Variables independientes: fórmula sin lactosa para lactantes (200 kcal/kg/d y las proteínas 4 g/kg/d). Edad, sexo, se estimaron los índices peso/edad, longitud/edad, peso/longitud y se expresaron como puntaje Z. Se utilizaron las pruebas ANOVA, pruebas de mediciones repetidas y U Mann Whitney. La hipótesis nula fue rechazada con un valor de  $p \leq 0.05$ .

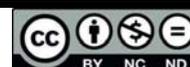
**Resultados.** Durante todo el estudio la concentración LPO fue mayor en sujetos con DPE que en el grupo control ( $p < 0.001$ ). Hubo una disminución en la concentración de LPO (nmol / ml) entre la determinación basal vs. Dos semanas (12.9 vs. 7.3,  $p = 0.06$ ) y vs. Cuatro semanas (12,9 vs. 8,16,  $p = 0.08$ ).

**Conclusión.** Las concentraciones de LPO fueron significativamente mayores en los niños con DPE grave al inicio y al final del periodo de cuatro semanas de recuperación nutricional. Este hallazgo estuvo probablemente asociado al mayor metabolismo del tejido celular y/o al elevado consumo de energía y nutrientes en comparación con un grupo de control. No pudo rechazarse la hipótesis nula de

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [vasquez.garibay@gmail.com](mailto:vasquez.garibay@gmail.com) (Edgar M. Vásquez-Garibay).

Recibido el 31 de julio de 2016; aceptado el 06 de agosto de 2016.



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

diferencia basal-final debido a la gran variabilidad en la concentración sérica de lipoperoxidos en los niños con desnutrición proteínico-energética primaria grave.

#### Palabras Clave

*Desnutrición grave, lipoperoxidos, recuperación nutricia*

## Abbreviations:

ANOVA, analysis of variance

CAT: catalase

SOD: copper-zinc superoxide dismutase

GHS: glutathione

GPx: glutathione peroxidase

LPO lipoperoxides

MCDP: methylcarbamoil-3,7-dimethylamine-10H-phenothiazin

PEM, protein energy malnutrition

PUFA's, polyunsaturated fatty acids

ROS, reactive oxygen species

RNS, reactive nitrogen species

SD, standard deviation.

## Contribution to scientific literature:

This work demonstrated that the concentration of lipoperoxides at the beginning and the end of a four-week period of nutritional recovery was higher in toddlers with severe malnutrition than in controls of similar age.

## Introduction:

The combination of the nutritional demands typical in children less than 36 months and the presence of severe and primary protein energy malnutrition (PEM) have shown increased pro-oxidant production<sup>(1-4)</sup>. This oxidative stress is a steady state level of oxidative damage in a cell, tissue, or organ that is caused by the reactive oxygen species, such as free radicals and peroxides, within a biological organism. The oxidative stress is the result of an imbalance between pro-oxidant and antioxidant processes within that organism<sup>(5,6)</sup>. The pro-oxidant/antioxidant imbalance is linked to the substrate deficiency necessary for antioxidants formation<sup>(7-12)</sup>. As is known; water soluble (ascorbic acid) and lipid soluble (Vitamin E) nutrients comprise an important factor in the antioxidant defense system<sup>(13,14)</sup>. This pro-oxidant/antioxidant imbalance increases the risk of oxidative and nitrosative stress caused by higher amounts of reactive oxygen and nitrogen species (ROS, RNS), such as free radicals and peroxides, within the malnourished and potentially infected young organism<sup>(5, 9, 15-18)</sup>.

Reduced antioxidant defense status of serum and erythrocytes may result in increased peroxidation of all membrane lipids and enhanced concentrations of lipid per-oxidation<sup>(19)</sup>. When free radicals attack polyunsaturated fatty acids on the cell membrane of living organisms in the presence of molecular oxygen, a chemical cascade is triggered, eventually leading to the disintegration of fatty acids and formation of hydrocarbon gases (e.g. pentane) and aldehydes (e.g. malondialdehyde)<sup>(20)</sup>. This lipid peroxidation can occur due to increased oxidative stress or increased lipid levels<sup>(21)</sup>. Reactive oxygen species has been implicated in the pathogenesis of many conditions including anemia or edematous and severe PEM<sup>(8,17)</sup>. Normally, ROS-s are removed by a group of enzymes as copper-zinc superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPx)<sup>(4,22,23)</sup>. An study has shown that erythrocyte and whole blood concentration of glutathione (GHS), the primary intracellular antioxidant, is low in children with edematous that with non-edematous PEM probably because a decreased synthesis of GSH due to a shortage of cysteine<sup>(24)</sup>. When children with PEM received a supplementation with cysteine had a faster resolution of edema ( $\approx$ 5 days less) than a control group, suggesting early restoration of cell integrity and function.

Recurrent infection, a common characteristic of PEM, promotes ROS formation disrupting the prooxidant/antioxidant balance increasing plasma antioxidant consumption. This is due in part to polyunsaturated fatty acids oxidation and the lipoperoxidation of cell membranes as the first mechanism of cell dysfunction and tissue damage<sup>(25)</sup>. In addition, prolonged exposure to high oxidative stress levels has been implicated in the development or acceleration of several dysfunctions and diseases, such as cardiovascular disease<sup>(5,26)</sup>, inflammation<sup>(27,28)</sup>, as well as type 2 diabetes<sup>(29)</sup> and breast, colon and prostate cancers<sup>(30,31)</sup>.

Nonetheless, free radicals, like superoxide radicals, represent an important protection against the invasion of microorganisms and their production by activated polymorphic nuclear lymphocytes and other phagocytes represent an essential component of bactericide armamentarium<sup>(32,33)</sup>. Furthermore, superoxide generated by phagocytes is useful for stimulating fibroblasts which give rise to cell proliferation extending collagen fibers and forming scar tissue that close and seal the wound avoiding new infection<sup>(34)</sup>. Therefore, it could be hypothesized that severe and primary PEM produces higher amounts of free radicals and peroxides compared to controls and that a four week nutritional recovery period decreases them to a normal concentration. The purpose of this report is to show how lipid peroxide's serum concentration behaves during the four-week nutritional recovery period in children with primary and severe PEM compared with a control group.

## Subjects and methods:

An intervention study with subjects acting as their own control (basal, two weeks, four weeks) was carried out in the pediatric metabolic ward of Guadalajara's Civil Hospital. Subjects were assigned by convenience until the intended sample was completed  $(Z_{1-\alpha/2} + Z_{1-\beta})^2 \cdot \sigma^2 / (\delta)^2$  where:  $\alpha = 0.01 = 2.66$ ;  $\beta = 0.80 = 0.842$ ;  $\sigma =$  standard deviation (0.939) of the LPO concentration (nmol/L) in a control group and  $\delta = 1$  standard deviation (SD) from the true mean,  $n = 12$ . Only full term infants, between the ages of three and 48 months, with primary and severe PEM and a normal birth weight (>2500g) were included. They were admitted if the weight/age or weight/length indices were below  $-3$  SD from the median or when the subject presented edema and a clinical picture of Kwashiorkor or Marasmus-kwashiorkor independent of the weight/age or weight/length score. PEM was defined as primary when the cause of malnutrition was an inadequate and insufficient diet commonly associated with repeated upper respiratory infectious disease and / or frequent episodes of diarrhea.

The clinical intervention was done in severely malnourished children once they were stabilized. They were admitted into the study only when clinically free of infection, diarrhea or any disease which might alter nutritional recovery. Subjects were fed infant milk based lactose free formula and corn syrup added to increase energy density to 0.8 kcal/mL. In all, 18 subjects were accepted. Six were excluded for the following reasons: technical lab difficulties (n=2), others for sepsis (n=1), milk protein allergy (n=2) and chronic pulmonary disease (n=1). These diseases were diagnosed during the nutritional recovery process and, one subject was voluntarily discharged. In order to compare the serum concentration of lipidperoxides, 12 healthy subjects, 3 to 48 months of age, from the hospital's outpatient clinic were included as a control group.

**Administration of infant formulas:** A starting infant formula (NAN non lactose, Nestle®) was used with nucleotides added, Selenium (0.08  $\mu$ g/100 kcal) and n-3 PUFA's (90 mg/100 kcal). The infant formula was placed in a 500 mL feeding bag (Pisa®) then introduced into a feeding tube (D-731 o 732, Desvar de Mexico, S.A.) and given to infants using a continuous infusion pump (Braun®). After the fifth day the amount of formula was increased to provide an energy intake of 200 kcal/kg/d and proteins (4 g/kg/d). At the beginning of the third week, they were bottle fed *ad libitum* and children older than 12 months were started on complementary pap foods (cereal, and/or vegetables mixed with the same formula). Before and after each feeding the bottle and the container with the complementary foods were weighed on a triple beam balance (Ohaus®). The total amount of formula, complementary foods, and protein and energy intake were calculated everyday.

The formula fulfilled the total requirements for water, energy, proteins and other nutrients during the first two weeks of enteral feeding, no other foods were offered during this period. From the first day, all subjects received 1 mL of oral vitamins daily (vitamin A 1500 mg RE, vitamin D 25  $\mu$ g, vitamin C 50 mg, thiamin 1 mg, riboflavin 0.8 mg, niacin 6 mg) and folic acid (0.5 mg). From the sixth day on elemental iron was given in daily doses of 3 mg/kg.

**Anthropometric measurements:** All children were weighted and measured using the same procedure and observers. Weight: Subjects were weighted without clothes on a calibrated scale (® Bame model 440, México, with a minimum of 5 g). Length: each subject was measured with an infant measuring board read to the nearest 0.1cm. Weight/age, length/age and weight/length indices were calculated and expressed as Z scores using EPI Info 2000 Program, Version 3.3.2.

**Laboratory:** Before the beginning of the intervention blood samples were collected by antecubital veno-puncture at 07:00 am and then again after two and four weeks (two weeks of enteral feeding, and two weeks of the *ad libitum* feeding). The LPO measures were done in serum with the K-Assay™ LPO-CC method (Kamiya Biomedical Company, Seattle, WA), which specifically and directly quantify LPO by colorimetry. In the presence of hemoglobin, lipid hydroperoxides are reduced to hydroxyl derivates and the methylcarbonyl 1-3,7-dimethylamine-10H-phenothiazin (MCDP) chromogen is oxidatively cleaved to form methylene blue in an equal molar reaction. Subsequently LPO were quantified two times for each sample by colorimetrically measuring the methylene blue at 675 nm. Lipid peroxides are normally present in very low levels in normal human serum and plasma (0-1.3 nmol/mL).

**Statistical analysis.** After general descriptive statistics were estimated, the intra group changes of LPO serum concentration data (basal, at two and four weeks) were carried out with repeated ANOVA measures. Large SD for LPO was observed throughout the nutritional recovery period. Due to the great variability of LPO concentration, a non-parametric Mann Whitney U-Test was used to compare the initial, middle and final data between subjects vs. the control group. Excel, and SPSS-10 for Windows were used to process data and analyze the information; null hypothesis was rejected with a p value  $\leq$  than 0.05.

**Ethical considerations:** Protocol for the clinical assay was submitted and approved by the Civil Hospital of Guadalajara "Dr. Juan I. Menchaca" Ethics Committee. Parents or legal guardians were informed of this protocol and once a consent form was signed candidates were admitted to the metabolic ward. Specialized personnel cared for the subjects during the study.

## Results:

**Table 1** shows the anthropometric indicators of subjects with primary and severe PEM including the different types of severe malnutrition. After a four week nutritional recovery period the weight/height index had recovered and most of the subjects showed resolution of edema between 7 to 10 days of the nutritional support. At start, 83% of subjects were anemic (hemoglobin < 110 g/L) and the hemoglobin concentration improved through the nutritional recovery period from

98.7 ± 22.0 g/L to 105.6 ± 7.2 g/L at the end of the study period. All subjects of the control group were non-anemic (hemoglobin 128.6 ± 4.8 g/L). **Table 2** summarizes the energy and protein intake during the four-week period of nutritional recovery. It shows slight differences in energy and protein intake between the first two weeks (continuous enteral feeding) and the second two weeks (ad libitum feeding).

| Variable            | Mean  | SD   | Range |       |
|---------------------|-------|------|-------|-------|
| Age (months)        | 14.2  | 10.6 | 3.2   | 34.4  |
| Weight/age (z) **   |       |      |       |       |
| Basal               | -3.67 | 0.88 | -5.01 | -2.04 |
| Two weeks           | -2.64 | 0.76 | -3.87 | -1.30 |
| Four weeks          | -2.16 | 0.74 | -3.64 | -1.31 |
| Length/age (z) †    |       |      |       |       |
| Basal               | -2.87 | 1.02 | -4.52 | -1.41 |
| Two weeks           | -2.87 | 1.02 | -4.92 | -1.40 |
| Four weeks          | -2.73 | 1.09 | -4.83 | -1.22 |
| Weight/length (z) ‡ |       |      |       |       |
| Basal               | -2.34 | 0.73 | -3.41 | -0.90 |
| Two weeks           | -0.89 | 0.52 | -1.56 | 0.38  |
| Four weeks          | -0.38 | 0.56 | -1.62 | 0.35  |

Control group: Age (m) 26.0 ± 12.6; weight/age (z) -0.38 ± 1.13; Length/age (z) -0.47 ± 0.74; Weight/length (z) -0.05 ± 1.00. \* Kwashiorkor (n = 6); Marasmus (n = 3); Marasmic-kwashiorkor (n = 3); \*\* Weight/Age Basal vs two weeks (p<0.001), two vs. four weeks (p=0.003); † Length/Age Basal vs two weeks (p=0.984), two vs. four weeks (p = 0.065); ‡ Weight/Length Basal vs two weeks (p<0.001), two vs. four weeks (p=0.013)

| Intake *             | Marasmus & Marasmic-kwashiorkor (n = 6) |              | Kwashiorkor (n = 6) |            |
|----------------------|---|--------------|---------------------|------------|
|                      | Enteral feeding **                      | Ad Libitum † | Enteral feeding     | Ad libitum |
| Liquids (mL/kg/d)    | 250                                     | 225          | 200                 | 180        |
| Energy (Kcal/kg/d)   |   |              |                     |            |
| · Formula ‡          | 200                                     | 180          | 160                 | 145        |
| · Complementary food | -                                       | 30           | -                   | 40         |
| Protein (g/kg/d)     | 4                                       | 3.6          | 3.2                 | 2.9        |

\* Rounded numbers; \*\* First two weeks; †3<sup>rd</sup> and 4<sup>th</sup> weeks; ‡ Non lactose infant formula

In **table 3** we can see that the control group's LPO serum concentration was 0.274 ± 0.271 nmol/mL; these values were significantly lower than those observed at the beginning in the treatment group (12.9 ± 4.5 nmol/mL), (p < 0.001). Two weeks after the start of intensive nutritional support with a formula rich in antioxidants, the serum levels of LPO children with severe and primary PEM decreased 1.7 times and 1.5 times by the end of the four-week period in relationship to the basal determination (p = 0.06 and p = 0.08 respectively). At the end of the nutritional recovery period, the LPO serum concentration continued to be much higher in the malnourished children than in the control group (p < 0.001) indicating the presence of some stress inducing factors that could not be controlled by the nutritional support with the amount of antioxidants provided in the formula diet.

| LPO (nmol/L)       | Malnourished (n = 12) |       | Controls (n = 12) |       |
|--------------------|-----------------------|-------|-------------------|-------|
|                    | X                     | SEM * | X                 | SEM   |
| Basal              | 12.90 ** †            | 4.59  | 0.274             | 0.271 |
| Two weeks (n = 11) | 7.32 ** †             | 2.43  |                   |       |
| Four weeks         | 8.15 ** †             | 2.29  |                   |       |

\* Standard Error of the mean; \*\* Cases (basal, two and four weeks) vs. controls p < 0.001;

† Cases: Basal vs. two weeks: p = 0.06; basal vs. four weeks: p = 0.08; Two vs. four weeks: p = 0.727

## Discussion:

Even though all body cells are equipped with an antioxidant defense system they are exposed to oxidants from both, endogenous and exogenous sources <sup>(14)</sup>. During the recovery period the malnourished child has higher metabolic

demands; as a consequence, oxidative stress is increased, and more oxidant production is seen due to the pro-inflammatory state of these children, especially when they are under threat of infection<sup>(32,33)</sup>.

The clinical picture of PEM is already well known; however, its physiopathology is still poorly understood. It has been observed that changes in cell membrane structure caused by any microorganisms attack (fungi or bacteria) induce lipid peroxidation<sup>(35)</sup>. The cause of edema in the physiopathology of Kwashiorkor is not well established; however, there are studies that strongly support the hypothesis that oxidative and nitrosative stress play a role<sup>(8)</sup>. Oxidative stress produces cell dysfunction characterized by the inability to maintain balance and ionic gradient, especially the efflux of potassium and the influx of sodium/calcium that may be related to the physiopathology of Kwashiorkor (Fechner, 2001)<sup>(8)</sup>. In addition there are cell metabolism disorders, DNA structural modifications, tissue damage and an increase of the intestinal tract permeability to antigens<sup>(18,36)</sup>. In fact, susceptibility to high oxidative stress is more pronounced in children with Kwashiorkor than in those with Marasmus<sup>(37)</sup>. Manary et al<sup>(38)</sup> have shown that they can use the urinary levels of o,o'-dityrosine as damage markers for the tyrosyl radicals which is noticeably elevated in patients with Kwashiorkor, with or without infection. They speculate that cytosolic oxidative damage or membrane-bound proteins targeted for proteolytic degradation could be the possible source. In this case oxidative damage to membrane proteins, such as ion channels, might account for the abnormal ion gradients seen in the red and white cells of children with Kwashiorkor. Consequently, increased cation permeability across cell membranes damaged by oxidant stress could cause edema. Another study<sup>(19)</sup> verifies that weakened antioxidant defense systems and increased lipid peroxidation are important pathophysiologic events occurring in Marasmus. These findings suggest that a prooxidant/antioxidant imbalance might contribute to primary and severe PEM's physiopathology and that the reduced concentration of antioxidants<sup>(10,11)</sup> or its cofactors compromise their capacity to neutralize free radicals, which may eventually induce tissue damage<sup>(39-41)</sup>.

In our study, six subjects had kwashiorkor, three marasmus and three marasmic-kwashiorkor. From the beginning to the end of the study period, the LPO concentration was higher in the latter type of PEM; however, it was not a significantly difference among them. Marasmic-kwashiorkor has a higher morbidity and mortality<sup>(24)</sup>, probably because this type of malnutrition disrupts the adaptation to food deprivation maybe related to acute infectious diseases<sup>(42)</sup>, and/or increased protein and energy demand due to cell damage provoked by the presence and persistence of oxidative stress state. It is known that in children with severe PEM the capacity to synthesize more protein may not be achievable because of a chronically poor dietary intake<sup>(43)</sup>. It has also been shown that the positive acute-phase proteins response, very important in the structure and function of the immune response, is weaker in the edematous PEM<sup>(44)</sup>.

As it was pointed out above, in the present study was observed that oxidative stress, with a very high concentration of LPO (47 times higher than controls), decreased after two weeks of continuous enteral feeding. However, this high concentration of LPO persisted during the following two weeks in spite of the nutritional recovery. The LPO concentrations of malnourished children remained significantly higher than the control group even at the end of the recovery period. Still the prooxidant/antioxidant imbalance remained in spite of nutritional recovery and generous antioxidant supplementation, via infant formula and multivitamin drops. This is most likely due to the innate cellular immune response improvement<sup>(45)</sup> which has a defense mechanism against infection maintained ROS leukocyte production<sup>(33)</sup> and, phagocytes to stimulate fibroblast cell proliferation by producing superoxide to repair damaged tissue derived from the combination of both chronic diseases: infection and severe PEM<sup>(34)</sup>. This would mean that, in spite of the apparent clinical and anthropometrical recovery, they would have had an unsatisfactory cell function that would not have been sufficiently able to satisfy the need for high energy and nutrient intake during the last part of the nutritional recovery period.

## Strengths and weaknesses:

The main strengths were: it was a study with the subject as their own control in toddlers with severe primary malnutrition treated with intensive nutritional support for four-weeks period. Another strength would be that both cases and controls were mainly toddlers between 12 to 24 months of age. The finding of a much higher concentration of lipoperoxides at the beginning and end of the nutritional recovery period in cases vs controls ( $p < 0.001$ ) confirmed the high oxidative stress that seriously affects severely malnourished children even at the end of the recovery period. We consider that there would exist certain weaknesses as the difficulty for rejecting the null hypothesis with a p-value of 0.05; that happens for a potential type II error caused by the wide variability in the concentration of lipoperoxides, especially in malnourished children at the beginning, at two weeks and at the end of the study ( $p = 0.06$  and  $p = 0.08$  respectively). Also, it was not possible to follow cases for a long time to set the time required for the disappearance of the excess of indicators of oxidative stress; and, finally, another possible weakness would be that the average age of severe malnutrition was significantly lower than in controls, although both groups were mainly toddlers.

## Conclusion:

During nutritional recovery, a frank trend of improvement in the oxidative stress markers was observed particularly in the first two weeks of continuous enteral feeding. We were not able to ascertain if this development was due to nutritional support or to physiological changes that characterize the beginning of nutritional recovery. With these results it is difficult to speculate how many weeks or months would be needed, to eliminate oxidative stress and balance the prooxidant/antioxidant status in severely malnourished infants and children once they have recovered nutritionally. It would be necessary to carry out a follow up study to predict whether this potentially prolonged oxidative stress (30 times higher than controls at the end of the recovery period in the study) after weight for height catch up, might produce

irreversible effects in cell function or in protective defense mechanisms and cell metabolism in children with primary and severe protein energy malnutrition.

## Acknowledgement:

The authors gratefully acknowledge the nursing assistance and dedication shown by Isabel Ibarra Gutiérrez and María Martha Ruelas Buenrostro. We also thank to Mrs Joyce Jackson for the correction and grammatical editing of this document in English.

## Conflict of interest:

We affirm that there are not financial or other contractual agreements that might cause conflicts of interest or be perceived as causing conflict of interest. All authors declare that there are not other sources of funding for research other than that reported in our manuscript with no potential conflicts of interest.

## References:

1. Augusto RL, Isaac AR, Silva-Júnior II, Santana DF, Ferreira DJ, Lagranha CJ, et al. Fighting Oxidative Stress: Increased Resistance of Male Rat Cerebellum at Weaning Induced by Low Omega 6/Omega 3 Ratio in a Protein-Deficient Diet. *Cerebellum*. 2016 Mar 22. [Epub ahead of print]. DOI:10.1007/s12311-016-0773-1
2. Bonatto F, Polydoro M, Andrades MÉ, Júnior MLCDF, Dal-Pizzol F, Rotta LN, et al. Effects of maternal protein malnutrition on oxidative markers in the young rat cortex and cerebellum. *Neurosci Lett*. 2006; 406:281–4.
3. Hazell AS, Faim S, Wertheimer G, Silva VR, Marques CS. The impact of oxidative stress in thiamine deficiency: a multifactorial targeting issue. *Neurochem Int*. 2013; 62:796–802
4. Feoli AM, Siqueira IR, Almeida L, Tramontina AC, Vanzella C, Sbaraini S, et al. Effects of protein malnutrition on oxidative status in rat brain. *Nutrition*. 2006; 22:160–5.
5. Kuhnt K, Wagner A, Kraft J, Basu S, Jahreis G. Dietary supplementation with 11trans- and 12trans- 18:1 and oxidative stress in humans. *Am J Clin Nutr* 2006; 84: 891-898.
6. Tatli M, Guzel A, Kizil G, Kavak V, Yavuz M, Kizil M. Comparison of the effects of maternal protein malnutrition and intrauterine growth restriction on redox state of central nervous system in offspring rats. *Brain Res*. 2007; 1156:21–30.
7. Ramdath DD, Golden MH 1993 Elevated glutathione S-Transferase activity in erythrocytes from malnourished children. *Eur J Clin Nutr*. 1993; 47: 658-665.
8. Fechner A, Bohme C, Gromer S, Funk M, Schirmer R, Becker K. Antioxidant status and nitric oxide in the malnutrition syndrome kwashiorkor. *Pediatr Res* 2001; 49: 237-43.
9. Biolo G, Antonione R, De Cicco M. Glutathione metabolism in sepsis. *Crit Care Med* 2007; 35: S591-S595.
10. Becker K, Pons-Kuhnemann J, Fechner A, Funk M, Gromer S, Gross HJ, Grünert A, Schirmer RH. Effects of antioxidants on glutathione levels and clinical recovery from the malnutrition syndrome kwashiorkor--a pilot study. *Redox Rep* 2005; 10: 215-26.
11. Squali-Houssaini FZ, Arnaud J, Richard MJ, Renversez JC, Favier A. Evaluation of oxidative stress and antioxidant defenses in malnourished Moroccan children. *Ann Nutr Metab* 1997; 41: 149-59.
12. Squali Houssaini FZ, Foulon T, Payen N, Iraqi MR, Arnaud J, Gros Lambert P. Plasma fatty acid status in Moroccan children: Increased lipid per-oxidation and impaired polyunsaturated fatty acid metabolism in protein-calorie malnutrition. *Biomed Pharmacother* 2001; 55: 155-62.
13. Mortensen A, Hasselholt S, Tveden-Nyborg P, Lykkesfeldt J. Guinea pig ascorbate status predicts tetrahydrobiopterin plasma concentration and oxidation ratio in vivo. *Nutr Res*. 2013; 33:859-67.
14. Mayne ST. Antioxidant nutrients and chronic disease: use of biomarkers of exposure and oxidative stress status in epidemiologic research. *J Nutr* 2003; 133: 933S-940S.
15. Khaled MA, Kabir MD, Mahalanabi D. Effect of protein energy supplementation on oxidative stress in malnourished children. *Nutr Res* 1995; 15: 1099-1104.
16. Sharda B. Free radicals: emerging challenge in environmental health research in childhood and neonatal disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2006; 3: 286-91
17. Sive AA, Subotzky EF, Malan H, Dempster WS, Heese HD. Red blood cell antioxidant enzyme concentrations in kwashiorkor and marasmus. *Ann Trop Paediatr* 1993; 13: 33-38.
18. Thomas JA. Oxidant defense in oxidative and nitrosative stress. In: Shils ME, Shike Ross AC, Caballero B, Cousins RJ. *Modern Nutrition n in Health and Disease*. 10<sup>th</sup> Ed. Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia, PA, 2006, pp. 685-694.
19. Tatli MM, Vural H, Koc A, Kosecik M, Atas A. Altered antioxidant status and increased lipid peroxidation in marasmic children. *Pediatr Int* 2000; 42: 289-92.
20. Partadiredja G, Worrall S, Simpson R, Bedi KS. Pre-weaning undernutrition alters the expression levels of reactive oxygen species enzymes but not their activity levels or lipid peroxidation in the rat brain. *Brain Res*. 2008; 1222:69–78.

21. Akkus I, Saglam NI, Caglayan O, Vural H, Kalak S, Sađlam M. Investigation of erythrocyte membrane lipid peroxidation and antioxidant defense systems of patients with coronary artery disease (CAD) documented by angiography. *Clin Chim Acta* 1996; 244: 173-80
22. Golden MHN, Ramdath DC. Free radical in the pathogenesis of kwashiorkor. *Proc Nutr Soc* 1987; 46: 53-86.
23. Munday R, Winterbourn CC. Reduced glutathione in combination with superoxide dismutase as an important biological antioxidant defense mechanism. *Biochem Pharmacol* 1989; 38: 4349-4365.
24. Jahoor F, Badaloo A, Reid M, Forrester T. Protein metabolism in severe childhood malnutrition. *Ann Trop Paediatr* 2008; 28: 87-101.
25. Lenhartz H, Ndasi R, Anninos A, Bötticher D, Mayatepek E, Tetanye E, Leichsenring M. The clinical manifestation of the kwashiorkor syndrome is related to increased lipid per-oxidation. *J Pediatr* 1998; 132: 879-81.
26. Hu FB, Manson JE, Willett WC. Types of dietary fat and risk of coronary heart disease: a critical review. *J Am Coll Nutr* 2001; 20: 5-19
27. Mozaffarian D, Pischon T, Hankinson SE, Rifai N, Joshipura K, Willett WC, Rimm EB. Dietary intake of *trans* fatty acids and systematic inflammation in women. *Am J Clin Nutr* 2004; 79: 606-12.
28. Lopez-Garcia E, Schulze MB, Meigs JB, Manson JE, Rifai N, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB. Consumption of *trans* fatty acids is related to plasma biomarkers of inflammation and endothelial dysfunction. *J Nutr* 2005; 135: 562-66.
29. Salmeron J, Hu FB, Manson JE, Stampfer MJ, Colditz GA, Rimm EB, Willett WC. Dietary fat intake and risk of type 2 diabetes in women. *Am J Clin Nutr* 2001; 73: 1019-26.
30. King IB, Kristal AR, Schaffer S, Thornquist M, Goodman GE. Serum *trans*-fatty acids are associated with risk of prostate cancer in beta-carotene and retinol efficacy trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14: 988-92.
31. Rissanen H, Knekt P, Jarvinen R, Salminen I, Hakulinen T. Serum fatty acids and breast cancer incidence. *Nutr Cancer* 2003; 45: 168-75.
32. Babior BM, Kipnes RS, Curnutte JT. Biological defense mechanism. The production by leukocytes of super oxide, a potential bactericidal agent. *J Clin Invest* 1973; 52: 741-744.
33. Hernández-Saavedra D, McCord JM. Evolución y radicales libres. Importancia del estrés oxidativo en la patología humana. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2007; 45: 477-484.
34. Murrell GA, Francis MJ, Bromley L. Modulation of fibroblast proliferation by oxygen free radicals. *Biochem J*. 1990; 265: 659-65.
35. Spiteller G. Do changes in the cell membrane structure induce the generation of lipid per oxidation products which serve as first signaling molecules in cell to cell communication? *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids* 2002; 67: 151-62.
36. Halliwell B. Antioxidants. En: Ziegler EE, Filer LJ. Present knowledge in nutrition. 7<sup>th</sup> ed. ILSI Press, Washington DC, 1996, pp. 596-603.
37. Ashour MN, Salem SI, El-Gadban HM, Elwan NM, Basu TK. Antioxidant status in children with protein-energy malnutrition (PEM) living in Cairo, Egypt. *Eur J Clin Nutr* 1999; 52: 669-673.
38. Manary MJ, Leeuwenburgh C, Heinecke J. Increased oxidative stress in kwashiorkor. *J Pediatr* 2000; 137: 421-424.
39. Arthur MJ, Bentley IS, Tanner AR, Saunders PK, Millward-Sadler GH, Wright R. Oxygen-derived free radicals promote hepatic injury in the rat. *Gastroenterology* 1958; 89: 1114-1122.
40. Ferrari R, Ceconi C, Curello S, Guarnieri C, Caldarera CM, Albertini A, Visioli O. Oxygen-mediated myocardial damage during ischemia and reperfusion: role of the cellular defenses against oxygen toxicity. *J Mol Cell Cardiol* 1985; 17: 937-945.
41. Klausner JM, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Oxygen free radicals mediate ischemia-induced lung injury. *Surgery* 1989; 105: 192-199.
42. Whitehead RG, Alleyne GA. Pathophysiological factors of importance in protein-calorie malnutrition. *Brit Med Bull* 1972; 28: 72-79.
43. Whitehead RG, Coward WA, Lunn PG, Rutishauser I. A comparison of the pathogenesis of protein-energy malnutrition in Uganda and the Gambia. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1977; 71: 189-95.
44. Morlese JF, Forrester T, Jahoor F. Acute-phase protein response to infection in severe malnutrition. *Am J Physiol*. 1998; 275(1 Pt 1): E112-7.
45. Vásquez-Garibay E, Campollo-Rivas O, Romero-Velarde E, Méndez-Estrada C, García-Iglesias T, Alvizo-Mora JG, Vizmanos-Lamotte B. Effect of renutrition on natural and cell-mediated immune response in infants with severe malnutrition. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 2002; 34: 296-301.

# Journal

of Negative & No Positive Results



Carta al Director

Artículo español

## Publicar no en inglés

## Publish not in English

Eduardo Benigno Arribalzaga

Jefe del Departamento de Cirugía, Hospital de Clínicas, Buenos Aires. Argentina

Estimado Sr. Director

Es muy oportuno y de real valor el artículo de Angeles Franco-Lopez et al<sup>1</sup>. “Publicar en castellano o en cualquier otro idioma que no sea inglés, negativo para el factor de impacto y citaciones” porque el avance en la generación de conocimientos científicos en todas las áreas, produce una innumerable cantidad de artículos cotidianamente con aportes significativos en beneficio de la sociedad.

Sin embargo, presenta debilidades la comunicación y divulgación de los mismos al momento de la evaluación de su calidad: ostensiblemente existe una clara exclusión a los artículos publicados no en idioma inglés. Eugene Garfield, inventor del índice para analizar la literatura científica conocido como factor de impacto señalaba que “...a menudo no es el indicador de elección...” y que el factor de impacto promedio es “...una distribución altamente sesgada...” sin ser exhaustivo por no cubrir la totalidad de las revistas científicas del mundo<sup>2</sup>. Se determina el factor de impacto de las revistas donde se publican los artículos y no su real valor. Este es el punto cuestionado en relación con el análisis de la verdadera producción científica: la noción de impacto es un constructo que no puede ser medido adecuadamente por un simple indicador (el idioma inglés) y por lo tanto las revistas editadas en otro idioma no deben ser discriminadas por aquellas cuyo único factor de impacto es el uso del idioma inglés. Se margina entonces al idioma castellano al impedir la difusión de contribuciones de científicos hispano-parlantes como también imposibilitar foros apropiados para su divulgación o imponer a estudiantes y médicos estudiar textos sin enfermedades típicas de Iberoamérica (Chagas, desnutrición, etc.)<sup>3</sup>. Si todo el mérito para evaluar la producción científica es publicar en inglés, pues vayamos aprendiendo el mandarín que parece ser el idioma dominante para las próximas décadas. Es imprescindible contar con los mejores artículos sin importar el idioma en que se publica y que transmitan ideas o hechos nuevos facilitadores del progreso de la medicina. Artículos de calidad, claros, precisos y concisos deben publicarse en el idioma nativo de los autores con traducción al inglés de resúmenes estructurados.

El autor declara no tener conflicto de intereses.

## Referencias

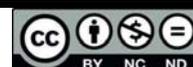
1. Franco-López A, Sanz-Valero J, Culebras JM. Publicar en castellano, o en cualquier otro idioma que no sea inglés, negativo para el factor de impacto y citaciones. JONNPR. 2016;1(2):65-70. DOI: 10.19230/jonnpr.2016.1.2.1005
2. Arribalzaga EB. El factor de impacto: su uso, abuso y mal uso. Rev Argent Cirug, 2009;97(1-2):15-31.
3. Arribalzaga EB. ¿Publicar en castellano o en inglés? Rev Arg Res Cir, 2013;18(1):37-45.

**(Se incluye respuesta de los autores aludidos a continuación)**

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [piedralta@hotmail.com](mailto:piedralta@hotmail.com) (Eduardo Benigno Arribalzaga).

Recibido el 25 de julio de 2016; aceptado el 30 de julio de 2016.



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

## Respuesta de Ángeles Franco-López, Javier Sanz-Valero y Jesús M. Culebras

Agradecemos la carta de Eduardo Arribalzaga. Estamos completamente de acuerdo en los dos mensajes que transmite: por una parte, el sesgo importante que supone el idioma inglés a la hora de ser los artículos citados y por otra, la necesidad de mantener el castellano como vehículo científico de los 420 millones de hispanoparlantes en el mundo.

Hace apenas dos semanas, el 14 de julio de 2016, se ha hecho pública, por parte de Google metrics, la relación de revistas de mayor impacto en los diversos idiomas, atendiendo a su índice h referido a cinco años<sup>1</sup>.

Una vez más, puede comprobarse el gran sesgo que, en beneficio del inglés, tienen los factores de impacto.

Como puede comprobarse, a la vista de los datos ofrecidos por *Google Metrics*, los países europeos de gran productividad científica (Alemania, Francia, Italia, Países Escandinavos, etc.) han renunciado a utilizar su idioma nativo para la comunicación científica, en beneficio del inglés.

Las tablas elaboradas por Google metrics no utilizan el factor de impacto histórico sino solamente el referido a los últimos cinco años, con lo que se acorta el sesgo entre inglés y otros idiomas. (Recordemos el artículo de Lowry et al<sup>2</sup> que lleva recibidas más de 309000 citas y sigue siendo referenciado a razón de 500 veces por mes)<sup>3</sup>.

La grandeza del índice h5 es su dinamismo. Cada año desaparece el efecto que en el quinquenio evaluado ha tenido el año más antiguo y se incorpora el más reciente. Sobre el índice h tiene peso la calidad de los artículos, que por ello merecen la cita y también la masa de artículos que se publican en cada revista. Al ser muchos, lógicamente hay más posibilidades de que haya más artículos con posibilidad de recibir citaciones.

El índice h está también en relación con el número de personas que hablan su idioma. Por ello la ventaja de China, (En chino hay 48 revistas citadas 27 veces o más), los países portugueses y los de habla española. Pero en el caso del inglés la ventaja va mucho más allá, porque este idioma ha sido seleccionado como vehículo científico internacional de la transmisión de la ciencia. Por ello la pobreza en número de revistas con índice h5 elevado en alemán, francés, italiano, idiomas pertenecientes a países de gran productividad (Tablas 1-4).

| REVISTA                             | h5-index | h5-mediana |
|-------------------------------------|----------|------------|
| Nature                              | 379      | 560        |
| The New England Journal of Medicine | 342      | 548        |
| Science                             | 312      | 464        |
| The Lancet                          | 259      | 418        |
| Cell                                | 224      | 339        |

| IDIOMA     | REVISTA                         | h5-index | h5-mediana |
|------------|---------------------------------|----------|------------|
| Castellano | Revista Española de Cardiología | 37       | 49         |
| Castellano | Psicothema                      | 33       | 44         |
| Castellano | Nutrición hospitalaria          | 33       | 42         |
| Castellano | Salud Pública de México         | 28       | 35         |
| Castellano | Comunicar                       | 27       | 44         |

| IDIOMA    | REVISTA                                | h5-index | h5-mediana |
|-----------|--|----------|------------|
| Portugués | Ciência & Saúde Coletiva               | 47       | 58         |
| Portugués | Revista de Saúde Pública               | 35       | 50         |
| Portugués | Cadernos de Saúde Pública              | 35       | 42         |
| Portugués | Revista Latino-Americana de Enfermagem | 30       | 35         |
| Portugués | Revista da Escola de Enfermagem da USP | 30       | 35         |

| IDIOMA  | REVISTA  | h5-index | h5-mediana |
|---------|--|----------|------------|
| Aleman  | Bundesgesundheitsblatt-Gesundheitsforschung-Gesundheitsschutz  | 29       | 50         |
| Ruso    | Актуальные проблемы гуманитарных и естественных наук (Problemas Actuales de Ciencias Humanitarias y Naturales) | 20       | 28         |
| Frances | Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation  | 15       | 22         |

Nosotros, como ya hemos indicado en anteriores publicaciones<sup>4</sup>, al igual que Arribalzaga, somos firmes defensores de las lenguas autóctonas y, en concreto, del castellano, como vehículo científico. Debemos mantener y propiciar las

publicaciones en nuestros respectivos lenguajes. Téngase en cuenta que la mayoría de los científicos y de los lectores están más cómodos con su propio idioma que con uno que intente ser común para la torre de Babel.

## Referencias

1. Google Académico: publicaciones principales [página Web]. Mountain View (California), USA: Google Scholar Metrics; 2016 [citado 30 de julio de 2016]. Disponible en: [https://scholar.google.com/citations?view\\_op=top\\_venues](https://scholar.google.com/citations?view_op=top_venues)
2. Lowry OH, Rosebrough NJ, Farr AL, Randall, RJ. Protein measurement with the Folin phenol reagent. *J Biol Chem* 1951; 193(1): 265-75.
3. Franco-López A , González-Gallego J, Sanz-Valero J, Tuñón MJ, García-De-Lorenzo A, Culebras JM. Los diez artículos más citados de la revista "Nutrición Hospitalaria". *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2360-8. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.9922
4. Franco-López A , González-Gallego J, Sanz-Valero J, Tuñón MJ, García-De-Lorenzo A, Culebras JM. Algunas consideraciones sobre el valor intrínseco del factor de impacto de las revistas científicas. *Nutr Hosp.* 2015;32(6):2369-73. DOI:10.3305/nh.2015.32.6.10248