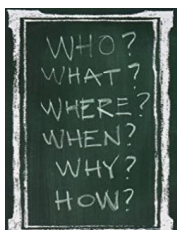


# Epidemiología nutricional

Nutrición óptima ↔ Salud óptima



Ángeles Carbajal Azcona - [carbajal@ucm.es](mailto:carbajal@ucm.es)  
Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid  
<https://www.ucm.es/nutricioncarbajal/> - <https://www.ucm.es/innovadieta/>

## Tema 4

- **Estudios experimentales.** Ensayos controlados y estudios de intervención nutricional. Ejemplos nacionales e internacionales.

### MOOC

**Epidemiology: The Basic Science of Public Health**

Universidad de Carolina del Norte en Chapel Hill

<https://es.coursera.org/learn/epidemiology>

<https://www.coursera.org/learn/epidemiology/outline>

## Estudios epidemiológicos. Tipos

	Poblaciones	Individuos
<b>Experimentales</b> o de intervención	<b>Ensayos comunitarios de intervención:</b> la intervención se realiza en grupos de sujetos sanos (ensayos poblacionales)	<b>Ensayos clínicos</b> (pacientes). Ensayos terapéuticos o de prevención secundaria <b>Ensayos de campo</b> (sanos). Ensayos de prevención primaria
<b>Observacionales</b> o No experimentales	<b>Ecológicos</b>	<b>Transversales/prevalencia</b> <b>Caso-control</b> (muestra: se elige por enfermedad) <b>De cohorte</b> (muestra: se elige por el FR)  <b>Revisiones sistemáticas</b> <b>Meta-análisis</b>
	↓↓↓↓	↓↓↓↓
	<b>Descriptivos:</b> No hay grupo control Generar hipótesis, sugerir asociaciones - <i>Grupos: Ecológicos</i> - <i>Individuos:</i> <ul style="list-style-type: none"> <li>○ <i>Case-reports</i></li> <li>○ <i>Case-series reports</i></li> <li>○ <i>Transversales</i></li> </ul>	<b>Analíticos:</b> Hay grupo control Probar hipótesis <ul style="list-style-type: none"> <li>- Experimentales</li> <li>- Observacionales:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>• Cohortes</li> <li>• Caso-control</li> </ul> </li> </ul>

causalidad

asociación

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

**Community intervention trial** – apply interventions to aggregate units (e.g., fluoridation of public water)

**Clinical trial** – apply therapeutic interventions to sick individuals (e.g., chemotherapy trial)

**Field trial** – apply preventive interventions to healthy individuals (e.g., vaccine trial)

Gerstman BB (2003). Epidemiology Kept Simple - [www.4med-pdf.com/4/845-Epidemiology%20Kept%20Simple.pdf](http://www.4med-pdf.com/4/845-Epidemiology%20Kept%20Simple.pdf)

Randomized controlled trial (RCT) NICE - <https://www.nice.org.uk/glossary?letter=r>

Study Designs in the Health Sciences - <https://researchguides.library.tufts.edu/c.php?g=249122&p=1658766>

[Dtsch Arztebl Int](#), 2012 Apr;109(15):276-81. On the proper use of the crossover design in clinical trials: part 18 of a series on evaluation of scientific publications. [Wellek S<sup>1</sup>](#), [Blettner M](#). - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22567063>

[Dtsch Arztebl Int](#), 2012 May;109(21):385-90. Screening: part 19 of a series on evaluation of scientific publications. [Spix C<sup>1</sup>](#), [Blettner M](#). - <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3371632/>

Estudios experimentales en la práctica clínica Investigación terapéutica. Ensayos clínicos - <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/7ensayos/7ensayos.asp>

El ensayo clínico aleatorizado, Rev Pediatr Aten Primaria vol.15 no.60 Madrid oct./dic. 2013 - [http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1139-76322013000500021](http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322013000500021)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

“Experimento cuidadosa y éticamente diseñado para poder responder a una pregunta previamente formulada” (Hill, 1965)

**Gold estándar**

**Proporciona la mejor evidencia científica**

**Mejor control de FC y sesgos**

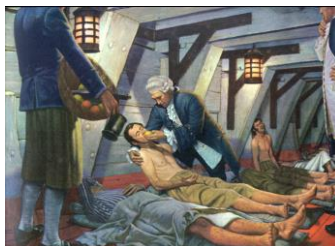
### Principios metodológicos:

- El investigador tiene el control sobre la exposición
- Analíticos: Comparación con **grupo control**
- **Aleatorización** (asignación al azar de la intervención)
- **Criterios de inclusión y exclusión** → minimiza el riesgo de FC
- **Longitudinales y prospectivos**

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## James Lind (1716-1794)

1750 trata el escorbuto con zumo de limón



### **“Tratado sobre el escorbuto” (1753)**

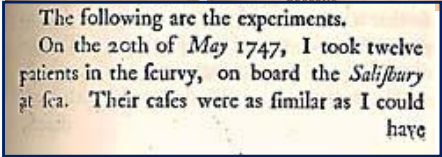
Acta de la Marina Mercante:

Obligaba a la marina inglesa a llevar, según el número de marineros embarcados y la duración de la travesía, una determinada cantidad de lima para prevenir el escorbuto.

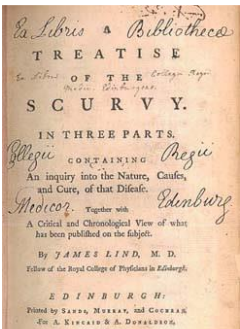
- **Primer ensayo controlado de prevención dietética.**
- Enfermedad carencial (concepto que no fue explícitamente descrito hasta 1906-1911 por Hopkins y Funk).
- Primeras recomendaciones dietéticas.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Primer ensayo controlado de prevención dietética



The following are the experiments. On the 20th of May 1747, I took twelve patients in the scurvy, on board the *Salisbury* at sea. Their cafes were as similar as I could have



TREATISE OF THE SCURVY. IN THREE PARTS. CONTAINING AN INQUIRY INTO THE NATURE, CAUSES, AND CURE, OF THAT DISEASE.

By JAMES LIND, M. D. Fellow of the Royal College of Physicians in Edinburgh.

192 Of the prevention of the scurvy. Part II. have them. They all in general had parrot gums, the spots and lalfitude, with weakness of their knees. They lay together in one place, being a proper apartment for the sick in the fore-hold; and had one diet common to all, viz. water-gruel sweetened with figs in the morning, fresh mutton-broth often times for dinner; at other times puddings, boiled biscuit with figs, &c.; and for supper, barley and ruffins, rice and currants, figs and wine, or the like. Two of these were ordered each a quart of cyder a-day. Two others took twenty-five galls of *elixir vitriol* three times a-day, upon an empty stomach; using a gargle strongly acidulated with it for their mouths. Two others took two spoonfuls of vinegar three times a-day, upon an empty stomach; having their gruels and their other food well acidulated with it, as also the gargle for their mouths. Two of the worst patients with the tendons in the ham rigid, (a symptom none of the rest had), were put under a course of tea-water. Of this they drank half a pint every day, and sometimes more or less as it operated, by way of gentle physic. Two o-

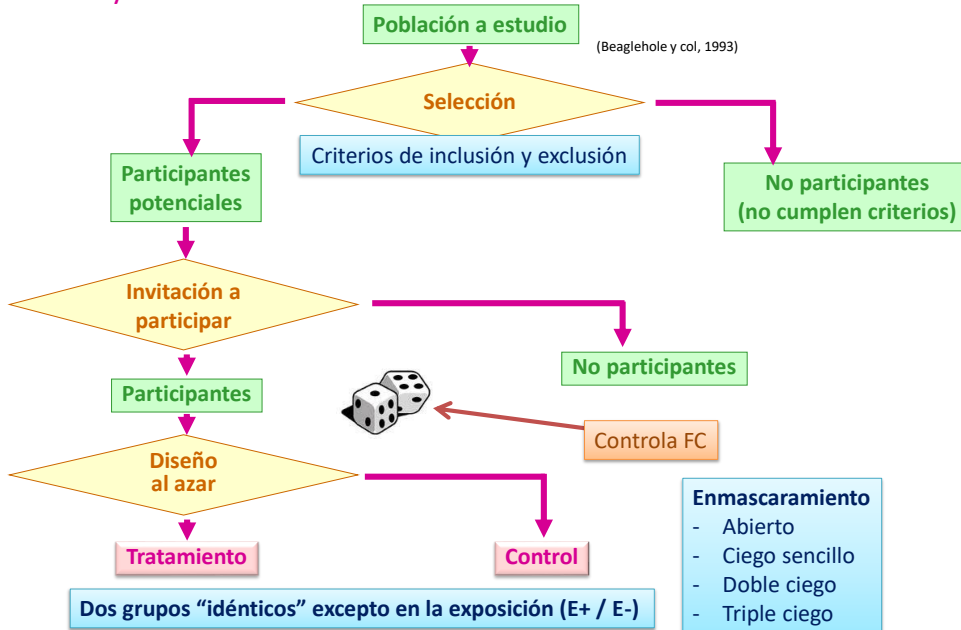
Chap. IV. Of the prevention of the scurvy. 193 dined, at different times, upon an empty stomach. They continued but six days under this course, having confined the quantity that could be forced. The two remaining patients, took the bigness of a nutmeg three times a-day, of an electuary recommended by an hospital-surgeon, made of pulve, multad-fied, *rad. raphan.* balsam of *Peru*, and gum myrrh; using for common drink, barley-water well acidulated with tamarinds; by a decoction of which, with the addition of *cream tartar*, they were gently purged three or four times during the course. The consequence was, that the most sudden and visible good effects were perceived from the use of the oranges and lemons; one of those who had taken them, being at the end of six days fit for duty. The spots were not indeed at that time quite off his body, nor his gums found; but without any other medicine, than a quantity of *elixir vitriol*, he became quite healthy before we came into  *Plymouth*, which was on the 16th of June. The other was the best recovered of any in his condition; and being now deemed pretty well, was appointed nurse

6 grupos:

- Sidra
- Aceite de vitriolo diluido
- Vinagre
- Agua salada
- Nuez moscada con ajo y mostaza
- Naranjas y limones

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Diseño: Ensayos de intervención



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Enmascaramiento (Blinding or masking)

	Type of blinding		
	Single	Double	Triple
Subject	✓	✓	✓
Observer		✓	✓
Data analyst			✓

*Problema cuando se trabaja con alimentos*

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

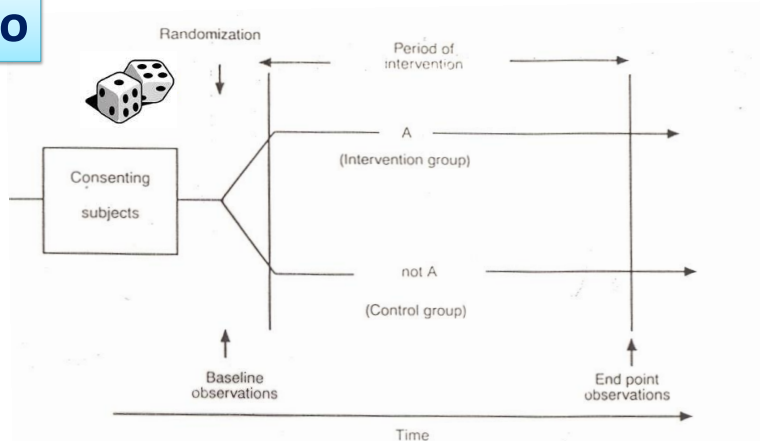
Tipos:

- Paralelo
- Factorial
- Cruzado

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

## Paralelo



Angeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

**Effect of a Dietary Portfolio of Cholesterol-Lowering Foods Given at 2 Levels of Intensity of Dietary Advice on Serum Lipids in Hyperlipidemia. A Randomized Controlled Trial**  
 Jenkins y col. JAMA. 2011 Aug 24;306(8):831-9.

<https://pdfs.semanticscholar.org/5991/2473a6a85a6b8e517f0f6b6b1d5acd31bdd4.pdf>

**Context** Combining foods with recognized cholesterol-lowering properties (dietary portfolio) has proven highly effective in lowering serum cholesterol under metabolically controlled conditions.

**Objective** To assess the effect of a dietary portfolio administered at 2 levels of intensity on percentage change in low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) among participants following self-selected diets.

**Design, Setting, and Participants** A **parallel-design study** of 351 participants with hyperlipidemia from 4 participating academic centers across Canada (Quebec City, Toronto, Winnipeg, and Vancouver) **randomized** between June 25, 2007, and February 19, 2009, to 1 of 3 treatments lasting 6 months.

**Intervention** Participants received **dietary advice for 6 months on either a low-saturated fat therapeutic diet (control) or a dietary portfolio**, for which counseling was delivered at different frequencies, that emphasized dietary incorporation of plant sterols, soy protein, viscous fibers, and nuts. Routine dietary portfolio involved 2 clinic visits over 6 months and intensive dietary portfolio involved 7 clinic visits over 6 months.

**Main Outcome Measures** Percentage change in serum LDL-C.

**Results** In the modified intention-to-treat analysis of 345 participants, the overall attrition rate was not significantly different between treatments (18% for intensive dietary portfolio, 23% for routine dietary portfolio, and 26% for control; Fisher exact test,  $P = .33$ ). The LDL-C reductions from an overall mean of 171 mg/dL (95% confidence interval [CI], 168-174 mg/dL) were -13.8% (95% CI, -17.2% to -10.3%;  $P < .001$ ) or -26 mg/dL (95% CI, -31 to -21 mg/dL;  $P < .001$ ) for the intensive dietary portfolio; -13.1% (95% CI, -16.7% to -9.5%;  $P < .001$ ) or -24 mg/dL (95% CI, -30 to -19 mg/dL;  $P < .001$ ) for the routine dietary portfolio; and -3.0% (95% CI, -6.1% to 0.1%;  $P = .06$ ) or -8 mg/dL (95% CI, -13 to -3 mg/dL;  $P = .002$ ) for the control diet. Percentage LDL-C reductions for each dietary portfolio were significantly more than the control diet ( $P < .001$ , respectively). The 2 dietary portfolio interventions did not differ significantly ( $P = .66$ ). Among participants randomized to one of the dietary portfolio interventions, percentage reduction in LDL-C on the dietary portfolio was associated with dietary adherence ( $r = -0.34$ ,  $n = 157$ ,  $P < .001$ ).

**Conclusion** Use of a dietary portfolio compared with the low-saturated fat dietary advice resulted in greater LDL-C lowering during 6 months of follow-up.

Angeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

# CONSORT 2010 Statement: Updated Guidelines for Reporting Parallel Group Randomized Trials

Kenneth F. Schulz, PhD, MBA; Douglas G. Altman, DSc; and David Moher, PhD for the CONSORT Group\*

The CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) statement is used worldwide to improve the reporting of randomized, controlled trials. Schulz and colleagues describe the latest version, CONSORT 2010, which updates the reporting guideline based on new methodological evidence and accumulating experience.

*Ann Intern Med.* 2010;152. [www.annals.org](http://www.annals.org)

For author affiliations, see end of text.

\* For the CONSORT Group contributors to CONSORT 2010, see the Appendix, available at [www.annals.org](http://www.annals.org).

This article was published at [www.annals.org](http://www.annals.org) on 24 March 2010.

**E**ditor's Note: In order to encourage dissemination of the CONSORT 2010 Statement, this article is freely accessible on [www.annals.org](http://www.annals.org) and will also be published in *BMJ*, *The Lancet*, *Obstetrics & Gynecology*, *PLoS Medicine*, *Open Medicine*, *Journal of Clinical Epidemiology*, *BMC Medicine*, and *Trials*. The authors jointly hold the copyright of this

<http://www.consort-statement.org/home/>  
<http://www.consort-statement.org/>  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2674183/>

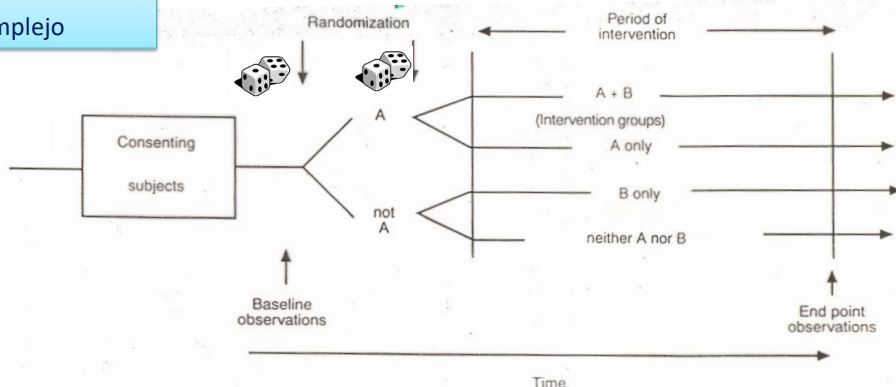
have updated the explanation and elaboration article (13), which explains the inclusion of each checklist item, provides methodological background, and gives published examples of transparent reporting.

Diligent adherence by authors to the checklist items facilitates clarity, completeness, and transparency of report-

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

**Factorial**  
+ complejo

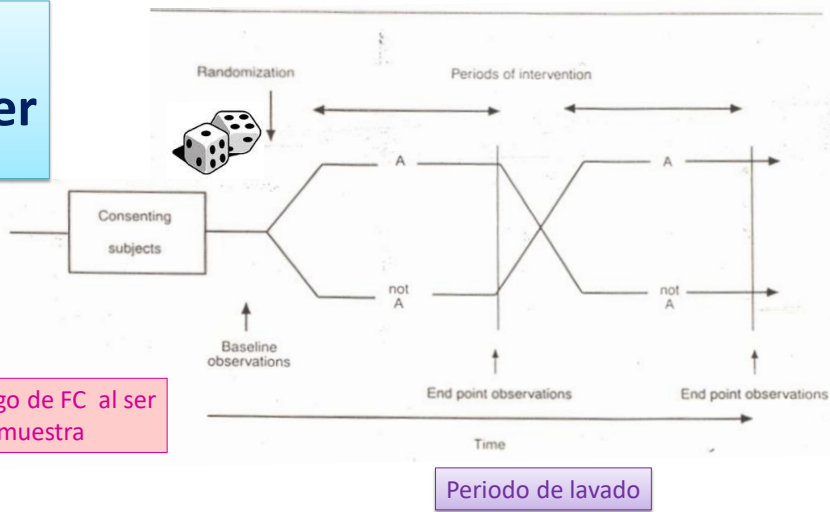


Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

**Cruzado  
Crossover**

+ usado

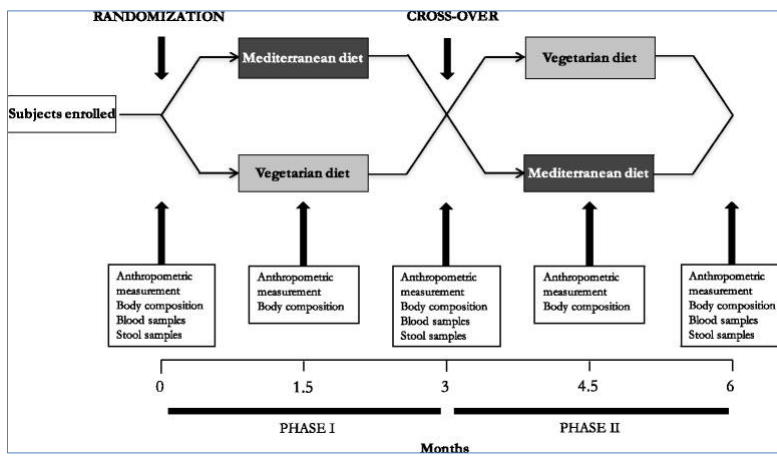


Se reduce el sesgo de FC al ser la misma muestra

Periodo de lavado

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

Mediterranean versus vegetarian diet for cardiovascular disease prevention (the CARDIVEG study - Cardiovascular Prevention With Vegetarian Diet): study protocol for a randomized controlled trial - [Sofi et al., Trials, 2016 May 4;17\(1\):233.](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27145958)



Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>



**Effect of almond-enriched high-monounsaturated fat diet on selected markers of inflammation: a randomised, controlled, crossover study**

Sujatha Rajaram\*, Kristianne M. Connell and Joan Sabaté

Department of Nutrition, School of Public Health, Loma Linda University, Loma Linda, CA 92350, USA

(Received 14 July 2009 – Revised 10 September 2009 – Accepted 19 September 2009 – First published online 29 October 2009)

Frequent consumption of nuts lowers the risk of CHD. While lowering blood lipids is one of the mechanisms for cardioprotection, the present study sought to determine whether monounsaturated fat-rich almonds also influence other CHD risk factors such as inflammation and haemostasis. This was a randomised, controlled, crossover feeding study with twenty-five healthy adults (eleven men; fourteen women), age 22–53 years. Following a 2 week run-in phase (34% energy from fat), subjects were assigned in random order to three diets for 4 weeks each: a heart-healthy control diet with no nuts (<30% energy from fat), low-almond diet and high-almond diet (10% or 20% isoenergetic replacement of control diet with almonds, respectively). Serum E-selectin was significantly lower on the high-almond diet compared with the control diet. E-selectin decreased as the percentage of energy from almonds increased ( $P < 0.0001$ ). C-reactive protein (CRP) was lower in both the almond diets compared with the control diet. A clear dose response was not observed for either E-selectin or CRP. There was no effect of diet on IL-6 or fibrinogen. Tissue plasminogen activator antigen was significantly lower on the control and high-almond diets compared with the low-almond diet, although the values were within normal range. In conclusion, consumption of almonds influenced a few but not all of the markers of inflammation and haemostasis. A clear dose response was not observed for any of the markers studied.

Monounsaturated fat: Almonds: Inflammation: Haemostasis: Endothelial dysfunction: CHD

Inflammation is becoming increasingly acknowledged as having a major role in the pathogenesis of CHD<sup>(1)</sup> and certain cancers<sup>(2)</sup>. Atherosclerosis may involve subclinical thrombosis and inflammation that can result in the activation of the haemostatic process<sup>(1,3)</sup>. Many dietary components<sup>(4)</sup> have been shown to reduce the risk of CHD by mechanisms involving the lowering of blood lipids. One such component is nuts<sup>(5)</sup>

anti-inflammatory properties<sup>(5,10,11)</sup>. Recently, a portfolio diet consisting of cholesterol-lowering foods, including almonds, has showed a similar reduction in CRP as observed with statin therapy<sup>(12)</sup>. Similarly, a Mediterranean diet with nuts was effective in lowering IL-6 levels compared with a control diet without nuts<sup>(13)</sup>. In both these studies, nuts were one of the many components of the intervention diet.

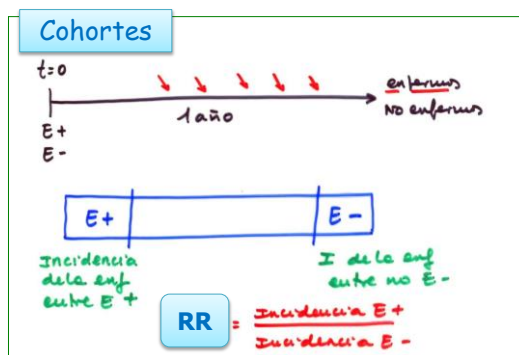
Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

**Riesgo relativo (RR), Relative risk, risk ratio**

$$RR = \frac{\text{Riesgo de enfermar entre E+}}{\text{Riesgo de enfermar entre E-}}$$

$$RR = \frac{\text{Incidencia enf. entre E+}}{\text{Incidencia enf. entre E-}}$$

$$RR = \frac{\frac{\text{Nº enfermos entre E+}}{\text{Nº total de E+}}}{\frac{\text{Nº enfermos entre E-}}{\text{Nº total de E-}}}$$



- Diseños de cohorte
- Ensayos clínicos aleatorizados (Variable tiempo)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## PROYECTO DE INVESTIGACIÓN

"Estudio comparativo de los efectos del consumo de agua mineral débil y otra fuerte bicarbonatada sobre el metabolismo mineral y lipídico de mujeres postmenopáusicas"

- Instituto de Nutrición (CSIC) en colaboración con:
- "Programa de Menopausia (Área de Salud y Consumo del Ayuntamiento de Madrid)"
- "Fundación Jiménez Díaz"
- Dpto de Nutrición. UCM

### Financiación:

• Vichy Catalán, DAAD (Alemania), CSIC

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## OBJETIVOS

Conocer la influencia del consumo de agua mineral fuerte bicarbonatada (Vichy Catalán), frente a otra débil (Font D'Or) como suplemento de la dieta habitual de mujeres postmenopáusicas sobre:

- 1) La tensión arterial, lípidos y lipoproteínas séricas
- 2) El grado de formación y resorción ósea
- 3) La diuresis y excreción urinaria de minerales

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

### DISEÑO

35 mujeres postmenopáusicas (> 1 año de amenorrea), 53±3 años de edad (media ± DS), participaron en un estudio cruzado doble ciego con dos aguas minerales: las mujeres bebieron aleatoriamente 1 L al día de agua con gas o agua placebo.

↓ A

56 días

↓ B

28 días

56 días

↓ C

Grupo 1 (n=16)	Agua con gas	lavado	Agua placebo
Grupo 2 (n=18)	Agua placebo	lavado	Agua con gas

Se excluyeron: obesidad y enfermedades relacionadas con el metabolismo óseo y lipídico, terapia hormonal sustitutiva y medicación que pudiera interferir.

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

### Peso y Presión Arterial

mmHg

Punto	Tensión sistólica	Tensión diastólica
Punto A	~130	~80
Punto B	~130	~80
Punto C	~125	~75

kg

Punto	Peso
Punto A	~65
Punto B	~65
Punto C	~65

El tipo de agua consumida no afectó significativamente estos parámetros.

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

# CUMPLIMIENTO

Nº de mujeres que han tomado 1 L de agua todos los días:

**Grupo 1:**  
con gas: 6  
placebo: 10

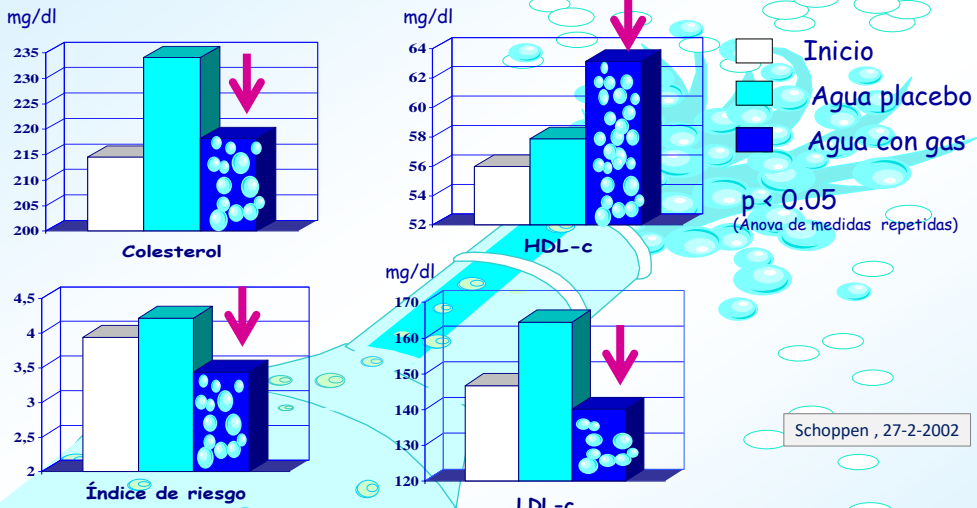
**Grupo 2:**  
placebo: 15  
con gas: 14

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Lípidos séricos en el Grupo 2



Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

El consumo de 1 L de agua con gas carbónico durante dos meses en mujeres postmenopáusicas conlleva una reducción del índice de riesgo cardiovascular y de los valores de colesterol total y LDL-colesterol, junto con un aumento de HDL-colesterol.

Schoppen , 27-2-2002

- Schoppen S, Pérez-Granados AM, Carbajal A, Sarriá B, Sánchez-Muniz FJ, Gómez-Gerique JA, Vaquero MP. [Sodium bicarbonated mineral water decreases postprandial lipaemia in postmenopausal women compared to a low mineral water](#). British J Nutr 2005;94:582-587. ISSN: 0007-1145.
- Schoppen S, AM Pérez-Granados, A Carbajal, P Oubiña, FJ Sánchez-Múniz, JA Gómez-Gerique, MP Vaquero. [A sodium-rich carbonated mineral water reduces cardiovascular risk in postmenopausal women](#). J Nutr 2004;134:1058-1063.

Angeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

MINISTERIO DE ECONOMÍA Y COMPETITIVIDAD | Instituto de Salud Carlos III | Fondo Europeo de Desarrollo Regional Una manera de hacer Europa | **ciberobn** Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición

[http://www.unav.es/departamento/preventiva/predi\\_home](http://www.unav.es/departamento/preventiva/predi_home)  
<http://www.predimed.es/>

Predimed  
The Thematic Network  
Media Report  
Uploading Data  
Core Publications  
Selected Publications  
Educational Tools  
Predimed Trial: Another Web

# Predimed

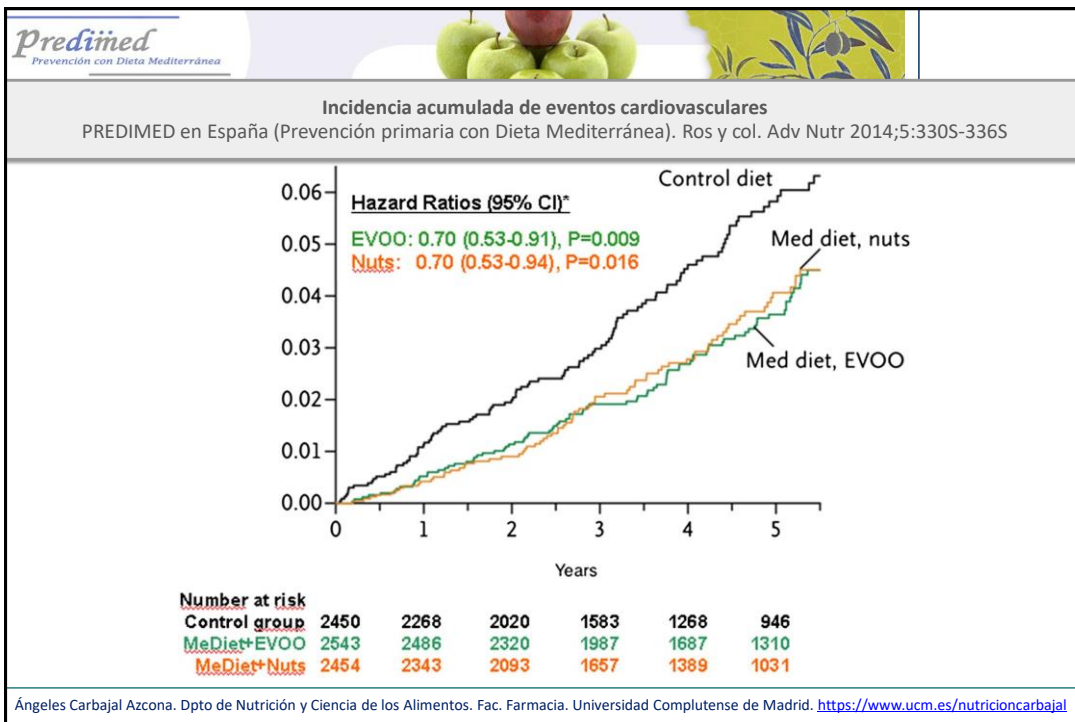
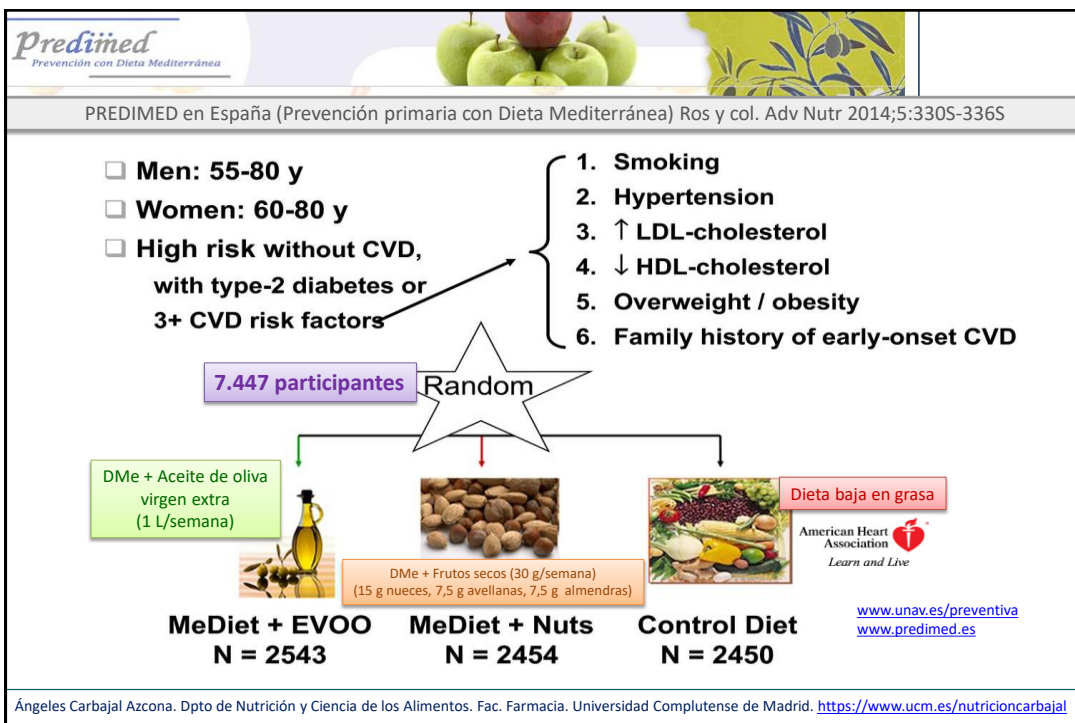
Prevención con Dieta Mediterránea

**ciberobn**  
Centro de Investigación Biomédica en Red Fisiopatología de la Obesidad y Nutrición



Universidad de Navarra | Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública FACULTAD DE MEDICINA | Ministerio de Ciencia e Innovación | Instituto de Salud Carlos III Departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública | unav.es

Angeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>





## Tipos de encuestas alimentarias según diseño epidemiológico

	Encuesta alimentaria					
	Hojas de Balance	Presupuestos familiares	Recuerdo de 24 horas	Frecuencia de consumo	Registro actual del consumo	Historia dietética
Ecológico internacional	+++	++	+	0	0	0
Ecológico nacional	++	+++	+	+	0	0
Transversal	+	++	+++	++	+	0
Caso-control	0	0	0	+++	0	+++
Cohorte	0	0	+	+++	++	+++
<b>Ensayo clínico</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>++</b>	<b>+</b>	<b>+++</b>	<b>+</b>
<b>Ensayo comunitario</b>	<b>0</b>	<b>0</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>	<b>++</b>

### Nivel de adecuación:

0 = nulo

+ = poco

++ = mucho

+++ = idóneo

(Serra y col., 1995)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

### Usos:

#### 1. Pequeños y cortos:

- Examinar un mecanismo de acción
- Verificar una asociación

Ej.: modificación de un componente de la dieta (ej. grasa) → influencia en un parámetro bioquímico relevante para la enfermedad (col-LDL)

#### 2. Largos y con muestras grandes:

- Analizar la importancia de un factor (dietético) en la incidencia de una enfermedad

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

### Ventajas:

- Pueden aportar evidencia de la relación causa-efecto.
- Mayor control, menor posibilidad de sesgos, menor influencia del azar.
- Reduce o elimina FC.
- Es posible crear mayores diferencias entre los grupos.
- Repetibles y comparables con estudios similares.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Estudios experimentales o de intervención. Randomized controlled trial (RCT)

### Limitaciones:

- Logística difícil
- Largos (EC: larga exposición de dieta o largo periodo de latencia)
  - Opción: — Trabajar con marcadores de la enfermedad o
  - Individuos con alto riesgo
- Costosos
- Factores nutricionales: difíciles de ocultar
- Dificultad de mantener constante un solo factor (↑ pescado → ↓ carne)
- Dificultad para controlar la dieta (gente no institucionalizada)
- Sólo pueden valorar un factor a la vez
- Sesgo de participación (sujetos preocupados por la salud, instituciones cerradas)
- Muestras pequeñas
- Extrapolación de resultados → población ¿?
- Exige seguimiento intenso
- Pérdida de muestra
- Consideraciones éticas

Cartujos de San Bruno (Valencia)  
Carmelitas Descalzas, Lerma (Burgos)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>



### **Alpha-Tocopherol, Beta-Carotene Cancer Prevention Trial (ATBC)**

National Public Health Institute de Finlandia

US National Cancer Institute (NCI) - (The Alpha-Tocopherol, 1994)

<https://atbcstudy.cancer.gov/>

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8205268>

**Objeto:** analizar si ciertos suplementos de vitaminas podrían prevenir el cáncer de pulmón y otros cánceres

**Muestra:** 29.133 hombres fumadores finlandeses de 50-69 años

Tomaron un comprimido con:

- 50 mg de alfa-tocoferol
- 20 mg de beta-caroteno
- ambos
- placebo

**Seguimiento de 5-8 años.**

En el primer año de seguimiento se observó un ligero beneficio del beta-caroteno.

Totalmente inesperado: Después de 6 años de seguimiento, se produjeron un 18% más de cánceres de pulmón y 8% más de mortalidad total entre los consumidores del suplemento con beta-caroteno comparado con el placebo.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

### **Beta-Carotene and Retinol Efficacy Trial (CARET)**

<https://epi.grants.cancer.gov/Consortia/members/caret.html>

Importante estudio realizado en 6 áreas de EEUU

(Omenn y col, 1996)

**Objeto:** ver si suplementos con una combinación de beta-caroteno y retinol podrían prevenir el cáncer de pulmón y otros cánceres.

Hombres y mujeres de 50-69 años que eran fumadores y antiguos fumadores

Hombres de 45-69 años expuestos al asbesto.

Después de **4 años de seguimiento**, entre los que recibieron el suplemento se diagnosticaron 28% más cánceres de pulmón y 17% más muertes que entre los que tomaban el placebo.

Ninguno de los estudios mostró ningún beneficio por tomar suplemento.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

**MRFIT (Multiple Risk Factor Intervention Trial) (Kolata, 1982)**

<http://www.epi.umn.edu/cvdepi/study-synopsis/multiple-risk-factor-intervention-trial-mrfit/>

Randomized, multicenter, primary prevention trial

12.866 hombres de 35-57 años

Seguimiento medio de unos 7 años

**115 mill \$**

**Exposure:** Health education (dieta, tabaco, control de PA) **vs. no special intervention**

**Outcome:** CVD

Treatment group experienced dramatic declines in CVD

**But so did the control group**

**National diet-heart-study (1962)**

<http://www.epi.umn.edu/cvdepi/study-synopsis/national-diet-heart-study/>

Dieta-ECV

5.000 hombres

1 año

Marcador: colesterol sérico

**(se hubieran necesitado 100.000 hombres y 10 años para ver el efecto en la ECV)**

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Consideraciones éticas

- Si una intervención no es buena, no es ético imponerla
- Si una intervención es buena, no es ético negársela al grupo control

- Hoja de información al voluntario (Posibles beneficios y riesgos de su participación)
- Consentimiento informado
- Declaración de Helsinki
- Comité de ética
- Seguro de responsabilidad civil
- Protección de datos del voluntario

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Consideraciones éticas

- Deben asignarse sólo exposiciones protectoras.
- No deben existir mejores posibilidades de tratamiento que las alternativas que ofrece el estudio.
- Las dos alternativas que ofrece el estudio deben ser igualmente aceptables según los conocimientos científicos.
- No debe compararse un nuevo tratamiento frente a placebo si hay un tratamiento convencional de eficacia demostrada.
- No es ético negarle una intervención efectiva a un control.

(Martínez-González e Irala, 2001)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Declaración de Helsinki

Propuesta de principios éticos para orientar a los investigadores que trabajan en humanos.

Adoptada en la 18ª asamblea médica mundial, Helsinki, Finlandia, Junio, 1964

Enmiendas en años sucesivos (2008)

<http://www.unav.es/cdb/ammhelsinki2.html>

The protocol and the objectives of the study were explained to the participants in detail and all gave their written consent. The study protocol was approved by the ethical committee of the University of Muenster and was in accordance with the Helsinki Declaration of 1975, as revised in 1983.  
Egert et al. J. Nutr. 139: 861–868, 2009.

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## Informe al comité de ética

- Antecedentes y objetivos generales de la investigación (fuentes de financiación del estudio)
- Metodología y tratamiento de datos
- Protocolo del investigador
- Certificados de calidad
- Hoja de información al voluntario
- Hoja de consentimiento informado
- Cartel de captación de voluntarios
- Cómo se garantiza la confidencialidad
- Justificación de la cantidad de muestra biológica extraída
- Cómo se conservan las muestras biológicas y trazabilidad
- Dónde se realiza el estudio
- Si existe compensación al voluntario
- Garantía de seguridad alimentaria
- Si se ha previsto contratar un seguro de responsabilidad civil

(modificado de Vaquero, 2011)

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## ¿Cómo saber si la asociación entre las dos variables de estudio es o no causal?

"¿Quién sabe, preguntó Robert Browning, si el mundo no terminará esta noche? Ciertamente, pero con la evidencia disponible, la mayoría de nosotros deberíamos prepararnos para salir a trabajar mañana a las 8.30 h."

A. B. Hill [Schoenbach, 1999]

### La inferencia causal

Interpretación de los datos epidemiológicos  
Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal  
De la asociación a la causa

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

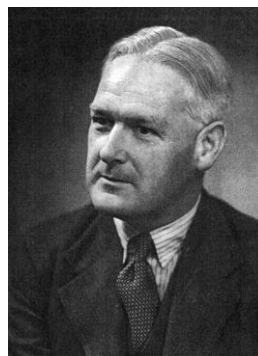
## La inferencia causal

Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal

### 1. Criterios de causalidad de Hill (1965)

Hill AB (1965). The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine*, 58, 295-300.  
[www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1898525&blobtype=pdf](http://www.pubmedcentral.nih.gov/picrender.fcgi?artid=1898525&blobtype=pdf)

1. Fuerza de la asociación
2. Consistencia
3. Especificidad de la asociación
4. Temporalidad
5. Gradiente biológico
6. Plausibilidad
7. Coherencia
8. Evidencia experimental
9. Analogía



A. Bradford Hill  
(1897-1991)

Applying the Bradford Hill criteria in the 21st century: how data integration has changed causal inference in molecular epidemiology, 2015  
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4589117/>

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

**Table B.3:** Examples of criteria for weighing evidence from the published literature, mapped onto the three basic concepts of reliability, relevance and consistency introduced in Section 2.5

Publication	Reliability	Relevance	Combination of reliability and relevance	Consistency	Other
Bradford Hill (1965)		Temporality Experimentation Specificity	Strength of association Biological gradient	Consistency of association Biological plausibility Coherence Analogy	
Collier et al. (2016)	Uncertainty and variability (treatment of)	Applicability and utility Essentiality of key events	Soundness Evaluation and peer review (extent of) Clarity and completeness (of reporting)	Consistency Biological concordance Concordance of empirical observations among key events Analogy (to other chemicals)	
ECHA (2010)	Reliability	Relevance		Quantity (in particular if contradictory info is present)	Adequacy for classification and RA
US EPA (1998)	Adequacy and quality of data Degree and type of uncertainty associated with the evidence	Relationship of the evidence to the risk assessment questions			
EPA (2003)	Uncertainty and variability (treatment of)	Applicability and utility	Soundness Clarity and completeness (of reporting) Evaluation and peer review (extent of)		
Hope and Clarkson (2014)	Study quality	Site specificity Spatial representativeness Temporal representativeness Specificity to stressor	Use of standard methods Endpoint/attribute association Exposure/response function Sensitivity to stressor Quantification of response		
Hull and Swanson (2006)		Specificity of cause	Magnitude Biological gradient/strength Uncertainty Spatial correlation Temporal correlation	Consistency of association Experimental verification	Plausibility: mechanism Plausibility: stressor
		Essentiality of key events			

<https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.2903/j.efsa.2017.4971>

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## La inferencia causal

### Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal

#### Criterios de causalidad de Hill (1965)

- Fuerza de la asociación** – Cuanto más fuerte es la asociación menor la posibilidad de que esté simplemente reflejando la influencia de algún otro factor etiológico. Este criterio incluye la consideración de la precisión estadística (influencia mínima del azar) y el rigor metodológico de los estudios existentes con respecto al sesgo (de selección, de información y confusión.)
- Consistencia** – replicación de los hallazgos por distintos investigadores, en diferentes momentos, en diferentes lugares, con diferentes métodos y la capacidad de explicar en forma convincente los distintos resultados.
- Especificidad de la asociación** – la asociación se limita a una enfermedad o a un grupo de enfermedades.
- Temporalidad** – la exposición debe preceder a la enfermedad.
- Gradiente biológico** – relación dosis-respuesta.
- Plausibilidad** – La asociación, ¿tiene sentido? Estamos mucho más dispuestos a aceptar una relación que es consistente con nuestros conocimientos generales y creencias.
- Coherencia** – la interpretación de la asociación causa-efecto no deben entrar en conflicto con los conocimientos sobre la enfermedad.
- Evidencia experimental** – la demostración de que bajo condiciones controladas los cambios en la exposición producen cambios en la enfermedad es de gran valor, es indispensable, para inferir causalidad.
- Analogía** – estamos más dispuestos a aceptar argumentos que se asemejen a otros que ya aceptamos.

**Ejemplo: un RR de 10 proporciona mayor evidencia que un RR de 2.**

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## La inferencia causal

### Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal

#### Fuerza de la asociación

- Un exceso pronunciado de la enfermedad asociado con la exposición.
- La magnitud de la razón de la incidencia en los expuestos a la incidencia en los no expuestos.
- ¿Qué tan fuerte es “fuerte”? En general:

Riesgo relativo	"Significado"
1.1-1.3	Débil
1.4-1.7	Leve
1.8-3.0	Moderado
3-8	Fuerte
8-16	Muy Fuerte
16-40	Dramático
40+	Abrumador

Las asociaciones fuertes tienen menos probabilidad de ser el resultado de otros factores etiológico que las asociaciones débiles.

<http://www.epidemiolog.net/es/endesarrollo/InferenciaCausal.pdf>

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## La inferencia causal

### Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal

#### Criterios de causalidad de Hill (1965)

1. **Fuerza de la asociación** – Cuanto más fuerte es la asociación menor la posibilidad de que esté simplemente reflejando la influencia de algún otro factor etiológico. Este criterio incluye la consideración de la precisión estadística (influencia mínima del azar) y el rigor metodológico de los estudios existentes con respecto al sesgo (de selección, de información y confusión.)
2. **Consistencia** – replicación de los hallazgos por distintos investigadores, en diferentes momentos, en diferentes lugares, con diferentes métodos y la capacidad de explicar en forma convincente los distintos resultados.
3. **Especificidad de la asociación** – una causa produce un único efecto y no varios (uno de los más refutados en epidemiología nutricional)
4. **Temporalidad** – la causa precede al efecto.
5. **Gradiente biológico** – relación dosis-respuesta.
6. **Plausibilidad** – La asociación, ¿tiene sentido? Estamos mucho más dispuestos a aceptar una relación que es consistente con nuestros conocimientos generales y creencias.
7. **Coherencia** – la interpretación de la asociación causa-efecto no deben entrar en conflicto con los conocimientos sobre la enfermedad.
8. **Evidencia experimental** – la demostración de que bajo condiciones controladas los cambios en la exposición producen cambios en la enfermedad es de gran valor, es indispensable, para inferir causalidad.
9. **Analogía** – estamos más dispuestos a aceptar argumentos que se asemejen a otros que ya aceptamos.

**Ejemplo: La asociación entre tabaco y cáncer de pulmón está avalada por estudios ecológicos, de cohortes, Ca-Co, realizados por investigadores independientes de diferentes países.**

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>

## La inferencia causal

### Aspectos a considerar antes de decidir si una asociación es o no causal

#### Criterios de causalidad de Hill (1965)

1. **Fuerza de la asociación** – Cuanto más fuerte es la asociación menor la posibilidad de que esté simplemente reflejando la influencia de algún otro factor etiológico. Este criterio incluye la consideración de la precisión estadística (influencia mínima del azar) y el rigor metodológico de los estudios existentes con respecto al sesgo (de selección, de información y confusión.)
2. **Consistencia** – replicación de los hallazgos por distintos investigadores, en diferentes momentos, en diferentes lugares, con diferentes métodos y la capacidad de explicar en forma convincente los distintos resultados.
3. **Especificidad de la asociación** – una causa produce un único efecto y no varios (uno de los más refutados en epidemiología nutricional)
4. **Temporalidad** – la causa precede al efecto.
5. **Gradiente biológico** – relación dosis-respuesta.
6. **Plausibilidad** – La asociación, ¿tiene sentido? Estamos mucho más dispuestos a aceptar una relación que es consistente con nuestros conocimientos generales y creencias.
7. **Coherencia** – la interpretación de la asociación causa-efecto no deben entrar en conflicto con los conocimientos sobre la enfermedad.
8. **Evidencia experimental** – la demostración de que bajo condiciones controladas los cambios en la exposición producen cambios en la enfermedad es de gran valor, es indispensable, para inferir causalidad.
9. **Analogía** – estamos más dispuestos a aceptar argumentos que se asemejen a otros que ya aceptamos.

*Hill, Austin Bradford. The environment and disease: association or causation? Proceedings Royal Society Medicine 1965;58:295-300. (Schoenbach, 1999)*

Ángeles Carbajal Azcona. Dpto de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Fac. Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. <https://www.ucm.es/nutricioncarbajal>