

Revista Iberoamericana de
SALUD Y DEPORTE

<https://doi.org/10.59650/KEUT2891>

Número 6 – Octubre 2024

<http://osunajournals.com>



WANCEULEN
Journals



Revistas Iberoamericanas
Osuna Journals

©Copyright: Los autores

©Copyright: De la presente Edición, Año 2024 WANCEULEN EDITORIAL

Título: REVISTA IBEROAMERICANA DE SALUD Y DEPORTE

Editorial: WANCEULEN EDITORIAL

Publicación semestral.

Número 6– Octubre 2024

Disponible en Internet: <http://osunajournals.com>

ISSN: 2794-0675

WANCEULEN S.L.

www.wanceuleneditorial.com y www.wanceulen.com

info@wanceuleneditorial.com

Reservados todos los derechos. Queda prohibido reproducir, almacenar en sistemas de recuperación de la información y transmitir parte alguna de esta publicación, cualquiera que sea el medio empleado (electrónico, mecánico, fotocopia, impresión, grabación, etc.), sin el permiso de los titulares de los derechos de propiedad intelectual. Cualquier forma de reproducción, distribución, comunicación pública o transformación de esta obra solo puede ser realizada con la autorización de sus titulares, salvo excepción prevista por la ley. Diríjase a CEDRO (Centro Español de Derechos Reprográficos, www.cedro.org) si necesita utilizar algún fragmento de esta obra.



WANCEULEN
Journals



Revistas Iberoamericanas
Osuna Journals

DIRECTORES

Antonia García Parejo. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla.

Jesús Fernando Pérez Lorenzo. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla.

Máximo de la Fuente Ginés. Universidad de Sevilla.

Rocío de la Fuente Martín. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla.

COMITÉ CIENTÍFICO

Ana María Gallardo Guerrero. Universidad Católica San Antonio de Murcia.

Francisca Navarro Pérez. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla.

Gabriela Henríquez Valencia. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla

José María León Rubio. Universidad de Sevilla.

Romualdo Castillo Lozano. E.U. Osuna, Universidad de Sevilla.



WANCEULEN
Journals



Revistas Iberoamericanas
Osuna Journals

ÍNDICE

Cuidados enfermeros en pacientes oncológicos con mucositis oral. Una
revisión bibliográfica 5-48

https://doi.org/_____

María Inmaculada Matas-Jiménez

Olga M^a Cremades-de Molina

El salto y el lanzamiento como factores determinantes en el rendimiento
del balonmano 49-75

https://doi.org/_____

Antonio Jesús Rodríguez-Frías

Rafael Baena-González

Revisión bibliográfica: el suero salino como medicamento. Riesgos de su
uso en el entorno sanitario y sus alternativas 76-111

https://doi.org/_____

Silvia Navarro-Nieto

José Antonio Ortiz-Gómez

Nanopartículas: metabolización, eliminación y aplicaciones clínicas
innovadoras. Una revisión de la literatura 112-134

https://doi.org/_____

María Heredia-Carroza

Los cannabinoides: una nueva perspectiva en la Esclerosis Múltiple..... 135-181

https://doi.org/_____

Marta Pérez-Rodríguez

María Victoria Barbado-González



WANCEULEN
Journals



Revistas Iberoamericanas
Osuna Journals

Cuidados enfermeros en pacientes oncológicos con mucositis oral. Una revisión bibliográfica

Nursing care in cancer patients with oral mucositis. A literature review

M^a Inmaculada Matas-Jiménez

Grado en Enfermería. Hospital Universitario de Donostia.

Olga M^a Cremades-de-Molina

Doctora en Farmacia. Profesora titular de la Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla.

ORCID: 0000-0001-9865-8860.

Resumen:

Introducción: la mucositis oral (MO) es un efecto secundario del tratamiento del cáncer con quimioterapia y radioterapia. Causa llagas, ulceraciones en la mucosa oral y eritema que provoca dolor, dificultad para tragar, problemas nutricionales, mayor riesgo de infección e interrupción del tratamiento. **Objetivo:** analizar las evidencias científicas y artículos existentes sobre los cuidados de enfermería en pacientes con MO. **Metodología:** revisión bibliográfica apoyada en las bases de datos de ciencias de la salud más importantes y que contienen evidencias científicas. **Resultados:** se obtienen 16 artículos de distinta procedencia geográfica en los que se estudia los diferentes cuidados enfermeros para tratar la MO. **Conclusiones:** los enjuagues y sprays bucales resultan ser muy efectivos en el tratamiento. El uso de probióticos ayuda a mejorar el sistema inmunitario y combatir la MO. Los antiulcerosos así como la glutamina oral disminuyen el requerimiento de analgésicos al actuar como protectores de la mucosa. Por último destacar la importancia de educar a los pacientes y darles un buen soporte nutricional para lograr un buen control del peso.

Palabras clave: Cáncer; cuidados de enfermería; mucositis oral.

Abstract:

Introduction: oral mucositis (OM) is a secondary effect of cancer treatment with chemotherapy and radiotherapy. It causes sores, ulcerations on the oral mucosa, and erythema that causes pain, difficulty when swallowing, higher risk of infection and interruption of the treatment. **Objective:** analyze the scientific evidence and the articles that talk about the

nursing care in patients with OM. **Methodology:** literatura review supported by the most important health science databases containing scientific evidence. **Results:** 16 articles of different geographical origin are obtained in which the different nursing care to treat OM is discussed. **Conclusions:** mouthwash and sprays prove to be very effective in treatment, the use of probiotics helps to improve the immune system and combat OM. Anti-ulcer agents as well as oral glutamine reduce the need for analgesics by acting as mucosal protectors. Finally we highlight the importance of educating patients and giving them good nutritional support to manage good weight control.

Keywords: Cancer; nursing care; oral mucositis. .

1. CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN.

1.1. JUSTIFICACIÓN.

El cáncer es la principal causa de muerte en el mundo, fue responsable del 16 % del total de fallecidos a nivel mundial en el año 2016, proyectándose un aumento de 13,1 millones para el año 2030. Esta enfermedad se caracteriza por un aumento de la proliferación celular y disminución de la apoptosis, que es el mecanismo que tiene el cuerpo para deshacerse de las células anormales de tal forma que se acumulan estas células malignas e innecesarias (1).

Es una enfermedad genética y se ven afectados los genes encargados de la formación y multiplicación de las células (estos cambios genéticos pueden deberse a las sustancias químicas del tabaco, rayos ultravioleta, herencia de los progenitores entre muchos más factores). Los protooncogenes o gen supresor de tumor y gen de reparación de ADN están afectados. Cuando estos protooncogenes cambian su mecanismo de acción, en vez de regular la actividad celular, se descontrola la formación de células dañinas y pasan a llamarse oncogenes. En condiciones normales las células siguen su ciclo celular en el que se multiplican para formar otras nuevas que reemplazan a las que están envejecidas. En las tumoraciones no ocurre así, las células que están dañadas se acumulan formando bultos que pueden ser benignos o malignos. Se considera maligno cuando invaden más tejidos y se diseminan sin control, pudiendo ser los tejidos cercanos o viajar a otras partes del cuerpo formando metástasis. Los tumores benignos no se expanden y una vez extirpados se solventa el problema, los cancerosos tienden a volver (2).

El cáncer de cabeza y cuello, corresponde al sexto tipo más común en la población mundial, representado al 3 % del cáncer en general, además la región de cabeza y cuello presentan múltiples sitios anatómicos que se pueden ver

afectados por la aparición de un tumor, entre estas se encuentra la cavidad oral, piso de la boca, encías, trigono retromolar y paladar duro (1).

La MO es un efecto secundario del tratamiento de cáncer con quimioterapia y radioterapia. Causa llagas, ulceraciones en la mucosa oral y eritema que provoca dolor, dificultad para tragar, problemas nutricionales, mayor riesgo de infección e interrupción del tratamiento. Tiene un impacto significativo en la calidad de vida de los pacientes.

Además, la mucositis grave prolonga la estancia hospitalaria y aumenta el gasto médico. Es fundamental desarrollar métodos efectivos para prevenirla y tratarla ya que puede interrumpir el tratamiento o incluso hacer que los pacientes lo abandonen. Si se llega a dejar el tratamiento se va a acelerar la proliferación y repoblación de células tumorales residuales por lo que el tumor se puede metastatizar reduciendo la tasa de supervivencia a largo plazo (1,3).

La MO puede aparecer en pacientes que reciben quimioterapia (40-76%); en individuos sometidos a trasplante de médula ósea (75%) y puede afectar al 90% de los pacientes sometidos a radiación en la cabeza o el cuello. Los porcentajes son aún mayores cuando se da quimioterapia y radioterapia simultáneamente (4).

La radioterapia sola o en combinación con quimioterapia o cirugía sigue siendo un pilar en el tratamiento del cáncer de cuello y cabeza. Desafortunadamente, la radioterapia también daña el epitelio y el tejido conectivo submucoso y luego causa inflamación (5).

La MO es la complicación más frecuente, inevitable y angustiada a la que se enfrentan los pacientes con cáncer de cabeza y cuello tratados con radioterapia (6).

La figura del enfermero es esencial para el tratamiento de la MO, es el responsable de instruir y educar al paciente en los cuidados para tratar y paliar los síntomas. Además durante la estancia hospitalaria se encarga de la higiene bucal y la nutrición (7).

1.2. MARCO TEÓRICO.

1.2.1. *Conceptos básicos de la MO*

La MO es una afección dolorosa que está ocasionada por el tratamiento con radioterapia y/o quimioterapia o trasplante de médula ósea y desencadena una respuesta inflamatoria tóxica que afecta la mucosa del tracto

gastrointestinal y causa dolor intenso e incluso puede llegar a alterar la comunicación verbal y la alimentación (3).

El síntoma de la MO es el eritema, que puede progresar a ulceraciones dolorosas. En la zona de paladar, encías, lengua, velo del paladar, piso de la boca, y el interior de los labios y mejillas, puede observarse la aparición de zonas eritematosas y úlceras que generan dolor e incapacidad al paciente, dificultando la alimentación, la fonación y en algunos casos generando infecciones por organismos oportunistas como bacterias gram negativas y hongos (8).

Este conjunto de sucesos, puede afectar la calidad de vida del paciente y disminuir la capacidad de tolerancia frente a la quimioterapia o radioterapia, limitando el tratamiento y alterando las dosis establecidas para favorecer la recuperación de las lesiones ulcerativas y disminuir las molestias (5).

Es imprescindible conocer el grado de mucositis que tienen los pacientes para determinar los déficits de autocuidado que pueden llegar a tener y planificar acciones asistenciales específicas. El instrumento más utilizado para medir el grado de mucositis es la escala presentada por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Tiene en cuenta aspectos anatómicos, funcionales y sintomáticos de la mucositis y los clasifica en grados 0, I, II, III, IV (figuras 5 y 6) que corresponden desde la ausencia de lesiones hasta lesiones que impiden la alimentación del paciente (Tabla 1) (9).

Tabla 1.
Clasificación de la MO

CLASIFICACIÓN DE LA MO SEGÚN LA OMS	
Escala OMS	Descripción
0	Sin evidencias subjetivas u objetivas de mucositis.
1	Dolor oral con o sin eritemas, sin úlceras.
2	Eritema y ulceración. Puede tragar sólidos.
3	Eritema y ulceración. No puede tragar sólidos.
4	Eritema y ulceración. No puede alimentarse.

Fuente: Elaboración propia siguiendo la clasificación de los grados de mucositis según la Organización Mundial de la Salud (9).

1.2.2. Mecanismo de la MO

- **Iniciación:** En esta etapa es donde se produce una lesión tisular desencadenada por la administración de la radiación o quimioterapia. Una de las consecuencias de ambos tratamientos es la afectación del ácido

desoxirribonucleico (ADN), que ocasiona un daño celular directo sobre las células del epitelio basal y células de la submucosa. Estas respuestas de daño y muerte celular generan inflamación que induce la producción de especies reactivas del oxígeno (ROS), propiciando a su vez más daño tisular (Figura 1) (9).

- Respuesta al daño primario: El daño en el ADN y las especies reactivas de oxígeno inducen la activación de factores de transcripción como el factor nuclear- κ B (NF- κ B), grupo de proteínas que ayudan a controlar el crecimiento y la supervivencia de la célula así como las respuestas inmunitarias e inflamatorias (10).

Este factor a su vez induce la transcripción de genes que codifican proteínas mediadoras de inflamación que conducen a la destrucción del tejido. Entre las más destacadas en la mucositis, se encuentran citoquinas proinflamatorias tales como factor de necrosis tumoral TNF- α , IL-1 e IL-6 (9).

- Ampliación de la señal: En esta parte del proceso, muchas de las moléculas producidas durante la fase anterior potencian la producción de mediadores inflamatorios amplificando dichas señales. El TNF- α por ejemplo no sólo genera daño sino que además lo perpetúa, ya que es un activador del NF- κ B, el cual induce la expresión de genes implicados en la proliferación celular. Además, el TNF- α activa las enzimas esfingomielinasas que hidrolizan la esfingomielina de la membrana celular liberando moléculas de ceramida; esto altera la permeabilidad de la membrana celular induciendo apoptosis. Tanto el TNF- α como la IL-1 pueden activar las enzimas metaloproteinasas de matriz que se encargan de la degradación del colágeno y de algunas proteínas de la matriz extracelular dañada (9).
- Ulceración: El proceso ulcerativo se da por el daño celular causado por la acción del tratamiento, la respuesta inflamatoria, la colonización bacteriana y el trauma mecánico (masticación, lesiones por cepillado dental), generando la pérdida de integridad del tejido y dando lugar a la aparición de una lesión abierta. Los microorganismos, particularmente bacterias, normalmente colonizan estas lesiones generando productos nocivos que estimulan a los macrófagos para producir citoquinas proinflamatorias adicionales. Estas bacterias también pueden migrar a pequeños vasos sanguíneos, causando por lo general bacteriemia y sepsis; este proceso se relaciona con la neutropenia que resulta como otro efecto secundario de la radio y quimioterapia, en el que hay disminución principalmente de neutrófilos, los cuales están implicados en la respuesta frente a microorganismos (9).

- Resolución de la lesión: La curación espontánea es lo más común; una vez finalizado el tratamiento se normalizan los procesos biológicos de división celular, dando como resultado la homeostasis del epitelio basal y promoviendo la cicatrización, este proceso suele tardar de dos a tres semanas (9,11).

1.2.3. Tratamiento de la MO

Dependiendo del grado de MO el tratamiento va a variar.

Para prevenirla debemos explorar previamente la cavidad bucal y realizar una higiene profunda, cepillado dental al menos 3 veces al día con un cepillo suave y pasta con flúor, no se deben de utilizar enjuagues bucales con alcohol ni yodo, resultan muy agresivos para la mucosa que está en mal estado. El paciente debe ingerir muchos líquidos y enjuagarse la boca con manzanilla o bicarbonato. Todas estas medidas se llevan a cabo siempre que exista un daño en la mucosa oral sin tener en cuenta el grado de mucositis que tenga (7,12).

Los anteriores son consejos generales y dependiendo del grado de mucositis que tenga hay actuaciones específicas:

Mucositis grado I:

Es muy importante que el paciente consuma alimentos que pueda tolerar adecuadamente y no empeoren su estado.

Los alimentos que se aconsejan para estos pacientes son: leche, queso fresco, salsas, AOVE, huevo, jamón cocido, miel, aquellos con textura suave como purés, natillas, cremas, caldos, gelatinas, etc

Lo mejor es que sean alimentos de fácil masticación y que estén preparados al horno/vapor/plancha, al pollo y pescado se le puede añadir salsas o cremas (bechamel, mayonesa, nata líquida, etc) Evitar alimentos ácidos (limón, ajo, cebolla, algunas frutas, etc.), picantes, fritos, muy condimentados, café, no comer alimentos secos ni pegajosos como el pan tostado, puré de patata, etc (7,13).

Se recomienda enjuagar la boca y hacer gárgaras con agua salada y bicarbonato de sodio. Debemos mezclar media cucharada de sal y otra media de bicarbonato en un vaso de agua (14).

Mucositis grado II:

Se pueden mandar suplementos dietéticos si no se cubren las necesidades alimenticias. En esta etapa los pacientes pueden presentar dolor y eritema, se le

puede prescribir AINES, paracetamol, metamizol, corticoides e incluso opiáceos (13).

Mucositis grado III:

Dieta triturada VO en caso de disfagia, se puede administrar por SNG o sonda PEG. En caso de infección aplicar antifúngicos. Misma analgesia que en la mucositis de grado II (13).

Mucositis grado IV:

Se suspende la radioterapia y se ingresa al paciente. Tiene que mantener una higiene muy estricta, mismas recomendaciones que en los demás casos y además de alimentarse por SNG se puede dar nutrición vía parenteral. Se pueden llegar a prescribir antivirales o antibióticos si es preciso (13).

La crioterapia resulta ser bastante efectiva en la prevención de la MO y se trata de masticar suavemente trocitos de hielo.

Los pacientes han de abstenerse de consumir alcohol y tabaco (7).

1.2.4. Relación cáncer- MO

La MO se da en pacientes oncológicos que reciben radioterapia y quimioterapia. Primero hay una fase inflamatoria donde las células endoteliales, epiteliales y células del tejido conectivo liberan radicales libres, citoquinas y otras moléculas que promueven el daño tisular. En la segunda fase aparece dolor en la garganta y boca porque se pierden las células protectoras de la mucosa. Todo esto hace que aparezcan úlceras que aumentan la inflamación, el daño celular y el dolor (14).

1.2.4.1. Tratamiento del Cáncer.

Existen varias alternativas a la quimioterapia y radioterapia para tratar el cáncer dependiendo del tipo que sea, algunas de ellas son:

- Cirugía: se extraen las células cancerígenas y tejidos próximos a la zona del tumor (15).
- Terapias dirigidas: utiliza fármacos que evitan que el cáncer se expanda. Es menos agresivo que otros tratamientos ya que solo ataca a las células malignas incapacitando su propagación (15).

- Inmunoterapia: es un tipo de terapia biológica que utiliza sustancias producidas por organismos vivos y estimulan al sistema inmunitario para combatir el cáncer (16).
- Terapia hormonal: se utiliza en cánceres que son estimulados por hormonas (cáncer de ovario, próstata, mama...) y consiste en dar fármacos que bloquean esa producción de hormonas y frenan el crecimiento de las células cancerígenas (15).
- Hipertermia: usa el calor (45°C) para destruir y eliminar las células malignas sin dañar a las normales (17).
- Terapia láser: usa un haz de luz enfocado en destruir las células cancerígenas. Se suele utilizar junto a la radioterapia y quimioterapia.(15)
- Terapia fotodinámica: se utiliza un fármaco (fotosensibilizador) que se activa al exponerse a la luz y destruye las células cancerosas y vasos sanguíneos del tumor. La luz se da con un láser, en una zona determinada del cuerpo (18).
- Crioterapia: usa gas muy frío para congelar y eliminar las células cancerígenas o aquellas con potencial para volverse malignas (15).
- Trasplantes de células madre: restauran las células madres de la sangre que han sido destruidas por el uso de quimioterapia o radioterapia a dosis muy altas (19).
- Se va a profundizar más en la quimioterapia y radioterapia ya que van directamente relacionadas con la aparición de MO.
- Quimioterapia: tratamiento contra el cáncer que actúa evitando que las células cancerosas crezcan, se dividan y aumenten de cantidad.

Los fármacos administrados en las quimioterapias llegan a nivel sistémico, pasando del torrente sanguíneo a todas las partes del cuerpo (20).

Los principios activos utilizados en la quimioterapia son moléculas potentes que tratan el cáncer atacando a las células durante períodos específicos del ciclo celular (tabla 3). Las células cancerosas realizan el ciclo celular más rápido que las células normales, por lo que la quimioterapia tiene un mejor efecto en estas células de crecimiento rápido. La quimioterapia también puede dañar las células sanas a medida que atraviesan su ciclo celular normal (20).

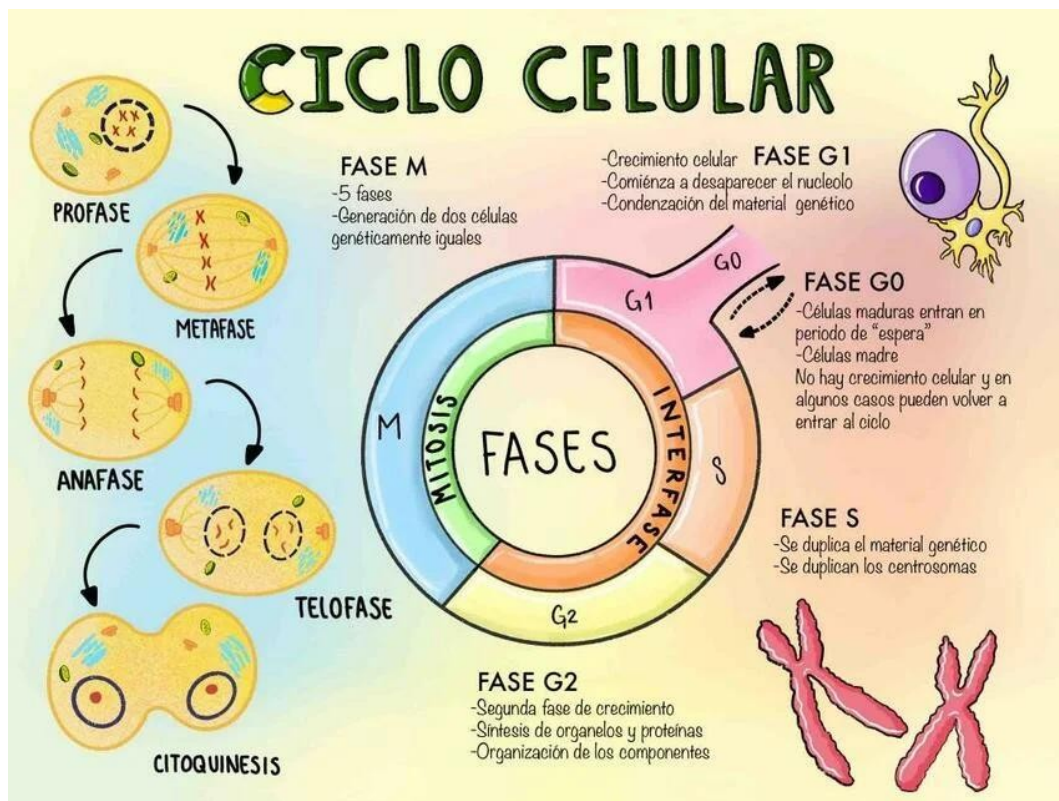


Figura 1. Fases del ciclo celular. Fuente: Tu guía de aprendizaje (21).

En el ciclo celular se diferencian varias fases, dando como resultado la división de dos células genéticamente idénticas (Figura 1):

- Interfase:
 - Fase G1: crecimiento celular.
 - Fase S: síntesis de ADN.
 - Fase G2: preparación para la mitosis.
- Mitosis:
 - Profase
 - Metafase
 - Anafase
 - Telofase
 - Citocinesis.(21)

Tabla 3.

Principales quimioterapéuticos

Quimioterapéuticos	Administración	Mecanismo de acción
Cisplatino	IV	Inhibición de la síntesis de ADN, ampliación de la inmunogenicidad tumoral. Tiene propiedades inmunosupresoras, radiosensibilizantes y antibacterianas (22).
Carboplatino	IV	Contiene propiedades antineoplásicas y se une al ADN para producir enlaces cruzados intra e intercatenarios que modifican la estructura del ADN e inhiben la síntesis de ADN (23).
5-fluoracilo	IV	Actúa como antimetabolito que inhibe la timidilato sintasa e interfiere en la síntesis de ARN y ADN (24)
Paclitaxel	IV	Agente cancerígeno y genotóxico con efectos mutágenos (25).
Docetaxel	IV	Agente antineoplásico que promueve el encadenamiento de la tubulina para formar microtúbulos estables y que inhibe la separación de la tubulina por lo que se reduce la tubulina libre (26).
Hidroxiurea	VO	Citostático antineoplásico que inhibe la síntesis de ADN inhibidor de la ribonucleótido reductasa, sin interferir con la síntesis del ácido ribonucleico o de las proteínas (27).

Fuente: Elaboración propia según la AEMPS (28).

- Radioterapia: Terapia que usa altas dosis de radiación para destruir las células cancerosas y reducir el tumor. Al dañar el ADN estas células se mueren o dejan de dividirse, este proceso puede continuar incluso una vez que termina el tratamiento (29).

Hay varios tipos de radioterapia:

- Radioterapia de haz externo: es una máquina de radiación local que irradia específicamente a la parte del cuerpo donde esté el tumor. Se utilizan fotones (llegan a los tumores profundos del cuerpo dispersando fragmentos de radiación por donde van y no se detienen al llegar al tumor), protones (también llegan a los tumores más profundos pero a diferencia de los fotones se detienen al llegar al tumor y

reducen la superficie de tejido expuesto a la radiación) y electrones (se utiliza en tumores superficiales porque el haz de electrones no llega muy lejos) (30).

- Radioterapia interna: la fuente de radiación se pone dentro del cuerpo y puede ser sólida o líquida (29).

Sólida o braquiterapia: consiste en colocar semillas que tienen una fuente de radiación cerca del tumor. Es importante no pasar tiempo con niños y/o embarazadas porque el paciente emite radiación. Esta semilla se coloca a través de un catéter de diferentes maneras:

- Braquiterapia intersticial: se coloca dentro del tumor.
- Braquiterapia intracavitaria: se coloca dentro de una cavidad del cuerpo cercana al tumor.
- Braquiterapia episcleral: se adhiere al ojo para tratar el melanoma de ojo (31).

Tipos de braquiterapia:

- Implantes con índice de dosis baja (LDR): la radiación dura de 1- 7 días.
- Implantes con índice de dosis alta (HDR): la radiación se deja en el sitio solo de 10-20 min y luego se quita. Esto se repite dos veces al día durante 2-5 días o una vez a la semana durante 2-5 semanas.
- Implantes permanentes: una vez esté la fuente de radiación se quita el catéter y se deja para siempre bajando el nivel de radiación cada día hasta que ya no emite más radiación (31).

Líquida o terapia sistémica: va por la sangre llegando a los tejidos de todo el cuerpo destruyendo las células cancerosas. Se administra IV o inyección. En este tipo de radiación la orina, el sudor y la saliva pueden emitir radiación durante un tiempo (29,32).

1.2.4.2. Reacciones Adversas de los Tratamientos Antineoplásicos.

La radioterapia, quimioterapia o la combinación de ambos tiene como mecanismo de acción inhibir la desregulación de estos procesos patológicos, por lo que es frecuente observar daños a tejidos, que en condiciones fisiológicas tienen alta tasa de replicación celular como la mucosa oral y gastrointestinal (33).

En pacientes cuyo tratamiento es la quimioterapia se ve afectada principalmente la mucosa queratinizada: mucosa oral y labial, piso de la cavidad oral, lengua y paladar blando. Mientras que en pacientes tratados con radioterapia, afectará principalmente las superficies mucosas expuestas en forma directa a la radiación de cabeza y cuello. Las lesiones iniciales establecidas en ambos casos sufren una decoloración blanquecina debido a la falta de descamación de queratina, la cual posteriormente se desprende y es reemplazada por mucosa atrófica, edematosa y eritematosa, la que finalmente progresa a múltiples erosiones y úlceras, de gran tamaño, poca profundidad y fondo necrótico (33).

Dentro de los signos y síntomas que llevan a un deterioro en la calidad de vida de los pacientes con MO se encuentra el dolor, odinofagia, disfagia, deshidratación, alteraciones en el gusto, pérdida de peso, dificultad para hablar y sobreinfección por microorganismos que pueden conducir a una bacteriemia.

Se estima que el 40% de los pacientes tratados con quimioterapéuticos como el 5-fluorouracilo sufren de MO, con lesiones que aparecen entre los días 5 y 7 de tratamiento. Durante las primeras 24 horas el fármaco presenta una alta citotoxicidad y especificidad hacia células de división rápida, no discrimina entre células tumorales y sanas, por lo que afecta a su vez a las células normales de cavidad oral (33).

Esta problemática hace necesario encontrar nuevas alternativas de tratamiento, que disminuyan los efectos secundarios causados por los agentes quimioterapéuticos y radioterapéuticos, disminuyendo la aparición de las lesiones ulcerativas y/o su pronta recuperación (34).

1.2.4.3. *Cáncer de Cabeza y Cuello.*

Los cánceres de cabeza y cuello se desarrollan la mayoría en las células escamosas que recubren las superficies de la mucosa de la cabeza y el cuello y se pueden formar en los diferentes sitios:

- **Cavidad oral:** formada por los labios, los dos tercios frontales de la lengua, las encías, la mucosa en el interior de las mejillas, debajo de la lengua, el paladar duro y detrás de las muelas del juicio (35).
- **Garganta (faringe):** formada por la nasofaringe (la parte superior de la faringe, detrás de la nariz); la orofaringe (la parte media de la faringe, parte posterior de la boca, la base de la lengua y las amígdalas) y la hipofaringe (la parte inferior de la faringe) (35).

- **Laringe (órgano fonador):** conducto corto formado por cartílago justo debajo de la faringe en el cuello. La laringe contiene las cuerdas vocales. También tiene la epiglotis, que se mueve para cubrir la laringe y evitar que el alimento entre a las vías respiratorias (35).
- **Senos paranasales y cavidad nasal:** espacios huecos pequeños en los huesos de la cabeza que rodean la nariz. La cavidad nasal es el espacio hueco en el interior de la nariz (35).
- **Glándulas salivales:** se encuentran en el piso de la boca y cerca del maxilar. Las glándulas salivales producen saliva y se encuentran en todas las membranas mucosas de la boca y la garganta (35).

Regiones en el cáncer de cabeza y de cuello

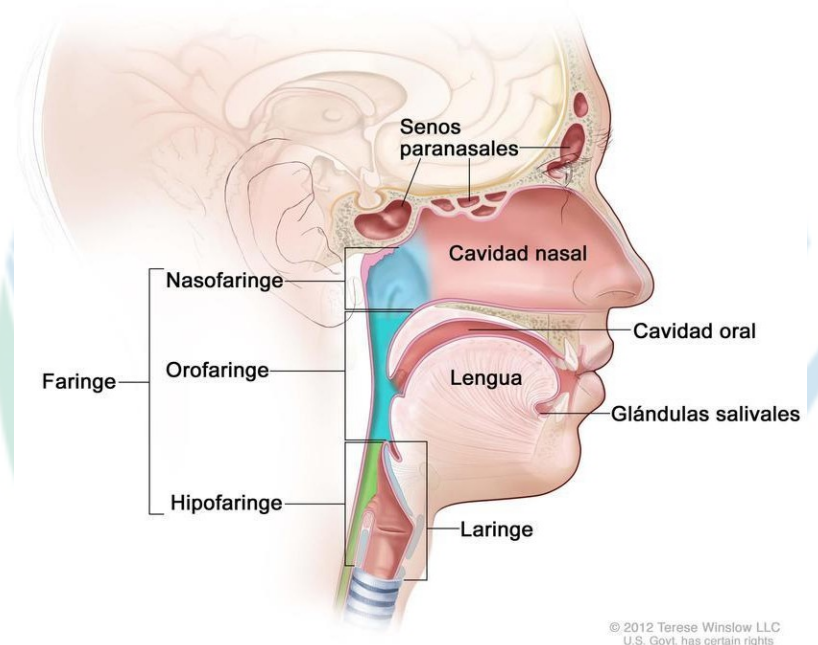


Figura 2. Anatomía de la cabeza y cuello. Fuente: Instituto nacional del cáncer (35).

La causa más común del cáncer de cabeza y cuello es el consumo de alcohol y tabaco, la infección por VPH, personas que por su trabajo están expuestas al polvo de madera, níquel o formaldehído, exposición a radiación y estar infectado con el virus de Epstein-Barr. Normalmente se suelen identificar porque sale un bulto en el cuello, llagas que no se curan o disfagia (35).

1.2.5. Cuidados enfermeros (higiene y nutrición)

Las recomendaciones higiénico-dietéticas pretenden paliar el dolor a la hora de comer para favorecer la ingesta y prevenir la malnutrición (7).

Cuidado e higiene oral:

Resulta primordial en la reducción de la carga bacteriana, que es imprescindible para disminuir la duración y severidad de la MO (7).

Es importante conseguir una correcta higiene oral:

- Cepillado diario tres veces al día utilizando pasta dental con flúor y un cepillo suave.
- Seda dental para la limpieza interdientaria.
- Utilización de enjuagues orales compuestos por solución salina, bicarbonato sódico o una mezcla de ambos. Se pueden hacer enjuagues con miel diluida en agua e infusiones de tomillo (36).

Al tener una buena higiene bucal se consigue reducir las infecciones, la sequedad en la boca (que se produce cuando las glándulas salivales no segregan suficiente saliva), la gingivitis y la placa bacteriana (36,37).

Nutrición:

La desnutrición afecta al 30-50% de los pacientes con cáncer de cabeza y cuello. Hasta un 30% de los enfermos presentan malnutrición severa durante los seis meses previos al diagnóstico e incluso el paciente puede fallecer por malnutrición (38).

La mucosa oral además de estar inflamada tiene una escasa producción de saliva (xerostomía) porque se da radioterapia sobre las glándulas salivares dificultando la masticación y deglución de los alimentos. A la xerostomía se le añade la alteración del gusto y el dolor, esto hace que para el paciente sea imposible comer y se termine desnutriendo (39).

Algunos fármacos como el cisplatino y 5-fluorouracilo pueden provocar vómitos teniendo un impacto nutricional negativo sobre el paciente (40).

El estado nutricional del paciente se va valorando mientras tenga la enfermedad y se ve: la historia clínica, parámetros antropométricos (peso, talla, IMC), parámetros analíticos (niveles de albúmina, prealbúmina y transferrina, que son proteínas de síntesis hepática que disminuyen en número cuando existe malnutrición, también mirar los niveles de colesterol y linfocitos), cuestionarios de valoración (VSG-GP que recoge todos los datos de la situación actual del paciente

y cómo va evolucionando en la enfermedad, es decir, si está asimilando bien los nutrientes, su peso, si tolera bien la comida y las alteraciones analíticas) (41).

Es fundamental que estos pacientes fraccionen las comidas en varias ingestas pequeñas, en vez de comer 3 veces al día es mejor que coman 6-10 veces pero poca cantidad y en el momento que el paciente se encuentre con apetito. Es importante que tomen alimentos ricos en calorías o proteínas (miel, queso, membrillo, helados...), asegurar un aporte de macro y micro nutrientes para cubrir las necesidades nutricionales (38).

Es muy importante que el paciente mastique despacio para evitar atragantamientos. La comida no debe estar caliente porque puede irritar las mucosas. Para aliviar el dolor se tomará comida fría o templada. Los chicles y caramelos estimulan la producción de saliva, es recomendable que los tomen y beban muchos líquidos para evitar la deshidratación. Es esencial que estos pacientes no consuman alcohol ni tabaco, ya que es uno de los principales factores de riesgo para la aparición de la MO. El hielo alivia el dolor y sirve para anestesiarse la boca antes de comer. Utilizar una caña en alimentos líquidos para que estos no se dirijan a las zonas dolorosas de la boca (7).

Es esencial que estos pacientes consuman alimentos energéticos y proteicos (42).

1.2.6. Prevención de la MO

La buena higiene oral antes y después de la radioterapia es muy importante para la prevención.

Otra forma de prevenir la MO es mediante la crioterapia: el paciente debe masticar suavemente trocitos de hielo. Las sesiones duran 30 minutos en pacientes con tratamiento quimioterápico de 5-FU (7).

Este método de tratamiento además de no ser costoso y ser natural hace que los vasos sanguíneos se estrechen, lo que resulta muy favorable para que la circulación de la sangre sea menor y los fármacos no lleguen a estas zonas (43).

La benzidamina se usa en enjuague bucal. Es un tipo de AINE (44) y está recomendada para la prevención de la mucositis inducida por radiación (7).

2. CAPÍTULO 2: OBJETIVOS.

2.1. OBJETIVO GENERAL.

- Analizar las evidencias científicas y artículos existentes sobre los cuidados de enfermería en pacientes con MO.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.

- Confirmar la relación que existe entre la aparición de MO y el tratamiento con quimioterapia y radioterapia.
- Identificar los enjuagues bucales y sprays de primera elección en el tratamiento de la MO.
- Confirmar la efectividad de los probióticos para retrasar o anular la aparición de MO.
- Identificar los antiulcerosos que ayudan a proteger la mucosa oral.
- Establecer los beneficios de la crioterapia.
- Determinar cómo ayuda la educación y soporte nutricional temprano a combatir la MO.

3. CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA.

En este trabajo se realiza una revisión bibliográfica apoyada en las bases de datos de ciencias de la salud más importantes y que contienen evidencias científicas respecto al tema del que se va a tratar.

3.1. PERIODO DE ESTUDIO.

El periodo abarca desde el mes de diciembre hasta el mes de mayo.

Tabla 4. Cronograma

ETAPAS	MESES	TRABAJO REALIZADO
I	DICIEMBRE	Elección del tema. Se hace una búsqueda general en Google académico.
	ENERO	Búsqueda bibliográfica
II	FEBRERO	Metodología Introducción
	MARZO	Introducción Objetivos Resultados
III	ABRIL	Discusión Reflexiones
	MAYO	Conclusión Entrega artículo

Fuente: Elaboración propia.

3.2. FUENTES CONSULTADAS.

La primera toma de contacto fue a través de Google académico, ya que antes de empezar la búsqueda bibliográfica en las bases de datos era necesario conocer y obtener información básica respecto al tema. Después para llevar a cabo la revisión bibliográfica se han usado las siguientes bases de datos:

- Pubmed: es un recurso gratuito de literatura de revistas biomédicas y de ciencias de la vida en la Biblioteca Nacional de Medicina de los Institutos Nacionales de Salud de EE. UU. Debido a su relevancia es de las bases de datos más consultadas por excelencia.
- SciELO: es una biblioteca electrónica científica en línea, formada por publicaciones científicas hispanoamericanas que permite la consulta electrónica de ediciones completas de las revistas científicas además de contribuir en el desarrollo de la ciencia.
- Lilacs: es una base de datos que incluye tesis, libros, capítulos de libros, conferencias, informes técnicos-científicos y artículos de revistas, entre otros. Se ha podido acceder a esta base de datos gracias a la biblioteca virtual de la Universidad de Sevilla.
- Cinahl: base de datos que es muy útil en la rama de ciencias de la salud, en especial de enfermería y que facilita el acceso a muchas revistas.

Lo primero que se ha hecho ha sido buscar con los tesauros y operadores booleanos en todas las bases de datos. Se han añadido los criterios inclusión: últimos 5 años, especie humana, texto completo y gratis en español. Y los criterios de exclusión: lactantes, revisiones bibliográficas, animales. Se han desechado aquellos que tras la lectura del título o resumen no han sido afines al tema.

Después de la lectura detenida de los artículos que han sido seleccionados se utiliza el gestor bibliográfico Mendeley para la organización y citación de dichos artículos según Vancouver.

3.3. NATURALEZA DE LAS FUENTES CONSULTADAS.

Para realizar esta revisión se ha utilizado información de fuentes primarias, es decir, bases de datos científicas de gran importancia y oficiales tales como Pubmed, Scielo, Lilacs. También ha sido necesario buscar información

respecto al tema en fuentes secundarias como son Google académico o la OMS para apoyar la búsqueda bibliográfica.

3.4. DESCRIPTORES.

Gracias a los descriptores o tesauros podemos realizar una búsqueda más precisa y exacta ya que representan de manera muy resumida un concepto, es una manera muy útil de homogeneizar.

Los descriptores que se han utilizado pertenecen a tesauros de DeCS (Descriptores en Ciencias de la Salud) y son los siguientes:

Tabla 5. *Descriptores*

Español	Inglés
Mucositis oral	Oral mucositis
Cáncer	Cancer
Cuidados de enfermería	Nursing care

Fuente: Elaboración propia.

Los descriptores que aparecen en la tabla se han utilizado de forma conjunta utilizando el operador booleano “AND” ya que de esta manera encontramos todos los artículos que hablan de nuestro proyecto, ayuda a centrar más nuestra búsqueda.

3.5. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA.

La primera búsqueda fue el 20/01/2023 en GOOGLE ACADÉMICO para obtener información general sobre el tema.

La segunda búsqueda se realizó el 24/01/2023 en PUBMED utilizando los descriptores de ciencias de la salud (DECS): “Oral mucositis” AND “cancer” AND “nursing care”, los resultados de esta búsqueda fueron 7 artículos, por lo que realicé otra búsqueda pero esta vez con los descriptores “oral mucositis” and “cancer” y el resultado tras aplicar los filtros texto completo gratis, publicaciones de los últimos 5 años, excluyendo las revisiones el resultado fueron 201 artículos. Tras una breve lectura de título o resumen se seleccionaron 19 artículos y, por último, tras una lectura profunda se seleccionaron 12 artículos excluyendo aquellos que no tenían información relevante.

La tercera búsqueda fue en SciELO el día 25/01/2023, se usaron los descriptores de ciencias de la salud (DECS): “mucositis oral” and “cancer” aplicando los criterios de inclusión y el resultado fue de 56 artículos. Tras una lectura de

título y resumen se seleccionaron 10 artículos, de estos 10 se excluyeron aquellos que estaban duplicados y con información poco relevante y el resultado fue de 4 artículos.

La última búsqueda el 26/01/2023 continuó en LILACS con los descriptores “mucositis oral” AND “cancer” AND “nursing care” aplicando los criterios de inclusión texto completo gratis, publicaciones de los últimos 5 años, raza humana, excluyendo las revisiones el resultado fue de 9 artículos que tras la lectura de título y resumen se escogieron dos artículos. Se terminó buscando en la base de datos CINAHL con la estrategia de búsqueda “mucositis in cancer patients” con un total de 1843 artículos, que tras aplicar los filtros se redujo a 10 artículos de los cuales ninguno fue seleccionado por estar duplicado o al leer de forma extensa y analizar su contenido no tenía información útil.

3.6. CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se han incluido todos aquellos artículos que hablaban sobre los diferentes tratamientos y cuidados que se pueden dar a todos aquellos pacientes que sufren MO desde una perspectiva enfermera.

Artículos que han sido publicados en los últimos 5 años, que hablen sobre la especie humana y de texto completo en español.

3.7. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Artículos antiguos de más de hace 5 años, revisiones bibliográficas, aquellos que no tuvieran texto completo o que estuvieran en otro idioma, los que dieran información poco relevante o artículos que solo hablaran de ensayos hipotéticos o resultados poco concluyentes (muchos hablaban de estudios que aún no habían demostrado su eficacia y necesitaba más investigación para saber si eran útiles), aquellos que estaban duplicados, los que trataban sobre otros tipos de cáncer que no fuera ni de cabeza y cuello o tumor nasofaríngeo, artículos que hablaran sobre embarazadas o lactancia, ensayos en animales y laboratorio.

4. CAPÍTULO 4: RESULTADOS.

4.1. DIAGRAMA DE FLUJO.

En el diagrama de flujo se ve representado el proceso de elección y descarte de artículos para la elaboración de la revisión bibliográfica.

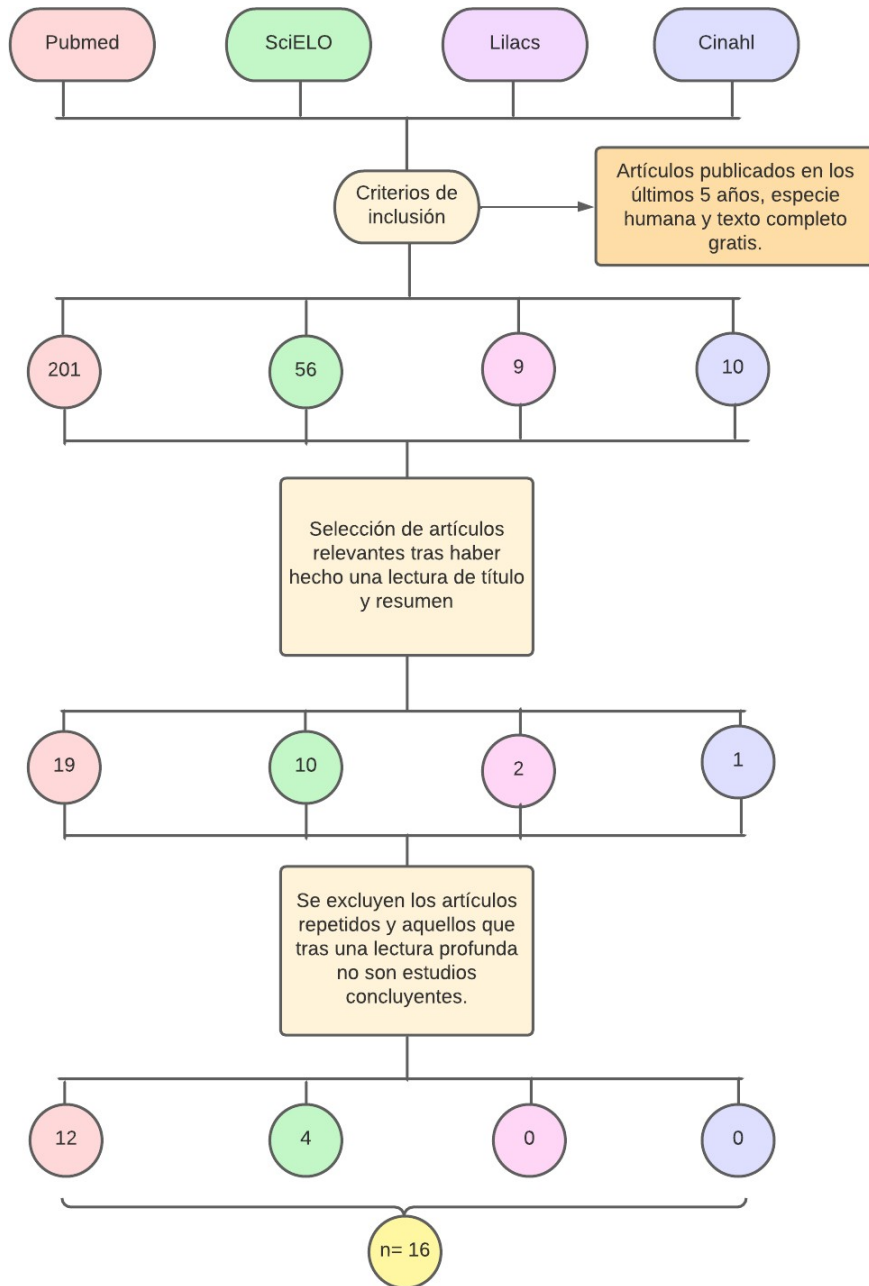


Figura 4. Flujograma. Fuente: Elaboración propia.

4.2. CATEGORIZACIÓN TEMÁTICA.

La categorización temática se realiza atendiendo a las bases de datos:

Tabla 6. Artículos que pertenecen a PubMed

AUTORES AÑO DE PUBLICACIÓN	TÍTULO	MÉTODO DE ESTUDIO
Khodayar Oshvandi et al (45) (2021)	Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy	Ensayo controlado aleatorizado. (2019-2020)
Takao Ueno et al (5) (2022)	Effects of an oral mucosa protective formulation on chemotherapy- and/or radiotherapy- induced oral mucositis: a prospective study	Ensayo clínico (2018)
Jiang Chuling et al (46) (2019)	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma	Ensayo controlado aleatorizado (2017)
Junio Yin et al (47) (2022)	Evaluation of the efficacy of the anti-ulcer oral mucosal protective agent RADoralex® in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucosal reactions induced during treatment of nasopharyngeal carcinoma	Ensayo controlado aleatorizado (2015-2016)
Mehdi Ali Mirza et al (48) (2022)	Efficacy of Bacillus clausii UBBC - 07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy	Ensayo controlado aleatorizado. (2018 - 2020)
Hamid Nasrollahi et al (49) (2021)	Evaluation of Mucosamin Effect on Treating Radiation Induced Oral Mucositis during and after Radiotherapy amongst Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma	Ensayo clínico. (2018 - 2021)
Cong Wang et al (50) (2018)	Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial	Ensayo clínico (2014 - 2015)
MH Hamzah et al (51) (2022)	Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal Carcinoma	Ensayo controlado aleatorizado. (2020 - 2021)
Andrea Bezerra (40) (2020)	Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil	Ensayo controlado aleatorizado. (2016 - 2018)

AUTORES AÑO DE PUBLICACIÓN	TÍTULO	MÉTODO DE ESTUDIO
Xinhua et al (52) (2019)	Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial	Ensayo clínico (2015 - 2018)
Destino Mohammadi et al (53) (2022)	Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under Chemotherapy	Ensayo controlado aleatorizado (2019 - 2020)
Merve Harman et al (54) (2019)	The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a non-randomized controlled trial: A Turkish study - NON-RANDOMISED TRIAL	Ensayo clínico (2014 - 2016)

Fuente: Elaboración propia.

Tabla 7. Artículos que pertenecen a Scielo

AUTOR Y AÑO DE PUBLICACIÓN	TÍTULO	MÉTODO DE ESTUDIO
María Rosa Alhambra et al (39) (2018)	Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer	Ensayo clínico (2018)
Jerónimo Pachón et al (33) (2018)	Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine	Ensayo clínico (2018)
Dana Aline Pérez et al (41) (2018)	Nutritional status of patients with cancer of oral cavity	Estudio descriptivo y retrospectivo. (2009 - 2011)
Mercedes Jacobo, Kattia Ochoa(55) (2018)	Influence of an educational intervention on knowledge about the prevention of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy.	Estudio cuantitativo experimental. (2010 - 2011)

Fuente: Elaboración propia.

4.3. RESULTADOS DE LOS ARTÍCULOS.

Se hace un breve resumen de la información más relevante de los artículos.

Tabla 8. Información más relevante de cada artículo

TÍTULO	Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Reino Unido (BMC Oral Health). Septiembre de 2019 - agosto de 2020.
OBJETIVO	Evaluar el efecto del enjuague bucal con cloruro de zinc en la prevención, incidencia y gravedad de la MO en pacientes con cáncer que reciben quimioterapia.
MUESTRA	Durante 3 semanas se incluyeron 96 pacientes con diagnóstico de cáncer seleccionados de una clínica de oncología en el oeste de Irán. Se dividió al azar el grupo de control y el placebo. Cada grupo tenía que enjuagarse la boca cada 8 horas dos veces durante 2 minutos con una cantidad de 7,5 mililitros de enjuague (el grupo control con cloruro de zinc y el otro grupo con un placebo).
RESULTADOS CONCLUSIONES	La incidencia de MO y la pérdida de peso se redujo a partir de la segunda semana siendo más notable en la tercera, podemos decir que el cloruro de zinc es efectivo para prevenir y reducir la severidad de la MO y mejorar el peso de los pacientes sometidos a quimioterapia y radioterapia.
TÍTULO	Effects of an oral mucosa protective formulation on chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis: a prospective study
ORIGEN	Reino Unido (BMC Cancer journal)

PERIODO DE ESTUDIO	2 de abril de 2018 - 25 abril 2018.
OBJETIVO	<p>Evaluar la eficacia del líquido oral Episil®, compuesto por dioleato de glicerol, fosfatidilcolina, etanol, propilenglicol, polisorbato 80 y aceite de menta.(56)</p> <p>Su efecto de alivio del dolor, la sensación durante el uso y los problemas adversos.</p>
MUESTRA	Se apuntaron 10 pacientes oncológicos con MO que recibían quimioterapia o radioterapia.
RESULTADOS CONCLUSIONES	<p>Se ha utilizado una escala numérica (NRS) que mide la intensidad del dolor causado por la MO. El valor en esta escala del dolor iba disminuyendo pasados 5 minutos y así hasta los 120 minutos después de su aplicación.</p> <p>El resultado fue positivo ya que Episil® era eficaz para aliviar el dolor oral en el tratamiento de la MO.</p>
TÍTULO	A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	China Mayo 2017 - Diciembre 2017
OBJETIVO	Evaluar el efecto de una combinación de probióticos en la gravedad de la MO.
MUESTRA	Hubo un total de 99 pacientes con carcinoma nasofaríngeo que se asignaron al azar (2:1) para recibir una combinación de probióticos o placebo durante la radioquimioterapia.

RESULTADOS CONCLUSIONES	<p>La relación de grado de MO entre el grupo que tomó la combinación de probióticos y el grupo placebo fue muy favorable para el grupo de control ya que además de reducir la incidencia de MO hace que no reduzcan en número de células T CD4 y CD3 (que se encargan de la respuesta inmunitaria).</p> <p>Podemos decir que aquellos que tomaron la combinación de probióticos han mostrado una reducción significativa de MO y mejora la respuesta inmunitaria modificando la microbiota intestinal.</p>
TÍTULO	Evaluation of the efficacy of the anti-ulcer oral mucosal protective agent RADoralex® in the prevention and treatment of radiation- induced oral mucosal reactions induced during treatment of nasopharyngeal carcinoma
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	<p>China. Cancer Biology & Therapy journal.</p> <p>Diciembre 2015 – Noviembre 2016</p>
OBJETIVO	Evaluar la eficacia y seguridad del protector antiulceroso de la mucosa oral RADoralex® en la prevención y tratamiento de las reacciones de la mucosa oral inducidas por radioterapia.
MUESTRA	90 pacientes con carcinoma nasofaríngeo. El grupo experimental (n=44) se trató con el enjuague bucal RADoralex® y el grupo de control (n=43) con enjuague bucal con bicarbonato de sodio. Durante el estudio se analizaron las condiciones de la mucosa oral, la calidad de vida, si han disminuido el peso y el dolor que presentaban.
RESULTADOS CONCLUSIONES	<p>La mucositis de grado 2 y 3 fue menor en el grupo experimental. El grupo control perdió mucho más peso que el grupo experimental.</p> <p>RADoralex® redujo significativamente la incidencia y gravedad de MO, además los pacientes perdieron menos peso que en el grupo de control.</p>

TÍTULO	Efficacy of Bacillus clausii UBBC - 07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	La India. Revista Elsevier. Diciembre 2018 - Marzo 2020.
OBJETIVO	Observar la eficacia de Bacillus clausii UBBC-07 en el tratamiento de la MO por la pérdida de la flora natural de la mucosa.
MUESTRA	Se tomó una muestra de 46 pacientes que fueron sometidos a radioterapia. A un grupo se le dio un total de 2 mil millones de esporas de Bacillus clausii UBBC07 dos veces al día durante 30 días en suspensión oral y al otro grupo no se le dio nada.
RESULTADOS CONCLUSIONES	El periodo de aparición de MO se ralentizó en el grupo de prueba, tardaba dos días más en aparecer la mucositis. Como resumen, la terapia con Bacillus clausii UBBC07 retrasó el inicio, disminuyó el tiempo hasta la remisión y mostró un fuerte impacto en la supresión de la aparición de mucositis.
TÍTULO	Evaluation of Mucosamin Effect on Treating Radiation Induced Oral Mucositis during and after Radiotherapy amongst Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Irán. Periódico de la universidad de Shiraz. Enero de 2018 - noviembre de 2021.
OBJETIVO	Evaluar el efecto de Mucosamin® en el tratamiento de la MO inducida por radiación durante y después de la radioterapia en pacientes oncológicos

MUESTRA	Se evaluaron 80 pacientes que recibían radioterapia y fueron divididos en dos grupos: un grupo de intervención con el aerosol de Mucosamin® durante 3-4 veces al día (n = 40) y otro grupo de control con medicamentos estándar (3 veces al día) (n = 40).
RESULTADOS CONCLUSIONES	A partir de la semana 3 se vio que el spray Mucosamin® mejoró significativamente la MO.
TÍTULO	Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	China. Sage journals. (2014 - 2015)
OBJETIVO	Estimar la eficacia de la medicina tradicional china para la MO inducida por radiación en pacientes con cáncer de cabeza y cuello.
MUESTRA	Tenemos un total de 70 pacientes para recibir la medicina tradicional china: CHIN (grupo de tratamiento) o spray de factor de crecimiento epidérmico humano recombinante (rhEGF) (grupo de control) en una proporción de 1:1. CHIN se administró al grupo de tratamiento desde el primer día de radioterapia hasta que terminó. Simultáneamente, se administró el spray de rhEGF al grupo de control en la mucosa oral del área irradiada. El beneficio clínico se determinó viendo el grado de mucositis, el dolor oral y la xerostomía para cada semana durante la radioterapia. Se evaluó el índice de masa corporal antes y después de la radioterapia.
RESULTADOS CONCLUSIONES	El grupo de tratamiento logró disminuir el dolor oral y el grado de mucositis así como la xerostomía. El índice de masa corporal mejoró por lo que el spray rhEGF resultó ser muy útil.

TÍTULO	Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Malasia. 1 abril 2020 - 30 junio 2021.
OBJETIVO	Evaluar la eficacia y seguridad de un colutorio de propóleos al 2,5% para la prevención de la mucositis inducida por radioterapia.
MUESTRA	Se dividieron aleatoriamente 17 pacientes, a 10 se les dio colutorio de propóleos y 7 colutorio placebo con solución salina. Debían enjuagarse la boca con 7 mililitros de enjuague bucal tres veces al día durante 6 semanas.
RESULTADOS CONCLUSIONES	El enjuague bucal de propóleos en comparación con el placebo en la segunda, cuarta y sexta semanas resultó ser muy efectivo. Un enjuague bucal con propóleos al 2,5% fue seguro y eficaz para reducir la gravedad de la MO.
TÍTULO	Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5-fluorouracil
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Latino-America. Revista de Enfermagem. Diciembre 2016 - diciembre 2018
OBJETIVO	Evaluar el efecto de la crioterapia oral comparada con suero fisiológico (SF) en el desarrollo de MO en pacientes oncológicos utilizando el agente antineoplásico 5-fluorouracilo.
MUESTRA	Un estudio realizado por 60 pacientes en quimioterapia divididos en partes iguales donde 30 de ellos utilizaron crioterapia oral mientras se

	le administraba 5-FU y a los otros 30 se le dieron colutorios con SF en sus domicilios. La cavidad oral se fue evaluando antes de empezar con el estudio, una semana después y a las dos semanas de usar 5-FU.
RESULTADOS CONCLUSIONES	No hubo una diferencia significativa entre los dos grupos en el grado de mucositis pero la crioterapia resultó ser más efectiva intragrupo.
TÍTULO	Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	China. Mayo 2015 - enero 2018.
OBJETIVO	Evaluar la eficacia de oxicodona de liberación controlada (CRO) en pacientes con MO que reciben radioterapia
MUESTRA	Inscribimos 56 pacientes divididos en dos grupos, uno de 27 que presentan dolor moderado y otro de 29 con dolor severo.
RESULTADOS CONCLUSIONES	A los pacientes que tenían un dolor intenso se les daba mayor dosis que a los que tenían dolor moderado. El grupo que tenía dolor moderado tuvo una mejor calidad de vida por lo que este estudio sugiere que cuanto antes se empiece con el tratamiento de CRO en dosis bajas y etapas tempranas antes se reduce el dolor y se mejora la calidad de vida de los pacientes.
TÍTULO	Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy
ORIGEN PERIODO DE	Irán. Revista nursing open Wiley. Junio 2019 - agosto 2020

ESTUDIO	
OBJETIVO	Pretende evaluar la efectividad de los enjuagues bucales de bicarbonato de sodio y cloruro de zinc sobre la MO viendo la calidad de vida que tienen los pacientes sometidos a quimioterapia.
MUESTRA	Se apuntan 144 pacientes divididos en 3 grupos: 48 tomarán enjuague bucal con bicarbonato de sodio, otros 48 un enjuague bucal con cloruro de zinc y los últimos 48 en el grupo placebo. El estudio tendría tres semanas de seguimiento.
RESULTADOS CONCLUSIONES	La MO se redujo al final de la tercera semana en los dos primeros grupos en comparación al grupo placebo. Los enjuagues bucales de cloruro de zinc y bicarbonato de sodio resultaron ser muy efectivos para el tratamiento y la reducción de la MO mejorando la calidad de vida y la salud oral.
TÍTULO	The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a non- randomized controlled trial: A Turkish study - NON-RANDOMISED TRIAL
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Turquía. Journal of the Pakistan Medical Association. Mayo de 2014 - junio de 2016.
OBJETIVO	Evaluar el efecto de las diferentes soluciones administradas a los pacientes que sufren el trasplante de células madre en MO.
MUESTRA	Fueron 83 pacientes. 30 en el grupo 1 que usaban gluconato de clorhexidina y solución de clorhidrato de bencidamina, 28 en el grupo 2 que tomaban solución de calcio y fosfato y 25 en el grupo 3 usaban jarabe de mora negra.
RESULTADOS CONCLUSIONES	La primera semana no había diferencias significativas entre los tres grupos pero cuando pasaron 14 días el grupo 3 tenía 2 pacientes con mucositis grado II y el grupo 1 y 2 tuvieron 5. Mucositis de grado III sólo hubo en dos pacientes del grupo 1. El día 21 había mucositis de grado 3 en dos pacientes del grupo 3, 2 en el grupo dos y 4 en el grupo 1. La solución de morera negra y el fosfato de calcio fueron muy beneficiosos para la prevención y tratamiento de la MO.
TÍTULO	Early nutrition support therapy in patients with head-neck cancer
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Córdoba. Mayo 2018 - junio 2018
OBJETIVO	Evaluar el efecto del soporte nutricional precoz en marcadores nutricionales y la respuesta terapéutica en pacientes con cáncer de cabeza y cuello que reciben radioterapia.
MUESTRA	Se escogen 102 pacientes oncológicos con un estado nutricional alterado (mal estado) y los educan en nutrición y si precisa se le dan suplementos alimenticios o nutrición enteral.

RESULTADOS CONCLUSIONES	Los parámetros bioquímicos de nutrición fueron estables a pesar de haber disminuido la cantidad de ingesta pero algunos de ellos (22.8%) tuvieron que interrumpir el tratamiento de radioterapia por desnutrición. Los pacientes que reciben soporte nutricional temprano mantienen su estado nutricional y es muy eficaz para prevenir las comorbilidades asociadas a la desnutrición en los pacientes oncológicos.
TÍTULO	Prevention of oral mucositis secondary to antineoplastic treatments in head and neck cancer by supplementation with oral glutamine
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Sevilla. Revista de medicina Arán. Marzo de 2018 - abril de 2018.
OBJETIVO	Evaluar la eficacia de la glutamina para que la incidencia de odinofagia, las interrupciones con los tratamientos contra el cáncer, la analgesia y SNG sea menor.
MUESTRA	Un grupo se compone de 131 pacientes que van a recibir glutamina oral en dosis de 10g cada 8h y otro grupo con otros 131 pacientes no la van a recibir.
RESULTADOS CONCLUSIONES	Los pacientes que no tomaron glutamina tuvieron una tasa mucho mayor de mucositis, odinofagia, requerimiento de SNG además de necesitar más analgesia para controlar el dolor. En resumen, la glutamina previene la incidencia de MO y todas las complicaciones que esta acarrea.
TÍTULO	Nutritional status of patients with cancer of oral cavity
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	México. Septiembre 2009 - octubre de 2011.
OBJETIVO	Ver el impacto que tienen los diferentes tratamientos para tratar la MO sobre el estado nutricional de los pacientes.
MUESTRA	Se han incluido 99 pacientes con cáncer en la cavidad oral teniendo en cuenta su historia clínica y el tipo de tratamiento que reciben.
RESULTADOS CONCLUSIONES	La prevalencia de cáncer en la cavidad oral fue mayor en mujeres (58.6%) y la edad más frecuente 61 años. Las complicaciones secundarias al tratamiento fueron xerostomía (20%), odinofagia y mucositis (19%). El tratamiento médico afecta en la pérdida de peso, por lo que se recomienda tener un monitoreo continuo y desarrollar un tratamiento multidisciplinario.
TÍTULO	Influence of an educational intervention on knowledge about the prevention of oral mucositis in patients undergoing chemotherapy.
ORIGEN PERIODO DE ESTUDIO	Perú. Octubre 2013 - diciembre 2013
OBJETIVO	Ver el efecto de una intervención educativa en el conocimiento sobre la prevención de la MO en pacientes que reciben quimioterapia.

MUESTRA	Compuesto por 50 pacientes, se realizaron 3 sesiones de forma individual e incluyó: sensibilización e información sobre cáncer y su relación con la MO, cuidados preventivos, preparación de colutorio y utilización de la crioterapia a nivel oral.
RESULTADOS CONCLUSIONES	La educación y las sesiones hicieron que incrementara de un 12% (pretest) a un 88% (post test) el conocimiento sobre cómo actuar en la mucositis.

Fuente: Elaboración propia usando los artículos seleccionados para la revisión bibliográfica (5,33, 39- 41,46-55,57)

5. CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN.

Tras el análisis de los artículos incluidos se va a intentar dar respuesta a las cuestiones planteadas en los objetivos de la revisión bibliográfica.

Lo primero a destacar es la importancia que tienen los enjuagues bucales en la mejora de la MO, así como la administración de probióticos, crioterapia y educación en los cuidados (50,53).

Es importante saber que la MO va directamente relacionada con el tratamiento de quimioterapia y radioterapia. Así lo reflejan la gran mayoría de los artículos que se han seleccionado (52).

Los enjuagues bucales tienen una gran importancia en el tratamiento de la MO, muchos autores defienden su uso, pero no todos son eficaces ni iguales. Khodayar Oshvandi et al y Fateme Mohammadi et al en sus artículos destacan el enjuague bucal de cloruro de zinc. El zinc juega un papel muy importante en la síntesis de proteínas y estabilización de la membrana celular, se puede tomar tanto en cápsulas como en enjuague, pero en cápsulas es menos efectivo y además tiene efectos secundarios como diarrea, daño renal, etc. Cuando el zinc se toma en forma de enjuague es mejor tolerado y ayuda al mantenimiento del peso corporal de estos pacientes (53,57).

Otro enjuague bucal que se utiliza es el de propóleo, recomendado por MH Hamzah et al. Los autores de este estudio son partidarios de tratar la MO con productos naturales de abeja como el propóleo (se considera el más importante). El propóleo ha demostrado tener muchos beneficios: vitaminas, minerales, poder antiséptico, antiinflamatorio, antibacterial, antioxidante y con propiedad anticancerígena. En la MO es efectivo ya que tiene un alto contenido de flavonoides que ayudan a desactivar los radicales libres, estos ayudan a reducir la gravedad de la mucositis y aceleran la curación. En este ensayo se demostró que enjuagarse la boca con 2,5% de propóleo redujo la incidencia de

mucositis. Ningún paciente tuvo efectos adversos, al contrario, mejoraron bastante (51).

El enjuague con bicarbonato también es recomendable. Fateme Mohammadi et al vieron como el grupo que utilizó el enjuague de bicarbonato redujo la severidad de MO, sin embargo el grupo que no tomaba estos enjuagues empeoraba mucho (53).

La comparación de tres enjuagues: mora negra, fosfato de calcio y clorhexidina es estudiada por Merve Harman et al. En aquellos que tomaban el enjuague de fosfato de calcio la necesidad de analgésicos se redujo. La clorhexidina se ha utilizado por ser un antimicrobiano y antiséptico de amplio espectro. El jarrabe de mora negra se usa para tratar las llagas en la boca, lesiones bucales, dentales y prevenir la amigdalitis. Los beneficios de la mora negra son muy variados, tiene una buena actividad antifúngica y antimicrobiana porque contiene papiiriflavonal A, kuraridin, saphoraflavanone D y saphoraisoflavanone A. Todos aquellos que usaron este enjuague no tenían dolor, era el que tenía la tasa de mucositis era más baja, no tenían náuseas y además era más económico. En la comparación de estos enjuagues se vio que el menos eficaz era el enjuague de clorhexidina y el que presentaba mayores tasas de MO, por tanto no era muy recomendable habiendo otros más efectivos (54).

Existe mucha variedad de enjuagues bucales para tratar la MO, lo mismo pasa con los sprays, otro método muy útil.

Un spray bucal que resultó ser muy efectivo y que Takao Ueno et al recomienda tras realizar un ensayo clínico fue Episil® para tratar las lesiones de mucositis. Este enjuague se compone de fosfatidilcolina de soja (SPC) y dioleato de glicerol (GDO), que son lípidos naturales y no contienen ingredientes medicinales. Los componentes lipídicos SPC y GDO se autoensamblan al entrar en contacto con la humedad y forman una película cristalina líquida bioadhesiva delgada. La película actúa como una barrera protectora y ejerce un efecto analgésico. Cuando los pacientes iban a usar Episil® antes de empezar el estudio se les permitía usar analgésicos de rescate (AINE, paracetamol...) en caso de que el dolor fuera insoportable, pero cuando se hizo el estudio se vio que ninguno precisó analgésico y la escala de dolor iba disminuyendo a medida que tomaban este spray, además era muy fácil de usar para los pacientes, todos ellos querían seguir tomándolo una vez terminó el estudio (5).

El efecto de Episil® es crear una película en la mucosa oral que es capaz de durar un largo periodo de tiempo y reducir el dolor que se produce al comer. Si lo comparamos con otros medicamentos que sirven para paliar el dolor

(analgésicos u opioides) vemos que no son muy buenos a nivel sistémico ya poseen más efectos secundarios siendo el más frecuente el estreñimiento. Esto no ocurre con Episil®, ya que tiene una acción local rápida y efectiva (39).

Otro spray que se estudia en el trabajo de Hamid Nasrollshi et al es Mucosamin® spray, el cual fue capaz de reducir significativamente la severidad de la MO durante y después de la radioterapia, de modo que el grado de MO durante las semanas 3 a 8 (durante y después de la radioterapia) mostró una reducción significativa en comparación con el grupo control (49).

No sólo los enjuagues bucales y los sprays son efectivos, Chunling Jiang et al estudian los beneficios de los probióticos. El uso de los probióticos incrementa la síntesis de linfocitos t citotóxicos y células cd4 que son las que actúan en la respuesta inmunitaria (en estos pacientes se ve debilitada por la quimioterapia y radioterapia). Se utilizaron Bifidobacterium y Lactobacillus que redujeron significativamente la MO al mejorar la inmunidad de los pacientes. La ausencia de la capacidad protectora de las glicoproteínas hace que las células epiteliales sean más susceptibles a la irritación y la exposición a los probióticos aumenta la iniciación de las células T y B de memoria, la inmunidad adaptativa y el sistema inmunitario corrige la formación microbiana de las células inmunitarias, lo que puede afectar la producción de inmunoglobulina A y combate la MO (40). Mehdi Ali Mirza et al recomienda el uso de Bacillus clausii UBBC- 07, el cual retrasa el inicio, reduce el tiempo de remisión y previene que evolucione a un grado mayor (42).

Otro método eficaz de tratamiento son los antiulcerosos. Jun Yin et al estudian RADoralex®, que es un antiulceroso protector de la mucosa oral, el cual redujo significativamente la incidencia y la gravedad de la MO inducida por radioquimioterapia en pacientes con NPC localmente avanzado. Este antiulceroso retrasó su progresión, promovió la cicatrización de la mucosa aliviando el dolor oral y de garganta. Además redujo la pérdida de peso durante el tratamiento y mejoró la calidad de vida de los pacientes. Actúa como una fina lámina protectora y es más eficaz que otros medicamentos que dejan más efectos secundarios (41).

Otro tratamiento que resulta muy efectivo y que Andrea Bezerra et al a través de un ensayo controlado muestra es el uso de crioterapia. Esta técnica presentó estadísticas significativas logrando reducir aproximadamente siete veces la probabilidad de presentar mucositis. Puede ser fácilmente aplicada por enfermeros, como un método de bajo costo y fácil aplicación, sin efectos adversos, principalmente considerando que los protocolos de quimioterapia con uso

de 5-FU en bolo son realizados en forma ambulatoria. Las enfermeras tienen un papel importante en informar a los pacientes sobre los beneficios de la crioterapia y apoyarlos durante la administración de la quimioterapia y la aplicación de la crioterapia. La crioterapia consiste en masticar suavemente trocitos de hielo. Se dan sesiones de 30 minutos aproximadamente (46).

Aparte de todos los métodos anteriormente mencionados para tratar la MO, muchas veces el dolor es tan fuerte que Xin Hua et al indican el uso de opioides para combatirlo pero lo malo es que algunos son de acción corta y se pueden dar casos de sobredosis. El CRO ayudó mucho a que mejorara la calidad de vida del grupo de dolor intenso. El control del dolor rápido, estable y efectivo conducirá a una mayor ingesta de alimentos y una menor pérdida de peso en pacientes NPC durante CCRT y, en general, mejorará la calidad de vida de los pacientes. La introducción temprana de CRO puede ayudar a reducir la dosis necesaria para lograr el control del dolor, mejorar su control y la calidad de vida, disminuir la pérdida de peso, mejorar el cumplimiento del tratamiento y garantizar un mejor efecto general del tratamiento CCRT en pacientes con NPC. Se debe ir aumentando la dosis poco a poco para evitar efectos adversos y sobredosis (47).

No sólo es importante tratar la MO con medicamentos, es muy importante dar un soporte nutricional precoz educando a los pacientes. María Rosa Alhambra et al nos dicen que la desnutrición afecta al 30-50% de los pacientes que sufren cáncer de cabeza y cuello y muchas veces esto viene dado a que hay pérdida del gusto, mucositis, xerostomía, náuseas y vómitos. Si los pacientes no comen bien esto afecta directamente al tratamiento porque se ve interrumpido. Todo esto se puede solucionar si se da soporte nutricional temprano (SNE) ya que intenta mantener una estabilidad en el peso de los pacientes evitando el deterioro nutricional. Esto se consigue con asesoramiento dietético temprano, suplementos orales y nutrición enteral. Uno de los beneficios adicionales que se encuentra es que si los pacientes reciben una correcta nutrición tendrán una menor tasa de abandono del tratamiento y podrán curarse antes.(50) De igual manera Dana Aline Pérez et al realizaron un estudio descriptivo en el que apoya la importancia de que estos pacientes tengan una correcta nutrición ya que los tratamientos para combatir el cáncer aumentan los requerimientos totales de micro y macronutrientes y al no ingerirlos se pierde peso conduciendo a la desnutrición (52).

Mercedes Jacobo and Kattia Ochoa-Vigo defienden la importancia de una buena educación. Se realizó un test en el que se obtuvo como resultado que la mayoría de los pacientes no tenían mucho conocimiento sobre la MO y cómo

tratarla. Una vez estos pacientes sean informados podrán tomar medidas preventivas y conocer la alimentación adecuada, cuidado oral, crioterapia y colutorios. Es una forma muy efectiva desde enfermería de reforzar el autocuidado siendo los resultados muy favorables (53).

En último lugar Jerónimo Pachón refleja cómo la glutamina oral es un buen suplemento nutricional y es conveniente tomar 30 gramos al día en 3 tomas (cada 8 horas). Los pacientes que toman glutamina tienen menor tasa de abandono de tratamiento y no necesitan que se les prescriba analgesia ni uso de SNG. La glutamina se ha visto que reduce la incidencia de MO y la severidad de odinofagia (que se da como efecto adverso en el tratamiento antineoplásico) (51).

5.1. LIMITACIONES.

Todos los tratamientos anteriormente mencionados resultan ser muy eficaces pero Cong Wang et al cuando estudian el método de tratamiento de MO popularmente conocido como CHIN proveniente de China ven que es efectivo y reduce la xerostomía pero no hay una mejora en el peso de los pacientes que utilizan este método de tratamiento (44).

Otras de las limitaciones que se encuentra es que el enjuague bucal de clorhexidina es recomendado por Merve Harman et al pero cuando se compara con otros enjuagues bucales se observa que es mucho menos efectivo y tiene más efectos adversos que los demás (49).

Episil® a pesar de ser muy efectivo no es comercializado en España (54).

6. CAPÍTULO 6: REFLEXIONES.

Gracias a este estudio he podido darme cuenta de la importancia que tiene saber cómo tratar la MO. Es una complicación más frecuente de lo que parece y todo un reto para enfermería.

La primera reflexión que nos surge es ¿Qué papel juega enfermería en el tratamiento de la MO? Como bien hemos visto la mucositis es una complicación bastante frecuente en pacientes oncológicos que son tratados con radioterapia y/o quimioterapia. El enfermero tiene un papel esencial en la resolución de este problema. Con una educación temprana y actuación efectiva se puede reducir mucho la incidencia y evitar que progrese a estadios mayores.

La educación en nutrición es esencial. Debemos dar a conocer a nuestros pacientes qué micro y macronutrientes deben tomar. La mayoría de ellos sufren desnutrición al no poder alimentarse bien por la xerostomía. Se recomiendan

alimentos energéticos como: AOVE, miel, leche entera etc y alimentos proteicos: huevo, atún, yogur etc.

La efectividad de los enjuagues bucales y la facilidad de uso hace que pasen a ser considerados como primera línea de elección en el tratamiento de la MO por parte de enfermería. Debemos explicar a nuestros pacientes los diferentes enjuagues que existen y cómo se deben administrar, ya que no todos son iguales.

Tras el estudio de todos los enjuagues bucales vamos a poner como preferencia el jarabe de mora negra por todos los beneficios que tiene y por ser natural. Hay una gran variedad de enjuagues, entra en juego el criterio como enfermeros de ver cuáles son más efectivos en cada paciente ya que no todos reaccionan igual.

Los pacientes oncológicos pasarán mucho tiempo bajo nuestros cuidados al ser la gran mayoría crónicos. No podemos prescribir opioides pero sí analgésicos (45). Nos surge una segunda reflexión ¿Cuándo sabremos que un paciente va a necesitar analgésicos de rescate? Como hemos visto existen sprays bucales y antiulcerosos capaces de reducir el dolor y disminuir la necesidad de analgésicos. En el caso de que no resultaran efectivos y el umbral de dolor no disminuyera podríamos valorar el uso de analgésicos. La glutamina también es muy efectiva para controlar el dolor y no requiere receta. Es un aminoácido que reduce la odinofagia haciendo que los requerimientos de analgesia sean menores por parte de los pacientes.

Los probióticos no necesitan receta, podemos recomendar su uso si lo vemos oportuno, ayudan a mejorar la inmunidad para reducir las lesiones ulcerativas de la mucosa que tanto daño provocan.

La crioterapia también corre por cuenta de enfermería y vamos a recurrir a ella siempre que se vayan a dar sesiones de quimioterapia. Vamos a darle trocitos de hielo antes de iniciar la sesión durante 30 min, así lograremos la vasoconstricción de la zona del cuello para que los medicamentos no lleguen ahí y no produzcan lesiones ulcerativas.

6.1. PROSPECTIVA DE ESTUDIOS.

La mayoría de estudios que he encontrado se han realizado en China o Inglaterra y algunos de los sprays recomendados no se comercializan en España. Mucosamin® si se comercializa pero Episil® no.

Mi propuesta para futuro sería indagar e investigar más sobre sprays por los beneficios que presentan y su fácil aplicación, teniendo en cuenta los

componentes de los ya existentes que resultan efectivos. Por otra parte, la gran cantidad de enjuagues bucales que existen hace que el tratamiento sea inespecífico, tras ver cuáles son más efectivos utilizaría el jarabe de mora o el enjuague de zinc como primera opción dejando los demás en segundo plano y recurriendo a ellos en caso de que los ya nombrados no resulten eficaces.

7. CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES.

Tras el estudio exhaustivo de los artículos incluidos en esta revisión bibliográfica se procede a enumerar las conclusiones principales que se han extraído de ellos.

- 1.- La MO se relaciona directamente con el uso de radioterapia y/o quimioterapia ya que en este tratamiento hay una fase inflamatoria en la que las células liberan radicales libres que causan daño epitelial dando como resultado la aparición de úlceras.
- 2.- Enjuagues bucales indicados en la MO:
 - a. Enjuague bucal de cloruro de zinc por las propiedades estabilizadoras que contiene el zinc en la mucosa oral.
 - b. Enjuagarse la boca con propóleo al 2,5% redujo la MO. Además de ser natural y contener muchas vitaminas, minerales, poder antiséptico, etc contiene propiedades anti cancerígenas.
 - c. El bicarbonato en forma de enjuague es muy útil, confirmándose el empeoramiento de la MO en el grupo que no utiliza el enjuague.
 - d. El fosfato de calcio redujo la necesidad de analgésicos.
 - e. La clorhexidina a pesar de ser un antimicrobiano de amplio espectro no presentó mejoras en los pacientes.
 - f. El jarabe de mora negra ha demostrado ser el mejor enjuague bucal por todos los beneficios que tiene.
- 3.- Sprays bucales útiles en la MO:
 - a. Episil® forma una película protectora cuando entra en contacto con la mucosa oral y reduce el requerimiento de analgésicos de rescate para el dolor oral.
 - b. Mucosamin® redujo significativamente la incidencia de MO.
- 4.- Los probióticos recomendados en la MO son: bifidobacterium, lactobacillus y bacillus clausii UBBC - 07. Su uso ha hecho que se desarrolle una

mejora en la inmunidad al formar células inmunitarias capaces de producir inmunoglobulina A. Esta mejora ayuda a retrasar e incluso anular la aparición de MO.

- 5.- RADoralex® es un antiulceroso que actúa como una fina lámina protegiendo la mucosa oral y ayudando a su cicatrización.
- 6.- La crioterapia además de ser un tratamiento natural y económico ayuda a prevenir la MO cuando se va a dar quimioterapia.
- 7.- La oxiconona de liberación controlada es un analgésico muy potente capaz de controlar los efectos secundarios de la radioterapia. Controla el dolor, la calidad de vida, la pérdida de peso entre otros muchos beneficios.
- 8.- La educación y el soporte nutricional temprano es clave en enfermería. Muchos pacientes no saben qué comer o cómo cuidarse y el hecho de conocer sobre nutrición, colutorios, etc puede lograr que muchos de ellos controlen su peso.
- 9.- La glutamina oral reduce la tasa de abandono de tratamiento contra el cáncer porque actúa como un “analgésico”.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Mucositis Oral: Actualización en el Diagnóstico, Prevención y Tratamiento [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0718-381X2021000100263&lang=es
- ¿Qué es el cáncer? - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/naturaleza/que-es>
- Cancer patients with oral mucositis: challenges for nursing care - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26039297/>
- Effects of 9 oral care solutions on the prevention of oral mucositis: a network meta-analysis of randomized controlled trials - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32311938/>
- Effects of an oral mucosa protective formulation on chemotherapy- and/or radiotherapy-induced oral mucositis: a prospective study - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35062896/>
- Impact of honey on radiotherapy-induced oral mucositis in patients with head and neck cancer: a systematic review and meta-analysis - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32692203/>
- salud_5af1956e416ab_10_anexos. [cited 2023 May 9]; Available from:

https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/salud_5af1956e416ab_10_anejos.pdf

Preventive Effect of Probiotics on Oral Mucositis Induced by Cancer Treatment: A Systematic Review and Meta-Analysis - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36362057/>

Evaluación de terapias alternativas en mucositis oral experimental [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0213-12852016000600002&lang=es

Definición de NF-kB - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/nf-kb>

Fases fisiológicas de la mucositis oral. A) Inducción: Mucositis oral... | Download Scientific Diagram [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://www.researchgate.net/figure/Fases-fisiologicas-de-la-mucositis-oral-A-Induccion-Mucositis-oral-asociada-a-efecto_fig2_317479603

Almonacid Clara Inés Romero Bravo Ángela F. Higiene bucal 1 de 8 Responsables de revisión Puesto que desempeña. 2010;

ED-84-07. [cited 2023 May 9]; Available from: <https://www.huvv.es/sites/default/files/revistas/ED-84-07.pdf>

Llagas en la boca o mucositis | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.net/es/asimilaci%C3%B3n-con-c%C3%A1ncer/efectos-f%C3%ADsicos-emocionales-y-sociales-del-c%C3%A1ncer/manejo-de-los-efectos-secundarios-f%C3%ADsicos/llagas-en-la-boca-o-mucositis>

Tratamientos para el cáncer: MedlinePlus enciclopedia médica [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://medlineplus.gov/spanish/ency/patientinstructions/000901.htm>

Inmunoterapia para el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/inmunoterapia>

Terapia de hipertermia para tratar el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-de-hipertermia>

Terapia fotodinámica para tratar el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/terapia-fotodinamica>

Trasplantes de células madre en el tratamiento del cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/trasplante-de-celulas-madre>

¿Qué es la quimioterapia? | Cancer.Net [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available

from:<https://www.cancer.net/es/desplazarse-por-atenci%C3%B3n-del-c%C3%A1ncer/c%C3%B3mo-se-trata-el-c%C3%A1ncer/quimioterapia/qu%C3%A9-es-la-quimioterapia>

Fases del ciclo celular – tu guía de aprendizaje [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://tuguia.deaprendizaje.co/taller-el-ciclo-celular/>

Ficha técnica cisplatino farmacia 1 mg/ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/62107/FT_62107.html

Ficha técnica carboplatino TEVA 10 mg/ml concentrado para solución para perfusión [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/65108/FichaTecnica_65108.html

Ficha técnica [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/FT_71868.pdf

Ficha técnica [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/71868/FT_71868.pdf

Ficha técnica docetaxel accord 80 mg/4 ml concentrado para solución para perfusión EFG [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/12769002/FT_12769002.html

Ficha técnica Hydrea 500 mg cápsulas duras [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/61633/FichaTecnica_61633.html

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.aemps.gob.es/>

Radioterapia para el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>

Radioterapia de haz externo para el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/haz-externo>

Braquiterapia para el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

<https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia/braquiterapia>

Radioterapia para el cáncer - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/tratamiento/tipos/radioterapia>

Prevención de la mucositis oral secundaria a los tratamientos antineoplásicos en el cáncer de cabeza y cuello mediante suplemento con glutamina oral [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000200428&lang=es

Tratamiento para cáncer de cabeza y cuello [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.radiologyinfo.org/es/info/hdneck>

Cánceres de cabeza y cuello - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

<https://www.cancer.gov/espanol/tipos/cabeza-cuello/hoja-informativa-cabeza-cuello>

Iciar Castro de la Vega HUDr Peset Valencia S, Cristina Conejos HUDr Peset Valencia Sra Silvia Martín Sanchís La Fé Valencia Sra Yesica Ruiz Berjaga SH. Los consejos de tu dietista en el paciente con mucositis [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

https://www.nutricionemocional.es/sites/default/files/lcd_paciente_con_mucositis.pdf

Almonacid Clara Inés Romero Bravo Ángela F. Higiene bucal 1 de 8 Responsables de revisión Puesto que desempeña [Internet]. 2010 [cited 2023 May 9]. Available from: https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/b4_higiene_bucal.pdf

Dieta para mucositis por quimioterapia o radioterapia - Nutrisana Educación [Internet]. [cited 2023 May 10]. Available from: <http://www.nutrisanaeducacion.com/dieta-para-mucositis-por-quimioterapia-o-radioterapia/>

Soporte nutricional precoz en pacientes con cáncer de cabeza y cuello [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112018000300505&lang=es

Effect of cryotherapy in preventing mucositis associated with the use of 5- fluorouracil - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33084773/>

Estado nutricional de los pacientes con cáncer de cavidad oral [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0212-16112013000500013&lang=es

Iciar Castro de la Vega HUDr Peset Valencia S, Cristina Conejos HUDr Peset Valencia Sra Silvia Martín Sanchís La Fé Valencia Sra Yesica Ruiz Berjaga SH. Los consejos de tu dietista en el paciente con mucositis.

Cochrane Library [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD011552.pub2/full/es?cookiesEnabled>

Definición de bencidamina - Diccionario de cáncer del NCI - NCI [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.cancer.gov/espanol/publicaciones/diccionarios/diccionario-cancer/def/bencidamina>

BOE-A-2015-14028 Real Decreto 954/2015, de 23 de octubre, por el que se regula la indicación, uso y autorización de dispensación de medicamentos y productos sanitarios de uso humano por parte de los enfermeros. [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A->

2015-14028

A randomized, double-blind, placebo-controlled trial of probiotics to reduce the severity of oral mucositis induced by chemoradiotherapy for patients with nasopharyngeal carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30521105/>

Evaluation of the efficacy of the anti-ulcer oral mucosal protective agent RADorex® in the prevention and treatment of radiation-induced oral mucosal reactions induced during treatment of nasopharyngeal carcinoma - PubMed

[Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34989325/>

Efficacy of Bacillus clausii UBBC - 07 spores in the amelioration of oral mucositis in head and neck cancer patients undergoing radiation therapy - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35101832/>

Evaluation of Mucosamin Effect on Treating Radiation Induced Oral Mucositis during and after Radiotherapy amongst Patients with Oral Cavity Squamous Cell Carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34837931/>

Efficacy of Traditional Chinese Medicine in Treatment and Prophylaxis of Radiation-Induced Oral Mucositis in Patients Receiving Radiotherapy: A Randomized Controlled Trial - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28870095/>

Propolis mouthwash for preventing radiotherapy-induced mucositis in patients with nasopharyngeal carcinoma - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35902936/>

Efficacy of controlled-release oxycodone for reducing pain due to oral mucositis in nasopharyngeal carcinoma patients treated with concurrent chemoradiotherapy: a prospective clinical trial - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30712098/>

Effectiveness of sodium bicarbonate and zinc chloride mouthwashes in the treatment of oral mucositis and quality of life in patients with cancer under chemotherapy - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35170247/>

The effect of three different solutions on preventing oral mucositis in cancer patients undergoing stem cell transplantation: a non-randomized controlled trial: A Turkish study - non-randomised trial - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31189287/>

Influencia de una intervención educativa en el conocimiento sobre la prevención de mucositis oral en pacientes sometidos a quimioterapia [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2013000400004&lang=es

episil® oral liquid – episil® [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://www.episil.net/episil-liquid/>

Effectiveness of zinc chloride mouthwashes on oral mucositis and weight of patients with cancer undergoing chemotherapy - PubMed [Internet]. [cited 2023 May 9]. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34294072/>

GLOSARIO.

ADN: Ácido desoxirribonucleico
AINES: Antiinflamatorios no esteroideos
AOVE: Aceite de oliva virgen extra
ARN: Ácido ribonucleico
CCRT: Quimiorradioterapia concurrente
CHIN: Medicina tradicional china
CRO: Oxicodona de liberación controlada
GDO: Dioléato de glicerol
5-FU: 5-fluorouracilo
IL-1: Interleucina-1 IL-6: Interleucina-6
IMC: Índice de masa corporal
IV: Intravenoso
MO: Mucositis oral
NF-kB: Factor nuclear de transcripción kB.
NPC: Carcinoma nasofarínge localmente avanzado PEG:
Gastrostomía endoscópica percutánea
rhEGF: Factor de crecimiento epidérmico humano recombinante
ROS: Especies reactivas del oxígeno
SNE: Soporte nutricional temprano
SNG: Sonda nasogástrica
SPC: Fosfatidilcolina de soja
TNF- α : Factor de necrosis tumoral. VO: Vía oral
VPH: Virus del papiloma humano
VSG-GP: Valoración global subjetiva

El salto y el lanzamiento como factores determinantes en el rendimiento del balonmano

Jumping and shooting as determinant factors in handball performance

Antonio Jesús Rodríguez-Frías

Grado en Ciencias de la actividad Física y Deporte. Escuela Universitaria de Osuna.
Universidad de Sevilla.

Rafael Baena-González

Doctor en Ciencias del Deporte por la Universidad Católica San Antonio de Murcia. Profesor titular de la Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla. ORCID: 0000-0002-5491-2211

Resumen:

Este estudio tuvo como objetivo mejorar las habilidades de lanzamiento y salto vertical en jugadores de balonmano amateur utilizando un programa de entrenamiento basado en contraste a jugadores de un equipo masculino amateur de balonmano. Participaron 7 jugadores amateur de balonmano cuya media de edad fue de 22.14 años, los cuales realizaron un programa de entrenamiento de fuerza durante 8 semanas. Se estableció un diseño experimental a través del cual se realizaron evaluaciones pre y post intervención de velocidad de lanzamiento desde el punto de penalti (7 metros), en carrera y en apoyo desde los 9 metros y en suspensión desde los 9 metros. Y en cuanto a las evaluaciones de salto pre y post intervención se analizaron CMJ bipodal, CMJ unipodal, CMJ con ayuda de los brazos bipodal, CMJ con ayuda de los brazos unipodal, SJ y DJ. Los resultados muestran que hubo una mejoría notable en las pruebas de salto, pero no en las pruebas de lanzamiento. En conclusión, el protocolo de entrenamiento de fuerza de contraste es efectivo en la mejora de la habilidad del salto en el balonmano.

Palabras clave: Salto vertical, fatiga muscular, lanzamiento, entrenamiento y velocidad de ejecución.

Abstract:

The purpose of this study was to improve throwing and vertical jumping skills in amateur handball players using a contrast-based training program for players of an amateur male

handball team. Seven amateur handball players whose mean age was 22.14 years participated in a strength training program for 8 weeks. An experimental design was established through which pre- and post-intervention evaluations of throwing speed from the penalty spot (7 meters), in running and in support from 9 meters and in suspension from 9 meters were performed. And as for the pre and post intervention jumping evaluations, CMJ bipodal, CMJ unipodal, CMJ with bipodal arm support, CMJ with unipodal arm support, SJ and DJ were analyzed. The results show that there was a noticeable improvement in the jumping tests, but not in the throwing tests. In conclusion, the contrast strength training protocol is effective in improving jumping skill in handball.

Keywords: vertical jump, muscular fatigue, shot, training, execution speed.

1. INTRODUCCIÓN Y JUSTIFICACIÓN

El balonmano es un deporte de equipo en el que dos equipos de siete jugadores (seis jugadores de campo y un portero) compiten por marcar goles en la portería del equipo contrario. El objetivo del juego es lanzar el balón con la mano y superar al portero del equipo contrario para marcar goles en la portería del equipo contrario. El juego se divide en dos periodos de 30 minutos cada uno.

Hermassi et al., (2011) nos habla de cómo la fuerza muscular y la potencia son los factores más importantes que dan una clara ventaja en las competiciones de élite. Las características antropométricas apropiadas y la habilidad para lanzar balonmano también son importantes para el éxito. A pesar del aumento en la profesionalización de este deporte, existe una escasez de investigación sobre las características de rendimiento de los jugadores de élite, y hay pocos datos disponibles para los jugadores de balonmano durante una temporada completa. Debido a las crecientes demandas del entrenamiento técnico y la competencia, se ha propuesto la fuerza y el acondicionamiento durante la temporada para mantener niveles adecuados de fuerza y potencia durante la temporada de juego. Aunque jugar al balonmano en sí mismo puede mejorar muchos de estos factores, los competidores de élite deben participar en un acondicionamiento adicional específico del balonmano. Incluyendo ejercicios para desarrollar esfuerzo aeróbico intermitente de alta intensidad, velocidad, agilidad, fuerza y potencia; se necesita una combinación de entrenamiento de velocidad y fuerza explosiva para mejorar la velocidad máxima de carrera y la altura de salto.

La pliometría es un tipo de entrenamiento que desarrolla la capacidad de los músculos para producir fuerza a altas velocidades en movimientos dinámicos; estos movimientos implican un estiramiento del músculo seguido inmediatamente por una contracción explosiva del músculo. Este patrón de contracción muscular se conoce como ciclo de estiramiento-acortamiento (CEA). Los

ejercicios pliométricos incluyen saltos verticales, durante los cuales el atleta salta lo más alto posible, y saltos, durante los cuales el atleta salta lo más alto y más lejos posible, moviendo así el cuerpo en los planos horizontal y vertical. Por lo cual, cuanto más específico sea un ejercicio de entrenamiento para movimiento competitivo, mayor será la transferencia del efecto del entrenamiento al rendimiento (Monsef et al., 2011).

El perfil de fuerza-velocidad es la relación entre la fuerza máxima que un individuo puede generar y su capacidad para generar esta fuerza a alta velocidad. Por otro lado, un encoder lineal es un dispositivo que se utiliza para medir la posición y el movimiento lineal de un objeto en tiempo real.

En el contexto del entrenamiento deportivo, un encoder lineal puede ser utilizado para medir la velocidad y la fuerza de los movimientos realizados por un atleta. Por ejemplo, en el levantamiento de pesas, se puede utilizar un encoder lineal para medir la velocidad y la fuerza de la barra durante el levantamiento. Esto puede proporcionar información valiosa sobre el perfil de fuerza-velocidad del atleta y ayudar a diseñar un programa de entrenamiento adecuado.

Es decir, el uso de un encoder lineal puede ser una herramienta útil para evaluar el perfil de fuerza-velocidad de un atleta y diseñar un programa de entrenamiento adecuado. Sin embargo, es importante tener en cuenta que el perfil de fuerza-velocidad es un concepto general y que cada individuo es único en términos de su capacidad para generar fuerza y velocidad. Además, la relación entre la fuerza y la velocidad puede cambiar con el entrenamiento, lo que significa que los perfiles pueden cambiar con el tiempo.

Los test más utilizados para analizar el salto vertical tanto bipodal como unipodal son: el Contramovement Jump (CMJ), CMJ con ayuda de los brazos, Squat Jump (SJ) y Drop Jump (DJ).

2. MARCO TEÓRICO

2.1 PREPARACIÓN FÍSICA EN BALONMANO

En este deporte se requiere un alto nivel de preparación física para completar los 60 minutos que dura un partido. Los patrones de movimiento en el balonmano se caracterizan por ser intermitentes y cambiar continuamente en respuesta a diferentes situaciones ofensivas y defensivas en las que las características antropométricas y los altos niveles de fuerza, potencia muscular y velocidad son los factores más importantes (Monsef et al., 2011). Por eso, la

preparación física es esencial en este deporte, ya que se trata de un deporte muy exigente que requiere una gran cantidad de resistencia, fuerza y velocidad. Para mejorar su rendimiento en el balonmano, los jugadores deben enfocarse en varios aspectos de la preparación física, como la resistencia cardiovascular, la fuerza muscular, la flexibilidad, la agilidad y la velocidad. La resistencia cardiovascular es importante para que los jugadores puedan mantener un alto nivel de actividad durante todo el partido. La fuerza muscular es necesaria para realizar los movimientos explosivos que se requieren en el balonmano, como saltar para lanzar o interceptar el balón. La flexibilidad y la movilidad son importantes para prevenir lesiones y mejorar el rango de movimiento de los jugadores. La agilidad y la velocidad son cruciales para moverse rápidamente en la pista y realizar cambios de dirección rápidos.

2.2 SALTO EN EL BALONMANO

El balonmano es un deporte de contacto de alta intensidad que exige un alto nivel de condición física, que también requiere velocidad, potencia, fuerza, agilidad y resistencia durante el partido. Estos atributos emergen en acciones de juego como los saltos. Según Soler-Lopez et al., (2022), los saltos contribuyen a uno de los elementos físico-técnicos más determinantes en la realización de un partido de balonmano, tanto en acciones ofensivas como defensivas. En el balonmano profesional, el lanzamiento en salto es el lanzamiento más común, representando más del 70% de todos los lanzamientos en una situación de juego. Además de la velocidad y la precisión del lanzamiento, la altura del salto vertical es potencialmente un factor de rendimiento importante en un lanzamiento con salto. Una mayor altura de salto brinda a cualquier jugador, independientemente de la posición de juego.

El salto vertical es una medida de la altura que una persona puede alcanzar desde una posición de pie mediante un salto. Es una habilidad importante en muchos deportes, incluyendo el balonmano, baloncesto y voleibol, entre otros. La capacidad de saltar alto depende de varios factores, como la fuerza de las piernas, la técnica de salto y la explosividad muscular. Para mejorar el salto vertical, es necesario realizar ejercicios de profundidad específicos de entrenamiento de fuerza y potencia, como sentadillas, saltos con una pierna, saltos de caja y saltos en. También es importante trabajar en la técnica de salto, prestando atención a la alineación del cuerpo y la posición de los pies durante el despegue y el aterrizaje. Los ejercicios de carrera, saltos y movimientos laterales pueden ayudar a mejorar la resistencia y la agilidad, mientras que los estiramientos y el trabajo de movilidad pueden ayudar a mejorar la flexibilidad.

Algunos artículos vieron la relación entre el rendimiento del salto vertical y el rango de movimiento de la articulación del tobillo (Panoutsakopoulos et al., 2022). En dicho estudio el objetivo fue examinar el efecto del rango de movimiento (ROM) de la articulación del tobillo en el rendimiento del salto vertical de jugadores adultos de balonmano. Al ejecutar una técnica deportiva, el sistema músculo esquelético se ve obligado a afrontar las demandas del movimiento aplicando las fuerzas necesarias para optimizar el rendimiento. La contribución de la articulación del tobillo al rendimiento deportivo depende de la fuerza que puedan aplicar los músculos circundantes y de su rango de movimiento. Por todo esto, una gran amplitud de movimiento de la articulación del tobillo es importante para la ejecución óptima de las técnicas deportivas y del rendimiento deportivo. La conclusión que se tuvo fue que un objetivo de los programas de entrenamiento en balonmano debe de ser la mejora del rango de movimiento del tobillo, ya que esto podría ser beneficioso para aumentar la efectividad del uso del balanceo de los brazos en el salto vertical y, por lo tanto, podría mejorar la transferencia de energía de proximal a distal.

2.3 LANZAMIENTO EN EL BALONMANO

En el balonmano, como en otros deportes de equipo, lanzar un balón a la portería es la finalización de una fase ofensiva del juego. La eficacia en el lanzamiento es la clave para ganar o perder un partido. Los factores que determinan la velocidad del lanzamiento son la técnica, la coordinación y la potencia explosiva máxima de los músculos de la parte superior e inferior del cuerpo (Machado et al., 2017).

La media de lanzamientos en un partido de balonmano varía dependiendo del nivel de juego y del estilo de juego de los equipos involucrados. En general, los equipos de alto nivel suelen realizar entre 40 y 60 lanzamientos por partido, mientras que los equipos de nivel inferior pueden realizar alrededor de 20 a 30 lanzamientos. Es importante tener en cuenta que no todos los lanzamientos resultan en goles, ya que los jugadores pueden encontrarse con defensas efectivas o pueden fallar en la precisión de sus tiros. Por lo tanto, el número de goles que se anotan en un partido de balonmano también puede variar significativamente. Además de los lanzamientos, los jugadores de balonmano también realizan pases, bloqueos y movimientos en el campo, lo que contribuye a la emoción y el dinamismo del juego. En resumen, la media de lanzamientos en un partido de balonmano varía según el nivel y estilo de juego, y es solo una parte del juego completo y emocionante del balonmano.

Machado et al., (2017) nos habla que uno de los factores que influyen en la velocidad de la cadena cinética al lanzar en un partido es la participación de la musculatura involucrada, incluyendo los músculos del core. La musculatura central incluye los músculos del tronco y la pelvis, que son responsables de mantener la estabilidad de la columna y la pelvis y ayudan a generar y transferir energía de las partes del cuerpo grandes a las pequeñas. La estabilidad central es la capacidad de controlar la posición y el movimiento del tronco sobre la pelvis y las piernas para permitir una producción, transferencia y control óptimo de la fuerza y el movimiento al segmento terminal en actividades de cadena cinética integrada.

En el balonmano, la rotación del hombro se utiliza principalmente para generar fuerza y velocidad en los lanzamientos. Durante el lanzamiento, el jugador utiliza una combinación de movimiento de brazo, muñeca y rotación de hombro para generar energía cinética y transferirla al balón. Es importante tener en cuenta que la rotación del hombro también puede ser una fuente de lesiones si se realiza de manera incorrecta o excesiva. Los jugadores de balonmano pueden sufrir lesiones en el manguito rotador, el tendón del bíceps o la articulación del hombro si realizan una rotación repetitiva o forzada del hombro.

Por eso, estudios como el de Vigolvin et al., (2019) el objetivo fue analizar la presencia e influencia del déficit de rotación interna glenohumeral sobre la rigidez posterior y el índice de fuerza de los rotadores isométricos del hombro en jugadores de balonmano recreativos y aficionados. En este estudio se llegó a la conclusión que aunque los jugadores de balonmano presentan un déficit de rotación interna glenohumeral, ese déficit no es responsable de las diferencias en el rango de movimiento (ROM) de la abducción horizontal del hombro o la fuerza de los rotadores. Los jugadores mostraron menos ROM en la abducción horizontal en el hombro dominante, lo que sugiere una mayor rigidez posterior en el hombro de lanzamiento, una mayor fuerza de rotación externa en el hombro dominante.

2.4 TEST DE SALTO

Soler-Lopez et al., (2022) nos habla de cómo los entrenadores utilizan pruebas de salto vertical para medir las mejoras en la habilidad del salto. Por eso, la altura del salto es una de las variables más utilizadas para evaluar el rendimiento de los atletas, ya que es un indicador de la potencia muscular de las extremidades inferiores y fatiga muscular, con una gran correlación negativa con los índices de agotamiento por ejercicio.

Por todo esto, se han desarrollado varios enfoques para medir la altura del salto. Las cámaras de alta velocidad tienen una gran precisión, pero consumen mucho tiempo. Las plataformas de fuerza han sido consideradas como el estándar de oro. Y las plataformas de contacto y células miden el salto vertical durante el tiempo que el atleta está en el aire, siendo un método altamente válido y fiable.

2.5 TEST DE LANZAMIENTO

Artículos como el de Ríos et al., (2020) nos informa que aunque del hecho de que la velocidad de lanzamiento se ha utilizado en la literatura científica para una validez de propósitos, se han realizado pocas investigaciones para identificar las condiciones de prueba que maximizan la confianza del rendimiento de la velocidad de lanzamiento. La mayoría de los investigadores han utilizado lanzamientos específicos de balonmano precedidos de una carrera corta porque son los lanzamientos más comunes en este deporte. Sin embargo, otros investigadores han utilizado el lanzamiento desde los 7 metros de balonmano o incluso lanzamientos no específicos en los que se altera la cadena cinética.

2.6 PLIOMETRÍA

En el estudio de Monsef et al., (2011) crearon dos programas de entrenamientos. En el primero, consistía en realizar drop jump asociado a los lanzamientos del martes; y los sprint repetidos el jueves. Y el segundo programa de entrenamiento consistía en drop jump asociado a los lanzamientos del martes; y acciones técnicas con balón concluidas por carrera-velocidad, alternados con desplazamiento lateral asociado a la carrera-velocidad del jueves. Ambos programas duraron 6 semanas cada uno, un total de 12 semanas, con 2 sesiones de entrenamiento/semana. Entre la primera y la cuarta semana hacían un total de 40 saltos/sesión, y desde la quinta hasta la última semana hacían un total de 60 saltos/sesión.

Los resultados que tuvieron en este estudio indicaron que un programa de entrenamiento combinado entre repetición de sprint y salto vertical en la misma sesión de entrenamiento influyen positivamente en la capacidad de salto de los jugadores de balonmano. En el test de SJ tuvieron una mejora del 2.40%, en CMJ una mejora entre 2.78%, en CMJ con ayuda de los brazos una mejoría 2.42%, y en DJ un aumento de 2.62%.

2.7 ENTRENAMIENTO BASADO EN LA VELOCIDAD (VBT) Y % DE 1 REPETICIÓN MÁXIMA (%1RM)

El entrenamiento basado en la velocidad (VBT) es un método de entrenamiento indirecto que se basa en la relación carga-velocidad para predecir 1RM en el entrenamiento de fuerza, que tiene la ventaja de monitorizar la intensidad del ejercicio. Además, la relación del perfil fuerza-velocidad refleja la capacidad del sistema neuromuscular para funcionar bajo diferentes condiciones de carga de entrenamiento y, por lo tanto, afecta significativamente al movimiento (Abuajwa et al., 2022).

Durante la última década, ha habido un gran interés en el uso de la velocidad de la barra para medir y controlar la intensidad y el volumen del entrenamiento. VBT es una intervención de entrenamiento de resistencia que utiliza retroalimentación de velocidad para prescribir la carga de entrenamiento. Se adoptan dos nuevas variables para prescribir la carga de entrenamiento en VBT, una es la velocidad de repetición inicial más rápida en series para establecer la carga en lugar del %1RM, la otra es el umbral de pérdida de velocidad para terminar la serie en lugar de las repeticiones por series. Con el VBT se puede alcanzar la velocidad para estimar el 1RM y regular la intensidad en tiempo real para que coincida con la intensidad real de la sesión; y se puede monitorizar la pérdida de velocidad en la serie del entrenamiento (Liao et al., 2021).

En el estudio de Abuajwa et al., (2022) tiene como objetivo investigar los efectos de dos intervenciones de entrenamiento diferentes basadas en perfiles de velocidad de carga individualizados en la fuerza máxima de press de banca, velocidad máxima de lanzamiento y masa muscular esquelética. Los sujetos eran jugadores de balonmano universitarios y se dividieron en dos grupos, un grupo que se le asignó el entrenamiento de baja velocidad de movimiento, y otro grupo que se le asignó el entrenamiento de alta velocidad de movimiento. El primer grupo tenía que mover la barra a una velocidad de 0.75-0.96 m/s que corresponde a un 60% 1RM, mientras que el segundo grupo tenía que mover la barra a una velocidad de 1.03-1.20 m/s (40% 1RM). Ambos grupos realizaron 3 sesiones por semana durante 5 semanas. En los resultados finales se observaron que ambos grupos mejoraron significativamente después de las cinco semanas de entrenamiento, con un aumento del 15,5% y 15,0% en 1RM, y un aumento del 18,7% y 18,3% en la velocidad de lanzamiento. Llegaron a la conclusión que ambos entrenamientos a ambas velocidades provocaron cambios similares en la fuerza, masa muscular y la velocidad de lanzamiento.

En cuanto al salto, a la mejora del salto vertical utilizando el entrenamiento basado en la velocidad de movimiento, en el metanálisis de Liao et al., (2021) tenía como objetivo comparar los efectos del entrenamiento basado en la velocidad de movimiento y el entrenamiento tradicional basado en porcentajes, sobre el rendimiento de fuerza, salto, sprint lineal y cambios de dirección (CODs). Seis estudios cumplieron los criterios de inclusión e incluyeron una total de 124 participantes de 16 a 30 años de edad. La diferencia de ambos entrenamientos no fueron significativos en 1RM de sentadilla trasera y velocidad de carga 60% 1RM. Los resultados demostraron que el entrenamiento basado en la velocidad fue superior al entrenamiento tradicional en CMJ sin diferencias significativas. Estudios previos indicaron que el reclutamiento de unidades motoras y la tasa de descarga, y la fibra muscular fueron los determinantes de la tasa de desarrollo de fuerza, y la eficacia del ciclo de estiramiento-acortamiento del músculo-tendón, que se considera como los principales factores para la mejora del rendimiento en CMJ.

2.8 Entrenamiento de contraste

El balonmano al ser un deporte intermitente caracterizado por una alternancia de actividades de alta y baja intensidad, incluyendo carreras de velocidad, saltos y muchos cambios de dirección, necesitan fuerza y potencia para correr, saltar y coger el balón antes que el rival pueda anotar. Los programas de acondicionamiento óptimos deben incluir sesiones de entrenamiento de fuerza. Estos ejercicios pueden ser isométricos, entrenamiento dinámico de resistencia externa constante e isocinética. Otras opciones incluyen entrenamiento complejo, con una alternancia de entrenamiento con pesas de alta carga con ejercicios pliométricos, y entrenamiento de contraste, una alternancia de cargas bajas y altas (Hermassi et al., 2020).

El entrenamiento de fuerza de contraste francés es una técnica de entrenamiento que consiste en alternar ejercicios de fuerza máxima con ejercicios de velocidad explosiva en una misma sesión de entrenamiento. Esta técnica fue popularizada en Francia por el entrenador francés Alain Ferrand en la década de 1980. El objetivo del entrenamiento de fuerza de contraste francés es que los ejercicios de fuerza máxima estimulan el sistema nervioso central y aumentan la activación muscular, lo que a su vez mejora la capacidad de generar fuerza explosiva.

En cuanto a la implementación de esta técnica de entrenamiento, se recomienda realizar ejercicios de fuerza máxima, como sentadillas o levantamiento de pesas, seguidos de ejercicios de velocidad explosiva, como saltos o sprints. Es

importante asegurarse de que los ejercicios de fuerza máxima se realicen con una carga máxima y que los ejercicios de velocidad explosiva se realicen con la máxima velocidad posible. Al alternar estos ejercicios con ejercicios de velocidad explosiva, se busca mejorar la capacidad de generar fuerza explosiva a altas velocidades.

El entrenamiento de contraste fue una técnica adecuada para desarrollar la potencia muscular y la velocidad en atletas. El objetivo del estudio de Her-massi et al., (2020) fue determinar si el entrenamiento en circuito de 12 semanas mejoraría la fuerza, la agilidad, la capacidad aeróbica intermitente y el rendimiento del salto vertical en jugadores de balonmano. El grupo experimental reemplazó su entrenamiento de habilidades técnico-tácticas por el entrenamiento en circuito dos veces por semana. Los ejercicios que se realizaron fueron, saltos de vallas, lanzamiento de balón medicinal, CMJ Saltos en profundidad, media sentadilla y pull-over. Los efectos más grandes y las mejoras más altas se detectaron en la distancia recorrida durante el Yo-Yo y la altura de salto vertical. En conclusión, indicaron que puede mejorar efectivamente estas características de los jugadores de balonmano en comparación con un régimen estándar.

Objetivos

El objetivo principal es mejorar las habilidades de lanzamiento y salto vertical en jugadores de balonmano amateur utilizando un programa de entrenamiento basado en contraste.

Además del objetivo principal, hay varios objetivos específicos:

- Utilizar el ADR Jump para evaluar los test de salto.
- Utilizar el radar para evaluar los test de lanzamiento.
- Utilizar el ADR Encoder Lineal para poder controlar el nivel de fatiga muscular y tener un control de las cargas de los ejercicios.
- Comparar la mejora de este programa de entrenamiento de contraste, con otros entrenamientos como el de pliometría o el entrenamiento basado en la velocidad (VBT).
- Comprobar qué programa de entrenamiento sería mejor para una mejora del lanzamiento y del salto vertical en balonmano.

3. METODOLOGÍA

3.1 MUESTRA

Los sujetos de esta investigación son jugadores del Club Balonmano Mar-tia, Marchena (Sevilla). Este club actualmente milita en Primera Andaluza Senior Masculina y tienen como objetivo el ascenso a la categoría de la Comunidad Au-tónoma de Andalucía (Segunda División Nacional Masculina). En total fueron 7 jugadores los que participaron en este programa de entrenamiento para ver qué mejoría habría en el salto y el lanzamiento en balonmano. Todos ellos mayores de edad con una media de 22,14 años, y con una experiencia en este mundo de una media de 11,86 años, como podemos ver en la Tabla 1, se recogieron los si-guientes datos, edad, años de experiencia en el balonmano.

Tabla 1
Muestra

SUJETOS	EDAD	AÑOS DE EXPERIENCIA	ALTURA	PESO
SUJETO 1	18	8	1,69	92,6
SUJETO 2	24	12	1,78	88,3
SUJETO 3	19	11	1,,76	92,8
SUJETO 4	20	10	1,69	59,25
SUJETO 5	23	12	1,8	58,2
SUJETO 6	26	15	1,78	77,55
SUJETO 7	25	15	1,82	73,45
MEDIA	22,14	11,86	1,76	77,45

Al ser todos mayores de edad, no fue necesario pedir permiso a ningún fa-miliar, pero sí un permiso al club para pudieran participar en este programa de entrenamiento, ya que es un equipo que tiene como objetivo el ascenso de cate-goría, y el programa de entrenamiento se realizó en las fechas más cruciales de la liga previa a la fase de ascenso.

3.2 INSTRUMENTOS

Para poder controlar el nivel de fatiga muscular y tener un control de las cargas de los ejercicios se utiliza el ADR Encoder Lineal (Figura 1). El entrena-miento basado en la velocidad de ejecución ha supuesto un nuevo paradigma dentro de los entrenamientos de fuerza para los deportistas. Con este encoder lineal se mide la velocidad de ejecución de los ejercicios de fuerza, y así poder obtener información objetiva y muy valiosa que permite tomar las decisiones que lleven al éxito con el programa de entrenamiento. En el artículo de Castilla

et al., (2021) validó el ADR Encoder, proporcionando una velocidad media al 40 % de 1RM con una mayor confiabilidad que el sistema T-Force®, pero la confiabilidad no difirió entre los dispositivos con cargas más altas (60-80 % de 1RM).

Figura 1
ADR Encoder Lineal



Se utiliza el dispositivo ADR Jumping (Figura 2) para medir todos los parámetros que son importantes a la hora de analizar la progresión de los saltos. Estos parámetros son: la altura del salto vertical, que es un gran indicador de fatiga; el tiempo de vuelo, varía en función de la fuerza que aplica el sujeto en cada salto y depende directamente de la altura de salto; y el tiempo de contacto e índice de reactividad, que es clave para evaluar el ciclo de estiramiento-acortamiento, es decir, lo rápidamente que es capaz el deportista de cambiar de una fase excéntrica a una concéntrica. González-Conde et al., (2022) tuvieron como objetivo evaluar la fiabilidad relativa, absoluta y la validez concurrente del sistema ADR-Jumping. Se usó el tapete de contacto Chronojump mientras se midió simultáneamente con el sistema ADR-Jumping para la validación. Se observaron correlaciones muy fuertes entre ambos dispositivos para todos los tipos de saltos (CMJ y SJ). Y por esto, el ADR-Jumping es una herramienta válida, fiable y útil para medir la altura del salto.

Figura 2
ADR Jumping



Son varios test los que se realizan en este estudio, tanto bipodal como unipodal, y desde diferente altura:

- El test de salto CMJ (Contramovement Jump) es una prueba utilizada en el ámbito deportivo para evaluar la capacidad de un individuo para generar fuerza explosiva en los músculos de las piernas. Para realizar la prueba CMJ, se comienza desde una posición de pie con los pies separados a la anchura de los hombros. A continuación, se realiza una flexión de rodillas para bajar el cuerpo hacia el suelo y, a continuación, se ejecuta un salto explosivo hacia arriba, elevando tanto los pies como se pueda.
- El test de salto vertical CMJ con ayuda de los brazos es una variación del test CMJ en la que se permite el uso de los brazos para ayudar en el salto. Para realizar esta prueba, se comienza en una posición de pie con los pies separados a la anchura de los hombros. A continuación, se flexionan las rodillas y se hace un movimiento de equilibrio de los brazos hacia atrás para luego impulsarlos hacia delante y arriba mientras se salta explosivamente. El objetivo del movimiento de los brazos es ayudar a generar más impulso hacia arriba, lo que permite que el individuo alcance una mayor altura en el salto. La altura alcanzada se mide de la misma manera que en el test CMJ estándar, utilizando un dispositivo que detecta la distancia desde el suelo hasta la punta de los dedos de los pies en el punto más alto del salto.
- El test de salto vertical SJ (Standing Jump), también conocido como salto sin impulso, es una prueba utilizada en el mundo deportivo para evaluar la capacidad de un ámbito individual para saltar verticalmente sin ningún tipo de impulso o carrera previa. Para realizar la

prueba de salto vertical SJ, se comienza en una posición de pie con los pies separados a la anchura de los hombros. A continuación, se flexionan las rodillas y se salta verticalmente, tratando de alcanzar la mayor altura posible.

- El test de salto vertical DJ (Drop Jump), también conocido como salto con caída o salto reactivo, es una prueba utilizada en el ámbito deportivo para evaluar la capacidad de un individuo para generar fuerza explosiva y potencia a partir de una caída previa. Para realizar la prueba de salto vertical DJ, se comienza desde una plataforma elevada, como una caja o un escalón. El individuo se coloca en la plataforma y se deja caer al suelo, aterrizando con ambos pies al mismo tiempo. Inmediatamente después de tocar el suelo, el individuo salta verticalmente hacia arriba, tratando de alcanzar la mayor altura posible.

Para analizar la velocidad de los diferentes lanzamientos que se utiliza en este estudio es el Stalker ATS II (Figura 3). La pistola de radar Stalker ATS II es un instrumento portátil y preciso que registra la aceleración y desaceleración de vehículos y otros objetos en movimiento. Este dispositivo almacena los datos en la pistola y no necesita conectarse con una computadora para recopilar los datos sobre velocidad y aceleración.

Figura 3
Stalker ATS II



Son tres las pruebas de lanzamientos que se utiliza en este TFG para analizar la velocidad del lanzamiento de los jugadores de balonmano:

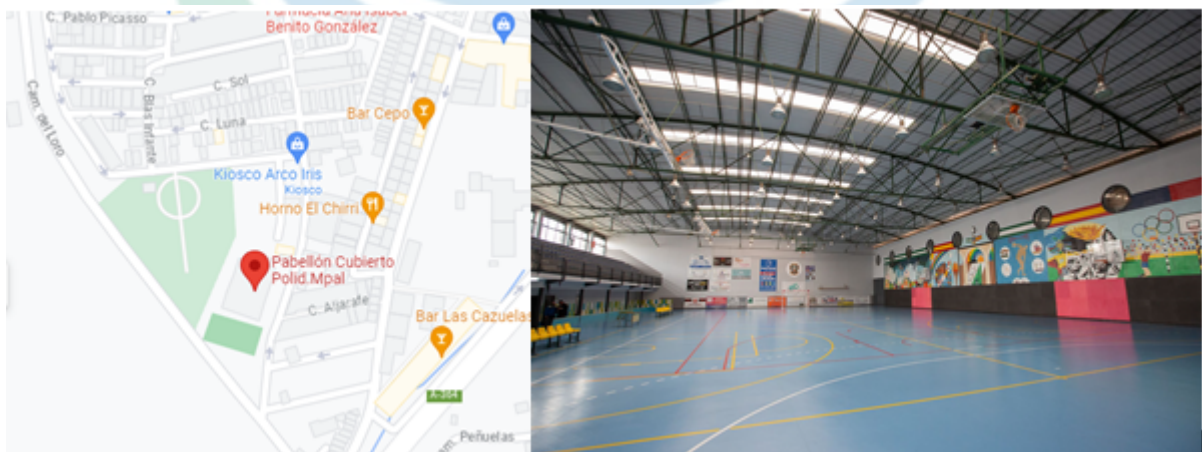
- Lanzamiento desde los 7 metros. Se realizó un lanzamiento siguiendo las normas oficiales del balonmano para el lanzamiento de penalti. Los jugadores estaban parados en la línea de 7 metros con el pie opuesto al brazo del lanzamiento.
- Lanzamiento desde 9 metros en apoyo. Los participantes realizaron una carrera preparatoria limitada a tres pasos antes de lanzar a portería detrás de la línea de 9 metros y sin saltar.
- Lanzamiento desde 9 metros en suspensión. Igual que el test anterior, los participantes realizaron una carrera preparatoria limitada a tres pasos antes de saltar y lanzar a portería.

En cuanto a las instalaciones que se utilizan en este programa de entrenamiento podemos dividirlo en dos, Pabellón Cubierto de Marchena y Gimnasio JK Fitness Deporte y Salud, ambos situados en Marchena (Sevilla).

El Pabellón Cubierto de Marchena está situado en la Calle José Montes de Torres, 41620 Marchena, Sevilla (Figura 4). Los únicos deportes que hacen uso de las instalaciones del pabellón son, el baloncesto, el fútbol sala y el balonmano. En esta instalación es donde se han realizado los pre-test y post-test de salto y lanzamiento del programa de entrenamiento.

Figura 4

Pabellón Cubierto Municipal de Marchena (Sevilla)



Y el gimnasio JK Fitness Deporte y Salud situado en la Calle Enrique Camacho Carrasco, 26, 41620 Marchena, Sevilla (Figura 5). En la sala donde se realiza en entrenamiento de fuerza en grupos reducidos (Figura 6) es donde se ha

realizado el programa de entrenamiento de fuerza y el cálculo del % de 1RM de SQ y Press Banca para realizar en cada sesión.

Figura 5

JK Fitness Deporte & Salud

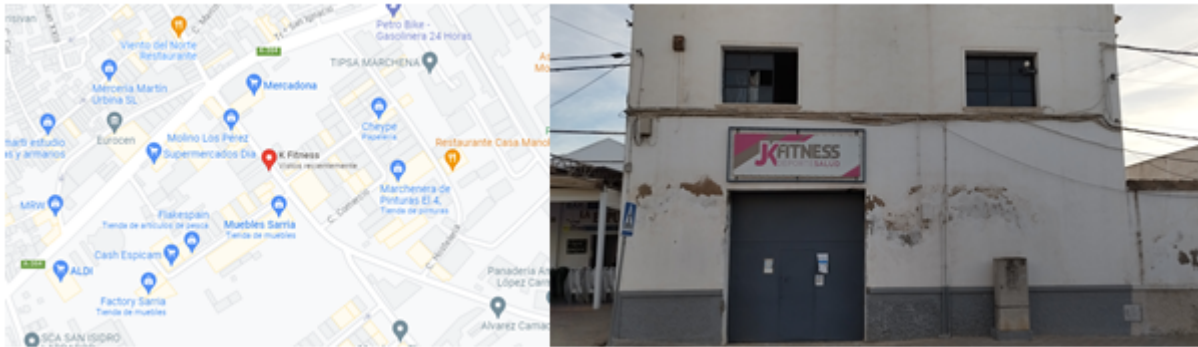


Figura 6

Sala Entrenamiento de Fuerza



3.3 PROCEDIMIENTO

Este programa de entrenamiento de fuerza tuvo una duración de ocho semanas de entrenamiento con dos sesiones cada semana, los lunes y los miércoles, ya que eran los días que no había entrenamiento técnico-táctico. Transcurrió desde la segunda semana de febrero hasta la última semana de marzo, semana previa a Semana Santa. Los pre-test de salto y lanzamiento se realizaron en la primera semana de febrero, la semana antes de comenzar el programa de entrenamiento de fuerza, y los post-test de salto se realizó en la última

semana de marzo, pero los post-test de lanzamiento se realizó en la segunda semana de abril, después de la semana de vacaciones por Semana Santa, ya que no estaba disponible la utilización del radar Stalker ATS II. Además, en la primera semana de febrero también se realizaron los test de 1RM de Press Banca y de Squat a cada sujeto (Figura 7).

Figura 7
Test de 1RM

SUJETO 1					SUJETO 2					SUJETO 3					SUJETO 4				
SENTADILLA					SENTADILLA					SENTADILLA					SENTADILLA				
100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%
160	152	144	136	128	170	161,5	153	144,5	136	120	114	108	102	96	130	123,5	117	110,5	104
75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%
120	112	104	96	80	127,5	119	110,5	102	85	90	84	78	72	60	97,5	91	84,5	78	65
PRESS BANCA					PRESS BANCA					PRESS BANCA					PRESS BANCA				
100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%
80	76	72	68	65	100	95	90	85	80	65	61,75	58,5	55,25	52	70	66,5	63	59,5	55
75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%
60	56	52	48	40	75	70	65	60	50	48,75	45,5	42,25	39	32,5	52,5	49	45,5	42	35
SUJETO 5					SUJETO 6					SUJETO 7									
SENTADILLA					SENTADILLA					SENTADILLA									
100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%					
100	95	90	85	80	120	114	108	102	96	140	133	126	119	112					
75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%					
75	70	65	60	50	90	84	78	72	60	105	98	91	84	70					
PRESS BANCA					PRESS BANCA					PRESS BANCA									
100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%	100%	95%	90%	85%	80%					
60	57	54	51	48	60	57	54	51	48	70	66,5	63	60	56					
75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%	75%	70%	65%	60%	50%					
45	42	39	36	30	45	42	39	36	30	52,5	49	45,5	42	35					

Cada sesión de entrenamiento estaba dividida en dos bloques de fuerza, uno para tren superior y otro para tren inferior, con una previa parte de movilidad y activación. Cada bloque de fuerza estaba compuesto por cuatro ejercicios, un primer ejercicio con una carga de 1RM alta (80-90%), un segundo ejercicio pliométrico con carga reactiva, un tercer ejercicio con una carga media del 80% de 1RM, y un último ejercicio con carga reactiva.

En el bloque de tren inferior los ejercicios eran, sentadilla (SQ), saltos de vallas, sentadillas con salto y saltos asistidos. Y en el bloque de tren superior, los ejercicios eran, press banca, flexiones asistidas, pull over y lanzamiento de balón medicinal. Cada semana se aumenta el número de repeticiones en los dos primeros ejercicios de ambos bloques, y en el último ejercicio del bloque de tren superior. A las tres semanas, se baja el número de repeticiones pero se aumenta la carga.

Tabla 2
Programa de Entrenamiento

PROGRAMA DE ENTRENAMIENTO								
EJERCICIOS	SEMANA A 1	SEMANA A 2	SEMANA 3	SEMANA A 4	SEMANA A 5	SEMANA A 6	SEMANA A 7	SEMANA A 8
TREN INFERIOR								
SENTADILLA	80% 3X1	80% 3X2	80% 3X3	85% 3X1	85% 3X2	85% 3X3	90% 3X1	90% 3X2
SALTOS DE VALLAS	3X3	3X3	3X3	3X4	3X4	3X4	3X5	3X5
SENTADILLA CON SALTO	40% 3X3	40% 3X3	40% 3X3	40% 3X4	40% 3X4	40% 3X4	40% 3X5	40% 3X5
SALTOS ASISTIDO GOMA	2X4	3X4	3X4	3X5	3X5	3X5	3X6	3X6
TREN SUPERIOR								
PRESS BANCA	80% 3x1	80% 3x2	80% 3x3	85% 3x1	85% 3x2	85% 3x3	90% 3x1	90% 3x2
FLEXIONES ASISTIDAS	3x4	3x5	3x6	3x4	3x5	3x6	3x5	3x6
PULL OVER	40% 3X3	40% 3X3	40% 3X3	40% 3X4	40% 3X4	40% 3X4	40% 3X5	40% 3X5
BALÓN MEDICINAL	8kg 3x4	8kg 3x5	8kg 3x6	10 kg 3x4	10kg 3x5	12 kg 3x6	12 kg 3x5	12 kg 3x6

En la Figura 8 se puede ver más detalladamente el programa de entrenamiento que se llevó a cabo a lo largo de las 8 semanas. Se puede observar los ejercicios, las series, las repeticiones, la carga, el VBT, descanso entre ejercicio y descanso entre series.

Figura 8
Programa de Entrenamiento detallado

SEMANA 1							SEMANA 2						
TREN INFERIOR							TREN INFERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
SENTADILLA	3 SERIES	1	80%	0,59	20"	5'	SENTADILLA	3 SERIES	2	80%	0,59	20"	5'
SALTOS DE VALLAS		3	REACTIVO				SALTOS DE VALLAS		3	REACTIVO			
SENTADILLA CON SALTO		3	40%				SENTADILLA CON SALTO		3	40%			
SALTOS ASISTIDOS GOMA		4	REACTIVO				SALTOS ASISTIDOS GOMA		4	REACTIVO			
TREN SUPERIOR							TREN SUPERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
PRESS BANCA	3 SERIES	1	80%	0,42	20"	5'	PRESS BANCA	3 SERIES	2	80%	0,42	20"	5'
FLEXIONES ASISTIDAS		4	REACTIVO				FLEXIONES ASISTIDAS		5	REACTIVO			
PULL OVER		3	40%				PULL OVER		3	40%			
BALÓN MEDICINAL		4	8KG				BALÓN MEDICINAL		5	8KG			
SEMANA 3							SEMANA 4						
TREN INFERIOR							TREN INFERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
SENTADILLA	3 SERIES	3	80%	0,59	20"	5'	SENTADILLA	3 SERIES	1	85%	0,52	20"	5'
SALTOS DE VALLAS		3	REACTIVO				SALTOS DE VALLAS		4	REACTIVO			
SENTADILLA CON SALTO		3	40%				SENTADILLA CON SALTO		4	40%			
SALTOS ASISTIDOS GOMA		4	REACTIVO				SALTOS ASISTIDOS GOMA		5	REACTIVO			
TREN SUPERIOR							TREN SUPERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
PRESS BANCA	3 SERIES	3	80%	0,42	20"	5'	PRESS BANCA	3 SERIES	1	85%	0,36	20"	5'
FLEXIONES ASISTIDAS		6	REACTIVO				FLEXIONES ASISTIDAS		4	REACTIVO			
PULL OVER		3	40%				PULL OVER		4	40%			
BALÓN MEDICINAL		6	8KG				BALÓN MEDICINAL		4	10KG			
SEMANA 5							SEMANA 6						
TREN INFERIOR							TREN INFERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
SENTADILLA	3 SERIES	2	85%	0,52	20"	5'	SENTADILLA	3 SERIES	3	85%	0,52	20"	5'
SALTOS DE VALLAS		4	REACTIVO				SALTOS DE VALLAS		4	REACTIVO			
SENTADILLA CON SALTO		4	40%				SENTADILLA CON SALTO		4	40%			
SALTOS ASISTIDOS GOMA		5	REACTIVO				SALTOS ASISTIDOS GOMA		5	REACTIVO			
TREN SUPERIOR							TREN SUPERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
PRESS BANCA	3 SERIES	2	85%	0,36	20"	5'	PRESS BANCA	3 SERIES	3	85%	0,36	20"	5'
FLEXIONES ASISTIDAS		5	REACTIVO				FLEXIONES ASISTIDAS		6	REACTIVO			
PULL OVER		4	40%				PULL OVER		4	40%			
BALÓN MEDICINAL		5	10KG				BALÓN MEDICINAL		6	10KG			
SEMANA 7							SEMANA 8						
TREN INFERIOR							TREN INFERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
SENTADILLA	3 SERIES	1	90%	0,46	20"	5'	SENTADILLA	3 SERIES	2	90%	0,46	20"	5'
SALTOS DE VALLAS		5	REACTIVO				SALTOS DE VALLAS		5	REACTIVO			
SENTADILLA CON SALTO		5	40%				SENTADILLA CON SALTO		5	40%			
SALTOS ASISTIDOS GOMA		6	REACTIVO				SALTOS ASISTIDOS GOMA		6	REACTIVO			
TREN SUPERIOR							TREN SUPERIOR						
EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES	EJERCICIO	SERIES	REPS	CARGA	VBT	DESCASO EJERCICIO	DESCASO SERIES
PRESS BANCA	3 SERIES	1	90%	0,30	20"	5'	PRESS BANCA	3 SERIES	2	90%	0,30	20"	5'
FLEXIONES ASISTIDAS		5	REACTIVO				FLEXIONES ASISTIDAS		6	REACTIVO			
PULL OVER		5	40%				PULL OVER		5	40%			
BALÓN MEDICINAL		5	12KG				BALÓN MEDICINAL		6	12KG			

3.4 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Para el análisis de los datos se utilizó el programa estadístico IBM SPSS Statistics 29.0.0.0 (SPSS Inc., Chicago, IL), y el programa Excel. Para cada variable analizada se calculó la diferencia obtenida entre los pre-test y los post-^{oo}tes. La prueba que se utilizó fue la de W de Wilcoxon, ya que hay dos muestras relacionadas. Los mismos sujetos hacen la prueba 2 veces, y cada prueba es una muestra. El nivel de significación para un valor de $p < 0.05$. Si $p < 0.05$ no se acepta la hipótesis nula y diríamos que hay diferencias significativas, y si por el

contrario $p > 0.05$, sí se acepta la hipótesis nula y diríamos que no hay diferencias significativas.

4. RESULTADOS

4.1 RESULTADOS PRE-TEST

4.1.1 Test de Salto

Como se observa en la Tabla 3, en la prueba de CMJ bipodal la altura máxima que se obtuvo fue de 49'50cm, y una media de 41'39cm de altura. Con respecto a la prueba CMJ unipodal, primero con la pierna izquierda y a continuación con la pierna derecha, la altura más alta la obtuvo el sujeto 5, con 33'50cm y 29'10cm respectivamente. En la prueba de CMJ con ayuda de los brazos bipodal, la altura máxima que se consiguió fue de 56cm, y la media fue de 45'86cm de salto de altura. En cuanto a la misma prueba de forma unipodal, las alturas máximas fueron 32'60cm y 43'40cm, pierna izquierda y derecha respectivamente. Y por último, en las dos últimas pruebas, SJ y DJ, la máxima altura de salto fue de 50'10cm y 51cm.

Tabla 3
Pre-Test de salto

	CMJ	CMJ (IZQ)	CMJ (DER)	CMJ BRAZOS	CMJ BRAZOS (IZQ)	CMJ BRAZOS (DER)	SJ	DJ
NOMBRE	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)	ALTURA (CM)
SUJETO 1	37	19,6	20,9	40,8	22,5	20,9	32,6	30,9
SUJETO 2	48,2	24,4	26,8	55,8	36,2	37,9	48,5	37,9
SUJETO 3	31,7	17,9	15,8	34,1	22,5	22	30,4	36,9
SUJETO 4	43,1	21,7	21,6	43,9	30,4	24,5	41,1	47
SUJETO 5	49,5	33,5	29,1	56	32,6	43,4	50,1	51
SUJETO 6	35,7	30,2	25,8	40,2	32,4	31,6	35,3	39,8
SUJETO 7	44,5	24,7	21,5	50,2	31	27,6	43,5	51,6
MEDIA (CM)	41,3	24,3	23,07	45,3	29,7	29,7	40,21	42,16

4.1.2 Test de Lanzamiento

Como se observa en la Tabla 4, podemos ver los km/h de todos los lanzamientos. En el lanzamiento desde los 7 metros, la velocidad máxima fue de 85'10km/h, desde los 9 metros en apoyo fue de 99'80km/h, y en suspensión fue de 90'50km/h.

Tabla 4
Pre-Test de lanzamiento

	7 metros	9 metros apoyo	9 metros suspensión
Nombre	KM/h	KM/h	KM/h
Sujeto 1	80,4	83	81,2
Sujeto 2	84,6	91,9	90,5
Sujeto 3	77,1	81,2	81,5
Sujeto 4	80,5	86,1	79
Sujeto 5	81	88,7	82,7
Sujeto 6	81,3	87,7	83,6
Sujeto 7	85,1	99,8	89,8
Media (cm)	81,43	88,34	84.04

5. RESULTADOS POST-TEST

5.1.1. Test de Salto

Una vez realizado el programa de entrenamiento se realizaron los post-test de salto (CMJ bipodal y unipodal, CMJ con ayuda de los brazos bipodal y unipodal, SJ y DJ). Como se observa en la Tabla 5, en la prueba de CMJ bipodal la altura máxima que se obtuvo fue de 62'20cm, y 36'20cm y 35'50cm en las pruebas unipodal, primero izquierda y luego derecha. En la prueba de CMJ con ayuda de los brazos bipodal, la altura máxima que se consiguió fue de 59'80cm. En cuanto a la misma prueba de forma unipodal, las alturas máximas fueron 47'30cm y 42'20cm, pierna izquierda y derecha respectivamente. Y, por último, en las dos últimas pruebas, SJ y DJ, la máxima altura de salto fue de 64'20cm y 55'80cm.

Tabla 5
Post-Test de salto

	CMJ	CMJ (IZQ)	CMJ (DER)	CMJ BRAZOS	CMJ BRAZOS (IZQ)	CMJ (DER) SJ	DJ
NOMBRE	altura (cm)	altura (cm)	altura (cm)	altura (cm)	altura (cm)	altura (cm)	altura (cm)
SUJETO 1	38,3	25,7	22,2	40	25,9	23	32
SUJETO 2	53,6	31,9	32,1	59,8	35,3	42,2	45,8
SUJETO 3	32,4	21,6	16,6	40,9	24,5	22,6	42,9
SUJETO 4	45,7	26,4	23,9	59,3	35	29,8	47,6
SUJETO 5	62,2	34,8	35,5	76,5	47,3	41,9	49,3
SUJETO 6	45,7	36,2	32,5	48,7	35,8	35	48,1
SUJETO 7	50,3	31,2	26,1	59,3	35,3	29,7	55,8
MEDIA (cm)	46,89	29,69	26,99	54,93	34,16	32,03	45,14

5.1.2 Test de Lanzamiento

Como se observa en la Tabla 6, se recogen los dos post-test de lanzamiento después del programa de ocho semanas. Las máximas velocidades de lanzamiento que se obtuvieron fueron, 86'80km/h en lanzamiento desde los 7 metros, 97'50km/h desde los 9 metros en apoyo, y 93'40km/h en suspensión desde los 9 metros.

Tabla 6
Post-Test de lanzamiento

	7 METROS	9 METROS APOYO	9 METROS SUSPENSIÓN
NOMBRE	KM/h	KM/h	KM/h
SUJETO 1	82,9	81,1	78,8
SUJETO 2	86,8	92,6	93,4
SUJETO 3	79,1	83,8	83,3
SUJETO 4	83,4	89,7	83,9
SUJETO 5	81,5	83,5	80,3
SUJETO 6	79	90,1	84,9
SUJETO 7	86,3	97,5	86,8
MEDIA (cm)	82,71	88,33	84,49

5.2 COMPARACIÓN PRE-TEST Y POST-TEST

Una vez recogido los datos post-test después del programa de entrenamiento de ocho semanas y analizados con los datos obtenidos en los pre-test, se analizan con la prueba de W de Wilcoxon para ver el nivel de significación.

5.2.1 Test de Salto

En todos los test de salto menos en el test de SJ y DJ, se obtuvo una significación $p < 0.05$, por lo cual, hay diferencias significativas entre los pre-test y los post-test después del programa de entrenamiento de ocho semanas desarrollado en este estudio. En cuanto a los test SJ y DJ, se obtiene una significación $p > 0.05$, 0.051 y 0.063 respectivamente. Por tanto, no hay diferencias significativas después del programa de entrenamiento (Tabla 7).

Tabla 7
Resultados Test de salto

Estadísticos de prueba ^a								
	PostTest- tCMJ- Pre- Test- CMJ	PostTest- CMJzq- PreTest- CMJzq	PostTest- CMJDer- ProTest- CMJDer	PostTest- CMJBra- zos	PostTest- CMJzqBra- zos- ProTest- CMJDerBra- zos	ProTest- CMJDerBra- zos- PreTest- CMJDerBra- zos	PostTe- st8J- Pre- TestSJ	PostTest DJ- Pre- TestDJ
Z	-2,366 ^b	-2,366 ^b	-2,366 ^b	-2,197 ^b	-2,201 ^b	-2,032 ^b	-1,947 ^b	-1,859 ^b
Sig. asin. (bilate- ral)	0,018	0,018	0,018	0,028	0,028	0,042	0,051	0,063

a. Prueba de rangos con signo de Wilcoxon

b. Se basa en rangos negativos

5.2.2 Test de Lanzamiento

En cuanto a los test de lanzamiento, en ninguno de los tres test se obtuvo una significación $p < 0.05$. Se obtuvo una significación 0.128 en el test del lanzamiento desde el punto de penalti, 0.735 en el lanzamiento desde los nueve metros en apoyo, y 0.866 en el test de lanzamiento en suspensión desde los nueve metros. Por lo cual no hay diferencias significativas después de las ocho semanas de entrenamiento.

Los post-test se realizaron dos semanas más tarde después de la última sesión del programa de entrenamiento de fuerza, ya que no estaba disponible la herramienta Stalker ATS II. Si la recogida de datos post-test hubiera sido junto con la de los test de salto, los resultados hubieran sido diferentes (Tabla 8).

Tabla 8
Resultados Test de lanzamiento

Estadísticos de prueba ^a			
	PostTestPenalti - PreTestPenalti	PostTestApo - PreTestApoyo	PostTestSuspensión- Pre- TestSespensión
Z	-1,521 ^b	-3,38 ^b	-1,69 ^b
Sig. asin. (bilateral)	0,128	0,735	0,866

6.DISCUSIÓN

El propósito de este estudio fue analizar los efectos de un programa de entrenamiento de fuerza, para el salto y el lanzamiento en el balonmano, que se caracteriza por el contraste entre los ejercicios durante las ocho semanas de entrenamiento. Durante las 16 sesiones de entrenamiento, los sujetos realizaban ejercicios de fuerza de contraste. Con respecto a las mejoras en el salto, el principal hallazgo fue una mejoría media de 5,50cm (13,29%) y 9,07cm (19,78%) en los test de CMJ y CMJ respectivamente. Si se compara los resultados obtenidos con otro programa de entrenamiento como el de programa de Monsef et al., (2011) en el cual sólo se realizaron ejercicios pliométricos durante el programa de entrenamiento. En este estudio tuvo una mejora en CMJ de 2,78%, y en CMJ con la ayuda de los brazos de 2,42%, con respecto al 13,29% y 19,78% de este estudio respectivamente. Se puede decir que un entrenamiento de fuerza de contraste obtiene mayores mejoras significativas que un programa pliométrico.

En cuanto a la utilización del perfil fuerza-velocidad, en el estudio de Liao et al., (2011) no se encontraron diferencias significativas en la mejora del CMJ entre el entrenamiento basado en la velocidad y el entrenamiento de fuerza tradicional, pero con unos efectos pequeños a favor del entrenamiento basado en la velocidad. Por ello, en este programa de entrenamiento de contraste se utiliza el perfil fuerza-velocidad, para corroborar el efecto de mejora en las pruebas de salto.

Con respecto a los resultados obtenidos de los test de lanzamientos una vez realizado las 16 sesiones de entrenamiento durante las 8 semanas, los

resultados no fueron significativos, ya que como se explicó en el apartado de resultados, los post test de lanzamiento se realizaron dos semanas más tarde de la última sesión. Como se ha comentado anteriormente, existía la limitación en la disponibilidad de la herramienta necesaria, en este caso el radar. Los resultados apenas tuvieron mejoras, 1,57% en el lanzamiento desde los 7 metros, 0,54% de mejora en el lanzamiento desde los 9 metros en suspensión. Y en el lanzamiento desde los 9 metros en apoyo, fue la única prueba donde no hubo mejora.

Si se realiza una comparativa de estos resultados con otros programas de entrenamientos como el programa de Abuajwa et al., (2022), en este después de 3 sesiones por semanas durante 5 semanas, obtuvieron un aumento significativo del 18,7% y 18,3% en la velocidad de lanzamiento.

7. CONCLUSIÓN

En conclusión, los hallazgos que se han obtenido de este estudio tras un programa de entrenamiento de fuerza de contraste de 8 semanas, 2 sesiones por semana, en los test de salto se obtienen mejoras significativas cuando comparamos los valores promedios de las pruebas entre los test iniciales y los test finales. Comparando los valores promedios de las pruebas de lanzamiento en los pre-test y los post-test, no se obtuvieron mejoras significativas. Esto se puede deber al tiempo transcurrido entre la última sesión de entrenamiento y los test finales.

Por otro lado, se considera importante indicar el papel de monitorear el entrenamiento de fuerza mediante el método basado en la velocidad, ya que se puede conocer todas las fluctuaciones en el entrenamiento. Lo que permite tener un mayor control y conocimiento de cada sujeto durante el periodo de entrenamiento, algo que debe de ser fundamental en todo tipo de atletas y principalmente en el alto rendimiento.

8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abuajwa, B., Hamlin, M., Hafiz, E., & Razman, R. (2022). El efecto del entrenamiento basado en alta y baja velocidad en el rendimiento de lanzamiento de jugadores universitarios de balonmano. PeerJ. <https://doi.org/10.7717/peerj.14049>
- Bragazzi, N. L., Rouissi, M., Hermassi, S., & Chamari, K. (2020). Entrenamiento de resistencia y fuerza isocinética, isométrica y máxima, potencia muscular y velocidad de lanzamiento de la pelota de los jugadores de balonmano: una revisión sistemática y un metanálisis. *Investigación Ambiental y Salud Pública*.

<https://doi.org/10.3390/ijerph17082663>

Castilla, A. P., Miras-Moreno, S., Vega, A. J., & Ramos, A. G. (2021). El codificador ADR es un dispositivo fiable y válido para medir la velocidad media de la barra durante el ejercicio de press de banca en máquina Smith. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers Part P Journal of Sports Engineering and Technology*.

<https://doi.org/10.1177/17543371211062811>

González-Conde, A., González-Devesa, D., Suárez-Iglesias, D., & Ayán, C. (2022). La validez y confiabilidad de un dispositivo portátil (ADR-Jumping) para estimar el rendimiento del salto vertical. *Proceedings of the Institution of Mechanical Engineers, Part P: Journal of Sports Engineering and Technology*.

<https://doi.org/10.1177/17543371221127079>

Hermassi, S., Chelly, M. S., Tabka, Z., Shephard, R. J., & Chamari, K. (2011). Efectos de 8 semanas de entrenamiento de fuerza de miembros superiores e inferiores durante la temporada sobre la potencia máxima, la velocidad de lanzamiento. *Journal of Strength and Conditioning Research*, 2424-2433.

<https://doi.org/10.1519/JSC.0b013e3182030edb>

Hermassi, S., Laudner, K., & Schwesig, R. (2020). Los efectos del entrenamiento de fuerza en circuito sobre el desarrollo de la condición física y las variables relacionadas con el rendimiento en jugadores de balonmano. *Journal of Human Kinetics*, 191-203.

<https://doi.org/10.2478/hukin-2019-0083>

Liao, K. F., Wuang, X.-X., Han, M.-Y., Li, L.-L., Nassis, G. P., & Li, Y.-M. (2021). Efectos del entrenamiento basado en la velocidad frente al entrenamiento tradicional basado en el porcentaje de 1RM en la mejora del rendimiento de la fuerza, salto, el sprint lineal y la velocidad de cambio de dirección. *PLOS ONE*.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0259790>

Machado, C., García-Ruiz, J., Cortell-Tormo, J. M., & Martínez, J. T. (2017). Efecto del entrenamiento básico en jugadores de balonmano masculino. *Journal of Human Kinetics*, 177-185. <https://doi.org/10.1515/hukin-2017-0035>

Monsef Cherif, M., Mohamed Said, P., Sana Chaatani, P., Olfa Nejlaoui, P., Daghbaji Gomri, P., & Aouidet Abdallah, P. (2011). El efecto de un programa combinado de entrenamiento pliométrico y de velocidad de alta intensidad en la capacidad de correr y saltar de jugadores masculinos de balonmano. *Asian Journal of Sports Medicine*, 21-28. <https://doi.org/10.5812/asjasm.34721>

Nieto, R. (1 de Julio de 2021). Instituto Deporte y Vida. <https://www.institutodeporteyvida.com/revista/2021/07/01/entrenamiento-basado-en-velocidad-aplicaciones-practicas/>

Panoutsakopoulos, V., Kotzamanidou, M. C., Giannakos, A. K., & Kollias, I. A. (2022). Relación entre el rendimiento del salto vertical y el rango de movimiento de la articulación del tobillo: efecto del ángulo de la articulación de la rodilla y la destreza manual en jugadores adultos jóvenes de balonmano. *Deportes*.

<https://doi.org/10.3390/sports10060086>

Ríos, L. J., Cuevas-Aburto, J., García, D. M., Díaz, D. U., Ramírez, Ó. A., Martín, I. M., &

Ramos, A. G. (2020). Fiabilidad de la velocidad de lanzamiento durante las pruebas de lanzamiento de balonmano específicas y no específicas. *Int J Sports Med*.

<https://doi.org/10.1055/a-1273-8630>

Soler-Lopez, A., García-de-Alcaraz, A., Moreno-Villanueva, A., & Pino-Ortega, J. (2022). Validez y confiabilidad simultáneas de dispositivos para medir la altura del salto en jugadores de balonmano masculino. *Sensores*. <https://doi.org/10.3390/s22239070>

Vigolvino, L. P., Barros, B. R., Medeiros, C. E., & Pinheiro, S. M. (2019). Análisis de la presencia e influencia del déficit de rotación interna glenohumeral sobre la rigidez posterior y el índice de fuerza de los rotadores isométricos del hombro en jugadores de balonmano recreativo y aficionados. *Fisioterapia en el deporte*.

<https://doi.org/10.1016/j.ptsp.2019.12.004>



Revisión bibliográfica: el suero salino como medicamento. Riesgos de su uso en el entorno sanitario y sus alternativas

Literature review: saline solution as a remedy. Risk of it's use in the heath enviorement and it's alternatives

Silvia Navarro-Nieto

Grado en Enfermería. Enfermera en Hospital San Juan de Dios Eduardo Dato..

José Antonio Ortiz-Gómez

Grado en Enfermería. Profesor Titular en la Escuela Universitaria de Osuna, Universidad de Sevilla.
orcid.org/0009-0008-3884-2293

Resumen:

La fluidoterapia o reposición de líquidos corporales con soluciones intravenosas en el ámbito sanitario, tanto en el contexto perioperatorio como en el entorno crítico, suponen una estrategia crucial para el manejo de la hidratación y el equilibrio electrolítico del paciente. Generalmente el fluido más usado es la Solución Salina Fisiológica 0,9%, pero su administración genera controversia, ya que éste se suele administrar sin tener en cuenta que, como fármaco que es, su uso puede acarrear diversos efectos adversos y su infusión intravenosa debe ser personalizada en función de las condiciones del paciente, y considerando otras alternativas intravenosas disponibles. Las enfermeras son quienes se encargan de manipular, administrar e incluso elegir qué líquido se administra en esta práctica, y como tal, es responsabilidad del mismo conocer y optimizar todos los conocimientos y recursos posibles para saber elegir, desde la evidencia científica y carácter crítico, la mejor opción.

Palabras clave:: Cuidados críticos, Enfermería, Fluidoterapia, Resucitación, Solución Salina

ABSTRACT:

Fluid therapy or replacement of body fluids with intravenous solutions in the healthcare field, in the perioperative context and in the critical environment, are both a crucial strategy for the management of hydration and electrolyte balance of the patient. The most commonly used fluid is Physiological Saline Solution 0.9%, but its administration is

controversial, as it is often administered without taking into account that, are drugs, its use can have several adverse effects and its intravenous infusion must be personalised according to the patient's conditions, and considering other available intravenous alternatives. Nurses are in charge of handling, administering and even choosing which liquid is administered in practice, and it is their responsibility to know and optimise all possible knowledge and resources in order to know how to choose the best option based on scientific evidence and a critical nature.

Keywords: Critical care; Fluid Therapy; Nursing; Resuscitation; Saline Solution

1. CAPÍTULO 1: INTRODUCCIÓN

El Suero Salino Fisiológico al 0,9% (SSF 0,9%), el Cloruro de Sodio al 0,9%, la Solución Salina, Suero Fisiológico o simplemente Suero, es el fluido más utilizado en el ámbito clínico: Atención Primaria, Atención Hospitalaria y Atención Extrahospitalaria (Dong, 2022; Uña-Orejón, 2017).

Este líquido tan visto en cualquier servicio sanitario, se trata de un líquido cristalino (porque combina electrolitos y otras moléculas en una solución acuosa), de carácter ácido (porque su pH es de 4,5-7,0) e hipertónico (porque contiene una mayor concentración de soluto respecto a la sangre) (Centro de Información Online de Medicamentos Autorizados [CIMA], 2022) que se administra por vía intravenosa y está indicado como tratamiento de primera opción (Colomina et al., 2019) para el manejo de la hidratación en el organismo y corrección de electrolitos¹ o del equilibrio ácido-base² tanto en adultos como en población pediátrica (por ejemplo: reanimación con líquidos en caso de hipovolemia, hemorragia, sepsis, quemaduras y deshidratación) (Blumberg, 2018; Dong, 2022; Epstein, 2022; Tonog, 2022). Con esta recuperación de los niveles hídricos del organismo se procura optimizar el transporte de oxígeno hacia los tejidos periféricos para así salvaguardar por un correcto funcionamiento fisiológico (Lombi et al., 2022). Otras aplicaciones clínicas pueden ser la administración de medicación intravenosa en dilución, administración de fluidos de mantenimiento en pacientes con nutrición parenteral limitada o nula, controlar la presión arterial y aumentar la diuresis para evitar el daño de órganos por fármacos nefrotóxicos o toxinas... (Epstein et al., 2022).

¹ Electrolitos: minerales presentes en la sangre y otros líquidos corporales que llevan una carga eléctrica (Costanzo, 2014)

² Equilibrio ácido-base: balance que mantiene el organismo entre ácidos y bases con el objetivo de mantener un pH constante. El organismo tiene a su disposición diferentes sustancias amortiguadoras cuya función es neutralizar los ácidos, que se producen fruto de la actividad y metabolismo normal del cuerpo, y conservar constante el pH sanguíneo, contribuyendo al buen equilibrio ácido-base, cuando éstas son ineficaces se recurren a agentes externos (Costanzo, 2014)

Puede presentarse en varias concentraciones: las dos específicamente tratadas son Suero Salino Fisiológico al 0,45% y Salino Fisiológico al 0,9%, siendo este último el más utilizado (Tonog et al., 2022).

Esta solución intravenosa se empezó a usar hace 180 años (Ortiz-Lasa et al., 2019) y su prescripción es rutinaria por parte de Médicos de diferentes especialidades. Se trata de un pilar básico en la estrategia multimodal de reanimación y mantenimiento de pacientes hospitalizados (Ortiz-Lasa et al., 2019). Su manipulación por parte de la Enfermería es una de las competencias recogidas dentro del catálogo NNN: NANDA-NOC-NIC³ como Fluidoterapia⁴

Las principales indicaciones para el uso de infusión de suero salino normal probadas por la Administración de Alimentos y medicamentos de Estados Unidos (FDA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y registradas por el Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA)⁵ además de otros autores como Tonog (2022) y Blumberg (2018):

- Reposición de líquidos extracelulares (por ejemplo: deshidratación, hipovolemia, hemorragia y sepsis).
- Tratamiento de la alcalosis metabólica en presencia de pérdida de líquidos.
- Reposición a corto plazo del volumen intravascular.
- Carencia de leve de sodio.
- Solución vehículo de medicamentos y soluciones electrolíticas compatibles.
- Solución de cebado para diversos procedimientos (por ejemplo, procesos de hemodiálisis) y para iniciar y finalizar transfusiones de sangre.
- Uso externo para lavado de heridas y humidificación de vendas y taponamientos de heridas.

Aunque es posible justificar su uso diario con indicaciones menos teóricas:

³ NNN (NANDA-NOC-NIC: Base de datos relacional. Reúne los diagnósticos del ámbito de la enfermería más difundidos y aceptados a nivel mundial y las que más han contribuido al desarrollo de la progresión, mediante la creación de un lenguaje de enfermería común

⁴ Fluidoterapia: administración de líquidos, nutrición, medicamentos y hemoderivados por vía periférica o central (Aguilera-Peña, et al. 2010).

⁵ Centro de Información Online de Medicamentos Autorizados: proporcionan a los ciudadanos y profesionales toda la información sobre los medicamentos de forma comprensible para conseguir de esta forma su correcta utilización. CIMA facilita toda la información oficial actualizada cada día sobre los medicamentos. De acceso público y gratuito se mantiene con los datos existentes en el registro de medicamentos autorizados por la AEMPS

- Es barato.
- Es lo que siempre se ha hecho.
- Todos lo usan.
- Así es como me entrenaron.
- Parece funcionar.
- Las enfermeras y médicos lo inician automáticamente.

Pero a pesar de su extendido y frecuente uso, el Suero Fisiológico resulta tan ideal ni tan polivalente, y es que, como fármaco que es se debe considerar las indicaciones de su uso en caso de (CIMA, 2022):

- Hipopotasemia (déficit de potasio en el organismo).
- Hipernatremia (exceso de sodio en el organismo).
- Hipercloremia (exceso de cloro en el organismo).
- Alteraciones donde se indica una restricción de la ingesta de sodio, como insuficiencia cardíaca, edema generalizado, edema pulmonar, alteraciones hepáticas, pacientes tratados con corticoides u hormona adrenocorticotrópica (ACTH), hipertensión, eclampsia o insuficiencia renal grave.

Pero, ¿todos los pacientes necesitan de una fleboclisis⁶ con SSF 0,9%? Muchas veces se administra un fluido intravenoso (IV) sin para a pensar en si es realmente es necesario o si el líquido escogido es el de mejor opción. Según Cieza Zeballos (2018) la alteración electrolítica más frecuente observada en 206 pacientes de Urgencias fue hipocalcemia (46,7%); seguida de hiperfosfate-mia (32,3%), hiponatremia (24,7%) e hipermagnesemia (18,9%). La hipoalbumi-nemia <3,0 g/dl estuvo presente en 50,56% y <2,6 g/dl en el 31,4% de los casos. Todos estos casos presentan una naturaleza diferente, y, por tanto, a todos no se les puede tratar de igual forma.

Debemos tener en cuenta que hay alternativas, en lo que a fluidos se refiere, ya sea por su volumen o por su composición, que pueden suplir con más precisión las necesidades de nuestros pacientes ofreciendo un tratamiento más eficaz y efectivo y, por tanto, reducir el tiempo de respuesta que buscamos al iniciar la intervención. Esto dependerá del compartimento corporal que deseamos reponer y considerando una amplia oferta de diferentes soluciones en el espectro terapéutico disponible para los facultativos. Y es que el SSF 0,9%, como ya hemos mencionado, es la solución más frecuentemente usada a pesar del exceso de sodio y cloro, la cantidad de iones como potasio, magnesio, sustancias

⁶ Fleboclisis: técnica de canulación de un catéter periférico en una vena para que, a través de ella, se puedan introducir al torrente circulatorio líquidos, sangre, fármacos o sustancias para el soporte del paciente (Vial et al., 2009)

amortiguadoras del pH y aporte calórico que pueda llegar a aportar si no es usada de la forma correcta (Borges-Sa et al., 2022).

Este artículo revisa el mecanismo de acción, los efectos adversos, la monitorización, las alternativas comerciales de otros fluidos intravenosos, la dosificación y las herramientas de elección de los líquidos cristaloides que pueden usar los miembros del equipo interprofesional para el tratamiento de la hipovolemia y otras indicaciones en el entorno crítico y/o perioperatorio.

1.1. JUSTIFICACIÓN

Los líquidos intravenosos utilizados en procesos perioperatorios y de cuidados críticos en entornos sanitarios son fármacos, denominados y registrados como tal en cualquier farmacia hospitalaria. Estos medicamentos estaban hasta no hace mucho poco estudiados y los profesionales desconocían en gran medida sus especificaciones y hay que considerar que éstos pueden afectar a las funciones normales del organismo (Joannes-Boyeu, O. et al., 2022).

La principal indicación para el uso de líquidos en humanos se deberá a su similitud en comparación con el plasma sérico⁷. El plasma será nuestro medio líquido de referencia para la administración de soluciones intravenosa y la ósmosis⁸ el proceso físico en el cual se centra este artículo.

Al administrar cualquier fluido, de mayor o menor concentración de solutos con respecto al plasma, el efecto osmótico que ejercerá estará condicionado, esto quiere decir que, al administrar estos líquidos, las alteraciones entre solutos y solventes serán más o menos importantes. La Solución Salina Normal, es un cristaloides de uso común que contiene electrolitos (iones de sodio y cloro) cuya concentración es mayor que la del plasma sanguíneo, por lo que es desequilibrado y su administración alterará en mayor o menor medida su equilibrio electrolítico (Epstein, 2022; Joannes-Boyeu, 2022; Zhou, 2018).

⁷ Plasma sérico o plasma sanguíneo: líquido transparente y ligeramente amarillento que representa el 55% del volumen total de la sangre. En él se encuentran suspendidas células sanguíneas: glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas. Está formado por agua (90%), sales minerales y una gran cantidad de proteínas que velan por el buen funcionamiento de nuestro organismo, entre las que destacan las siguientes: inmunoglobulinas, factores de coagulación y albúmina (Costanzo, 2014)

⁸ Ósmosis: fenómeno que se produce cuando dos soluciones con diferente concentración (hipertónica, con mayor concentración e hipotónica, con menor concentración respectivamente) son separadas por una membrana semipermeable y el solvente (líquido de la dilución) se difunde a través de la membrana del líquido de menor concentración al de mayor hasta equilibrar las concentraciones (ambas soluciones se convierten en isotónicas). Este fenómeno se produce de forma espontánea, de manera natural en los seres vivos y sin gasto energético (Costanzo, 2014)

Según diversos autores como Borges (2022) y Epstein (2022) el uso prolongado del SSF 0,9% puede provocar acidosis metabólica debido a la alta carga de cloro que se le da al paciente. Según la teoría de la electroneutralidad, en soluciones acuosas la suma de todos los iones cargados positivamente debe ser igual a la suma de los iones cargados negativamente. Entonces, al haber mucho cloro, de manera indirecta se eleva el número de iones positivos de hidrógeno (H+) y disminuye el bicarbonato. Por eso hay que tener cuidado con las expansiones excesivas de SSF 0,9% en cualquier paciente que acuda a un centro sanitario.

En la actualidad, el SSF 0,9 es irrefutablemente el fluido con mayor prescripción en la práctica clínica (Uña-Orejón et al., 2017), aunque existen multitud de alternativas, destacando sobre todas ellas a las soluciones balanceadas o equilibradas, ya que éstas se componen de sustancias presentes en el organismo y en cantidades similares. Dos soluciones salinas equilibradas de uso habitual son el PlasmaLyte® y el Ringer Lactato (Blumberg, 2018; Dong, 2022; Golla, 2022; González-Castro, 2019, Maheshwari, 2020; Safiejko, 2022; Self, 2018; Semler, 2018), y estudios recientes demuestran diferencias entre el uso de éstas con respecto a la solución salina 0,9% en el entorno sanitario y sus posibles efectos.

1.2. MECANISMO FISIOLÓGICO DE REPOSICIÓN DE FLUIDOS

El agua desempeña un importante papel en el organismo, ya que comprende dos tercios del peso corporal total, siendo los pulmones y riñones los principales encargados para que haya un correcto equilibrio (Tonog et al., 2022).

Cuando existe un déficit del volumen de líquidos en el cuerpo, recurrimos a la fleboclisis con fluidoterapia, con la intención de restablecer el volumen sanguíneo, reducir la hipovolemia y mejorar el gasto cardíaco. Para un correcto manejo de esta técnica se debe determinar la cantidad de líquido a infundir teniendo también la calidad y su forma de administración. (Joannes-Boyau et al., 2022).

Cualquier paciente que presente un déficit de fluidos en el organismo y por tanto un déficit en la distribución del flujo sanguíneo, manifestará una serie de síntomas que indican inicialmente que las demandas metabólicas del tejido periférico no se ajustan satisfactoriamente (Borges-Sa, 2022; Joannes-Boyau, 2022) como son en el caso de aparición de:

- Hipotensión arterial <65 mmHg, que deriva en disminución del retorno venoso y del volumen de eyección en el ventrículo derecho que se transmite

posteriormente al ventrículo izquierdo, disminuyendo su precarga y el gasto cardíaco).

- Mala perfusión (disminución de la diuresis y alteración cutánea o de la conciencia).
- Empeoramiento de la saturación venosa mixta de oxígeno.

No existe una regla estándar para ello y es por eso que hay una heterogeneidad y discrepancia con respecto a la elección de la estrategia más efectiva de fluidoterapia.

1.3. COMPLICACIONES DE LA SOBRECARGA HÍDRICA

La sobrecarga hídrica por iatrogenia se define como un aumento del peso corporal, mayor del 10%, debido a la administración de fluidos, lo cual supone acarrea una serie de consecuencias en su mayoría evitables. En el caso del SSF 0,9% el mayor riesgo de la sobrecarga hídrica sería el de desarrollar un síndrome de hipertensión abdominal (Lombi et al., 2020), signo que se asocia a un mayor riesgo de padecer un deterioro de la función renal, lesión renal aguda (LRA), enfermedad renal crónica o incluso muerte (Epstein, 2022; Lombi, 2020; Tonog, 2022, Chávez-Valdivia, 2022). Estas manifestaciones no sólo se limitan al nivel renal, sino que pueden encadenarse y afectar a los diferentes aparatos y sistemas del organismo como son el cardiovascular, pulmonar, abdominal, sistema nervioso central o incluso a nivel iónico o nivel tisular. Por tanto, al ser un parámetro clínicamente evitable se deben evitar los signos que se resumen a continuación (Tabla 1).

Tabla 1

Tabla resumen de las diferentes complicaciones de la sobrecarga hídrica

Nivel iónico	Cardiovascular	Pulmonar	Abdominal	Renal	SNC	Piel-muslo
Desequilibrio electroquímico Acidosis ↑ Potasio sérico Hipercloremia	Edema pulmonar, disfunción del VI ↓ Retorno venoso ↓ FE, GC ↑ PVC, POAP Depresión miocárdica Dilatación del VI Disfunción diastólica Edema miocárdico Derrame pericárdico Alteración de la conducción AV Arritmias	Edema pulmonar Hipoxemia Derrame pleural Alteración de la distensibilidad pulmonar ↓ Volumen pulmonar ↓ Gradiente alveoloarterial ↑ Trabajo respiratorio Dificultad destete VM ↑ NAVM	Edema GI Ascitis Hipertensión abdominal ↑ Presión intraabdominal ↑ Permeabilidad intersticial ↑ Traslocación bacteriana Síndrome compartimental (GI, hepático, pared abdominal) ↓ Perfusión esplácnica ↓ pH intragástrico Colestasis ↓ Actividad de CP450 Intolerancia digestiva	Edema renal ↓ Filtrado glomerular ↑ Presión venosa renal ↑ Presión intersticial LRA ↑ Creatinina, uremia ↑ Resistencia vascular renal Retención de agua y solutos Síndrome compartimental renal	Edema cerebral Alteración de la conciencia, confusión Delirio, coma ↓ Presión de perfusión cerebral ↑ Presión intracraneal Hipertensión intracraneal Síndrome compartimental intracraneal ↑ Presión intraocular Síndrome compartimental ocular	Edema tisular ↓ Perfusión periférica ↑ Úlceras de presión ↓ Masa muscular ↓ Movilidad Peor evolución de las heridas ↑ Infección de las heridas

Notas: Abreviaturas usadas: AV: auriculoventricular, CP450: citocromo 450; FE: fracción de eyección; GC: gasto cardíaco; GI: gastrointestinal; LRA: Lesión Renal Aguda; NAVM: neumonía asociada con VM; POAP: presión de oclusión de la arteria pulmonar; PVC: presión venosa central; VI: ventrículo izquierdo; VM: ventilación mecánica; ↑: aumento; ↓: reducción
 Fuente: Borges-Sa, 2022; Blumberg, 2018; Chávez-Valdivia, 2022; Epstein, 2022; Lombi, 2020; Maheshwari, 2020; Tonog, 2022; Zhou, 2018

1.3. ALTERNATIVAS DE FLUIDOS INTRAVENOSOS

Los líquidos intravenosos utilizados se tratan de fármacos, referenciados como tal en las farmacias hospitalarias y son los medicamentos más utilizados en los entornos perioperatorio y cuidados críticos (Ortiz-Lasa, 2019; Uña-Orejón, 2017). Además, del Suero Salino Fisiológico, existen nuevas infusiones intravenosas y diversos estudios científicos que hacen posible tener una visión más diversa y precisa de sus diferentes aplicaciones, aunque ninguna solución intravenosa cubre todas las necesidades en la práctica diaria.

Para reconocerlos se clasifican según su comportamiento frente a la membrana capilar, distinguiendo dos familias de fluidos (Tabla 2):

- **Cristaloides:** constituidos principalmente por agua y sales minerales, que se diluyen y difunden junto con el disolvente. La mayoría de las soluciones cristaloides se distribuyen bien en el líquido intracelular y extracelular, con un alto índice de eliminación: a los 60 minutos de la infusión, solamente permanece el 20% del volumen infundido en el espacio intravascular (Joannes-Boyau et al., 2022)
 - Soluciones balanceadas, tamponadas o fisiológicas:
 - Son las más parecidas al plasma, aunque ninguna de las soluciones es realmente equilibrada o fisiológica con respecto al contenido de electrolitos y sustancias balanceadas o carácter amortiguador⁹. (Borges, 2022; Ellekjaer, 2020)
 - Las soluciones tamponadas están constituidas por lactato, acetato, malato o gluconato. Estas soluciones se diseñaron para mantener un pH plasmático fisiológico normal. (Epstein et al, 2022)
 - El Ringer Lactato es una mezcla de cloruro sódico, lactato, cloruro de potasio y cloruro de calcio. La concentración de cloro a diferencia que la solución salina normal, es menor y

⁹ Amortiguador (buffer o tampón de pH): moléculas que se metabolizan en el interior del organismo en bicarbonato. Las soluciones que contienen dichas moléculas se denominan soluciones tamponadas y éstas fueron diseñadas para mantener un pH plasmático fisiológico normal. Las tres moléculas más comúnmente usadas son el lactato, acetato y gluconato. El lactato y el gluconato se metabolizan en el organismo a bicarbonato, mientras que el acetato se metaboliza principalmente en la periferia del músculo esquelético. (Ellekjaer, 2020; Epstein, 2022)

- más parecida a la presente en el plasma sanguíneo (Blumberg, 2018; Maheshwari, 2020)
- Las soluciones Isofundin® y Plasmalyte® tienen unas características similares al plasma, sin embargo, es éste último el más similar; además contiene acetato y malato como amortiguador, lo cual genera menor desequilibrio ácido-básico (Maheshwari et al., 2020)
- Soluciones **no balanceadas**: son todas aquellas que tienen osmolaridad, tonicidad y contenido electrolítico distinto al plasma, su efecto adverso que provocan es que todas hacen efecto de dilución, mientras que las de alto contenido en NaCl generan hipercloremia y eventualmente acidosis (Zhou et al., 2018):
- La más utilizada es la solución salina al 0,9% (SSF 0,9%) mal denominada “fisiológica”, pues es hipertónica y ácida respecto al plasma y contiene una cantidad supranormal de sodio y cloro. Su capacidad de expandir la volemia depende de la concentración de sodio: cuanto mayor concentración, más incremento de la volemia. No existe evidencia para administrar suero hipertónico para la resucitación (Epstein, 2022; Maheshwari, 2020).
 - Las soluciones glucosadas también tienen una osmolaridad diferente, y cuanto mayor concentración de glucosa, mayor osmolaridad. Sin embargo, las soluciones glucosadas no tienen electrolitos. Además, su permanencia en espacio intravascular es muy corta. (Maheshwari et al., 2020)
 - La solución Hartman es una variante del Ringer lactato (Maheshwari et al., 2020)
- **Coloides**: son suspensiones de partículas sólidas muy finas que no se difunden con su disolvente cuando este tiene que atravesar la membrana porosa. Las macromoléculas pueden estar elaboradas a partir de proteínas o carbohidratos, por lo que se puede distinguir dos tipos de coloides (Epstein et al., 2022):
- **Sintéticos**: compuestos de Dextranos, Hidroxi-etil-almidón (HEA) y gelatinas. El HEA y las gelatinas tienen similar capacidad de expansión plasmática. Aunque los coloides tienen tendencia a permanecer más tiempo en el espacio intravascular, depende en gran parte de la

integridad del glucocálix¹⁰; en la sepsis, como otros síndromes, hay una pérdida, lo que aumenta el paso de los coloides a través de la membrana capilar, o sea, fuga capilar al instersticio.

- **Naturales:** compuestos de albúmina.



¹⁰ Glucocálix: es una capa que recubre la cara interna del endotelio de arterias, venas y capilares compuesta por polisacáridos y proteínas. En ella se producen los flujos de agua transcapilares intercelulares o lo que es conocido como permeabilidad celular (Lombi et al., 2020)

Tabla 2

Composición de los principales fluidos intravenosos disponibles en comparación con el plasma

Parámetros	Plasma	Tipos de soluciones								
		Cristaloides Balanceados			No balanceados			Coloides Sintéticos		Naturales
		Ringer Lactato	Plasmalyte®	Isofundin®	NaCl 0,9%	Glucosa 5%	Hartmann	Gelofusine®	Hetastarch® 6%	Albúmina 5%
Na ⁺ (mmol/l)	135-145	130	140	145	154		131	154	154	148
K ⁺ (mmol/l)	3.5-4.5	4	5	4			5			
Cl ⁻ (mmol/l)	95-105	109	98	127	154		111	120	154	128
Ca ²⁺ (mmol/l)	2.2-2.6	1.5		2.5			2			
Mg ²⁺ (mmol/l)	0.8-1.2		3	1						
HCO ₃ ⁻ (mmol/l)	24-32	28	Acetato 27 Gluconato 23	Acetato 24			29			
Lactato (mmol/l)	1	28					29			
Fosfato (mmol/l)	0.8									
Glucosa (mmol/l)	3.5-6.0					252		252		
Otros (mmol/l)				Malato 5						Octonato 8
pH	7.35-7.45	6.0-7.5	4.0-6.5	5.1-5.9	5.5	3.5-5.5	5.0-7.0	7.4	4.0-5.5	6.4-7.4
Osmolaridad	275-295	273	295	309	308	278	278	274	286-308	308
Vida media efectiva (h)								2.5	6-12	15

Abreviaturas: HES: hidroxietilalmidón. Esta información facilita la elección informada de fluidos para el relleno vascular en función de las situaciones clínicas encontradas

Fuentes: Borges-Sa, 2022; Guerrero-López, 2020; Joannes-Boyau, 2022)

1.4. ¿CUÁNTA CANTIDAD DE LÍQUIDO SE PUEDE ADMINISTRAR POR VÍA IV?

El SSF 0,9% sólo puede administrarse por vía parenteral mediante infusión intravenosa (Epstein et al., 2022). A la hora de abordar una correcta estrategia de elección de dosis hídrica a fin de evitar eventos adversos, se debe estimar diferentes factores como (Tonog, 2022; Zhou, 2018):

- Balance hídrico: considerar tanto la ingesta como la pérdida de líquidos de cualquier fuente, inclusive las pérdidas sensibles.
- Evaluación clínica de los signos y síntomas que pueda presentar el paciente candidato con consideración especial a la valoración del:
 - Estado mucotegumentario, neurológico, urinario, cardiovascular, respiratorio y gastrointestinal.
 - Análisis de laboratorio de los niveles de urea, creatinina, lactato, hematocrito y hemoglobina.
- Consideración fisiológica para la prescripción de líquidos: A la hora de infundir cualquier líquido intravenoso, como hemos mencionado antes, distinguimos cuatro escenarios, bien independientes o correlativos unos con otros (Borges-Sa, 2022; Lombi, 2020; Ortiz-Lasa, 2018):
 - **Primera Fase. Fase de Reanimación o Resucitación** (Tabla 3): supone la rápida expansión de fluidos para asegurar la supervivencia y corregir la situación de shock o hipotensión permisiva potencialmente mortal del paciente (presión arterial baja y/o signo de perfusión inadecuados) se administran fluidos intravenosos en muy poco tiempo para conseguir unos niveles de presión arterial y gasto cardíaco óptimos.

Tabla 3

Fase de reanimación en fluidoterapia

Requisitos:

- Vía venosa periférica de gran calibre (18 G o superior) o vía central
- Tiempo de administración: 15 minutos
- Cantidad: máximo de 500 ml

Fuente: Borges-Sa, 2022; Ortiz-Lasa, 2018

- **Segunda Fase. Fase de Optimización** (Tabla 4): esta vía se utiliza normalmente en un contexto agudo sin peligro inmediato de muerte, por ejemplo, en el ámbito de los cuidados intensivos, cuando es necesaria una infusión

rápida de líquidos (por ejemplo, hipovolemia) para optimizar la función cardíaca, mejorar la perfusión tisular y mitigar la disfunción orgánica. Según las directrices de la *Surviving Sepsis Campaign* de 2018 establecen que la administración de líquidos mediante la infusión de un bolo, éste debe durar entre 1-3 horas y se ha de administrar 30 ml/kg de líquido (Tonog et al., 2022).

Tabla 4

Fase de optimización en fluidoterapia

Requisitos:

- Vía venosa periférica de gran calibre (18 G o superior) o vía central

Tiempo de administración: 1-3 horas

- Cantidad: 30 ml/kg de peso

Fuente: Ortiz-Lasa, 2018; Tonog, 2022

- **Tercera Fase. Fase de Mantenimiento** (Tabla 5): en esta fase se busca prevenir la disfunción de los órganos mediante mantenimiento del equilibrio hemodinámico mediante el cálculo de las necesidades diarias de líquidos. Este cálculo puede realizarse de varias maneras. Las prácticas habituales utilizan las fórmulas creadas por los doctores Holliday y Segar, quienes determinaron que las necesidades de líquidos de los pacientes estaban relacionadas con la demanda calórica del paciente.

Tabla 5
Administración de fluidoterapia de mantenimiento

Nombre de la fórmula	Fórmula de Holliday-Segar	
	100-50-25	4-2-1
Explicación	A partir del peso del paciente · 0-10 kg: 100 ml/kg/día · Peso 10kg-20kg: - 1000 ml/día para los primeros 10 kg de peso corporal - Más 50 ml/kg para cualquier incremento de peso de más de 10 kg · Peso 20kg-80kg: - 1500 ml/día para los primeros 20kg de peso corporal - Más 25ml/kg para cualquier incremento de peso de 20kg, hasta un máximo de 2400ml al día.	A partir del peso del paciente: · Peso 0-10 kg: 4 ml/kg/hora · 10-20 kg: 2 ml/kg/hora + 40ml/h · >20 kg: 1 ml/kg/h + 80 ml/h
Ejemplo	Para un paciente de 50 kg · Primeros 0-10 kg de peso = 1000 ml (100 ml/kg/día) · Segundo peso de 10-20 kg = 500 ml (50 ml/kg/día) · Peso restante de 30 kg = 750 ml (25 ml/kg/día) Total = 1000+500+750 = 2250 ml/día o 94 mL/hora	· Primer peso de 0-10 kg = 40 ml/hora (4 ml/kg/hora) · Segundo peso de 10-20kg = 20 ml/hora (2 ml/kg/hora) · Tercer peso de >30kg = 30 ml/h (1 ml/kg/h) Total = 40+20+30 = 2160 ml/día o 90 ml/hora

Notas: Fórmula de Holliday-Segar 100-50-25 indicada para el cálculo de líquidos en fluidoterapia por día, la Fórmula Holliday-Segar 4-2-1, mejor para cálculo por horas.

Fuente: (Epstein, 2022; Tonog, 2022; Uña-Orejón, 2017)

- **Cuarta Fase. Fase de Evacuación:** la prioridad de esta etapa es generar un balance hídrico negativo¹¹ de fluidos, para así mejorar la correcta perfusión de los tejidos. No se debe mantener la misma pauta de administración de fluidos sin reevaluar al paciente durante un máximo de 24 horas.

Además, existen fórmulas adicionales para la administración de fluidos usadas en escenarios clínicos específicos (por ejemplo, la Fórmula Parkland para el mantenimiento de fluidos en pacientes quemados) (Epstein et al., 2022).

Hay situaciones en las que los pacientes no responden correctamente a las maniobras de reanimación con fluidos, manifestándose con la aparición de

¹¹ Balance hídrico negativo: cuando la cantidad de líquidos que entra en un organismo es menor de la que sale del organismo a través de diferentes mecanismos fisiológicos (Costanzo, 2014)

edema intersticial y derivando en síndrome policompartimental, el cual se caracteriza por un aumento de las presiones de dos o más compartimentos anatómicos: cabeza, tórax, abdomen y extremidades, generando un aumento en la resistencia venosa de los órganos dentro de los compartimentos, seguido de una disminución en la presión de perfusión, contribuyendo a la progresión del fallo orgánico por trastornos de la oxigenación, desequilibrios electrolíticos, distorsión de la arquitectura tisular, obstrucción del flujo de los capilares y del drenaje linfático y alteración de la interacción célula-célula (Lombi et al., 2020).

1.5. MONITORIZACIÓN DE LA INFUSIÓN DE LÍQUIDOS INTRAVENOSOS

Al monitorizar el uso de suero salino normal, deben realizarse evaluaciones periódicas de los hallazgos clínicos y de laboratorio del paciente. En concreto, se debe observar cualquier cambio en las concentraciones de electrolitos, el estado de volumen y las alteraciones ácido-base (Epstein, 2022; Tonog, 2022). Las desviaciones significativas de las concentraciones normales pueden requerir la adaptación de la pauta de electrolitos en estas soluciones o en soluciones alternativas. Los siguientes son hallazgos objetivos que el clínico y el personal de enfermería deben revisar (Tonog et al., 2022):

- Ordenar los valores metabólicos básicos de laboratorio, identificando específicamente cualquier elevación de los electrolitos (por ejemplo, sodio, cloruro, bicarbonato).
- Gasto urinario (mantener el gasto por encima de 0,5 ml/kg/hora).
- Hallazgos en la exploración física que puedan indicar el estado de líquidos (p. ej., edema periférico, crepitaciones pulmonares, mucosa oral seca o húmeda).
- Composición del paciente (p. ej., peso corporal, masa).
- Evaluación continua del paciente y sus necesidades de suero salino normal.

2. CAPÍTULO 2: OBJETIVOS

A continuación, se exponen los objetivos de este artículo.

2.1. OBJETIVO GENERAL

Analizar las nuevas corrientes de actuación en fluidoterapia diferentes al Suero Salino en el ámbito sanitario.

2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Identificar las indicaciones y contraindicaciones del suero salino normal.
- Conocer la evidencia científica de reposición de fluidos que existen a disposición del Sistema Sanitario para los pacientes críticos.
- Aplicar unos cuidados de Fluidoterapia de calidad acorde a las necesidades del paciente.
- Describir las estrategias del equipo interprofesional para mejorar los resultados y disminuir los efectos adversos del suero salino normal cuando se utiliza en pacientes clínicos.

3. CAPÍTULO 3: METODOLOGÍA

En este apartado se detalla minuciosamente la metodología desarrollada para la elaboración del presente artículo.

3-1- PERIODO DE ESTUDIO

El periodo de estudio se puede visualizar a través del cronograma elaborado que se muestra a continuación (Tabla 6):

Tabla 6

Cronograma de los periodos de estudio

Actividad	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo
<i>Elección del tutor</i>	■					
<i>Elección del tema y planificación del trabajo</i>	■	■				
<i>Búsqueda de artículos en distintas bases de datos</i>	■	■	■			
<i>Lectura y selección de los artículos</i>		■	■	■		
<i>Redacción de los apartados</i>			■	■	■	
<i>Revisión y corrección de apartados</i>			■	■	■	
<i>Depósito del trabajo</i>						■
<i>Preparación de la exposición oral</i>						■

Fuente: elaboración propia

3.2. FORMACIÓN METODOLÓGICA

Para la realización de una metodología adecuada para las Revisiones Sistemáticas de la Literatura (RSL) en el contexto de Medicina Basada en la Evidencia (MBE) se examinaron y consultaron una serie de documentos y artículos orientados al tema de estudio de este trabajo.

Asimismo, se comprobaron términos relacionados con la métrica de calidad y rigor metodológico como: International Standard Serial Number (INSS); Digital Object Identifier (DOI); International Standard Book (ISBN); Pubmed Identifier (PMID).

Con el objetivo de adaptar este trabajo a la calidad y rigor de una RSL según la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) (Page et al., 2021), se han aplicado las recomendaciones y criterios metodológicos pautados en la RSL atendiendo a la normativa y pautas propuestas por la Escuela Universitaria de Osuna.

Pregunta de estudio

Según la elaboración de RSL, la pregunta de investigación debe explicar la contextualización del tema de estudio.

En relación con el tema de este trabajo, la pregunta que elaboramos fue “¿Debe ser considerado realmente el suero fisiológico como fluido de primera opción para administrar en fluidoterapia?”

3.3. ESTRATEGIA DE BÚSQUEDA

De acuerdo con el requerimiento para la realización del RSL propia del MBE, se hizo una estrategia de búsqueda bibliográfica estructurada y organizada.

De este modo, es posible la reproducibilidad y el seguimiento de la documentación utilizada y revisada que facilita la ubicación y disposición de este trabajo para cualquiera que desee disponer de esta información. Con esto se consigue evitar el criterio subjetivo del revisor por la susceptibilidad y la falta de información de las revisiones narrativas.

Tipo y Naturaleza de las Fuentes Consultadas

La búsqueda de artículos se ha desarrollado en bases de datos especializadas en la salud con información filtrada y datos de calidad comprobados (Tabla 7). Estas bases de datos han sido sometidas a un previo proceso de selección y análisis posteriores.

Tabla 7

Bases de datos consultadas

<i>Pubmed</i>	Base de datos de bibliografía científica y biomédica de la biblioteca nacional de Medicina (NCBI) de los EEUU, contiene referencias y resúmenes de artículos de unas 4.600 revistas biomédicas indizadas por MEDLINE, publicadas en más de 70 países. Permite acceso al Tesauro MESH (Medical Subject Headings), así como a textos completos de artículos de revistas, y de libros electrónicos. A cada uno de sus artículos se le asigna un identificador conocido como PMID (PubMed Identifier).
<i>Medicina en Español (Medes)</i>	La base de datos Medes contiene las referencias bibliográficas publicadas en una sección de revistas españolas de medicina y farmacia. Los contenidos de la base de datos están en continua revisión y su actualización es realizada de forma semanal.
<i>Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS)</i>	Es una base de datos cooperativa del Sistema Bireme. Comprende la literatura relativa a las Ciencias de la Salud, publicada en países de la Región, desde 1982. Contiene artículos de cerca de 867 revistas más conceptuadas del área de la salud, y otros documentos como tesis, capítulos de libros, anales de congresos o conferencias, informes científico-técnicos y publicaciones gubernamentales
<i>Scopus</i>	Se trata de una base de datos multidisciplinar de resúmenes y citas de revistas científicas de ámbito internacional desde 1996. Está editada por la editorial Elsevier, entidad con reconocido prestigio por su completa literatura científica y médica. Contiene 20,500 artículos de revistas de más de 5,000 editores internacionales, muchas de ellas de acceso completo online gratuito.

Fuente: elaboración propia

Descriptorios de Búsqueda

Para delimitar las palabras claves se ha hecho uso de los tesauros de Medical Subject Headings (MeSH) y Descriptorios en Ciencias de la Salud (DeCS). Las palabras claves empleadas han sido *fluidoterapia*, *resucitación*, *solución salina*, *suero* y *cuidados críticos* (Tabla 8), que han sido combinadas con el operador booleano “AND” y “OR” con el objetivo de realizar una búsqueda más precisa (Tabla 9).

Tabla 8
 Descriptores y palabras claves

Palabra clave DeSH	Descriptor MeSH
Cuidados críticos	Critical*
Fluidoterapia	Fluid Therapy
Resucitación	Resuscitation
Solución Salina	Saline Solution
Suero	Saline Solution

Nota. Fuente: Elaboración propia

Tabla 9
 Estrategia de búsqueda de las distintas bases de datos

Base de datos	Estrategia de búsqueda	Filtros	Artículos seleccionados
PubMed	Saline Solution AND (critical* OR resuscitation) · 303 resultados	· Free full text · Publication date: 5 years	13 artículos
Medes	Suero OR Fluidoterapia · 133 resultados	· Texto completo disponible · Año: desde 2017 hasta 2023	6 artículos
Lilacs	Suero OR Fluidoterapia · 76 resultados	· Todas las bases de datos disponibles · Asunto principal: cuidados críticos, equilibrio electrohídrico, fluidoterapia, resucitación, cuidados críticos · Idioma: español, inglés, portugués · Año: 2017 hasta 2023	1 artículo
Scopus	Saline Solution AND (critical OR resuscitation) · 238 resultados	· Acceso al artículo: Acceso libre y abierto · Áreas temáticas: medicina · Idioma: español, inglés, portugués · Año: 2017 hasta 2023	· 11 artículos

Fuente: elaboración propia

3.4. CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y DE EXCLUSIÓN

Para la búsqueda bibliográfica, en base a las características estructurales del documento, los criterios de inclusión y exclusión permitieron seleccionar aquellos documentos que cumplieran los indicadores de calidad requeridos, con

la finalidad de seleccionar la información más actualizada y fiable. Los filtros fueron:

- Criterios de inclusión:
 - Revisiones bibliográficas y artículos conforme a los objetivos propuestos.
 - Artículos publicados en los últimos 5 años (2018-2023).
 - Publicados en español o inglés.
 - Referidos a la especie humana.
 - Artículos completos disponibles.
- Criterios de exclusión:
 - Revisiones y artículos que no responden a los objetivos planteados.
 - Publicados en otro idioma que no fuese español o inglés.
 - Artículos que mencionan el uso de los cristaloides como mantenimiento y no como reanimación.
 - Artículos que no se encuentran completos de manera disponible

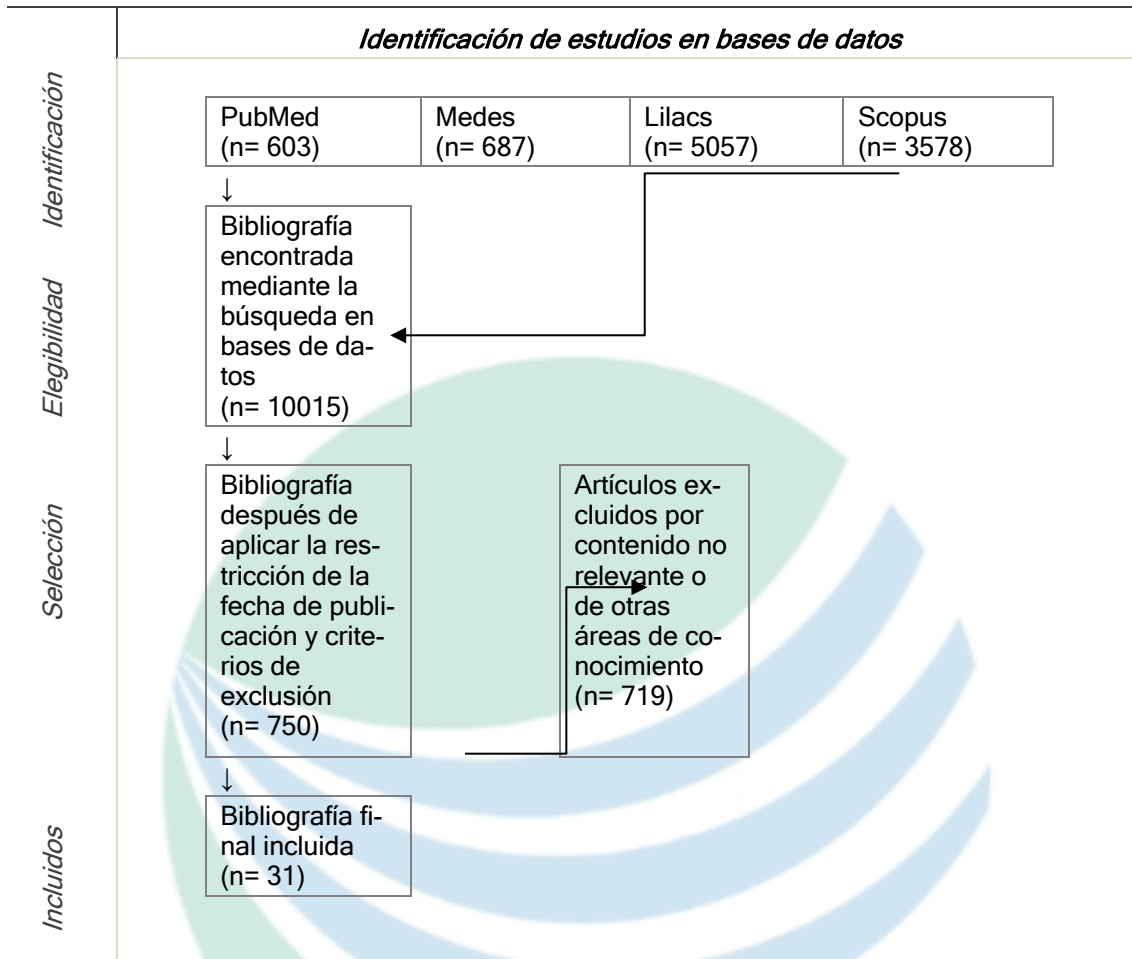
4. CAPÍTULO 4: RESULTADOS

4.1. FLUJOGRAMA

Las fuentes consultadas fueron Pubmed, Medes, Lilacs y Scopus. Se elaboró un flujograma donde se representa los procesos de búsqueda y selección bibliográfica en las distintas bases de datos utilizadas según los criterios establecidos de metodología. Se realizó el flujograma según el diagrama PRISMA (Figura 1).

Figura 1

Flujograma de Identificación de Estudios en las Bases de Datos



Fuente: elaboración propia

4.2. TABLA DE ANÁLISIS Y SÍNTESIS

En la siguiente tabla se muestran las síntesis de los artículos científicos de la revisión (Tabla 10).

Tabla 10
Estudios más relevantes sobre el impacto del SSF 0,9% en el entorno crítico y perioperatorio

<p>Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults: Solutions and Major Adverse Renal Events Trial in the Medical Intensive Care Unit (SMART-MED) (Semler et al., 2018)</p>	<p>Objetivo</p> <p>Método</p> <p>Población diana</p> <p>Resultado</p> <p>Conclusiones</p>	<p>Determinar cuál si la solución salina o los cristaloides balanceados de administración intravenosa produce mejores resultados clínicos en adultos gravemente enfermos</p> <p>Ensayo pragmático, aleatorizado por grupos y cruzado múltiple realizado en cinco unidades de UCI de un centro académico. Seleccionando 15 802 adultos para recibir SSF 0,9% o cristaloides balanceados (Plasmalyte® o Ringer Lactato)</p> <p>15 802 adultos seleccionados para recibir SSF 0,9% o cristaloides balanceados (Plasmalyte® o Ringer Lactato). La elección del fluido era aleatoria y una vez iniciada la infusión en emergencias se continuaba con la misma en UCI.</p> <p>Tras una media de administración de 1 litro por día, 7942 pacientes con cristaloides balanceados y 7860 con SSF 0,9%, los resultados fueron:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Acontecimiento adverso renal grave; 14.3% (1.139 de 7.942) de pacientes con cristaloides balanceados frente al 15.4% (1.211 de 7.890) de pacientes con SSF 0,9% • Mortalidad hospitalaria a os 30 días de ingreso: 10,3% en el grupo de cristaloides balanceados y 11'1% en el grupo de solución salina • Incidencia de nuevo tratamiento renal sustitutivo: 2.5% en pacientes con cristaloides balanceados y 2.9% en pacientes con SSF 0,9% • Disfunción renal persistente: 6.4% en pacientes con cristaloides balanceados y 6,6% en pacientes con SSF 0,9% <p>En los adultos gravemente enfermos, el uso de cristaloides equilibrados para la administración de líquidos intravenoso dio lugar a una tasa más baja de muerte por cualquier causa, nueva terapia de reemplazo renal o disfunción renal persistente que el uso de solución salina.</p>
<p>Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults: Saline Solutions and Major Adverse Renal Events Trial in the Emergency Department (SALT-ED) (Self et al., 2018)</p>	<p>Objetivo</p> <p>Método</p> <p>Población diana</p> <p>Resultado</p>	<p>Analizar los efectos clínicos comparativos de los cristaloides equilibrados (Ringer Lactato o Plasmalyte®) y la solución salina en pacientes no críticos atendidos en el servicio de urgencias y hospitalizados posteriormente fuera de una UCI.</p> <p>Ensayo monocéntrico, pragmático y cruzado múltiple en el que se compararon los cristaloides balanceados (Ringer Lactato o Plasmalyte®) con el suero salino en adultos tratados con cristaloides balanceados en el servicio de urgencias y hospitalizados posteriormente fuera de una UCI.</p> <p>Se incluyeron 13 347 pacientes, con una media del volumen de cristaloides administrado de urgencias de 1 litro por día y un 88,3% recibieron exclusivamente el cristaloides asignado según el mes natural.</p> <p>Los cristaloides balanceados dieron lugar a una menor incidencia de los acontecimientos renales adversos graves en un plazo de 30 días que la solución salina (4,7% frente a 5,6%).</p>

	Conclusiones	Entre los adultos no críticamente enfermos tratados con líquidos intravenosos en el servicio de urgencias, no hubo diferencias en los días sin hospitalización entre el tratamiento con cristaloides equilibrados y el tratamiento con solución salina.
Saline versus Lactated Ringer's Solution: The Saline or Lactated Ringer's (SOLAR) Trial <i>(Maheshwari et al., 2020)</i>	Objetivo	Comparar las posibles complicaciones que puede provocar la administración de SSF 0,9% o Ringer Lactato en pacientes quirúrgicos durante el perioperatorio
	Método	Los autores realizaron un ensayo controlado de cohortes alternas en el que los adultos sometidos a cirugía colorrectal y ortopédica recibieron solución de Ringer Lactato o Solución salina normal durante dos semanas.
	Población diana	Los autores realizaron un ensayo que comparaba el uso de SSF 0,9% y el Ringer Lactato en 8616 adultos sometidos a cirugía colorrectal y ortopédica durante dos semanas. 4187 recibieron solución de Ringer Lactato (49%) y el resto, 4.429 (51%) Solución Salina Normal, con una media de 1,9 l por día.
	Resultado	El resultado fue un compuesto de mortalidad intrahospitalaria y complicaciones renales, respiratorias infecciosas y hemorrágicas postoperatorias mayores en pacientes tratados con SSF 0,9, un 6,1% frente al 5.8% en los pacientes tratados con Ringer Lactato. El resultado secundario fue la lesión renal aguda postoperatoria, con mayor presencia en los pacientes tratados con Ringer Lactato, un 6.6% a diferencia de los que recibieron SSF 0,9%, un 6,2%.
	Conclusiones	En pacientes de cirugía ortopédica y colorrectal electiva, no hubo diferencias clínicamente significativas en las complicaciones postoperatorias con la reposición de volumen con Ringer Lactato o solución salina. Los clínicos pueden utilizar razonablemente cualquiera de las dos soluciones intraoperatorias
Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis <i>(Dong et al., 2022)</i>	Objetivo	Comparar los efectos de los diferentes líquidos de reanimación en pacientes de la Unidad de Cuidados Intensivos
	Método	Búsqueda sistemática en PubMed, Embase y CENTRAL. Seleccionando aquellos artículos que comparaban el uso de cristaloides balanceados y la solución salina normal.
	Población diana	Se incluyeron 35.456 pacientes de ocho estudios.
	Resultado	El análisis de subgrupos con traumatismo craneoencefálico (TCE) mostró una menor mortalidad en pacientes que recibieron SSF 0,9%, sin embargo, en los pacientes sin TCE, las soluciones de cristaloides balanceadas alcanzaron una mortalidad menor a la del suero salino normal. No hubo diferencias significativas entre las soluciones de cristaloides balanceadas y la solución salina en cuanto a la mortalidad, tampoco hubo diferencias significativas entre las Lesiones Renales Agudas moderadas o graves.
	Conclusiones	En comparación con la solución salina normal, los cristaloides balanceados pueden no mejorar los resultados de mortalidad, la incidencia de lesión renal aguda y el uso de tratamiento renal sustitutivo para pacientes en estado crítico. Sin embargo, los cristaloides equilibrados reducen el riesgo de muerte en pacientes sin traumatismo craneoencefálico, pero aumentan el riesgo de muerte en pacientes con traumatismo craneoencefálico. Se necesitan ensayos aleatorizados rigurosos a gran escala con mejores diseños, especialmente para poblaciones de pacientes específicas.
Efficacy and safety of	Objetivo	Evaluar el efecto de la solución Coloides Sintéticos con Dextranos o la SSF 0,9% para la reanimación con líquidos en adultos

<p><i>hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials</i> (Safiejko et al., 2022)</p>	<p>Método</p> <p>Población diana</p> <p>Resultado</p> <p>Conclusiones</p>	<p>con shock hipovolémico.</p> <p>Búsqueda sistemática en Pubmed, Embase, Web of Science, Cochrane y listas de referencias bibliográficas para identificar todos los ensayos controlados aleatorios que investigaran los resultados de los cristaloides frente a los coloides en pacientes con shock hipovolémico.</p> <p>3264 pacientes de 15 publicaciones</p> <p>El resultado fue de una supervivencia tras el alta hospitalaria del 71,2% en el grupo de Coloides al 68,4% para los Cristaloides. La tasa de supervivencia de 28 a 30 días para el grupo con Coloides fue del 72,8%, mientras que en el caso de la Solución Salina Normal fue del 71,4%.</p> <p>Los pacientes con shock hipovolémico que recibieron reanimación con Coloides con Dextranos tuvieron menor mortalidad global que los pacientes que recibieron Cristaloides.</p>
<p><i>Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care</i> (González-Castro et al., 2019)</p>	<p>Objetivo</p> <p>Método</p> <p>Población diana</p> <p>Resultado</p> <p>Conclusiones</p>	<p>Evaluar el efecto del suero salino sobre la mortalidad en los pacientes de cuidados intensivos en comparación con el uso de cristaloides balanceados a través de un metaanálisis.</p> <p>Búsqueda sistemática de ensayos clínicos controlados, aleatorizados y estudios prospectivos secuenciales en el tiempo publicados en Medline, Embase, biblioteca Cochrane, ISI Proceedings y Web of Science y una búsqueda manual sobre las referencias seleccionadas que evaluaron la mortalidad del suero salino en enfermos ingresados en unidad de cuidados intensivos.</p> <p>20 684 pacientes de ocho artículos para evaluar la asociación entre el uso del suero salino y la mortalidad en los enfermos de cuidados intensivos en comparación con el uso de cristaloides balanceados.</p> <p>Tras analizar la elección de los fluidos en las fases iniciales de sepsis, se evidenciaba que cuando a la reanimación con solución salina se le adicionaba una solución balanceada, la mortalidad intrahospitalaria de estos enfermos disminuía del 20,2 al 17,17%</p> <p>Se cree que exista un aumento de la mortalidad asociada al empleo de suero salino en los pacientes ingresados en cuidados intensivos cuando se compara con el empleo de cristaloides balanceados</p>
<p><i>0,9% saline V/S Ringer's lactate for fluid resuscitation in adult sepsis patients in emergency medical services: An open-label randomized controlled trial</i> (Golla et al., 2022)</p>	<p>Objetivo</p> <p>Método</p> <p>Población diana</p>	<p>Explorar el efecto del Ringer Lactato y el Suero Salino 0,9% en la reanimación de los pacientes sépticos, así como los riesgos y beneficios de su uso en el pronóstico general de los pacientes.</p> <p>Ensayo controlado aleatorio de etiqueta abierta realizado en los servicios de Urgencias en un hospital universitario de atención terciaria.</p> <p>160 pacientes adultos ingresados con el diagnóstico de sepsis en el servicio de Urgencias, los cuales fueron asignados al azar para recibir Solución Salina 0,9% o Ringer Lactato durante las 24h horas iniciales. Se registraron los parámetros bioquímicos al inicio y al final del estudio además de en varios momentos durante este intervalo para conocer la hipercloremia a las 24h del momento de la aleatorización como resultado primario, y registrar la incidencia de lesión renal aguda (LRA),</p>

	<p>Resultado</p> <p>necesidad de reemplazo renal, diferencias en el pH, bicarbonato, lactato sérico, parámetros de coagulación, puntajes de evaluación de falla orgánica secuencial en varios puntos de tiempo y hospitalidad/mortalidad en 30 días.</p> <p>Al ingreso, cada grupo tenía un valor de cloruro sérico comparable, sin embargo, a las 24 horas el grupo de la solución salina (75%) tenía un valor de cloruro sérico más alto (hipercloremia) que el del Ringer Lactato (48,8%) y a las 48 horas, se mantenía esta diferencia: 77,2% en el grupo de solución salina y 60,3% en el grupo de Ringer Lactato. La incidencia de Lesión Renal Aguda también fue significativamente mayor en el grupo de solución salina (a las 24 horas, 23,8% del grupo de solución salina padecían LRA frente al 10% del grupo de Ringer Lactato; a las 48 horas, 29,1% del grupo de solución salina en comparación con el 15,4% del grupo de Ringer Lactato).</p> <p>Conclusiones</p> <p>Se observó una mayor incidencia de hipercloremia y una mayor tasa de LRA a las 24 y 48h después en el grupo que recibió solución salina 0,9% en comparación con el grupo que recibió Ringer Lactato.</p>
<p>Impact of Comorbidities on Beneficial Effect of Lactated Ringers vs. Sline in Sepsis Patients (Tseng et al., 2021)</p>	<p>Objetivo</p> <p>Analizar el impacto del Ringer Lactato sobre las comorbilidades frente a la solución salina en pacientes con sepsis.</p> <p>Método</p> <p>Estudio de cohorte prospectivo que se realizó en una Unidad de Cuidados Intensivos de un Hospital terciario en Taiwán.</p> <p>Población diana</p> <p>938 pacientes de la UCI de un hospital terciario en Taiwán a los que se les administró de manera aleatoria Ringer Lactato o solución salina.</p> <p>Resultado</p> <p>Usando el mismo protocolo de sepsis para todos los pacientes, se observó que el Ringer Lactato redujo más la mortalidad y la estancia hospitalaria que la solución salina en pacientes con sepsis, pero el Ringer Lactato aumentó la mortalidad en pacientes con TCE. Las diferencias fueron mayores en pacientes con enfermedad pulmonar crónica, sin embargo, hubo mejor diferencia con respecto a los dos fluidos en pacientes con enfermedad renal crónica, enfermedad hepática moderada/grave y enfermedad vascular cerebral. Los niveles de lactato sérico fueron mayores en el grupo de Ringer Lactato, lo que hizo que aquellos pacientes que recibían este líquido alcanzaran los niveles de glucosa deseados tanto en pacientes diabéticos como no diabéticos.</p> <p>Conclusiones</p> <p>La solución de Ringer Lactato brinda mayores beneficios a los pacientes con enfermedad pulmonar crónica que a aquellos con enfermedad renal crónica o con enfermedad hepática moderada/grave, sin embargo, en pacientes con TCE es mejor el uso de la solución salina 0,9%.</p>

Fuente: Elaboración propia

5. CAPÍTULO 5: DISCUSIÓN

En total, para este artículo se seleccionaron e incluyeron treinta y tres referencias, de los cuales, destacan ocho estudios que abordan directamente el reciente concepto de las soluciones cristaloides balanceadas y tamponadas podrían ser superiores en eficacia y seguridad, con respecto a la Solución Salina, y sólo se ha abordado en unos pocos estudios publicados.

Después del análisis surgieron diversas razones por las que descartar el uso del SSF 0,9% como primera opción al tratamiento con fluidoterapia. El principal tema abordado fue la comparación y eficacia de la solución salina frente a otros fluidos en la atención del paciente crítico y en el entorno perioperatorio, y es que éste primero puede desencadenar como resultado primario la muerte (Dong, 2022; González-Castro, 2019; Self, 2018; Semler, 2018) y de forma secundaria, lesiones renales agudas (Blumberg, 2018; Dong, 2022; Golla, 2022; Self, 2018; Semler, 2018), lesión vascular y dolor abdominal (Blumberg et al, 2018).

Además, se incluyeron artículos seleccionados a través de una búsqueda manual sobre las referencias seleccionadas.

Ante esta preocupación por el hecho de la toxicidad que puede tener el SSF 0,9%, los cristaloides balanceados y tamponados como Plasmalyte® o el Ringer Lactato suponen una alternativa mejor por su similitud con la composición del plasma en sangre (Blumberg, 2018; Dong, 2022; Golla, 2022; González-Castro, 2019, Maheshwari, 2020; Safiejko, 2022; Self, 2018; Semler, 2018). No hay una evidencia firme con respecto a la comparación del Ringer Lactato y el Plasmalyte®, ambas se tratan de las soluciones de cristaloides balanceadas con las composiciones más similares al plasma sérico:

- Ringer Lactato:
 - El Ringer Lactato usa lactato como amortiguador, en comparación con Plasmalyte®, que usa acetato y gluconato. El lactato es la opción más fisiológica, puede mejorar la función cardíaca (Maheshwari et al., 2020). Hay que saber que el lactato puede inducir a hiperglucemia ya que el lactato es un compuesto metabólicamente activo que se utiliza durante la gluconeogénesis para producir glucosa, por eso, hay que prestar especial atención en la administración de Ringer Lactato en pacientes con diabetes (Epstein, 2022; Tseng, 2021).

- El Ringer Lactato contiene Calcio, lo que podría producir una ligera ventaja hemodinámica (Maheshwari et al., 2020)
- El Ringer Lactato puede mezclarse de forma segura con los eritrocitos en transfusiones de sangre sin provocar coagulopatías como ocurría con el SSF 0,9% (Blumberg, 2018; Maheshwari, 2020)
- El Ringer Lactato tiene un coste similar a la Solución Salina 0,9%, sin embargo, el del Plasmalyte® es algo mayor (Shankar, 2022)
- PlasmaLyte®:
 - El PlasmaLyte® utiliza el acetato y el gluconato como sustancias amortiguadoras. El acetato puede potenciar la inestabilidad hemodinámica al disminuir la contractibilidad miocárdica como la presión arterial (Epstein et al., 2022).
 - Para el lavado de eritrocitos y el rescate de eritrocitos, o durante cualquier exposición que pueda aproximarse a 24 horas fuera del organismo, la solución salina puede provocar mayor daño de los eritrocitos que el PlasmaLyte®. Para estos fines, parece mejor opción la sustitución de PlasmaLyte® (Blumberg et al., 2018)
- Los ensayos START (Semler et al., 2018), SALT-ED (Self et al., 2018), SOLAR (Maheshwari et al., 2020) y el Ensayo de Golla (2022) y los metaanálisis de González-Castro (2019), Dong (2022) y Safiejko (2022) proporciona una buena evidencia de la superioridad de los cristaloides balanceados sobre las soluciones salinas (SSF 0,9%), ya que el uso del mismo evita sufrir lesiones renales y vasculares agudas e incluso la muerte como podría ocurrir con el uso indebido la Solución Salina Normal.

5.1. LIMITACIONES

En análisis planteado en este artículo, desde un punto de vista estadístico, determinó que la mortalidad entre el grupo de cristaloides equilibrados y el grupo de solución salina normal para pacientes críticos no presentó grandes diferencias (Dong et al., 2022). Sin embargo, determinar qué pacientes en estado crítico se beneficiarían más probablemente de los cristaloides balanceados es más significativo en términos clínicos, ya que en los estudios mencionados SALT-ED (Self et al., 2018), SMART-MED (Semler et al., 2018) y SOLAR (Maheshwari et al., 2020) presentaron que comprender qué paciente, de la UCI o del entorno hospitalario, se beneficiaría más probablemente del uso de una solución balanceada de electrolitos y qué solución balanceada proporcionaría

ese beneficio es importante y comprender cuándo el uso de solución salina es equivalente o mejor. Se necesitan ensayos aleatorios rigurosos a gran escala con mejores diseños para proporcionar pruebas sólidas para el manejo clínico, especialmente para poblaciones de pacientes específicas. Es esencial evaluar qué pacientes específicos se beneficiarían más de los cristaloides equilibrados y cuáles de la solución salina normal.

Además, más de la mitad de los pacientes del grupo de cristaloides balanceados recibieron 500 ml o más de solución salina. Esto puede haber atenuado el efecto protector de los cristaloides balanceados. Por tanto, estos hallazgos proporcionan sugerencias necesarias y razonables entre los tipos de líquidos para el tratamiento clínico de pacientes en estado crítico con o sin traumatismo craneoencefálico.

Nuestra revisión sistemática tiene varias limitaciones:

- Primero: aunque tratamos de incluir pacientes en estado crítico que requerían de reanimación con líquidos intravenosos, algunos pacientes de la UCI recibían volúmenes de infusión intravenosa menores que otros, siendo el volumen de solución intravenosa un parámetro inestable. Por tanto, se necesitan de ensayos aleatorios rigurosos a gran escala de mejores diseños para la reanimación de líquidos.
- Segundo: diferentes estudios se desarrollaban en diferentes periodos de seguimiento. El resultado primario de mortalidad por todas las causas (González-Castro, 2019; Self, 2018; Semler, 2018) incluyó mortalidad hospitalaria y mortalidad a los 30, 60 y 90 días. Sin embargo, las diferencias con respecto a la mortalidad fueron bajas por todas las causas de los estudios incluidos, a pesar de ello, es razonable combinar datos de pacientes con diferentes periodos de seguimiento en nuestro estudio.
- Tercero: en esta revisión se consideró que, a todos los pacientes críticos de UCI y pacientes hospitalizados de larga duración, no pudimos determinar si los resultados se generalizan a alguna población específica (cetoacidosis, sepsis...). Es posible que exista un sesgo de publicación.

6. CAPÍTULO 6: REFLEXIONES FINALES

Las competencias de Enfermería en la práctica clínica, en relación a la administración intravenosa de líquidos, quedan recogidas en la taxonomía de Enfermería NNN: NANDA-NIC-NOC, concretamente en el apartado de las intervenciones NIC. Y es que, la enfermera tiene autonomía científico-técnica

para desempeñar sus funciones. En el Real Decreto 1093/2010, de 3 de septiembre, por el que se aprueba el conjunto mínimo de datos de los informes clínicos del Sistema Nacional de Salud, indica que es de obligado cumplimiento el informe de enfermería en donde se deben incluir las intervenciones NIC necesarias. Además, según Ortiz-Lasa (2018), es Enfermería quien decide en el 40% de los casos si un paciente crítico recibe un bolo de fluido, siguiendo las directrices de los protocolos vigentes.

Con respecto al uso de fluidos de administración intravenosa, tema clave en nuestro artículo, la intervención específica de Enfermería es la Fluidoterapia recogida en las Intervenciones de Enfermería (NIC) siguientes:

- [4258] Manejo del shock: volumen: estimulación de la perfusión tisular adecuada para un paciente con compromiso grave del volumen vascular
- [4180] Manejo de hipovolemia: expansión del volumen de líquido intravascular de un paciente con hipovolemia
- [2080] Manejo de líquidos/electrolitos: regular y prevenir las complicaciones derivadas de la alteración de los niveles de líquidos y/o electrolitos
- [4120] Manejo de líquidos: mantener el equilibrio de líquidos y prevenir las complicaciones derivadas de los niveles de líquidos anormales o no deseados
- [4130] Monitorización de líquidos: recogida y análisis de los datos del paciente para regular el equilibrio de líquidos
- [4140] Reposición de líquidos: administración rápida de los líquidos intravenosos prescritos
- [4190] Punción intravenosa (IV): inserción de una aguja hueca en una vena periférica para administrar líquidos, sangre o fármacos
- [6650] Vigilancia: recopilación, interpretación y síntesis objetiva y continuada de los datos del paciente para tomar decisiones clínicas
- [4140] Regulación hemodinámica: optimización de la frecuencia, la precarga, la poscarga y la contractilidad cardíaca.

7. CAPÍTULO 7: CONCLUSIONES

De acuerdo con los objetivos establecidos para este artículo, tanto general como específicos, y mencionados anteriormente, a continuación, se exponen las conclusiones que se les puede atribuir a cada uno de ellos:

- **Objetivo General:** Analizar las nuevas corrientes de actuación en fluidoterapia diferentes al Suero Salino en el ámbito sanitario:
 - Tras la lectura de este documento se ha dado hincapié en la consideración de cualquier fluido intravenoso como un medicamento. Se distingue que, en términos generales, hay disponible dos principales líquidos intravenosos y pueden clasificarse en: cristaloides y coloides. A día de hoy el SSF 0,9% es el cristaloides no balanceado con mayor prescripción en la práctica clínica (Uña-Orejón et al., 2017) y es que su administración en diferentes contextos sanitarios es de las intervenciones más comunes actualmente (Ortiz-Lasa et al, 2018).
 - Aunque existen multitud de alternativas, destacando sobre todas ellas a las soluciones balanceadas o equilibradas, ya que éstas se componen de sustancias presentes en el organismo y en cantidades similares. Dos soluciones salinas equilibradas de uso habitual son el PlasmaLyte® y el Ringer Lactato (Blumberg, 2018; Dong, 2022; Golla, 2022; González-Castro, 2019, Maheshwari, 2020; Safiejko, 2022; Self, 2018; Semler, 2018),
- **Objetivos específicos:**
 - Identificar las indicaciones y contraindicaciones del suero salino normal
 - En la mayoría de los entornos clínicos, el cristaloides Suero Salino Fisiológico es la elección de preferencia, hasta en un 65% de los casos, como si de un recurso general y absoluto se tratase (Ortiz-Lasa et al, 2018) y aplicable en cualquier campo, tanto para terapia de mantenimiento o como disolvente para la administración de medicamentos. A pesar de arrastrar la idea de que este líquido sirve para todo, recientemente se demostró que, bajo ciertas circunstancias, el uso de este fluido se asoció al desarrollo de acidosis hipernatrémica e hiperosmolar (CIMA, 2022), muerte y acontecimientos renales adversos (Dong, 2022; Golla, 2022; González-Castro, 2019; Self, 2018; Semler, 2018). Estos hallazgos no son generales, ya que la incidencia varía en función de que el paciente presente o no lesión renal, de la cantidad de volumen administrado y de la duración del tratamiento con fluidoterapia.

- Conocer la evidencia científica de reposición de fluidos que existen a disposición del Sistema Sanitario para los pacientes críticos.
 - Ha habido múltiples estudios que comparan el uso de otros líquidos cristaloides equilibrados que han mostrado resultados prometedores en la disminución de la mortalidad y las tasas de complicaciones. En particular, estudios START (Semler et al., 2018), SALT-ED (Self et al., 2018) y SOLAR (Maheshwari et al., 2020) mostró una reducción en la incidencia de muerte y la protección de las complicaciones renales en pacientes críticamente enfermos con el uso de cristaloides balanceados sobre la solución salina normal. Aunque todavía se necesitan estudios adicionales sobre la seguridad de la Solución Salina para prácticamente todos los usos clínicos actuales. Un hecho es claro, la SSF 0,9% debe prescribirse, al igual que todos los demás medicamentos, teniendo en cuenta los factores individuales del paciente, los procesos de la enfermedad y otros tratamientos.
- Aplicar unos cuidados de Fluidoterapia de calidad acorde a las necesidades del paciente.
 - Debido a los conocidos efectos secundarios de la solución salina normal, se han planteado dudas sobre su uso en pacientes críticos. Por ello, es fundamental que el personal de enfermería informe al equipo clínico de los hallazgos inesperados.
 - Los siguientes son hallazgos objetivos que el clínico y el personal de enfermería deben revisar (Tonog et al., 2022):
 - Ordenar los valores metabólicos básicos de laboratorio, identificando específicamente cualquier elevación de los electrolitos (por ejemplo, sodio, cloruro, bicarbonato).
 - Gasto urinario (mantener el gasto por encima de 0,5 ml/kg/hora).
 - Hallazgos en la exploración física que puedan indicar el estado de líquidos (p. ej., edema periférico, crepitaciones pulmonares, mucosa oral seca o húmeda).
 - Composición del paciente (p. ej., peso corporal, masa).

- Evaluación continua del paciente y sus necesidades de suero salino normal.
- Describir las estrategias del equipo interprofesional para mejorar los resultados y disminuir los efectos adversos del suero salino normal cuando se utiliza en pacientes clínicos.
 - A pesar de su papel tan presente en los escenarios clínicos, el Suero Salino requiere un enfoque interprofesional de la dosificación y administración entre médicos, especialistas, enfermeras y farmacéuticos, todos ellos trabajando en colaboración como un equipo para optimizar los resultados del paciente, de tal forma que el SSF 0,9% deje de ser la primera opción como fluido de administración intravenosa, no se subestimen los posibles efectos adversos que pueda provocar como medicamento que es y se consideren más favorables las soluciones de cristaloides balanceadas que sean más seguras y fisiológicas.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS (33 REFERENCIAS EN VERSIÓN APA 7ª ED.)

- Aguilera-Peña, F., Corrales-Mayoral, M. T., Florez-Almonacid, C. I., Romero-Bravo, A. (2010) Fluidoterapia, *Hospital Universitario "Reina Sofía" Manual de protocolos y procedimientos generales de enfermería*. https://www.sspa.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs3/fileadmin/user_upload/area_enfermeria/enfermeria/procedimientos/procedimientos_2012/rt15_fluidoterapia.pdf
- Alarcón-Gil, M. T., Osorio-Toro, S., Baena-Caldas, G. P. (2019) Estrategia PICO de la medicina basada en la evidencia aplicada a odontología con uso de los tesauros MeSH, Emtree y DeCS. *Revista Facultad Odontología Universidad Antioquia* 31 (1), 91-101. <https://doi.org/10.17533/udea.rfo.v31n1-2a8>
- Baena-González, R., Barroso-Saraiva, H.I., Camargo-Fernández, M. J., Chavarría-Ortiz, C., De la Fuente-Martín, R., Heredia-Carroza, J., Pérez-Lorenzo, J. F. (2022) *Guía básica y preguntas frecuentes para la citación APA (7.ª Edición) y Vancouver*. Wenceulen Editorial
- Blumber, N., Cholette, J.M., Pietropaoli, A.P., Phipps, R., Spinelli, S.L., Eaton, M.P., Noronha, S.A., Seghatchian, J., Heal, J.M., Refaai, M.A. (2018) 0.9% NaCl (Normal Saline) – Perhaps not so normal after all? *Transfus Apher Sci*, 57(1): 127-131. <https://doi.org/10.1016/j.transci.2018.02.021>
- Borges-Sa, M., Salaverría, I. & Couto-Cabas, A. (2022) Fluid therapy in sepsis and septic shock. *Medicina Intensiva* 46(1): 14-25. <https://doi.org/10.1016/j.medint.2022.03.012>

- Centro de información online de medicamentos de la AEMPS – CIMA. (18 de diciembre de 2022). *Ficha técnica fisiológico B. Braun 0,9 % Solución para perfusión*. https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/39005/FT_39005.html#
- Chávez-Valdivia, A., Rojas-Vocanco, P., Castañeda, A., Valdivia-Tapia, M. C., Carreazo, N. Y. (2021) Association between fluid overload and mortality in pediatric patients in the intensive care unit. *Andes Pediátrica*, 93 (4): 528-534. <https://doi.org/10.32641/andespediatr.v93i4.4043>
- Cieza-Zeballos, J. A., Orihuela-Jesús, C. B. (2018) Características de los electrolitos en pacientes adultos que acuden por emergencia médica a un hospital general de Lima, Perú. *Revista Médica Herediana* 29 (3): 158-167. http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1018-130X2018000300005
- Colomina, M. J., Guilabert, P., Ripollés-Melchor, J., Jover, J. J., Basora, M., Llau, J. V., Caimello, C., Ferrandis, R. (2019) Fluid therapy in the surgical patient in our environment. About Fluid Day Study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 66 (3): 119-121 <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.12.007>
- Costanzo, L. S. (2014) Fisiología celular, *Fisiología* (5ª ed., pp. 12-14). Elsevier España.
- Ditzel-Jr, R. M., Anderson, J. L., Eisenhart, W. J., Rankin, C. J., DeFeo, D. R., Oak, S., Siegler, J. (2020) A review of transfusion-and trauma-induced hypocalcemia: Is it time to change the lethal triad to the lethal diamond? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery* 88(3): 434-439 <https://doi.org/10.1097/TA.0000000000002570>
- Dong, W.H., Yan, W. Q., Song, X., Zhou, W. Q., Chen, Z. (2022) Fluid resuscitation with balanced crystalloids versus normal saline in critically ill patients: a systematic review and meta-analysis *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 30(1): 28. <https://doi.org/10.1186/s13049-022-01015-3>
- Ellekjaer, K. L., Perner, A., Jensen, M. M., Moller, M. H (2020) Lactate versus acetate buffered intravenous crystalloid solutions: a scoping review. *British Journal of Anaesthesia*, 125(5): 693-703 <https://doi.org/10.1016/j.ajem.2021.11.030>
- Epstein, E.M., Waseem, M. (7 de agosto de 2022) Crystalloid Fluids *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* PMID: 30726011 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30726011/>
- Golla, R., Kumar, S., Dhibhar, D. P., Bhalla, A., Sharma, N. (2022) 0,9% saline V/S Ringer's lactate for fluid resuscitation in adult sepsis patients in emergency medical services: An open-label randomized controlled trial *Hong Kong Journal of Emergency Medicine*, 29 (5): 271-280 <https://doi.org/10.1177/1024907920948983>
- González-Castro, A., Ortiz-Lasa, M., Rodríguez-Borregan, J. C., Escudero-Acha, P., Chichote, E., Suberviola, B., Blanco, C., Peñasco, Y., Jiménez-Alfonso, A., Llorca, J., Diersen-Soto, T. (2019) *Meta-analysis of the effects of normal saline on mortality in intensive care*. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación*, 66(1): 3-9 <https://doi.org/10.1016/j.redar.2018.06.007>

- Guerrero-López, F., Aranda-Narváez, J.M., Barrera-Chacón, J.M., Blanco-Orozco, A.I., Cabello-Serrano, A., Correa-Ruiz, A., Díez-Naz, A., Echevarría-Ruiz De Vargas, C., Expósito-Tirado, J.A., Fernández-Gutiérrez, B., Fernández-Natera, A., García-Águila, J.J., Linares-Palomino, J.P., Macías-Guarasa, I., Navarrete-Jiménez, J.D., Pardo-Moreno, P., Pérez-Díaz, M.J., Quesada-Iláñez, L.M., Rincón-Ferrari, M.D., & Vega-Reyes, J.A. (2020) Atención al trauma grave: Proceso Asistencial Integrado Junta de Andalucía. *Consejería de Salud y Familias*. https://www.juntadeandalucia.es/export/drupaljda/PAI_ATG.pdf
- Joannes-Boyau, O., Le Conte, P., Bonnet, M.-P., Cesareo, E., Chousterman, B., Chaiba, D., Douay, B., Futier, E., Harrois, A., Huraux, C., Ichai, C., Meudre Desgouttes, E., Mimoz, O., Muller, L., Oberlin, M., Peschanski, N., Quintard, H., Rousseau, G., Savary, D., & Tran-Dinh, A. (2022). Guidelines for the choice of intravenous fluids for vascular filling in critically ill patients, 2021. *Anaesthesia Critical Care & Pain Medicine*, 41(3): 101058. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2022.101058>
- Maheshwari, K., Turan, A., Makarova, N., Ma, C., Esa, W.A.S., Ruetzler, K., Barsoum, S., Kuhel, A., Ritchey, M.R., Higuera-Rueda, C., Kopyeva, T., Stocchi, L., Essber, H., Cohen, B., Slumenain, I., Bajracharya, G. R., Chelnick, D., Mascha, E. J., Kurz, A., Sessler, D. I. (2020) Saline versus Lactated Ringer's Solution: The Saline or Lactated Ringer's (SOLAR) Trial. *Anesthesiology* 132(4): 614-624. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000003130>
- Lombi, F., Young, P., Trimarchi, H. (2020) Des-resuscitation in the overload of fluids associated with acute kidney injury. *Medicina (Buenos Aires)* 80(2): 150-156 ID: biblio-1125056
- Ortiz-Lasa, M., Gonzalez-Castro, A., Peñasco-Martín, Y., Escudero-Adra, P., Chicote-Álvarez, E., Jiménez-Alonso, A., Dierssen-Sotos, T. (2019) Saline solutions in history. *Emergencias* 31, 58-61 PMID: 30656876 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30656876/>
- Ortiz-Lasa, M., Gonzalez-Castro, A., Peñasco-Martín, Y., Díaz-Sánchez, S. (2019) Update on fluid therapy in the critical patient resuscitation process *Enfermería Clínica*, 29(3); 195-198 <https://doi.org/10.1016/j.enfcle.2018.10.008>**
- Page, M. J., McKenzie, J. E., Bossuyt, P. M., Boutron, I., Hoffmann, T. C., Murlow, C. D., Shamserr, L., Tetzlaff, J. M., Akl, E. A., Brennan, S. E., Chou, R., Glanville, J., Grimshaw, J. M., Hróbjartsson, A., Lalu, M. M., Li, T., Loder, E. W., Mayo-Wilson, E., McDonald, S., McGuinness, L. A. ... Alonso-Fernández, S (2021) The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *Revista Española de Cardiología* 74(9); 790-799 <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- Real Decreto 1093 de 2010 [Ministerio de Sanidad y Política Social] Por el que se aprueba el conjunto mínimo de datos de los informes clínicos en el Sistema Nacional de Salud 16 de septiembre de 2010.

- Safiejko, K., Smereka, J., Pruc, M., Ladny, J. R., Jaguszewski, M. J., Filipiak, K. J., Yakybtsevich, R., Szarpak, L. (2022) Efficacy and safety of hypertonic saline solutions fluid resuscitation on hypovolemic shock: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Cardiology Journal*, 29 (6): 966-977
<https://doi.org/10.5603/CJ.a2020.0134>
- Self, W.H., Semler, M.W., Wanderer, J.P., Wang, L., Byrne, D.W., Collins, S.P., Slovis, C.M., Lindsell, C.J., Ehrenfeld, J.M., Siew, E.D., Shaw, A.D., Bernard, G.R., Rice, T.W. (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *New England Journal of Medicine* 378 (9): 819-828. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711586>
- Semler, M.D., Self, W.H., Wanderer, J.P., Ehrenfeld, J.M., Wang, L., Byne, D.W., Stollings, J.L., Kumar, A.B., Hughes, C.G., Hernandez, A., Guillaumondegui, O.D., May, A.K., Weavind, L., Casey, J.D., Siew, E.D., Shaw, A.D., Bernard, G.R., Rice, T.W. (2018) Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *New England Journal of Medicine*, 378(9): 829-839. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1711584>
- Shankar, M., Trinidad, C., Tannor, E. K., Hiremath, S., Topf, J. M. (2022) Balanced Solutions Versus Saline to Reduce AKI: A #NepphJC Editorial on de BaSICS Trial *Kidney Medicine* 4(6): 100472 <https://dpi.org/10.1016/j.xkme.2922.100472>
- Tonog, P., Lakhkar, A.D (16 de octubre 2022) Normal saline *Treasure Island (FL): StatPearls Publishing* PMID: 31424794 <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31424794/>
- Tseng, C. H., Chen, T. T., Chan, M. C., Chen, K. Y., Wu, S. M., Shih, M. C., Tu, Y. K. (2021) Impact of Comorbidities on Beneficial Effect of Lactated Ringers vs. Sline in Sepsis Patients *Frontiers in Medicine* 8, 758902 <https://doir.org/10.3389/fmed.2021.758902>
- Uña-Orejón, R., Gisbert de la Cuadra, L., Garríguez-Pérez, D., Díez-Sebastián, J. & Ureta-Toslada, M.P. (2017) Maintenance fluid therapy in a tertiary hospital: A prevalence study. *Revista Española de Anestesiología y Reanimación* 64(2): 306-312.
<https://doi.org/10.1016/j.redar.2016.12.006>
- Vial, B., Soto, I., Figueroa, M. (2018) *PROCEDIMIENTOS DE enfermería medicoquirúrgica* (3ª ed.) Mediterránea
- Zhou, F., Chau, L., Mao, Z., Ma, P. (2018) Normal saline for intravenous fluid therapy in critically ill patients. *Chinese Journal of Traumatology*, 21(1): 11-15
<https://doi.org/10.1016/j.cjtee.2017.04.012>
-

Nanopartículas: metabolización, eliminación y aplicaciones clínicas innovadoras. Una revisión de la literatura

Nanoparticles: Metabolization, Elimination and Innovative Clinical Applications

María Heredia-Carroza

Técnico Superior en Laboratorio Clínico y Biomédico. Estudiante de Bioquímica en la Universidad de Sevilla. E-mail: mhercar21@gmail.com

Resumen:

Este artículo presenta una revisión exhaustiva sobre la metabolización, eliminación y aplicaciones clínicas innovadoras de las nanopartículas en la medicina. La metodología se divide en varias etapas: una revisión extensa de la literatura que se centra en las propiedades únicas de las nanopartículas, sus procesos ADME (absorción, distribución, metabolismo y excreción), y su biocompatibilidad y farmacocinética; una evaluación detallada de las aplicaciones clínicas actuales, incluyendo la administración de fármacos, terapia génica e imagenología médica; y un análisis crítico de los desafíos y futuras direcciones en la investigación de nanopartículas. Los resultados destacan el potencial de las nanopartículas para revolucionar los tratamientos médicos al mejorar la eficacia terapéutica y reducir los efectos secundarios, al tiempo que identifican obstáculos significativos como la variabilidad en la fabricación, los problemas regulatorios y las preocupaciones sobre la seguridad a largo plazo. Los hallazgos subrayan la necesidad de protocolos estandarizados y la colaboración interdisciplinaria para optimizar el uso clínico de las nanopartículas, estableciendo un precedente para futuras investigaciones y desarrollos en la nanomedicina.

Palabras clave: Nanopartículas, Metabolización, Biocompatibilidad, Terapia génica, Imagenología médica.

Abstract

This article presents a comprehensive review on the metabolism, elimination, and innovative clinical applications of nanoparticles in medicine. The methodology is divided into several stages: an extensive literature review focusing on the unique properties of nanoparticles, their ADME (absorption, distribution, metabolism, and excretion) processes, biocompatibility, and pharmacokinetics; a detailed evaluation of current clinical applications, including drug delivery, gene therapy, and medical imaging; and a critical

analysis of the challenges and future directions in nanoparticle research. The results highlight the potential of nanoparticles to revolutionize medical treatments by enhancing therapeutic efficacy and reducing side effects, while also identifying significant obstacles such as variability in manufacturing, regulatory issues, and concerns about long-term safety. The findings emphasize the need for standardized protocols and interdisciplinary collaboration to optimize the clinical use of nanoparticles, setting a precedent for future research and developments in nanomedicine.

Keywords: Nanoparticles, Metabolism, Biocompatibility, Gene Therapy, Medical Imaging.

1. INTRODUCCIÓN

En las últimas décadas, el campo de la nanotecnología ha experimentado un crecimiento exponencial, transformando diversas áreas del conocimiento científico y tecnológico. Entre sus múltiples aplicaciones, las nanopartículas han emergido como una herramienta revolucionaria en la medicina moderna, ofreciendo nuevas posibilidades para el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Estas partículas, que tienen dimensiones en el rango de 1 a 100 nanómetros, presentan propiedades únicas debido a su tamaño extremadamente pequeño y su alta relación superficie-volumen. Estas características les permiten interactuar con sistemas biológicos a nivel molecular y celular de maneras que no son posibles con materiales macroscópicos.

Las nanopartículas pueden diseñarse con diversas composiciones, formas y funcionalidades, lo que les confiere una versatilidad sin precedentes para aplicaciones médicas. Por ejemplo, pueden fabricarse a partir de una variedad de materiales como metales (oro, plata), óxidos metálicos (óxido de hierro, óxido de zinc), polímeros, liposomas y materiales biológicos (proteínas, ADN). Cada uno de estos tipos de nanopartículas tiene propiedades físicas y químicas distintas que pueden ser aprovechadas para diferentes propósitos médicos.

Una de las aplicaciones más prometedoras de las nanopartículas es en la administración de fármacos. Las nanopartículas pueden ser diseñadas para transportar medicamentos de manera dirigida a células o tejidos específicos, lo que mejora la eficacia terapéutica y reduce los efectos secundarios sistémicos. Esto es particularmente importante en el tratamiento de enfermedades como el cáncer, donde la quimioterapia tradicional puede dañar tanto las células cancerosas como las células sanas. Las nanopartículas pueden ser funcionalizadas con ligandos específicos que reconocen y se unen a receptores en la superficie de las células tumorales, permitiendo una entrega selectiva del fármaco.

Además, las nanopartículas tienen el potencial de revolucionar la terapia génica. La terapia génica implica la introducción de material genético en las

células para corregir defectos genéticos o tratar enfermedades. Sin embargo, uno de los mayores desafíos de esta tecnología es la entrega segura y eficiente del material genético a las células diana. Las nanopartículas pueden encapsular el material genético y protegerlo de la degradación enzimática, facilitando su transporte a través del torrente sanguíneo y su entrega a las células diana. Esto abre nuevas posibilidades para el tratamiento de enfermedades genéticas y ciertos tipos de cáncer.

La imagenología médica es otra área donde las nanopartículas están teniendo un impacto significativo. Las nanopartículas pueden ser diseñadas para mejorar la visibilidad de estructuras biológicas específicas en técnicas de imagenología como la resonancia magnética (**MRI**), la tomografía por emisión de positrones (**PET**) y la tomografía computarizada (**CT**). Por ejemplo, las nanopartículas de óxido de hierro son agentes de contraste efectivos para la **MRI**, mejorando la calidad de las imágenes y permitiendo una mejor detección y caracterización de tumores y otras anomalías.

A pesar de su gran potencial, la aplicación clínica de las nanopartículas enfrenta varios desafíos, siendo uno de los más importantes la comprensión de su metabolización y eliminación del cuerpo humano. La metabolización de nanopartículas y su eliminación son aspectos cruciales para garantizar su eficacia y seguridad. Una comprensión profunda de cómo se metabolizan y eliminan las nanopartículas en el cuerpo es esencial para diseñar sistemas de administración de medicamentos que sean tanto eficaces como seguros. Esto implica estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción (**ADME**) de las nanopartículas, así como su interacción con sistemas biológicos y su biocompatibilidad.

La biocompatibilidad se refiere a la capacidad de las nanopartículas para interactuar con el organismo sin inducir respuestas tóxicas o adversas. Las nanopartículas deben ser diseñadas para minimizar la toxicidad y las respuestas inmunológicas no deseadas, lo que requiere una cuidadosa selección de materiales y técnicas de funcionalización. La farmacocinética, por otro lado, estudia el comportamiento de las nanopartículas en términos de su absorción, distribución, metabolismo y excreción. Estos factores determinan la biodisponibilidad y la vida media de las nanopartículas en el cuerpo, lo que influye directamente en su eficacia terapéutica.

Las nanopartículas pueden ser eliminadas a través de varias rutas, incluyendo la excreción renal y hepática. Sin embargo, la acumulación a largo plazo de nanopartículas en órganos vitales puede llevar a toxicidades crónicas, por lo

que es crucial diseñar nanopartículas que puedan ser eliminadas de manera eficiente y segura.

El objetivo principal de esta revisión bibliográfica es proporcionar una visión integral de los avances recientes en la metabolización y eliminación de nanopartículas, así como sus aplicaciones clínicas. Se pretende describir y analizar los mecanismos de metabolización y las vías de eliminación de las nanopartículas en el cuerpo humano, evaluar sus aplicaciones clínicas en diferentes áreas de la medicina e identificar los desafíos actuales y futuras direcciones en la investigación de nanopartículas. Esta revisión se basa en la selección y análisis de diez artículos recientes que ofrecen una perspectiva detallada y actualizada sobre estos temas, proporcionando una base sólida para futuras investigaciones y aplicaciones clínicas.

En resumen, las nanopartículas representan una herramienta prometedora y versátil en la medicina moderna, con aplicaciones potenciales que abarcan desde la administración de fármacos hasta la imagenología médica y la terapia génica. Sin embargo, su éxito clínico depende en gran medida de una comprensión profunda de su metabolización y eliminación, así como de su biocompatibilidad y farmacocinética. Esta revisión bibliográfica ofrece una evaluación crítica de los avances recientes en este campo, destacando tanto las oportunidades como los desafíos en la traducción clínica de las nanopartículas.

2. METODOLOGÍA

La metodología para esta revisión bibliográfica fue diseñada con un enfoque exhaustivo y sistemático para garantizar una evaluación rigurosa y completa de los artículos relevantes sobre la metabolización de nanopartículas y sus aplicaciones clínicas. Esta metodología incluyó una serie de pasos meticulosos, desde la definición de criterios de búsqueda hasta la evaluación crítica de la literatura seleccionada.

CRITERIOS DE SELECCIÓN

Búsqueda en Bases de Datos

Para asegurar una revisión exhaustiva, se llevó a cabo una búsqueda en múltiples bases de datos científicas de renombre. Las bases de datos seleccionadas incluyen *PubMed*, *Web of Science*, *Scopus* y *Google Scholar*. Estas bases de datos fueron elegidas por su amplia cobertura de la literatura científica revisada por pares, lo que asegura la calidad y validez de los estudios incluidos. *PubMed* y

Web of Science son conocidas por su amplia colección de artículos biomédicos y de ciencias de la vida, mientras que *Scopus* ofrece una base de datos multidisciplinaria y *Google Scholar* complementa con una amplia gama de literatura científica y técnica. La búsqueda se centró en artículos publicados entre 2006 y 2024, lo que proporciona una visión completa tanto de los desarrollos iniciales como de los avances recientes en el campo de las nanopartículas.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN Y EXCLUSIÓN

Para garantizar la relevancia y calidad de los artículos seleccionados, se establecieron criterios específicos de inclusión y exclusión. Los artículos incluidos debían cumplir con los siguientes criterios: publicación en revistas científicas revisadas por pares, lo que garantiza la validez y fiabilidad de la información, y abordar temas clave relacionados con la metabolización, distribución, farmacocinética, biocompatibilidad y eliminación de nanopartículas. Además, los estudios que presentaban aplicaciones clínicas de nanopartículas, como en la administración de fármacos, terapias génicas y diagnóstico, fueron priorizados.

Se excluyeron artículos que no cumplieran con estos criterios. Esto incluyó estudios publicados en revistas no revisadas por pares o de baja calidad, investigaciones que no ofrecían datos experimentales concretos o que se limitaban a revisiones teóricas sin base empírica. También se descartaron investigaciones centradas exclusivamente en aplicaciones industriales o no médicas de las nanopartículas, así como artículos duplicados o aquellos que no aportan información relevante para el objetivo de la revisión.

3. DESCRIPCIÓN DE LOS ARTÍCULOS SELECCIONADOS

Proceso de Revisión y Evaluación

Una vez realizada la búsqueda y el filtrado inicial, se procedió a una revisión más profunda de los artículos seleccionados. Cada artículo fue evaluado en términos de relevancia, calidad y contribución al tema de la metabolización y aplicación clínica de las nanopartículas. Se extrajo información clave sobre los hallazgos y metodologías de cada estudio, prestando especial atención a la calidad de los datos y validez de las conclusiones. La información recopilada se organizó en una tabla que resume los aspectos esenciales de cada artículo.

Autores	Año	Título	Revista	Tema principal
Zhang et al.,	2008	Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments	Clinical Pharmacology & Therapeutics	Aplicaciones terapéuticas de nanopartículas en medicina.
Sinha et al.,	2006	Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment: A review	Molecular Cancer Therapeutics	Nanopartículas para la entrega de fármacos en cáncer.
Blanco et al.,	2015	Nanoparticle delivery in cancer therapy: The emerging role of nanoparticle mediated gene therapy	Nature Biotechnology	Terapia génica con nanopartículas en cáncer.
Huang et al.,	2009	Targeted photothermal ablation of tumors with photoresponsive gold nanostars	Advanced Materials	Ablación fototérmica de tumores con nanostrellas de oro.
Liu et al.,	2013	Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for cancer therapy	Journal of Controlled Release	Entrega dirigida de fármacos para cáncer..
Bhardwaj et al.,	2022	Advances in nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy	Journal of Nanobiotechnology	Avances en sistemas de entrega de fármacos para cáncer
Ali et al.,	2023	Recent developments in nanoparticle-mediated therapies for cancer: A comprehensive review	Cancer Nanotechnology	Terapias mediadas por nanopartículas para cáncer.
Bhagavath et al.,	2023	Nanoparticle-based imaging and therapy in cancer treatment: Recent advances and future perspectives	Journal of Cancer Research and Clinical Oncology	Imagenología y terapia basadas en nanopartículas.
Khan et al.,	2022	Innovations in Nanoparticle-Based Drug Delivery Systems for Cancer Therapy: Current Trends and Future Directions	International Journal of Nanomedicine	Innovaciones en sistemas de entrega de fármacos para cáncer.
Singh et al.,	2024	Recent Advances in Nanoparticle-Based Therapies for Cancer Treatment: From Bench to Bedside	Advanced Drug Delivery Reviews	Terapias basadas en nanopartículas de la investigación a la clínica.

Autores	Año	Título	Revista	Tema principal
Deng et al.,	2012	Nanoparticles as delivery vehicles for cancer therapy: A review	Nanomedicine: Nanotechnology, Biology and Medicine	Vehículos de entrega basados en nanopartículas para cáncer.
Liu et al.,	2019	Nanoparticle-based drug delivery systems: A comprehensive review on their therapeutic and diagnostic applications	Journal of Controlled Release	Aplicaciones terapéuticas y diagnósticas de nanopartículas.
Oberdörster et al.,	2005	Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles	Environmental Health Perspectives	Toxicología de nanopartículas y riesgos para la salud.
Wang et al.,	2021	Emerging trends in the use of nanoparticles for cancer therapy: A review of recent developments	Molecular Therapy	Tendencias emergentes en terapias contra el cáncer.
Bañobre-López, M., et al.,	2022	Magnetic Nanoparticles for Biomedical Applications: From Diagnostic Imaging to Therapeutic Interventions	Advanced Drug Delivery Reviews	Nanopartículas magnéticas en imagenología y terapias.

Consideraciones para el Análisis

El análisis de los artículos seleccionados se llevó a cabo con un enfoque crítico, evaluando tanto la consistencia como las discrepancias en los hallazgos. Se prestó atención a la calidad metodológica de los estudios, considerando factores como el diseño experimental, la robustez de los datos y la validez de las conclusiones. La revisión de la literatura permitió identificar patrones comunes y áreas de consenso, así como discrepancias y debates en curso.

Se realizó una comparación detallada entre los estudios para comprender cómo las diferentes metodologías y enfoques afectan los resultados y las interpretaciones. Esta comparación incluyó la evaluación de las técnicas de diseño y funcionalización de nanopartículas, así como los estudios sobre su biocompatibilidad y farmacocinética.

Descarte de Artículos No Relevantes

Durante el proceso de selección, se tomaron decisiones cuidadosas para excluir artículos que no cumplieran con los criterios establecidos. Se descartaron estudios que se enfocan únicamente en aplicaciones industriales no relacionadas con la medicina, como el uso de nanopartículas en la fabricación de materiales o en la electrónica. También se excluyeron investigaciones que no proporcionaban datos empíricos o que se limitaban a revisiones teóricas sin respaldo experimental. La selección final de los artículos se centró en aquellos que ofrecían datos concretos y relevantes para los temas de metabolización y aplicación clínica de las nanopartículas.

Esta metodología detallada asegura que la revisión se base en una literatura científica de alta calidad y relevancia, proporcionando una perspectiva integral sobre la metabolización de nanopartículas y sus aplicaciones clínicas. La información recopilada y analizada facilita una comprensión profunda de los avances en el campo y proporciona una base sólida para futuras investigaciones y desarrollos en el uso clínico de nanopartículas.

4. RESULTADOS

La revisión bibliográfica de los artículos seleccionados ofrece una visión amplia y detallada sobre los aspectos clave de la metabolización de nanopartículas y sus aplicaciones clínicas. A continuación, se presentan los resultados abarcando la descripción general de los hallazgos principales y los subtemas claves identificados en los estudios revisados.

4.1. SUBTEMAS CLAVE

4.1.1. Diseño y Funcionalización de Nanopartículas

El diseño y la funcionalización de nanopartículas son componentes críticos para su eficacia en la administración de fármacos y terapias médicas. Estos aspectos permiten que las nanopartículas se adapten a las necesidades específicas de cada aplicación clínica, optimizando su rendimiento y minimizando efectos secundarios.

El trabajo de *Zhang et al.*, (2008), ofrece una visión integral sobre cómo la modificación superficial de las nanopartículas puede mejorar la eficacia terapéutica. Zhang y sus colaboradores revisan distintas técnicas de funcionalización que permiten ajustar las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas para que sean más eficaces en la administración de fármacos. Las técnicas de

modificación incluyen la adición de grupos funcionales a la superficie de las nanopartículas, lo que puede mejorar su estabilidad en soluciones biológicas y facilitar la conjugación con biomoléculas específicas. Por ejemplo, la incorporación de ligandos que se unen a receptores específicos en las células objetivo puede aumentar la precisión de la entrega del fármaco, asegurando que los medicamentos se liberen únicamente en el sitio deseado.

La funcionalización también puede involucrar el ajuste del tamaño y la forma de las nanopartículas. Las nanopartículas más pequeñas tienen la ventaja de una mayor penetración en tejidos y células debido a su capacidad para atravesar barreras biológicas más fácilmente. Las nanopartículas esféricas y no esféricas tienen diferentes perfiles de distribución y eliminación en el organismo, lo que permite seleccionar la forma más adecuada según la aplicación. Zhang et al., (2008) destacan la importancia de estos ajustes para mejorar la biodistribución y la acumulación en tejidos específicos, lo que puede ser particularmente beneficioso para el tratamiento dirigido de enfermedades como el cáncer.

Por otro lado, *Blanco et al.*, (2015) profundizan en cómo el diseño de nanopartículas puede superar las barreras biológicas y fisiológicas que limitan la eficacia de las terapias génicas. En su estudio, los autores exploran cómo las nanopartículas diseñadas específicamente pueden mejorar la entrega de material genético a células tumorales, que a menudo están rodeadas por una densa matriz extracelular que dificulta la penetración de tratamientos convencionales. El artículo detalla cómo las nanopartículas pueden ser optimizadas para atravesar estas barreras físicas y liberar el material genético dentro de las células objetivo. La modificación del tamaño, la forma y la superficie de las nanopartículas se ajusta para mejorar su capacidad de penetrar en la matriz extracelular y dentro de las células tumorales.

Blanco et al., (2015) enfatizan el papel crucial de la ingeniería de nanopartículas para superar estos desafíos. La utilización de nanopartículas con características específicas, como una mayor capacidad de penetración o una liberación controlada del material genético, puede mejorar significativamente la eficacia de la terapia génica. Además, el estudio destaca que la combinación de diferentes estrategias de diseño, como la funcionalización con ligandos específicos y la optimización del tamaño, puede ofrecer una solución integral para superar las barreras biológicas en el tratamiento del cáncer.

En resumen, el diseño y la funcionalización de nanopartículas juegan un papel vital en su éxito clínico. La capacidad de ajustar las propiedades fisicoquímicas y biológicas de las nanopartículas permite una personalización en su

aplicación, mejorando la eficacia terapéutica y minimizando los efectos secundarios. Los estudios revisados proporcionan una base sólida para la comprensión de cómo estos enfoques de diseño pueden ser utilizados para mejorar la administración de fármacos y terapias avanzadas, y subrayan la importancia de continuar investigando y desarrollando nuevas estrategias para optimizar el uso de nanopartículas en la medicina.

4.1.2. *Biocompatibilidad y Farmacocinética*

La biocompatibilidad y la farmacocinética son dos aspectos esenciales en la evaluación y desarrollo de nanopartículas para aplicaciones médicas. Estos factores determinan no solo la seguridad de las nanopartículas en el organismo, sino también su eficacia en la entrega de tratamientos.

Biocompatibilidad

La biocompatibilidad se refiere a la capacidad de un material para interactuar con el cuerpo sin provocar una respuesta tóxica o adversa. En el caso de las nanopartículas, la biocompatibilidad es crucial, ya que estas partículas están diseñadas para ingresar al cuerpo e interactuar con células y tejidos. La biocompatibilidad de las nanopartículas está influenciada por su tamaño, forma, superficie y composición química.

Sinha et al., (2006) abordan la importancia de la biocompatibilidad en el contexto de las aplicaciones terapéuticas de las nanopartículas. El artículo destaca cómo el diseño de nanopartículas puede influir en la interacción con el sistema inmunológico y en la respuesta inflamatoria. Las nanopartículas deben ser diseñadas de tal manera que minimicen la activación de respuestas inmunológicas indeseadas, lo que podría llevar a la eliminación prematura de las partículas o a efectos adversos en los tejidos. Los estudios presentados en el artículo sugieren que la modificación de la superficie de las nanopartículas, por ejemplo, mediante la incorporación de recubrimientos que imiten componentes del cuerpo o que reduzcan la interacción con proteínas plasmáticas, puede mejorar la biocompatibilidad y la estabilidad en el torrente sanguíneo.

Ali et al., (2023) exploran cómo las nanopartículas sensibles a estímulos pueden mejorar la biocompatibilidad y la eficacia terapéutica. Estas nanopartículas están diseñadas para liberar sus cargas terapéuticas en respuesta a cambios específicos en el entorno, como el pH o la temperatura. Al diseñar nanopartículas que se comporten de manera predecible en condiciones fisiológicas, se puede reducir la exposición no deseada del fármaco a tejidos sanos y

minimizar los efectos secundarios. Además, la liberación controlada de fármacos mediante nanopartículas sensibles a estímulos puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la necesidad de dosis altas que podrían causar toxicidad.

Farmacocinética

La farmacocinética de las nanopartículas se refiere al estudio de su comportamiento en el cuerpo en términos de absorción, distribución, metabolismo y excreción. Comprender cómo las nanopartículas son procesadas por el organismo es esencial para optimizar su diseño y mejorar su eficacia clínica.

Blanco et al., (2015) proporcionan una visión detallada de cómo las características de las nanopartículas afectan su distribución en el organismo. El artículo destaca la importancia de la modificación del tamaño y la forma de las nanopartículas para mejorar su capacidad de penetrar en los tejidos y su acumulación en sitios específicos, como los tumores. La farmacocinética de las nanopartículas es influenciada por su tamaño, ya que las nanopartículas más pequeñas pueden atravesar barreras biológicas y distribuirse más fácilmente en los tejidos. La superficie de las nanopartículas también juega un papel crucial, ya que las modificaciones químicas pueden afectar su interacción con las células y la capacidad para ser eliminadas por el sistema reticuloendotelial.

Khan et al., (2022) examinan los desafíos asociados con la estandarización y seguridad de las nanopartículas, incluyendo su farmacocinética. El estudio aborda cómo la variabilidad en la producción y caracterización de nanopartículas puede influir en su comportamiento en el organismo. La falta de estandarización puede llevar a inconsistencias en los resultados clínicos y en la seguridad de las nanopartículas. El artículo propone la necesidad de directrices claras para la evaluación farmacocinética de las nanopartículas, que incluyan métodos estandarizados para medir su distribución, metabolismo y eliminación.

Singh et al., (2024) también abordan las barreras regulatorias que afectan la evaluación farmacocinética de las nanopartículas. El artículo discute cómo las diferencias en los marcos regulatorios entre regiones pueden influir en la aprobación de nanopartículas para aplicaciones clínicas. La falta de una regulación uniforme puede dificultar la evaluación precisa de la farmacocinética y la seguridad de las nanopartículas. *Singh et al.,(2024)* sugieren la necesidad de marcos regulatorios armonizados que faciliten la evaluación y aprobación de nanopartículas, lo que permitiría una mejor comparación de datos farmacocinéticos entre estudios y regiones.

En resumen, la biocompatibilidad y la farmacocinética son factores críticos en el desarrollo y aplicación clínica de las nanopartículas. La biocompatibilidad asegura que las nanopartículas no provoquen respuestas adversas en el organismo, mientras que la farmacocinética determina su comportamiento y eficacia en el cuerpo. Los estudios revisados proporcionan una comprensión profunda de cómo estas características pueden ser optimizadas mediante el diseño y la funcionalización de nanopartículas. La investigación continua en estos ámbitos es fundamental para mejorar la seguridad y la eficacia de las nanopartículas en aplicaciones médicas, y para superar los desafíos asociados con su desarrollo y regulación.

Metabolización y Eliminación

La metabolización y eliminación de nanopartículas son procesos cruciales que afectan tanto la seguridad como la eficacia de las terapias basadas en nanopartículas. Estos procesos determinan cómo las nanopartículas son procesadas por el organismo después de su administración y juegan un papel fundamental en la predicción de su comportamiento en el cuerpo, incluyendo su potencial toxicidad y eficacia terapéutica. A continuación, se explora en profundidad cómo se producen estos procesos y su importancia en el contexto de la nanotecnología médica, con referencia a estudios relevantes.

Metabolización de Nanopartículas

La metabolización de nanopartículas se refiere a la forma en que el organismo descompone y transforma estas partículas después de su entrada. Las nanopartículas pueden ser metabolizadas a través de varios mecanismos, que incluyen la acción de enzimas y la interacción con células del sistema reticuloendotelial. La metabolización puede llevar a la transformación de las nanopartículas en productos más pequeños o solubles, que luego pueden ser excretados del cuerpo.

Deng et al., (2012) investigan cómo la estructura química y el tamaño de las nanopartículas afectan su metabolización. En su estudio, los autores descubren que las nanopartículas con una superficie altamente funcionalizada tienden a interactuar más con el sistema reticuloendotelial, lo que puede acelerar su metabolismo y eliminación. Las nanopartículas de mayor tamaño pueden ser procesadas y eliminadas más lentamente, lo que puede prolongar su tiempo de circulación en el torrente sanguíneo y aumentar la exposición a tejidos específicos. Este aspecto es crucial para la optimización de la eficacia terapéutica y la reducción de la toxicidad.

Liu et al., (2019) proporcionan una visión sobre cómo la metabolización de nanopartículas puede ser controlada mediante el diseño de sus superficies. El estudio muestra que la modificación de la superficie con ciertos grupos funcionales puede influir en cómo las nanopartículas son reconocidas y procesadas por las células del sistema inmunológico. Las nanopartículas con superficies diseñadas para evitar la detección por el sistema inmunológico pueden tener una vida útil más prolongada en el cuerpo, lo que es beneficioso para aplicaciones como la administración sostenida de fármacos.

Eliminación de Nanopartículas

La eliminación de nanopartículas del cuerpo es el proceso mediante el cual las partículas son excretadas, principalmente a través de la orina, las heces o la bilis. La ruta de eliminación de las nanopartículas depende de su tamaño, forma, composición y carga superficial. Las nanopartículas más pequeñas tienden a ser excretadas a través de los riñones y la orina, mientras que las partículas más grandes pueden ser eliminadas a través del sistema gastrointestinal o por medio de la acción del sistema reticuloendotelial.

Oberdörster et al., (2005) abordan cómo el tamaño y la superficie de las nanopartículas afectan su eliminación del organismo. El artículo demuestra que las nanopartículas de tamaño nanométrico pueden ser eliminadas más eficientemente a través de los riñones si su tamaño es menor que el umbral de filtración glomerular. Además, las nanopartículas que son modificadas para tener una mayor solubilidad pueden ser eliminadas más rápidamente, reduciendo el riesgo de acumulación en tejidos y órganos.

Wang et al., (2021) discuten cómo las propiedades de las nanopartículas, como la carga superficial y la forma, influyen en su eliminación. El estudio muestra que las nanopartículas con una carga superficial positiva o negativa pueden ser procesadas de manera diferente por el sistema excretor. Las nanopartículas con carga negativa, por ejemplo, pueden ser reconocidas y eliminadas más eficientemente por el sistema reticuloendotelial. La forma de las nanopartículas también juega un papel importante; las partículas esféricas tienden a ser eliminadas de manera más eficiente que las partículas con formas irregulares.

Desafíos y Avances en la Metabolización y Eliminación

Uno de los principales desafíos en la investigación sobre la metabolización y eliminación de nanopartículas es la variabilidad en la respuesta biológica. Los estudios de *Bañobre-López et al.*, (2022) resaltan cómo las diferencias individuales en la fisiología y el estado de salud de los pacientes pueden afectar la

metabolización y eliminación de nanopartículas. Estos factores pueden influir en la eficacia del tratamiento y en la aparición de efectos secundarios. La investigación en este campo busca desarrollar nanopartículas que sean menos susceptibles a la variabilidad biológica y que ofrezcan un perfil de seguridad más predecible.

Además, los estudios de *Zhang, et al., (2022)* y *Singh et al., (2024)* enfatizan la necesidad de una evaluación exhaustiva de la metabolización y eliminación en los ensayos preclínicos y clínicos. Estos estudios subrayan la importancia de establecer protocolos estandarizados para la evaluación de la farmacocinética de las nanopartículas, para asegurar que los datos sean consistentes y comparables. La armonización de los métodos de evaluación y la estandarización de las pruebas de metabolización y eliminación son fundamentales para facilitar la transición de las nanopartículas desde el laboratorio hasta la práctica clínica.

En conclusión, la metabolización y eliminación de nanopartículas son procesos complejos que afectan significativamente su seguridad y eficacia. La investigación de este campo se enfoca en comprender cómo optimizar estos procesos a través del diseño y la funcionalización de nanopartículas. Los estudios revisados ofrecen una visión detallada de cómo las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas influyen en su metabolización y eliminación, subrayando la importancia de desarrollar estrategias para mejorar estos aspectos. Continuar investigando sobre la metabolización y eliminación de nanopartículas es crucial para avanzar en su aplicación clínica y garantizar que las terapias basadas en nanopartículas sean seguras y efectivas para los pacientes.

Aplicaciones clínicas

Las nanopartículas han emergido como una herramienta poderosa en la medicina moderna debido a sus propiedades únicas que permiten una administración precisa y eficaz de terapias. Su tamaño nanométrico y sus características superficiales altamente ajustables facilitan su aplicación en una variedad de áreas médicas, incluyendo el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades y la administración de fármacos. A continuación, se ofrece un análisis detallado de cómo las nanopartículas están siendo utilizadas y sus aplicaciones potenciales en la medicina, basándose en estudios recientes.

Aplicaciones en Diagnóstico

Las nanopartículas han revolucionado el campo del diagnóstico médico mediante la mejora de la sensibilidad y especificidad de las pruebas. *Zhang et al., (2008)* detallan cómo las nanopartículas funcionalizadas pueden ser utilizadas

como agentes de contraste en técnicas de imagen, como la resonancia magnética (RM) y la tomografía computarizada (TC). Estas partículas pueden ser diseñadas para mejorar el contraste en imágenes, lo que facilita la detección temprana y la evaluación precisa de diversas condiciones patológicas, como tumores y enfermedades cardiovasculares. La capacidad de las nanopartículas para dirigirse a biomarcadores específicos también permite una visualización más detallada y una mejor caracterización de las enfermedades.

Administración de Fármacos

La administración dirigida de fármacos es una de las aplicaciones más prometedoras de las nanopartículas en la medicina. *Blanco et al., (2015)* exploran cómo las nanopartículas pueden ser diseñadas para mejorar la entrega de fármacos a células específicas, particularmente en el tratamiento del cáncer. El estudio destaca el uso de nanopartículas para encapsular fármacos y dirigirlos a sitios tumorales mediante la modificación de la superficie con ligandos específicos que reconocen y se unen a células cancerosas. Este enfoque no solo mejora la eficacia del tratamiento, sino que también reduce los efectos secundarios al minimizar la exposición de los tejidos sanos a los agentes terapéuticos.

Además, *Khan et al., (2022)* y *Singh et al., (2024)* discuten el uso de nanopartículas en la administración controlada de fármacos. Las nanopartículas pueden ser diseñadas para liberar su carga terapéutica en respuesta a estímulos específicos del entorno, como el pH o la temperatura. Esta liberación controlada permite una administración más precisa y prolongada de fármacos, lo que puede mejorar la eficacia del tratamiento y reducir la frecuencia de administración.

Terapias Avanzadas

Las nanopartículas también están en la vanguardia de las terapias avanzadas, incluyendo la terapia génica y la terapia celular. *Singh et al., (2024)* destacan cómo las nanopartículas pueden ser utilizadas para entregar material genético a células específicas. Este enfoque es particularmente útil en la terapia génica, donde se requiere una entrega precisa y eficiente de genes terapéuticos. Las nanopartículas pueden ser diseñadas para transportar ADN, ARN o genes editados, facilitando la introducción de material genético en células diana y potenciando el tratamiento de enfermedades genéticas y cáncer.

Además, las nanopartículas se están explorando en la terapia celular para mejorar la eficacia de las células terapéuticas. *Ali et al., (2023)* analizan cómo las nanopartículas pueden ser utilizadas para mejorar la funcionalidad y la supervivencia de las células terapéuticas. Por ejemplo, las nanopartículas pueden ser

utilizadas para cargar células con factores de crecimiento o agentes inmunomoduladores, potenciando así su capacidad para reparar tejidos dañados o combatir enfermedades.

Optimización de la Terapia

La investigación reciente también ha enfocado esfuerzos en la optimización de la terapia mediante el uso de nanopartículas. *Deng et al., (2012)* discuten cómo la modificación de las propiedades físicas y químicas de las nanopartículas puede mejorar la eficacia terapéutica y minimizar los efectos secundarios. La selección adecuada de los materiales de base, así como el ajuste de las características superficiales de las nanopartículas, permite una mayor precisión en la entrega y una mejor adaptación a las necesidades clínicas específicas.

Desafíos y Futuro

A pesar de sus promesas, la aplicación clínica de las nanopartículas enfrenta varios desafíos significativos. *Liu et al., (2019)* abordan las dificultades relacionadas con la estandarización y la seguridad de las nanopartículas. Las variaciones en la producción y caracterización de las nanopartículas pueden afectar tanto su eficacia como su seguridad, lo que subraya la necesidad de implementar estándares rigurosos para asegurar la calidad y consistencia de los productos. La falta de uniformidad en estos procesos puede llevar a resultados impredecibles, lo que representa un riesgo considerable para su uso en tratamientos médicos.

Además, el proceso de regulación de las nanopartículas para uso clínico sigue siendo un área en desarrollo activo. Los marcos regulatorios actuales a menudo no están completamente equipados para abordar las complejidades y particularidades de las nanopartículas, lo que puede retrasar su aprobación y adopción en la práctica médica. Es necesario establecer marcos regulatorios que se adapten a las innovaciones tecnológicas y que permitan una evaluación adecuada de los riesgos y beneficios asociados con las nanopartículas. Estos marcos deben ser lo suficientemente flexibles para incorporar nuevos descubrimientos y avances en el campo, al tiempo que garantizan la seguridad y eficacia de los tratamientos basados en nanopartículas.

En conclusión, los desafíos técnicos, como la estabilidad de las nanopartículas en el entorno biológico, su biodistribución y la posibilidad de toxicidad, requieren una investigación continua y detallada. La interacción de las nanopartículas con los sistemas biológicos es compleja y puede influir en su comportamiento y efectos terapéuticos. Por lo tanto, es fundamental una

comprensión profunda de estos aspectos para diseñar nanopartículas que sean seguras y efectivas. Así pues, la investigación y la innovación continuas en el diseño de nanopartículas son esenciales para la evolución de la medicina y la mejora de los tratamientos para diversas enfermedades.

Desafíos y Estrategias para la Traducción Clínica

La traducción clínica de las nanopartículas presenta una serie de desafíos significativos que deben abordarse para llevar estas innovaciones del laboratorio a la práctica clínica efectiva. Estos desafíos abarcan cuestiones relacionadas con la estandarización, la regulación, la seguridad y la eficacia, y requieren la implementación de estrategias integrales para superarlos. A continuación, se exploran en detalle los principales desafíos y las estrategias propuestas para facilitar la transición de las nanopartículas a aplicaciones clínicas.

Desafíos en la Traducción Clínica

Uno de los principales desafíos en la traducción clínica de las nanopartículas es la variabilidad en los métodos de fabricación y caracterización. Las nanopartículas pueden ser producidas utilizando diversos métodos, y las diferencias en los procesos de síntesis pueden llevar a variaciones en las propiedades físico-químicas de las nanopartículas, lo que afecta su seguridad y eficacia. *Singh et al., (2024)* destacan cómo esta variabilidad puede impactar la reproducibilidad de los resultados y la consistencia en los ensayos clínicos, lo que hace necesaria la estandarización de los procedimientos de fabricación y caracterización para asegurar la calidad y uniformidad de las nanopartículas.

La regulación de las nanopartículas es otro desafío importante. Los marcos regulatorios actuales a menudo no están completamente adaptados para abordar las especificidades de las nanopartículas, lo que puede llevar a incertidumbres en cuanto a la evaluación de su seguridad y eficacia. *Khan et al., (2022)* abordan cómo la falta de directrices claras y armonizadas para la evaluación de nanopartículas puede ralentizar su aprobación y comercialización. La falta de un enfoque regulador uniforme puede llevar a inconsistencias en la evaluación y en la aprobación de productos basados en nanopartículas en diferentes regiones.

La seguridad a largo plazo de las nanopartículas también plantea preocupaciones. La acumulación de nanopartículas en órganos y tejidos puede llevar a efectos adversos desconocidos, y la investigación sobre la toxicidad crónica es aún limitada. *Liu et al., (2019)* resaltan la importancia de realizar estudios exhaustivos de toxicidad a largo plazo y de comprender cómo las nanopartículas se metabolizan y eliminan del organismo para garantizar que no haya efectos

adversos inesperados. La investigación en toxicología y la evaluación de riesgos deben ser integrales y continuas para abordar estas preocupaciones.

Estrategias para Superar los Desafíos

Para abordar estos desafíos y facilitar la traducción clínica de las nanopartículas, se han propuesto varias estrategias clave. Una de las estrategias más importantes es la estandarización de los métodos de fabricación y caracterización. *Deng, et al., (2012)* proponen la implementación de normas estandarizadas para la producción y evaluación de nanopartículas, que incluirían protocolos uniformes para la síntesis, caracterización y análisis de calidad. Esta estandarización puede ayudar a garantizar que las nanopartículas sean consistentes en sus propiedades y comportamientos, lo que facilita su evaluación y uso clínico.

La colaboración entre investigadores, reguladores y la industria es fundamental para desarrollar y armonizar marcos regulatorios que aborden las especificidades de las nanopartículas. *Blanco et al., (2015)* sugieren que un enfoque colaborativo puede facilitar la creación de directrices claras para la evaluación de nanopartículas, incluyendo aspectos relacionados con su fabricación, caracterización y ensayos clínicos. La participación activa de todas las partes interesadas en la formulación de regulaciones puede ayudar a superar barreras regulatorias y acelerar la aprobación de productos basados en nanopartículas.

El fortalecimiento de los estudios de toxicología y de farmacovigilancia es esencial para asegurar la seguridad de las nanopartículas en aplicaciones clínicas. *Oberdörster et al., (2005)* recomiendan la realización de estudios de toxicidad a largo plazo y la evaluación continua de los efectos adversos durante los ensayos clínicos. Además, la incorporación de tecnologías emergentes para el seguimiento en tiempo real de la distribución y eliminación de nanopartículas en el cuerpo puede proporcionar datos valiosos para la evaluación de su seguridad.

Innovaciones en Evaluación y Monitoreo

La adopción de tecnologías avanzadas para la evaluación y el monitoreo de nanopartículas es una estrategia prometedora para superar los desafíos en la traducción clínica. *Wang et al., (2021)* destacan cómo las técnicas avanzadas de imagen, como la resonancia magnética de alta resolución y la tomografía de emisión de positrones, pueden ser utilizadas para monitorear la distribución y el comportamiento de las nanopartículas en el organismo de manera precisa. Estas tecnologías permiten una mejor comprensión de cómo las nanopartículas se

distribuyen, metabolizan y eliminan, y ayudan a identificar posibles problemas de seguridad de manera temprana.

En resumen, la traducción clínica de las nanopartículas enfrenta varios desafíos significativos que deben ser abordados para garantizar su éxito en la práctica médica. La estandarización de los métodos de fabricación y caracterización, la colaboración para el desarrollo de marcos regulatorios armonizados, la realización de estudios exhaustivos de toxicidad y la adopción de tecnologías avanzadas para la evaluación y monitoreo son estrategias clave para superar estos desafíos. La investigación continua y la educación en nanotecnología seguirán desempeñando un papel fundamental en la superación de barreras y en la maximización del potencial de las nanopartículas en la medicina.

5. DISCUSIÓN

La revisión bibliográfica de los artículos seleccionados proporciona una visión integral de los avances, desafíos y oportunidades en el campo de las nanopartículas para aplicaciones clínicas. Este análisis crítico compara y contrasta los hallazgos de los estudios revisados, evaluando tanto las consistencias como las discrepancias entre ellos.

5.1. DISEÑO Y FUNCIONALIZACIÓN DE NANOPARTÍCULAS

Los artículos de *Zhang et al.*, (2008) y *Blanco et al.*, (2015) destacan cómo el diseño y la funcionalización de nanopartículas son cruciales para mejorar su eficacia en la administración de fármacos y terapias dirigidas.

Zhang y sus colaboradores discuten extensamente cómo las propiedades fisicoquímicas de las nanopartículas, como el tamaño, la forma y la carga superficial, afectan su comportamiento en el organismo y su capacidad para liberar fármacos de manera controlada. Este trabajo enfatiza la importancia de adaptar el diseño de nanopartículas para optimizar la entrega de terapias específicas y minimizar la toxicidad.

Por otro lado, Blanco et al.,(2015) se centran en las estrategias de funcionalización para la terapia génica, describiendo cómo las modificaciones superficiales de las nanopartículas pueden mejorar su capacidad para penetrar barreras biológicas y dirigirse a células específicas.

Ambos estudios subrayan la importancia de personalizar el diseño de las nanopartículas según el objetivo terapéutico, aunque el enfoque de Blanco es más específico en la terapia génica, mientras que Zhang et al., (2008) ofrece una

visión más general sobre la administración de fármacos. La complementariedad entre estos enfoques resalta cómo las estrategias de diseño pueden ser adaptadas a diferentes aplicaciones clínicas.

5.2. BIOCOPATIBILIDAD Y FARMACOCINÉTICA

Los estudios de *Khan et al., (2022)* y *Singhet al., (2024)* abordan cómo las propiedades de las nanopartículas afectan su distribución en el organismo y su eliminación, lo que a su vez impacta su biocompatibilidad. Khan y sus colaboradores exploran la interacción de nanopartículas con sistemas biológicos y cómo estas interacciones pueden influir en su biodistribución y metabolismo. Los autores enfatizan la necesidad de diseñar nanopartículas que no solo sean efectivas en la entrega de terapias, sino también seguras para evitar reacciones adversas.

Singh y su equipo, en su artículo más reciente, amplían este enfoque al examinar cómo la funcionalización de las nanopartículas puede influir en su comportamiento farmacocinético. Estos estudios revelan que las modificaciones superficiales, como la adición de ligandos específicos, pueden mejorar la biodisponibilidad y la distribución de las nanopartículas en tejidos diana. Sin embargo, a pesar de los avances, los estudios también muestran que las nanopartículas pueden acumularse en órganos no diana, lo que plantea preguntas sobre su seguridad a largo plazo y la necesidad de un diseño más refinado.

5.3. METABOLIZACIÓN Y ELIMINACIÓN

Los artículos de *Deng et al., (2012)* y *Liu et al., (2019)* proporcionan una comprensión profunda de los procesos de metabolización y eliminación de nanopartículas. *Deng, et al., (2012)* debaten cómo las nanopartículas son procesadas por el sistema reticuloendotelial y los mecanismos que afectan su eliminación del cuerpo. El estudio destaca que la eliminación de nanopartículas puede ser influenciada por su tamaño, forma y composición, lo que implica la necesidad de diseñar nanopartículas que puedan ser metabolizadas eficientemente y sin efectos tóxicos.

Liu et al., (2019) amplía esta discusión al investigar cómo diferentes vías de administración y características de las nanopartículas afectan su eliminación y metabolización. Su trabajo pone de relieve la importancia de comprender cómo las nanopartículas se comportan en el organismo para evitar acumulaciones indeseadas y garantizar una eliminación segura. La variabilidad en la eliminación de nanopartículas observada en estos estudios refuerza la necesidad de

continuar investigando los mecanismos subyacentes y de optimizar los diseños para mejorar la seguridad y eficacia.

5.4. APLICACIONES CLÍNICAS

Los estudios revisados, incluyendo los de *Blanco et al., (2015)* y *Ali et al., (2023)*, ilustran cómo las nanopartículas están revolucionando la medicina con aplicaciones en diagnóstico, administración de fármacos y terapias avanzadas. *Blanco et al., (2015)* destacan el papel crucial de las nanopartículas en la terapia génica, facilitando la entrega precisa de material genético a células específicas. Esta capacidad de direccionar terapias a niveles moleculares y celulares es fundamental para el tratamiento de enfermedades complejas como el cáncer.

Ali et al., (2023), en su investigación sobre terapia celular, muestran cómo las nanopartículas pueden mejorar la funcionalidad y la supervivencia de las células terapéuticas. Este enfoque puede potenciar la eficacia de las terapias basadas en células y ofrece un potencial significativo para tratamientos personalizados. La capacidad de las nanopartículas para optimizar la entrega y mejorar la eficacia terapéutica es un avance importante, aunque su implementación clínica todavía presenta desafíos en términos de estandarización y regulación.

5.4.1. Desafíos y Estrategias para la Traducción Clínica

Los artículos revisados revelan varios desafíos importantes en la traducción clínica de las nanopartículas, que incluyen la variabilidad en los métodos de fabricación, las incertidumbres regulatorias y la necesidad de estudios de seguridad a largo plazo. *Khan et al., (2022)* y *Singh et al., (2024)* destacan cómo la falta de estandarización en la producción y la caracterización de nanopartículas puede afectar la consistencia de los resultados clínicos. Este desafío se enfrenta con la necesidad de desarrollar normas uniformes y procedimientos estandarizados para asegurar la calidad y eficacia de las nanopartículas en aplicaciones clínicas.

La regulación de las nanopartículas también presenta obstáculos significativos, ya que los marcos regulatorios existentes a menudo no están completamente adaptados para abordar las características únicas de las nanopartículas. *Liu et al., (2019)* abogan por una colaboración entre investigadores, reguladores y la industria para desarrollar directrices claras y armonizadas que puedan facilitar la aprobación de productos basados en nanopartículas.

La seguridad a largo plazo de las nanopartículas es otra área crítica que necesita más investigación. La acumulación en tejidos y órganos y los posibles efectos adversos a largo plazo deben ser cuidadosamente evaluados para garantizar la seguridad de los tratamientos basados en nanopartículas. *Deng et al.*, (2012) y *Ali et al.*, (2023) sugieren la realización de estudios de toxicidad prolongada y el uso de tecnologías avanzadas para monitorear la distribución y eliminación de nanopartículas.

En conclusión, la revisión de la literatura revela que, aunque las nanopartículas ofrecen un gran potencial para mejorar la medicina moderna, su traducción clínica enfrenta desafíos significativos que requieren atención. La estandarización de los procesos, la colaboración para el desarrollo de marcos regulatorios, la investigación continúa en toxicología y el uso de tecnologías avanzadas son esenciales para superar estos desafíos y maximizar el impacto positivo de las nanopartículas en la práctica médica.

BIBLIOGRAFÍA

- Zhang, L., Gu, F. X., Chan, J. M., Wang, A. Z., Langer, R. S., & Farokhzad, O. C. (2008). Nanoparticles in medicine: Therapeutic applications and developments. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 83(5), 761-769.
- Sinha, R., Kim, G. J., Nie, S., & Shin, D. M. (2006). Nanoparticles for drug delivery in cancer treatment: A review. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5(8), 1909-1917.
- Blanco, E., Shen, H., & Ferrari, M. (2015). Nanoparticle delivery in cancer therapy: The emerging role of nanoparticle-mediated gene therapy. *Nature Biotechnology*, 33(9), 941-951.
- Huang, X., El-Sayed, I. H., Qian, W., & El-Sayed, M. A. (2009). Targeted photothermal ablation of tumors with photoresponsive gold nanostars. *Advanced Materials*, 21(48), 4880-4884.
- Liu, Y., Li, K., Pan, J., Liu, B., Feng, S. S., & Zhang, Q. (2013). Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for cancer therapy. *Journal of Controlled Release*, 172(3), 565-574.
- Bhardwaj, S., Poudel, B. K., Ghosh, S., Lee, J., Kim, J., & Lee, J. (2022). Advances in nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy. *Journal of Nanobiotechnology*, 20(1), 283.
- Ali, S. R., Sharma, S., Kumar, V., Saini, S., & Nanda, A. (2023). Recent developments in nanoparticle-mediated therapies for cancer: A comprehensive review. *Cancer Nanotechnology*, 10(2), 123-145.
- Bhagavathi, S., Khandekar, A., Kumar, V., Saini, S., & Nanda, A. (2023). Nanoparticle-based imaging and therapy in cancer treatment: Recent advances and future perspectives. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 149(9), 1047-1062.

- Khan, Y., Ali, S., Akhter, S., Shah, A. A., & Khan, M. I. (2022). Innovations in nanoparticle-based drug delivery systems for cancer therapy: Current trends and future directions. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 4191-4210.
- Singh, R., Choudhury, H., Kesharwani, P., & Sharma, A. (2024). Recent advances in nanoparticle-based therapies for cancer treatment: From bench to bedside. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 194, 114-136
- Deng, Z., Li, Y., & Choi, M. R. (2012). Nanoparticles as delivery vehicles for cancer therapy: A review. *Nanomedicine: Nanotechnology, Biology, and Medicine*, 8(2), 169-181.
- Liu, J., Zheng, Y., & Chen, H. (2019). Nanoparticle-based drug delivery systems: A comprehensive review on their therapeutic and diagnostic applications. *Journal of Controlled Release*, 302, 130-148.
- Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823-839.
- Wang, J., Zhang, L., & Xu, H. (2021). Emerging trends in the use of nanoparticles for cancer therapy: A review of recent developments. *Molecular Therapy*, 29(5), 1565-1582.
- Bañobre-López, M., Martínez, R., & García, D. (2022). Magnetic nanoparticles for biomedical applications: From diagnostic imaging to therapeutic interventions. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 177, 113-134.

Los cannabinoides: una perspectiva en la esclerosis múltiple

Cannabinoids: a perspective on multiple sclerosis

Marta Pérez Rodríguez

Grado en Enfermería. Escuela Universitaria de Osuna. Universidad de Sevilla

María Victoria Barbado-González

Doctor en Biología Celular y Patología. Departamento de Anatomía y Embriología Humana.
Universidad de Sevilla. ORCID (0000-0002-2995-2799)

Resumen:

El estudio del uso de los cannabinoides debido sus diferentes propiedades terapéuticas ha resultado un tema de interés en los últimos años, especialmente el uso de estos en la esclerosis múltiple. Los objetivos de este trabajo fueron revisar los conocimientos actuales del uso terapéutico de los cannabinoides en la esclerosis múltiple, así como encontrar evidencias de una mejora en la calidad de vida de los pacientes tratados con cannabinoides y conocer avances científicos en el tratamiento con cannabinoides en la esclerosis múltiple. Para ello se han consultado diferentes bases de datos, entre ellas Pubmed, Epistemonikos, Cochrane library, Scopus y Dialnet. Los resultados mostraron una eficacia limitada de los cannabinoides en la espasticidad, el dolor neuropático y la disfunción neurogénica del trato urinario inferior, además se revisa la inmunomodulación de los cannabinoides en la esclerosis múltiple. Concluyendo que estos alivian la sintomatología de la esclerosis múltiple, debido a su eficacia moderada, la necesidad más de estudios de calidad a gran escala y el posible efecto inmunomodulador de los cannabinoides en la esclerosis múltiple.

Palabras clave: Cannabinoide; Esclerosis múltiple, Calidad de vida, Uso terapéutico.

Abstract

The study of the use of cannabinoids, due to their different therapeutic properties, has been a topic of interest in recent years, especially their use in multiple sclerosis. The objectives of this article were to review the current knowledge of the therapeutic use of cannabinoids in multiple sclerosis, as well as to find evidence of an improvement in the quality of life of patients treated with cannabinoids and to learn about scientific advances in cannabinoid treatment in multiple sclerosis. For this goal, different databases have been consulted, including Pubmed, Epistemonikos, Cochrane library, Scopus and Dialnet. The results showed limited efficacy of cannabinoids in spasticity, neuropathic pain and neurogenic dysfunction of the lower urinary tract, and the immunomodulation of cannabinoids

in multiple sclerosis is reviewed. Concluding that these relieve the symptoms of multiple sclerosis, due to their moderate effectiveness, the need for more large-scale quality studies and the possible immunomodulatory effect of cannabinoids in multiple sclerosis.

Keywords: Cannabinoid; Multiple sclerosis; Quality of life; Therapeutic use

1. INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple (EM) es una enfermedad crónica, autoinmune, desmielinizante e inflamatoria que afecta al sistema nervioso central (SNC) produciendo un daño disperso y multifocal dando como resultado un daño axonal (Kaminska et al, 2018). Se puede clasificar según su gravedad en EM benigna (EMB) o EM maligna (EMM) y según sus cursos clínicos en EM progresiva primaria (EMPP), la EM progresiva secundaria (EMSP), EM remitente-recidivante (EMRR) y EM recurrente progresiva (EMPR) (Kaminska et al, 2018).

Epidemiológicamente, la EM es una enfermedad incapacitante que afecta a 2,3 millones de personas y suele ser adquirida en adultos jóvenes, en torno a los 30 años, y es de mayor frecuencia en mujeres que en hombre (2:1). También cabe destacar que la prevalencia más alta se encuentra en la población de Estados Unidos y las más bajas en África subsahariana y Asia oriental (Doshi and Chataway, 2016).

Además, esta enfermedad representa un gran problema para la salud pública ya que tiene un gran impacto en la calidad de vida del paciente, a nivel funcional y a nivel financiero, y estos costos van en aumento conforme la discapacidad va aumentando (Thompson et al 2018).

El cannabis es una planta usada a lo largo de la historia con diversos fines, desde su uso en fibras textiles hasta por sus propiedades medicinales, y de ella se extraen los fitocannabinoides (Kis et al, 2029). Pero, además, nuestro organismo produce sus propias sustancias cannabinoides, los llamados endocannabinoides. Por otro lado, los cannabinoides se pueden producir sintéticamente (Eagleston et al 2018).

En el campo de la clínica, existe una creciente investigación de los cannabinoides en los últimos años y este interés se vio catapultado por el aislamiento del (tetrahidrocannabinol) THC en la década de los 60's y por el descubrimiento del SEC y sus receptores en la década de los 90 (Kis et al, 2019).

A partir de estos sucesos y la posterior investigación de los cannabinoides se han realizado estudios que sugieren posibles aplicaciones para tratar muchas patologías y enfermedades entre ellas: dolor crónico, náuseas, espasticidad,

asma, malignidad, epilepsia, ansiedad, esclerosis múltiple y cáncer entre otras (Eagleston et al, 2018).

2. JUSTIFICACIÓN Y PERTINENCIA

La EM es una enfermedad que afecta a millones de personas en el mundo (Thompson et al, 2018). Se trata de una enfermedad discapacitante que por tanto tiene un gran impacto socioeconómico (Doshi and Chataway, 2016).

Aunque en los últimos años se ha progresado en los tratamientos de la EM, las terapias actuales son limitadas y es ahí donde reside la importancia de encontrar nuevas terapias para combatir la enfermedad, sus síntomas y mejorar la calidad de vida de las personas con EM (Maayah et al, 2020).

Los estudios clínicos apuntan a que los cannabinoides mejoran algunos síntomas de la EM (Maayah et al, 2020). Es por ello por lo que en los últimos años con un mayor acceso a la marihuana medicinal la demanda de la investigación ha aumentado por lo que se ha comenzado a estudiar más esta área (Rice and Cameron, 2018). Sin embargo, hoy en día la investigación de los cannabinoides en la EM está en sus inicios y es crucial que se apoye la investigación de estos en esta área y muchas otras. Ya que la evidencia hoy es escasa y son necesarios estudios de alta calidad. (Rice and Cameron, 2018).

Por lo anterior expuesto, el conocimiento de la enfermedad, la atención y el cuidado de los pacientes, así como la sensibilización social, requieren una especial importancia en el campo de la enfermería/ profesionales sanitarios. (Borjabad, 2015).

3. ANTECEDENTES Y MARCO TEÓRICO

3.1. EPIDEMIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La prevalencia mundial de la EM es de 50 a 300 por cada 100.000 personas por año por lo que se calcula que entre 2 y 3 millones de personas en el mundo padecen EM. Aunque es posible que exista una subestimación debido a que existen regiones en el mundo con elevada población como ocurre en China e India, de las cuales existe una relativa falta de datos (Thompson et al, 2018). El inicio de la enfermedad suele aparecer entre los 20 años y los 40 años, es decir en adultos jóvenes, aunque existe una mayor conciencia de la presencia en la infancia (Oh et al, 2018).

Respecto a la distribución de la EM, su incidencia suele aumentar en minorías raciales y a medida que aumenta la distancia al ecuador siendo mayor en el norte de Europa y Estados Unidos. Tal como se muestra en la Figura 1 (Thompson et al,2018).

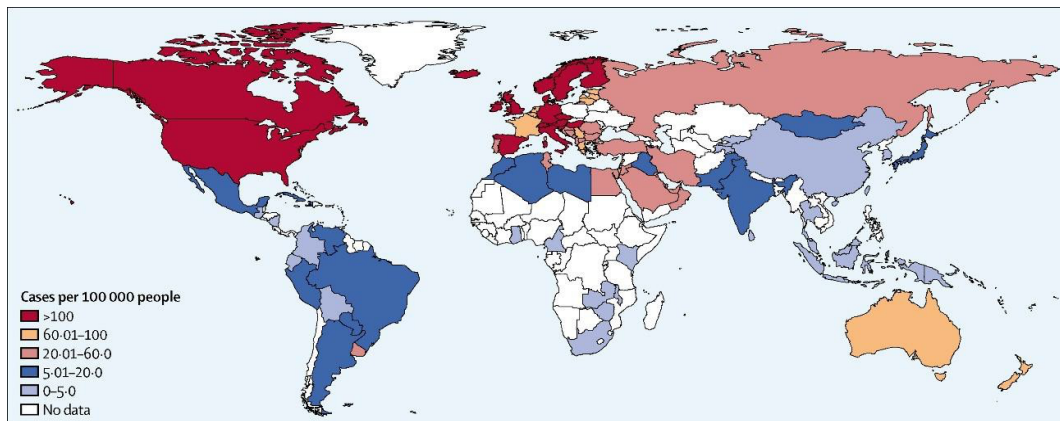


Figura 1 Prevalencia de la EM. Nota. Datos expresados en casos por cada 100.000 habitantes. Reproducida de "Prevalence of MS 2013:2,3 million" por Thompson et al, 201. Revista The Lancet. © 2018 Elsevier Ltd. All rights reserved.

Por otro lado, la diferenciación de la incidencia entre sexos, la proporción de mujeres respecto a hombres ha aumentado notablemente debido a un aumento de la incidencia de la EM en las mujeres. (Thompson et al, 2018) Siendo estas proporción entre 2 y tres veces mayor y continúa aumentando en ciertas zonas del mundo. (Oh et al,2018)

La incidencia también se relaciona con la factores genéticos ya que las personas con familiares de primer grado con EM tienen entre 2-4% de probabilidad de desarrollarla respecto al 0,1% de probabilidades de la población general y la concordancia en gemelos monocigóticos es de 30%-50% (Reich et al, 2018).

La mortalidad en los pacientes con EM al contraponerse con la población general es más elevada, y la esperanza de vida disminuye unos 10 años aproximadamente. Esta disminución de la esperanza de vida se acentúa especialmente cuando existen comorbilidades como enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, diabetes, trastornos psiquiátricos y cáncer. (Oh et al, 2018)

Finalmente cabe aclarar en la resonancia magnética y las características clínicas de la encefalitis diseminada (DEM) y la EM son muy similares, dificultando la distinción entre ambas, por lo que también es posible que las tasas de EM actuales puedan estar alterada debido a ello (Howard et al, 2016).

3.2. ETIOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El agente causal de la EM se desconoce actualmente. No obstante, se han descrito diferentes factores de riesgo entre los que se incluye factores genéticos y ambientales, los cuales interactúan entre sí de manera compleja, aunque esta interacción no se conoce al completo (Oh et al, 2018).

En consecuencia, los factores ambientales modificables en personas susceptibles genéticamente por el complejo mayor de histocompatibilidad, es presumible que ejerzan un papel en la aparición de la EM en el individuo (Oh et al, 2018). Estos factores de riesgo ambiental son, principalmente, la deficiencia de vitamina D, el tabaquismo, la dieta y la obesidad infantil. De ellos los principales serán el tabaquismo y el déficit de vitamina D el cual se relaciona con la poca exposición a la luz solar y en grupos de piel oscura a la producción natural disminuida a la luz solar (Thompson et al, 2018).

Respecto al tabaquismo, la probabilidad aumenta en función del aumento de la intensidad y la duración de su consumo, y suele afectar más a los hombres. La obesidad por otro lado, especialmente en los primeros años de vida, duplica el riesgo en mujeres y hombres, esto podría estar relacionado con unos niveles más bajos de vitamina D cuando existe obesidad. Por otro lado, los agentes infecciosos y su exposición a estos podrían afectar al riesgo de desarrollar una enfermedad involucrada con el sistema inmunológico, como es el caso de la EM. En concreto la infección del virus Epstein-Barr (mayor causante de la mononucleosis) en un adulto joven aumentaría el riesgo de desarrollar EM. (Thompson et al, 2018)

En cuanto a los factores genéticos, el hecho de que el riesgo de padecer EM disminuya al disminuir el grado de parentesco con una persona que padece EM y el hecho de que al aumentar la heredabilidad en las familias aumenta el riesgo de padecer EM, ratifican la evidencia de que los factores genéticos influyen en el desarrollo de la EM (Thompson et al, 2018).

Los individuos portadores del alelo HLA DRB1, localizado en el cromosoma 6 tienen el triple de posibilidades de desarrollar EM; ya que se ha demostrado que la región HLA está implicada en el curso de la mayoría de las enfermedades autoinmunes. (Thompson et al, 2018).

Además, en un estudio de asociación de todo el genoma (GWAS) de 2017 se identificó que locus HLA representa el 20-30% de la susceptibilidad genética en la esclerosis múltiple, 29 según se estima a partir de los valores de distribución de alelos HLA por descendencia en hermandades. (Thompson et al, 2018). En general, los datos de GWAS apoyan la idea arraigada de que la susceptibilidad a la esclerosis múltiple se ve afectada por la acción de variantes alélicas

de secuencias comunes (es decir, aquellas con una frecuencia de alelos de riesgo > 5%) en múltiples genes (Thompson et al, 2018). Estos datos en entre otros del GWAS nos dan una idea de la arquitectura genética de la EM y apuntan a la importancia del sistema inmunológico. Asimismo, se ha confirmado la interacción de los factores ambientales con los de loci de riesgo genético aumentando así el riesgo de desarrollar EM. (Thompson et al, 2018).

Estos factores genéticos y ambientales se cree que causan una desregulación inmunológica, lo que provoca un ataque inmunológico contra los antígenos del SNC (Garg and Smith, 2015)

3.3. FISIOPATOLOGÍA DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Se cree que la EM es un trastorno autoinmune, caracterizado por desmielinización, lesión axonal, pérdida axonal e inflamación del SNC, del cual se desconoce la especificidad antigénica de la respuesta inmune (Kamm et al, 2014).

El comienzo de la enfermedad aparece lesiones focales inflamatorias de la sustancia blanca, las cuales se denominan placas; que se caracterizan por pérdida axonal, desmielinización primaria y gliosis reactiva (Kamm et al, 2014).

Los linfocitos T autorreactivos activados fuera del SNC atraviesan la barrera hematoencefálica y son reactivados por las células presentadoras de antígenos locales. La secreción de citocinas proinflamatorias estimula las células microgliales y los astrocitos, recluta células inflamatorias adicionales e induce la producción de anticuerpos por las células plasmáticas. Este proceso inflamatorio provoca finalmente daño tisular en la placa (Kamm et al, 2014). A pesar de ello, al mismo tiempo se está produciendo remielinización y se está reparando el tejido dañado, sin embargo, esta reparación es posible hasta cierto punto (Kamm et al, 2014).

También afecta a la corteza en la cual se observa desmielinización e inflamación cortical, seguido de neurodegeneración cortical, en la cual se incluye lesión neurítica, neuronal y oligodendroglial, produciéndose al final atrofia cortical (Kamm et al, 2014).

Respecto a la lesión axonal, existe un tema de debate respecto a ello ya que puede producirse desde la mielina al axón (modelo “de fuera hacia dentro”) o al contrario la lesión axonal provoca la desmielinización e inflamación (modelo “de dentro hacia afuera”), el debate reside en si uno de estos mecanismos inicia la patología de la EM o si ambos pueden sucederse a la vez (Kamm et al, 2014).

3.4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

La EM presenta lesiones multifocales en el SNC, debidos a la interrupción de los haces mielinizados en el SNC localizadas en diferentes regiones como el cerebro, las vías visuales aferentes, el cerebelo, el tronco cefálico y la médula espinal. Esta amplia y variada distribución conduce a una gran variedad de signos y síntomas en la EM. La gravedad y el rango de estas están relacionadas con la extensión de las lesiones, así como la ubicación, la tasa de acumulación y la gravedad del daño tisular. Aun así, las manifestaciones y las lesiones reflejadas en la resonancia (MR) tendrán una correlación aproximada. Además, existen en la materia blanca y en la materia gris características patológicas que no son visibles en la RM (Lemus et al, 2017).

Los síntomas iniciales más habituales de la EM son: pérdida de visión monocular (neuritis óptica), alteración sensorial, debilidad o destreza disminuida en una o más extremidades, ataxia, inestabilidad de la marcha y visión doble (diplopía); conforme la EM sucede muchos individuos presentan sensibilidad al calor, fatiga y disfunción de la vejiga (Lemus et al, 2017).

Los síntomas adicionales reflejados en la tabla 1 son: debilidad o dolor facial, el signo de Lhermitte, espasmos tónicos breves y vértigo y otros signos paroxísticos, los cuales se piensa que representan descargas a lo largo de los axones desmielinizados. También aparecerán déficits cognitivos sobre todo en casos avanzados y engloban atención deficiente, pérdida de memoria, procesamientos lentos de información, dificultad en la resolución de problemas y para cambiar entre tareas cognitivas (Lemus et al, 2017)

Tabla 1
Manifestaciones clínicas EM

Manifestaciones clínicas de la EM	
Visión	Pérdida visual, visión doble
Vestibulares	Vértigo, pérdida del equilibrio
Bulbares	Disartria, disfagia
Motoras	Debilidad, espasticidad, descoordinación, temblores
Anomalías sensoriales	Pérdida de sensibilidad, parestesia, disestesia, dolor neuropático.
Urinarias	Urgencia, aumento de la frecuencia, retención, vacilación, frecuentes infecciones en el tracto urinario.
Intestinales	Estreñimiento, urgencia fecal, incontinencia fecal.
Sexuales	Disminución de la libido, disfunción eréctil, anorgasmia

Manifestaciones clínicas de la EM	
Cognitivas	Falta de concentración o atención, pensamiento lento, pérdida de memoria, especialmente a corto plazo, disfunción ejecutiva.
Estado anímico	Depresión, ansiedad.
Fatiga	Fatiga hándicap: Mayor esfuerzo para realizar tareas rutinarias. Fatiga motora: Disminución del rendimiento o la resistencia con un esfuerzo sostenido Intolerancia al calor: Empeoramiento de los signos/ síntomas motores o sensitivos a medida que aumenta la temperatura corporal. Fatiga sistémica: Lاسitud persistente
Dolor	Dolor crónico neuropático, parestesias, disestesias, síntomas sensoriales paroxísticos, espasticidad, síntomas motores paroxísticos, dolor asociado a lesiones inflamatorias agudas e irritación de las meninges adyacentes, dolor mecánico de espalda o articulaciones por inmovilidad, fracturas por compresión.
Síndrome paroxístico	Convulsiones epilépticas, fenómenos motores o sensoriales paroxísticos no epilépticos

Fuente: Elaboración propia modificada de Lemus et al, 2017

3.5. DIAGNÓSTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

El diagnóstico de la EM incluye evaluación clínica y/o radiológica de lesiones en el SNC que se encuentran diseminadas en el espacio (DIS) y en el tiempo (DIT). Antes de la resonancia magnética (RM), el diagnóstico de la existencia de DIS y DIT estaba basado en la existencia de dos recaídas en dos áreas diferentes del SNC, es decir, en los hallazgos clínicos exclusivamente (Oh et al, 2018).

Gracias a la RM, es posible un diagnóstico más temprano, ya que ayuda determinar la existencia de DIS y DIT, esto por tanto se traduce en un tratamiento más temprano (Oh et al, 2018). De hecho, con una única RM, la EM puede ser diagnosticada siempre y cuando cumpla los criterios de DIS y DIT a partir de la aparición de un síndrome clínicamente aislado (CIS) usando los criterios de McDonald (2010). Sin embargo, es importante señalar que estos son útiles exclusivamente en un contexto clínico apropiado. Concretamente, estos criterios solo deben aplicarse en pacientes con sintomatología de CIS. Además, cabe destacar que todos los diagnósticos alternativos deben tenerse en cuenta ya que la EM, es considerada un diagnóstico de exclusión (Oh et al, 2018).

Resonancia magnética. La RM detecta la desmielinización inflamatoria y los cambios en la barrera hematoencefálica (BHE) que ocurren en el desarrollo temprano. Por ello, desde el 2010 la RM ha sido la prueba clave a la hora de diagnosticar la EM cuando un individuo presenta una sintomatología compatible con esta; y cuando las RM se aplican con cuidado, una sola exploración puede ser suficiente para establecer el diagnóstico (Reich et al, 2018).

La RM también es fundamental en el desarrollo de nuevas terapias modificadoras de la enfermedad, ya que las nuevas lesiones son un orden de magnitud más frecuentes que las recaídas clínicas (Reich et al, 2018). La RM es especialmente útil para capturar la neurodegeneración en la EM, esta se detecta al medir el tamaño de la medula espinal o el cerebro. Cuando hay una "fracción parenquimatosa cerebral" anormalmente baja, esto es una medida del tamaño del cerebro en relación con la capacidad intracraneal, y puede servir como una evidencia indirecta de atrofia cerebral previa relacionada con la enfermedad (Reich et al, 2018).

En diferentes estudios fue observada la aparición de la atrofia del SNC antes incluso de la aparición de la clínica, por lo que esta atrofia podría servir complementando a los biomarcadores de lesiones y han comenzado a aparecer y diferentes ensayos clínicos que utiliza la atrofia como resultado primario. Estos estudios se han centrado en determinadas estructuras de materia gris como son el neocórtex y el tálamo (Reich et al, 2018).

Sangre y líquido cefalorraquídeo (LCR). Hoy en día no hay ningún marcador inmunológico sanguíneo validado para el diagnóstico de la EM debido a que no tienen sensibilidad y la especificidad adecuadas; lo que posiblemente muestra la heterogeneidad de la EM (Reich et al, 2018).

Sin embargo, existen opciones prometedoras como la detección de marcadores en LCR y más concretamente la detección de las cadenas ligeras de neurofilamentos séricos, ya que son capaces de reflejar procesos patológicos axonales en el SNC. También, hay un creciente interés por varios tipos de moléculas de ARN no codificantes que pueden afectar a la expresión génica. Ahora bien, aún está por determinar si estos enfoques podrían ser válidos en personas. (Reich et al, 2018).

3.6. TRATAMIENTO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los tratamientos de la EM se clasifican en 3 categorías: Manejo de recaídas agudas, tratamientos modificadores de la enfermedad (DMT) y tratamientos sintomáticos.

Manejo de las recaídas agudas. La dificultad de establecer un tratamiento reside en la capacidad de definir si se trata de una recaída o se trata de una exacerbación o fluctuación debida a una lesión desmielinizante existente. De igual manera la infección que haya podido causar tales alteraciones, como una infección del tracto urinario debe ser tratada (Doshi and Chataway, 2016).

En caso de sospecha, la RM con gadolinio podría ser de utilidad para mostrar las nuevas lesiones hasta 6 semanas después de la recaída (Doshi and Chataway, 2016). En base a la gravedad de la recaída, si fuera moderada o severa, se debe administrar metilprednisolona, un glucocorticoide, (500-1000mg en 3-5 días), esta puede ser administrada de manera intravenosa u oral, ya que en dosis altas (100mg en 3 días) se ha demostrado la efectividad de las dos vías de administración. La indicación se debe a que a pesar de que no modifican la enfermedad, acortan el tiempo de duración de la recaída (Doshi and Chataway, 2016).

Cuando la recaída tiene una progresión rápida o severa, se usa el intercambio de plasma ya sea solo o como coadyuvante. Además, también se complementa con fisioterapia, pero debe comenzarse el tratamiento desde temprano para así poder mejorar la recuperación (Doshi and Chataway, 2016).

Tratamientos modificadores de la enfermedad (TME). En los últimos años ha habido un aumento de TME cuyo objetivo es llegar a un punto de “No Evidencia de la Actividad de la Enfermedad” (NEDA). A principio de los 90’s se disponían de dos TME autorizadas en Reino Unido: interferón y acetato de glatiramer. Sin embargo, se disponen hoy en día 11 terapias autorizadas (Doshi and Chataway, 2016).

Tratamiento EMRR: La elección del tratamiento es individual según la clínica, los beneficios versus riesgos, la vía de administración y los requisitos de monitoreo. En base a ello se escogerán una de estas opciones:

1. Inducción: Se usarán medicamentos de alta eficacia, a pesar de los efectos secundarios, en las etapas tempranas con el objetivo de evitar la acumulación de la discapacidad.
2. Escalada: Es más segura, pero se utiliza una terapia menos eficaz y se va modificando el tratamiento si hay un fracaso del tratamiento.

Por otro lado, los TME se dividen en los de eficacia moderada con una reducción en la tasa de recaída anualizada (ARR) del 30-50% (categoría 1: interferones β , acetato de glatiramer, teriflunamida, dimetilfumarato y fingolimod) y los de mayor eficacia con una reducción de la ARR de más del 50% (categoría 2: alemtuzumab y natalizumab) (Doshi and Chataway, 2016).

Respecto a los secundarios, el más grave ocurría con natalizumab donde la activación del virus John Cunningham (JCV) resultó en leuco-encefalopatía multifocal progresiva (LMP). JCV está presente en aproximadamente el 50% de la población. Las dinámicas de riesgo en el desarrollo de LMP ahora están bien definidas e incluyen el tratamiento con natalizumab durante más de 2 años y quimioterapia o inmunosupresión previa, lo que causa un riesgo de desarrollar LMP de 1 en 200 o más. Por lo que es necesario un monitoreo cercano cuando se administra este fármaco, también se ha observado, aunque más raramente con fingolimod, agentes orales y fimetilfumarato (Doshi and Chataway, 2016).

La recomendación general es comenzar el tratamiento lo antes posible cuando el paciente aún puede andar, respecto a detener el tratamiento deben de sopesarse los riesgos ya que se sugiere un mayor riesgo de recaída en el postparto (Doshi and Chataway, 2016).

Tratamiento CIS: No existen DMT con licencia para la EM progresiva. Sin embargo, en pacientes con EMSP que progresa rápidamente, se puede considerar el uso de mitoxantrona intravenosa, pero esto requiere una vigilancia estrecha de los efectos secundarios. La terapia pulsada con metilprednisolona intravenosa se puede considerar en EMSP, pero nuevamente faltan datos a largo plazo (Doshi and Chataway, 2016).

Tratamiento sintomático. Los individuos que con EM sufren una serie de síntomas que pueden llegar a ser incapacitantes y no todos ellos tienen terapias efectivas. Es por ello por lo que James Lind Alliance Priority Setting Partnership junto con la Sociedad de EM de Reino Unido ha destacado que una de las 10 principales prioridades es encontrar qué tratamientos son efectivos para mejorar la cognición en personas con EM, debido a que tienen un impacto socioeconómico demoledor en esta población joven (Doshi and Chataway, 2016).

Actualmente existe tratamiento farmacológico y no farmacológico y como se muestra en la tabla este sería el tratamiento indicado según la sintomatología (Figura 2). En conclusión, el objetivo es tratar las causas subyacentes y seguir este tratamiento hasta que se produzca un alivio de este síntoma (Doshi and Chataway, 2016).

Symptom	Treatments
Fatigue	Modafinil, amantadine, stimulants, SSRIs
Depression	SSRIs, SNRIs, bupropion, psychotherapy
Walking difficulty	Dalfampridine (Ampyra) is an oral agent that was approved on 1/22/2010 to help MS patients with walking. It helped about 40% of patients walk 25% faster than baseline, physical therapy, or mobility aids.
Nystagmus	Baclofen, clonazepam, gabapentin, memantine
Spasticity	Baclofen (either orally or via intrathecal pumps), Zanaflex, benzodiazepines, botulinum toxin.
Bladder dysfunction	Oxybutynin, terazosin, desmopressin, intravesicular botulinum toxin type A, self-catheterization
Pain or paresthesias	NSAIDs, anticonvulsants, antidepressants, surgery for trigeminal neuralgia
Tremor	Anticonvulsants, propranolol, clonazepam, deep brain stimulation
Pseudobulbar palsy	Dextromethorphan or quinidine (Nuedexta)
Sexual dysfunction	Phosphodiesterase 5 inhibitors (Sildenafil)

Abbreviations: NSAIDs, nonsteroidal antiinflammatory drugs, SSRIs, selective serotonin reuptake inhibitors; SNRIs, selective norepinephrine reuptake inhibitors.

Figura 2 Tratamiento sintomático EM. Reproducida de "Suggested symptomatic treatments in MS" por Doshi and Chataway, 2016. © Royal College of Physicians 2016. All rights reserved.

3.7. CANNABINOIDES Y SISTEMA ENDOCANNABINOIDE

Ya en la antigüedad, los cannabinoides se utilizaban con fines terapéuticos, recreativos y en la producción textil (Kis et al, 2019). Los cannabinoides constituyen un grupo de compuestos presentes en la resina de hojas y en las flores de la planta Cannabis (Kis et al, 2019).

El género de plantas Cannabis presenta 3 especies principales: C. Sativa, C. indica y C. ruderalis (Pellati et al, 2018). La planta Cannabis contiene unos 400 compuestos químicos diferentes, de los cuales aproximadamente 60 son cannabinoides (Moreno, 2012). Desde el punto de vista químico, los cannabinoides son compuestos terpenofenólicos (Pellati et al., 2018).

Se diferencian tres tipos de cannabinoides según su procedencia: endocannabinoides - producidos por el organismo-, fitocannabinoides -de origen vegetal y cannabinoides sintéticos (Dariš et al, 2019).

Los fitocannabinoides más conocidos y abundantes son el tetrahidrocannabinol (THC), que tiene propiedades psicoactivas, y el cannabidiol (CBD) que apenas posee actividad psicotrópica. (Pellati et al., 2018). Y los endocannabinoides más abundantes en el organismo son la anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) (Pellati et al., 2018).

Tres fechas marcan el conocimiento de los aspectos terapéuticos del cannabis. Se trata de 1964 con el aislamiento del tetrahidrocannabinol (THC) -realizado por el Dr. Mechoulam-, 1990 con el descubrimiento de los receptores cannabinoides en el cerebro y 1994 con el descubrimiento del ligando endógeno natural, la anandamida (Isorna, 2017). Así queda definido el sistema endocannabinoide (SEC), como el sistema de modulación del organismo formado

por los endocannabinoides, sus receptores CB1 y CB2, y las enzimas encargadas de su síntesis y degradación (Dariš et al, 2019).

El efecto farmacológico de los cannabinoides tiene lugar por la interacción de éstos con los receptores de membrana CB1 y CB2, activándolo y desencadenando la respuesta fisiológica. El receptor CB1 se distribuye ampliamente en el SNC, mientras que CB2 se localiza a nivel del sistema inmune, lo cual explica sus propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias (Pellati et al., 2018). Por ello, los cannabinoides se ha erigido como prometedores candidatos en el tratamiento de diferentes trastornos neuroinflamatorios (Pellati et al., 2018).

Entre los cannabinoides no psicoactivos, el CBD es de interés clínico por sus propiedades antioxidante, antiinflamatoria, antibiótica, neuroprotectora, ansiolítica y anticonvulsivante (Pellati et al., 2018). Estas propiedades han permitido el estudio de sus efectos en diferentes patologías como el cáncer, artritis, epilepsia, enfermedades neurodegenerativas y trastornos autoinmunes como la esclerosis múltiple (Pellati et al., 2018).

Además, se ha demostrado la capacidad del CBD de antagonizar al THC, regulando algunos de los efectos adversos del THC como taquicardia o ansiedad (Pellati et al., 2018).

Aunque actualmente se conocen muchos de los mecanismos de señalización celular implicados en la actividad inmune antiinflamatoria del SEC, todavía quedan por identificar y describir otros procesos sobre el control regulador del SEC (Pellati et al., 2018).

3.8. POTENCIAL TERAPÉUTICO DE LOS CANNABINOIDES

Los estudios de investigación han arrojado numerosas evidencias de la estrecha relación entre el SEC y sistema inmune. Tanto endocannabinoides como receptores CB1 y CB2 han sido identificados en diferentes células del sistema inmune como monocitos, macrófagos, basófilos, linfocitos y células dendríticas, reforzando el papel del SEC en los procesos de regulación de la inflamación (Jean-Gilles et al., 2015; Pellati et al., 2018).

La anandamida (AEA) y el 2-araquidonilglicerol (2-AG) son los principales endocannabinoides con actividad inmunomoduladora. Ejercen su acción a través de la activación de receptores CB2, inhibiendo la producción de citoquinas proinflamatorias (figura 1) como TFN- α , IFN- γ , IL-2, IL-6, IL-8 y IL10 (Pellati et al., 2018).

Por ello se ha estudiado su implicación en diferentes trastornos inmunes como la esclerosis múltiple. Otros desórdenes en los cuales se ha estudiado

por su efecto inmunomodulador son el párkinson, dermatitis, psoriasis, y tumores (Dariš et al, 2019).

Se han realizado estudios de su efecto antitumoral, ya que los cannabinoides influyen en vías de señalización y procesos esenciales los cuales son decisivos en el desarrollo de tumores como la detención del ciclo celular, promover la apoptosis e inhibir la proliferación, la migración y la angiogénesis en las células tumorales (Dariš et al, 2019).

3.9. CANNABINOIDES EN LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Existe evidencia del papel inmunomodulador del cannabis, así como sus ingredientes activos; también se demostrado que la desregulación del SEC podría tener que ver con la progresión o incluso la aparición de la sintomatología de la EM. Por ello, tratamientos que modulen el SEC podrían ser potenciales para la EM (Gonçalves and Dutra, 2019).

Este enfoque podría ser una estrategia nueva y prometedora, para el control y la progresión de la EM, como manifiestan recientes ensayos preclínicos realizados en animales (Manera and Bertini, 2021).

El mecanismo por el que los cannabinoides alivian los síntomas de la EM sería mediante la activación el CB1. Además, el aumento de los niveles de endocannabinoides podría producir una mejora de la espasticidad. Finalmente cabe destacar que el CB1R y/o CB2R mediarían el apoyo trófico y metabólico de las neuronas y, por tanto, reducen la excitotoxicidad y estimulan la neuroprotección (Manera and Bertini, 2021).

Por otro lado, aunque se han producido progresos en los tratamientos sintomatológicos de la EM, las terapias actuales siguen siendo limitadas por lo que la búsqueda de nuevas terapias para el dolor asociado a la EM, entre otros síntomas son de vital importancia (Maayah et al, 2020).

La eficacia de los cannabinoides ha sido estudiada en diferentes ensayos, entre ellos el ensayo CUPID en él se estudió la eficacia del THC oral purificado (dronabidiol) y no se mostró ningún efecto beneficioso sobre la progresión de la EM, ni ninguna mejora significativa en la intensidad del dolor, lo que podría indicar que el THC oral purificado no es eficaz ni en el tratamiento de la EM, ni en el tratamiento del dolor neuropático de esta (Maayah et al, 2020).

Sin embargo, el Sativex; un spray bucal que contiene un extracto de cannabis de espectro completo con 2,7 mg de THC y 2,5 mg de CBD / 100µL, además de otros cannabinoides y terpenos en una solución aromatizada de agua

y etanol, ha sido usado en muchos países entre ellos España para el tratamiento de la espasticidad, el dolor neuropático y otros síntomas de la EM. Este spray evita los problemas de la administración por vía oral, ya que accede rápidamente a la circulación con una rápida concentración plasmática, al acceder a través de la cavidad bucal (Maayah et al, 2020).

También se han realizado varios ensayos con Sativex en individuos con EM y mostraron reducción del dolor, del trastorno de la vejiga, mejor calidad del sueño y una reducción de la rigidez muscular y la espasticidad (Maayah et al, 2020).

Además, mejoró los síntomas de la EM resistente cuando se administró como coadyuvante a un tratamiento de la sintomatología de la EM (Maayah et al, 2020).

Respecto a los efectos secundarios, los estudios respaldan la seguridad y la eficacia del Sativex, ya que se presentaron efectos secundarios menores como somnolencia, mareos, confusión, fatiga, sequedad de boca, parches de mucosa bucal blancos y rojos y náuseas (Maayah et al, 2020).

El efecto antiinflamatorio de Sativex podría explicarse debido al efecto periférico en las células inflamatorias e inmunes y fue confirmado por una inhibición significativa del factor de necrosis tumoral (TNF- α) inducido por lipopolisacáridos (LPS) en células mononucleares de sangre periférica obtenidas de pacientes con EM (Maayah et al, 2020).

Otro fármaco que fue estudiado fue el Cannador, se probó la eficacia de este respecto el dolor y la espasticidad en pacientes con EM y se mostró una mejora en la espasticidad, los espasmos, el dolor y la calidad del sueño (Maayah et al, 2020).

El MUSEC fue un ensayo respecto a la EM y el extracto de cannabis en el que este resultó ser un posible tratamiento para la espasticidad y el dolor en la EM (Maayah et al, 2020).

Finalmente, el Epidiolex el cual es una formulación de aceite de CBD derivado de plantas purificado, no ha sido muy investigado, no obstante, las investigaciones actuales apuntarían a que el CBD derivado de las plantas podría reducir la inflamación en la EM y aliviar el dolor neuropático. Esta opción tendría la ventaja de que no evidencia riesgo de abuso en humano y a pesar de poder tener efectos secundarios estos serían menores tales como disminución del apetito, fatiga, diarrea y somnolencia (Maayah et al, 2020).

3.10. EFECTOS ADVERSOS DE LOS CANNABINOIDES

Los efectos secundarios como psicosis, alucinaciones la euforia y la relajación inicialmente, y depresión más adelante, debidos al consumo de cannabis, limitan el uso clínico de este (Fraguas-Sánchez and Torres- Suárez, 2018).

Sin embargo, si bien es cierto que existe una clara diferencia entre la tasa de efectos adversos en personas tratadas con cannabis versus a los pacientes tratados con placebos, estos efectos no se documentan efectos secundarios graves, sino que se han considerado leves o moderados; entre estos efectos suelen ser frecuentes sequedad bucal, mareos, cansancio y trastornos gastrointestinales (Fraguas-Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

Cabe destacar que el tipo y la incidencia de efectos secundarios entre los consumidores de cannabis y los cannabinoides aislados no presentan diferencias importantes (Fraguas- Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

Si es cierto que el consumo de cannabis puede producir adicción y si su consumo es muy prolongado en el tiempo produce dependencia y tolerancia; pero los síntomas de abstinencia suelen ser: diarrea, hiperhidrosis, insomnio, irritabilidad y alteraciones de la frecuencia cardíaca; es decir, no son tan graves como en otras drogas como el alcohol (Fraguas- Sánchez and Torres-Suárez, 2018).

3.11. MARCO LEGAL Y ÉTICO DE LOS CANNABINOIDES

Los cannabinoides están sujetos a fiscalización internacional, sin embargo, según el país las medidas de control varían, es decir los delitos de su consumo y posesión difieren. En EE.UU. esta permitido el consumo del cannabis medicinal en 29 estados y el uso recreativo de estos está permitido en 7 estados. En Canadá, desde 2018 el uso medicinal y recreativo está autorizado (Papaseit et al, 2019).

Respecto a la UE la Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo regula la normativa permitió que los medicamentos a base de cannabinoides estuvieran disponibles en todos los estados miembros, siempre que estén permitidos por la legislación nacional (Dariš et al, 2019).

Sin embargo, el uso terapéutico es legal en Alemania, Italia y Países Bajos, aunque, existen iniciativas en otros países para su aprobación (Papaseit et al, 2019).

En Reino Unido, las drogas sin valor médico y tienen un riesgo alto de uso indebido se encuentran en la Lista 1 del Abuso de Drogas, por lo no se recetan y es necesaria una licencia para su investigación. En 2018 se permitió la prescripción de los productos a base de cannabis, debido a que pasaron a la Lista 2 desde la Lista

1. Aunque los cannabinoides sintéticos no medicinales, se mantuvieron en la Lista 1 (Freeman et al, 2019).

En Sudamérica, Uruguay es el único país en el que el cannabis medicinal está autorizado, pero existen países como Argentina entre otros, que están camino de su aprobación (Papaseit et al, 2019).

España el consumo de cannabis se considera delito solo en la vía pública, en Cataluña, ha sido aprobada una nueva ley de Iniciativa Legislativa Popular. Esta ley regula el cultivo, las organizaciones de consumidores y transporte de cannabis por los clubes. Otras comunidades han iniciado procesos para la utilización terapéutica del cannabis (Papaseit et al, 2019).

Debido al incremento de estudios en los últimos años que revelan el potencial terapéutico y médico de los cannabinoides cada vez es más necesario cambiar la legislación de estos, para su cultivo, uso y comercialización (Dariš et al, 2019) Es por ello por lo que la OMS ha propuesto la reprogramación del cannabis a nivel internacional debido a sus aplicaciones medicinales (Freeman et al, 2019).

4. OBJETIVOS

1. Revisar el conocimiento actual sobre el potencial terapéutico de los cannabinoides en la esclerosis múltiple.
2. Encontrar evidencias de la mejora de la calidad de vida en pacientes tratados con cannabinoides.
3. Conocer los avances científicos sobre la innovación en el tratamiento de los cannabinoides en la EM.

5. METODOLOGÍA

Cronograma

La distribución temporal de las actividades realizadas para la elaboración de este trabajo se organizó en la tabla que aparecen a continuación:

Tabla 2. Cronograma

Actividades	Diciembre	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre
Elección de tutor										
Elección De Tema Y planificación del trabajo										
Búsqueda y selección de artículos										
Elaboración de la introducción										
Elaboración de la metodología										
Elaboración de los resultados										
Elaboración de la discusión										
Elaboracion conclusiones Finales										
Revision Global										
Depósito del trabajo										
Preparacion de la exposicion oral										

Fuente: Elaboración propia

Preparación de la metodología

Antes de comenzar la búsqueda y selección de artículos para la revisión se realizó una recopilación de documentación sobre la adecuada realización de la metodología para realizar Revisiones Sistemáticas de Literatura (RSL) contextualizado en la Medicina Basada en la Evidencia (MBE). Además, se revisaron términos esenciales para una la métrica de calidad y rigor metodológico. Como son: peer-review, impact factor, quartile, Digital Object Identifier (DOI), International Standard Serial Number (ISSN), International Standard Book Number (ISBN), PubMed identifier (PMID), Journal Citation Report (JCR) y SC imago Journal Rank (SJR).

Para alcanzar rigor y calidad en este trabajo se consultaron documentos como el manual Cochrane, entre otros manuales y artículos relacionados con la metodología. Aplicando así los criterios y consideraciones metodológicas pautadas en las RSL teniendo siempre en cuenta la normativa indicada por la Escuela Universitaria de Osuna.

Formulación de la pregunta de estudio

En base a la literatura consultada sobre la elaboración de RLS (Cochrane.org; Donis, 2013; Aguilera, 2014; Vidal et al., 2015), el tema de estudio debe verse contextualizado por la pregunta de investigación.

Por lo cual, esta pregunta se realizó basándonos en la fórmula PICO, que nos permite estructurar la pregunta de investigación basándonos en los elementos relacionados con el problema de investigación.

Estos elementos son: población, la intervención, la comparación y Outcomes - resultados.

Tabla 3
Tabla PICO

PACIENTE/POBLACIÓN	Individuos con Esclerosis Múltiple
INTERVENCIÓN	Tratamientos con cannabinoides
COMPARACIÓN/ CONTROL	No hay comparación ni control
RESULTADOS	Eficiencia
STUDY DESING	Qualitative Research

Fuente: Elaboración propia. Adaptado de Methley et al., 2014

Con relación al tema que aborda nuestro trabajo, nos formulamos las siguientes preguntas de investigación: ¿Son los cannabinoides un tratamiento efectivo y económico en la Esclerosis Múltiple?

Siguiendo con las pautas establecidas para la elaboración de una RS, el título de la revisión debe definir brevemente, en el escenario más básico, la intervención revisada y el problema al cual se dirige la intervención. Por ello, el título del presente trabajo se formuló como “Los cannabinoides: una nueva perspectiva en la Esclerosis Múltiple”

Estrategia de búsqueda

Con el objetivo de evitar la susceptibilidad al sesgo basadas en el criterio del revisor y la falta de integración informativa. La estrategia de búsqueda bibliográfica fu estructurada y organizada, basada en los requisitos de la RSL, propias de la MBE. De esta forma, es posible la reproducibilidad y trazabilidad de la documentación obtenida a cualquier individuo que quiera disponer de la información presente en este trabajo.

Fuentes consultadas

Tabla 4. Bases De Datos Consultadas

BASES DE DATOS	DESCRIPCIÓN
PUBMED/MEDLINE	Base de datos de bibliografía científica y biomédica de la biblioteca nacional de Medicina (NCBI) de los EEUU, la cual asigna a cada artículo un identificador conocido como PMID (PubMed Identifier). Es la base de datos de referencia en el campo de la investigación tanto básica como clínica.
COCHRANE LIBRARY	Biblioteca de medicina y salud basadas en evidencia, y en datos procedentes de la investigación. Constituye el recurso bibliográfico más importante en términos de calidez científica y evidencia clínica. Incluye diferentes bases de datos: de revisiones sistemáticas, de efectividad, de metodología y un registro de ensayos controlados.
SCOPUS	Base de datos de bibliografía multidisciplinar de resúmenes y citas de revistas científicas. Está editada por Elsevier, la mayor editorial de literatura científica y médica, lo cual avala la fiabilidad de esta base de datos.
DIALNET	Dialnet es uno de los mayores portales bibliográficos del mundo, cuyo principal cometido es dar mayor visibilidad a la literatura científica hispana. Centrado, fundamentalmente en los ámbitos de las Ciencias Humanas, Jurídicas y Sociales, Dialnet se constituye como una herramienta fundamental para la búsqueda de información de calidad.
EPISTEMONIKOS	Base de datos de revisiones sistemáticas de evidencia en salud relevantes para la toma de decisiones en salud.

Fuente: Elaboración propia

Descriptores de búsqueda

Se utilizaron los descriptores: “MULTIPLE SCLEROSIS”, “CANNABINOIDS”, “TREATMENT”, “MENTAL”, “CANCER”, “EPILEPSY”, “NAUSEA” y “PARKINSON”. En español los descriptores utilizados han sido: “ESCLEROSIS MÚLTIPLE”, “CANNABINOIDES”, “TRATAMIENTO”, “MENTAL”, “CANCER”, “EPILEPSIA” y “PARKINSON”

Los operadores booleanos utilizados para enlazar los descriptores han sido: “AND”, “NOT”.

Tabla 5
Descriptores utilizados

THESAURUS	DESCRIPTORES
MeSH	multiple sclerosis, cannabinoids, treatment, mental, cancer, epilepsy, nausea, Parkinson
DeCS	esclerosis múltiple, cannabinoides, tratamiento, mental, cancer, epilepsia y Parkinson

Fuentes: Elaboración propia

En base a los descriptores utilizados se realizaron las siguientes búsquedas en las diferentes bases de datos y en la tabla 6 se muestra los artículos considerados válidos de cada una.

Tabla 6
 Artículos válidos.

	DESCRIPTORES	POTEN- CIALES	VÁLIDOS
PUBMED/MEDLINE	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	33	5
COCHRANE LIBRARY	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	24	1
SCOPUS	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT cancer	21	0
DIALNET	sclerosis multiple AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	17	0
EPISTEMONIKOS	multiple sclerosis AND cannabinoids AND treatment NOT mental NOT cancer NOT epilepsy NOT nausea NOT Parkinson	10	3
TOTAL	Procedentes de Bases de Datos	9	

Fuente: Elaboración propia

Selección de la búsqueda bibliográfica

Los criterios de elegibilidad y reprobación para la búsqueda se basan en la características estructurales, ya que estas nos van a dar pistas de la fiabilidad del documento, la vigencia y lo accesible que es la información. Estos criterios se verán reflejados en la siguiente tabla:

Tabla 7
 Criterios de elegibilidad/ reprobación

ELEGIBILIDAD	Vigencia de los últimos 5 años Publicaciones indexadas Idioma inglés y español Descriptors en título y/o resumen Autoría declarada Estudios realizados en humanos
REPROBACIÓN	-información anónima -información no datada -webs dudosas y comerciales -sin acceso a texto completo -casos clínicos -literatura gris

Fuente: Elaboración propia

Elección del contenido / de la información

Una vez realizado el primer cribado se realizó un segundo proceso de cribado, según el contenido informativo del documento no en función de su estructura. Por ello se leerá y se realizará un análisis crítico del resumen o del texto, y en base a ellos se establecen los siguientes criterios:

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión escogidos se escogieron al igual que la pregunta de investigación en función del método PICO, estos criterios se verán reflejados en la siguiente tabla.

Tabla 8
 Criterios de inclusión

PACIENTE/POBLACIÓN	INTERVENCIÓN	CONTROL / COMPARACIÓN	RESULTADO
Individuos con Esclerosis Múltiple	Qualitative Research	No hay comparación ni control	Eficiencia

Fuente: Elaboración propia

Criterios de exclusión

Los criterios de exclusión se basarán esencialmente en la relevancia de la información para este trabajo y en los indicios de ausencia de evaluación de los documentos. Por lo tanto, estos serán:

- Estudios cuantitativos con análisis estadísticos que establezcan un intervalo de confianza menor del 95%,
- Estudios con un tamaño muestral bajo, y, por tanto, no representativos de otras poblaciones
- Ausencia implícita de conflict of interest statement, por lo que la información no se puede considerar objetiva,
- Publicaciones de contenido no relevante o información prescindible para nuestro trabajo,
- Estudios con discusiones insuficientes, presentación de datos deficiente y descripciones poco claras de los métodos y protocolos aplicados.

Evaluación de la calidad y de la evidencia

Finalmente se realizó una última selección de los artículos filtrando aquellos con evidencia científica. Esta evidencia presentada en las publicaciones se evaluará en base a la calidad metodológica de estas. Se utilizarán una serie de escalas y rubricas con este fin.

Se utilizaron las rúbricas CASP (Critical Skills Appraisal Programme) para evaluar la calidad de las publicaciones; estas fueron elegidas debido a la sencillez en el manejo y a el hecho de que podemos utilizar en información cualitativa y cuantitativa. La rubricas como se muestra en el ANEXO I valoran el estudios según el diseño de este, el rigor, la exhaustividad metodológica y las características poblacionales.

Cada concepto de las matrices CAPS tiene tres respuestas posibles: si, no procede y no. (Yes, Can't Tell, No). Este método fue normalizado por la escala GRADE (Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation). En ella se clasifican cuatro niveles de evidencia: Alto, moderado, bajo y muy bajo, de esta forma cuando se alcanza o supera un 50% de "Yes" se establece un nivel moderado o alto, por lo que el nivel de evidencia del estudio es aceptable.

Tras esta evaluación de calidad ningún artículo fue descartado ya que todos mostraron un nivel de evidencia moderado o alto (igual o mayor que 3).

Tabla 9
Evaluación de calidad de los artículos.

Identificación del registro	Tipo de publicación	Escala de Evaluación	Puntuación obtenida	Nivel de evidencia
Amerongen et al; 2017	Ensayo controlado aleatorizado	CASP	9/11	Alta
Schimrigk et al; 2017	Ensayo clínico randomizado, doble ciego, fase 3	CASP	10/11	Alta
Paolicelli et al; 2017	Estudio observacional	CASP	7/11	Moderada
Santoro et al; 2017	Ensayo clínico controlado	CASP	8/11	Moderada
Vecchio et al, 2020	Ensayo clínico	CASP	9/11	Alta
(Zetl et al, 2016)	Revisión sistemática	CASP	9/10	Alto
(Furguele et al, 2021)	Revisión sistemática	CASP	7/10	Moderada
(Torres-Moreno et al, 2018)	Revisión sistemática Metaanálisis	CASP	10/10	Significativa/ Alto
Abo Youssef et al., 2017	Revisión sistemática Metaanálisis	CASP	9/10	Alto

Fuente: Elaboración propia

Registros complementarios de búsqueda

Aparte de la búsqueda centrada en los estudios para revisión y análisis, se buscó información complementaria con el objetivo de contextualizar el tema de estudios y el planteamiento de la estrategia metodológica seguida en este trabajo.

En este caso no se realizó una estrategia de búsqueda tan exhaustiva como la utilizada para escoger los documentos de análisis. Para obtener una visión panorámica del tema de estudio, se amplió el marco temporal a 10 años, realizando así consultas de antecedentes, definiciones y conceptos reflejados en la lectura de los artículos.

Respecto a los criterio de elegibilidad e inclusión se ampliaron, pero siempre manteniendo las pautas relacionadas con la relevancia y la fiabilidad de las fuentes de información.

6. RESULTADOS

Flujograma

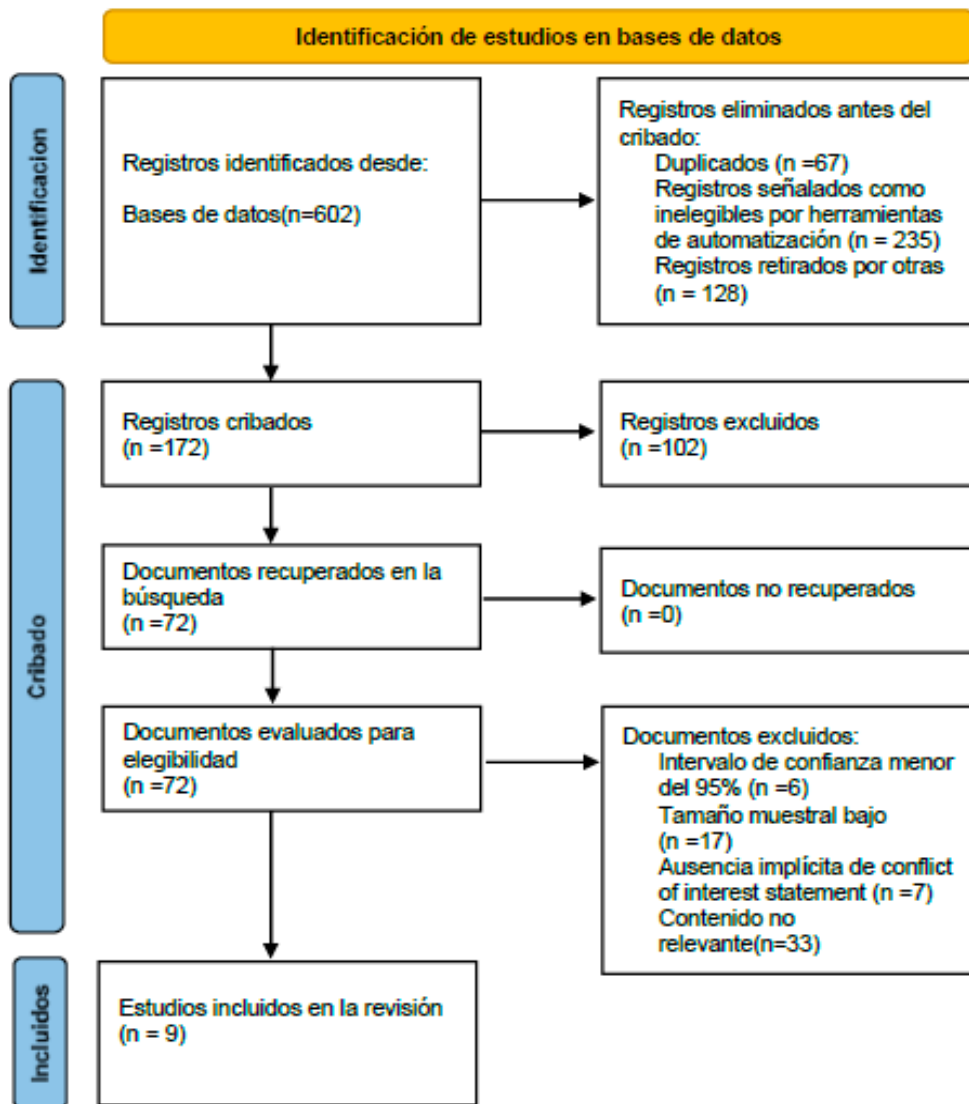



Figura 3 Flujograma. Adaptado de diagrama de flujo PRISMA 2020 para revisiones sistemáticas (traducida del original por Rafael Bravo)

Categorización temática.

Tabla 10
Categorización temática

IDENTIFICACIÓN Y TIPO DE ESTUDIO	OBJETIVOS	METODOLOGÍA E INTERVENCIÓN	RESULTADOS Y CONCLUSIONES
<p>Autor/es: Amerongen et al.2017.</p> <p>Título: Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ9- tetrahydrocannabinol in Patients with Progressive Multiple Sclerosis</p>	<p>Evaluar la eficacia de una formulación oral de Δ9- tetrahydrocannabinol (ECP002A) en pacientes con esclerosis múltiple progresiva (EM).</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con EM progresiva - Formulación de Δ9- tetrahydrocannabinol oral de ECP002A. -Dosificación: 3,5-16 mg/día 	<p>-Se evaluaron 24 pacientes.</p> <p>- Espasticidad subjetiva y el dolor medidos con la escala NRS repetidamente durante las visitas de tratamiento en las semanas 0, 2 y 4 mejoró después de 2 y 4 semanas de tratamiento</p>

<p>Ensayo controlado aleatorizado</p> <p>NL34443.029.10.</p>		<p>-Criterios de valoración de la eficacia: relación entre la amplitud máxima del reflejo de Hoffmann y la respuesta M máxima, registrada sobre el músculo sóleo después de la estimulación electrofisiológica del nervio poplíteo, escala NRS, escala MAS, cuestionario de dolor de McGill, EDSS y relación H/M.</p> <p>-Criterios de valoración de los efectos secundarios: Escala EVA, inestabilidad postural, además de una prueba para evaluar la percepción visual, la atención y la memoria de trabajo, la Prueba de Sustitución de Dígitos de Símbolo,30 y frecuencia cardíaca</p> <p>-Intervalo de seguimiento: La fase cruzada de provocación constó de 2 visitas con un tiempo de descanso de 7- 14 díaS, y la fase de tratamiento constó de 4 semanas</p>	<p>No se observó un efecto de tratamiento significativo para las medidas objetivas de espasticidad: relación H / M y escala de Ashworth.</p> <p>En total, se registraron 200 eventos adversos, la mayoría de los cuales se clasificaron como leves</p> <p>-Conclusión: Este estudio encontró que la formulación actual de ECP002A ejerce un efecto similar sobre la espasticidad y el dolor que otras formulaciones de Δ9-THC que fue detectable después de 2 semanas de tratamiento y fue bien tolerado en la población objetivo. Según nuestras observaciones y otras, la espasticidad y el dolor parecen estar influenciados por la espasticidad y el dolor parece estar influenciado por el Δ9-THC a través de la modulación de la percepción de la espasticidad en un nivel superior del sistema nervioso central en lugar de la espasticidad muscular electrofisiológica en sí. En consecuencia, ECP002A puede tener un papel en el tratamiento sintomático de la espasticidad y el dolor en la EM.</p>
--	--	---	---

<p>Autor/es: Schimrigk et al. 2017.</p> <p>Título: Dronabinol Is a Safe Long- Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients</p> <p>Ensayo clínico randomizado, doble ciego, fase 3.</p> <p>NCT00959218</p>	<p>Mostrar la relación beneficio-riesgo positiva del dronabinol en pacientes con dolor neuropático (DN).</p>	<p>-Pacientes con EM con DN</p> <p>-Dronabinol</p> <p>- La dosis se incrementó cada 5 días en 2,5 mg para alcanzar una dosis diaria de entre 7,5 y 15,0 mg.</p> <p>-Criterios de valoración: escala NRS de 11 puntos para la intensidad del dolor, la seguridad se evaluó sobre la base de reacciones adversas (RA), signos de dependencia y abuso.</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 119 semanas</p>	<p>-Se incluyeron 240 pacientes</p> <p>-El criterio de valoración principal "cambio medio de la intensidad del dolor desde el inicio hasta la media de las semanas 1-16" comparado entre dronabinol y placebo.</p> <p>-La reducción del dolor fue clínicamente relevante, se redujo un 30% el DN en los paciente que tomaron dronabinol y un 27% los que tomaron placebo, por lo que no se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa.</p> <p>-Durante el periodo de doble ciego y el periodo abierto un 92,9% de los pacientes experimentaron algún efecto adverso, sin embargo, los efectos adversos graves fueron raros.</p> <p>- La proporción de pacientes afectados por reacciones adversas disminuyó al 26% durante el seguimiento a largo plazo.</p> <p>-No se mostraron signos de abuso de drogas, y solo 1 paciente mostró signos leves de dependencia de drogas.</p> <p>-Conclusión: El dronabinol demostró un potencial terapéutico duradero, buena tolerabilidad y un perfil de seguridad favorable; sin embargo, la eficacia del tratamiento frente al placebo está pendiente.</p>
--	--	---	--

<p>Autor/es: Paolicelli et al. 2015.</p> <p>Título: Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real- Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients</p> <p>Estudio observacional</p>	<p>El tratamiento con spray de THC / CBD parece una herramienta válida, segura y bien tolerada en nuestro entorno de la vida real para el manejo de la espasticidad, siendo al mismo tiempo una terapia eficaz en el dolor refractario al tratamiento y las disfunciones de la vejiga.</p>	<p>-Pacientes con EM.</p> <p>-Spray de THC / CBD.</p> <p>-Dosificación: 6,5 ± 1,6 pulverizaciones por día</p> <p>-Escala de valoración: Escala expandida del estado de discapacidad (EDSS), escala de calificación numérica (NRS), el Índice de deambulación (AI) y prueba cronometrada de la marcha de 25 pies (T25FW)</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 40 ± 28 semanas</p>	<p>-Se incluyeron 102 pacientes.</p> <p>-Se valoraron al inicio del tratamiento y cada 3 meses los resultados de las escalas de valoración utilizadas.</p> <p>-A las 4 semanas si no existía una mejora de la espasticidad den al menos un 20% según la escala NRS, se canceló el tratamiento.</p> <p>- La reducción media de la puntuación de espasticidad NRS fue de 2,5 ± 1,2 puntos.</p> <p>-Los pacientes analizados por dolor y trastornos de la vejiga, observamos una mejora con la administración de spray de THC / CBD</p> <p>-Se observaron efectos adversos en un 40,2% de los pacientes.</p> <p>-Conclusión: El tratamiento con spray de THC / CBD parece ser una respuesta válida a algunas de las necesidades insatisfechas de los pacientes con EM, como la espasticidad y otros síntomas refractarios al tratamiento</p>
---	--	---	---

<p>Autor/es: Santoro et al. 2017.</p> <p>Título: Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients</p> <p>Ensayo clínico controlado</p>	<p>Investigar los cambios en los niveles de expresión de ARNm de los receptores cannabinoides tipo 1 (CNR1) y 2 (CNR2) y la metilación del promotor en células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de pacientes con EM secundaria progresiva (MSS- SP) tratados con Sativex</p>	<p>-Pacientes con EM secundaria progresiva.</p> <p>-Sativex</p> <p>-Criterios de valoración: Escala NRS</p> <p>-Intervalo de seguimiento: 3 meses</p>	<p>-Se incluyeron 30 pacientes</p> <p>-Se extrajo sangre periférica de la cual se recolectaron leucocitos antes de la terapia(T0), tras un mes(T1) y tras 3 meses de tratamiento(T3).</p> <p>-Los pacientes se dividen en tres grupos según la administración con IFN-β-1b (Betaferon®):7pacientes fueron tratados con IFN-β-1b durante la terapia con Sativex (MS-1), 12 pacientes se les suspendió el tratamiento con IFN- β-1b en el momento del tratamiento con Sativex (MS-2) y 11 nunca tratados con IFN-β-1b en el momento de la administración de Sativex.</p> <p>- El grupo MS-1 mostró una disminución de 3 veces en los niveles de expresión de CNR2 comparando T1 y T3 versus T0</p> <p>-Los grupos MS-2 y MS-3 no mostraron diferencias en los niveles de expresión de CNR2 / CNR1 antes y después del tratamiento con Sativex®</p> <p>-Conclusión: El tratamiento con Sativex® no modificó los niveles de metilación de CpG de las regiones promotoras de CNR1 y CNR2 en todos los pacientes con MSS-SP, pero no podemos excluir que la expresión de estos dos genes pueda verse afectada específicamente por niveles de metilación más altos que ocurren en tejidos distintos de los leucocitos</p>
---	---	---	--

<p>Autor/es: Vecchio et al. 2020.</p> <p>Título: Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis</p> <p>Ensayo clínico</p>	<p>Investigar la acción de los cannabinoides sobre la espasticidad y el dolor en la esclerosis múltiple secundaria progresiva, mediante índices neurofisiológicos.</p>	<ul style="list-style-type: none"> -Pacientes con EM progresiva. - Spray bucal que contenía THC y CBD en proporción 1: 1 (Sativex) -Criterios de valoración de espasticidad y dolor: Escala de Ashworth Modificada, prueba de clavijas con nueve orificios, prueba de la caminata cronometrada de 25 pies, la escala de calificación numérica y escala visual analógica (EVA). -Escala de valoración de variables neurofisiológicas: cociente H / M, período silente cutáneo (PSC) - Las pruebas se realizaron antes (T0) y durante (T1) un tratamiento estándar con un aerosol oral 	<ul style="list-style-type: none"> -Se evaluaron 15 pacientes. - En T1, las puntuaciones de espasticidad y dolor mejoraron, según lo detectado por la escala de Ashworth modificada o MAS), prueba de clavija de 9 orificios o 9HPT, escala NRS y escala EVA. -La PSC se prolongó significativamente. -Conclusión: El spray de THC-CBD mejoró la espasticidad y el dolor en pacientes con EM secundaria progresiva. El spray prolongó la duración de la CSP, lo que parece una herramienta prometedora para evaluar y controlar los efectos analgésicos del THC-CBD en la EM
--	--	---	--

<p>Autor/es: Zettl et al. 2016.</p> <p>Título: Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis</p> <p>Revisión</p>	<p>Revisar la evidencia actual sobre la eficacia y seguridad del spray oromucoso THC- CBD, en pacientes con espasticidad debido a la EM.</p>	<p>-Pacientes con EM</p> <p>-Spray bucal THC-CBD</p> <p>-Dosis: entre 8.3 ±2.43 y 9.6 ±6.4 pulverizaciones al día</p> <p>-Se valoró con: la escala de Ashworth (modificada), la escala NRS, escala de espasmos de Penn y la escala de espasticidad de esclerosis múltiple</p> <p>-Intervalo de seguimiento: Entre 1 mes y 1 año</p>	<p>- Se incluyeron 1339 pacientes de 3 estudios</p> <p>-987 pacientes recibieron spray de THC-CBD, 352 recibieron placebo</p> <p>-Cambio de la puntuación NRS de la espasticidad media</p> <p>- Eventos adversos relacionados con el tratamiento en el 53-79,3% de los pacientes tratados con THC- CBD spray y en el 49- 55,8% de los pacientes tratados con placebo. En su mayoría fueron de gravedad leve a moderada.</p> <p>-Conclusión: El spray bucal de THC-CBD es capaz de responder a las necesidades individuales del paciente a través de una forma de dosificación autoadaptable. Esto permite a los pacientes optimizar las dosis según sus necesidades personales y les ayuda a tener auto influencia en el alivio de sus síntomas, EA y factores que influyen en la calidad de vida.</p> <p>Dado que la espasticidad es una enfermedad crónica, otros estudios durante los próximos años deberían examinar la influencia a largo plazo del aerosol de THC-CBD en la práctica diaria para confirmar aún más los hallazgos de los ensayos clínicos con respecto a su efectividad, especialmente en relación con las terapias de primera línea. y proporcionar instrucciones de uso y mejoras metodológicas.</p>
--	--	---	---

<p>Autor/es: Furguele et al. 2021.</p> <p>Título: Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: A Systematic Review.</p> <p>Revisión sistemática</p>	<p>Presentar y discutir la evidencia clínica y preclínica disponible sobre los efectos inmunes del CBD en la EM, para proporcionar un resumen del conocimiento disponible. y definir una hoja de ruta para la evaluación exhaustiva del potencial inmunomodulador del CBD en pacientes con EM.</p>	<ul style="list-style-type: none"> - 20 estudios in vivo y ex vivo / in vitro de CBD en modelos preclínicos de EM -6 estudios realizados en pacientes con EM y / o en células inmunes obtenidas de pacientes -CBD -Dosificación: 5- 20 mg/kg/día -Se valoro con la Escala Expandida del Estado de Discapacidad en los estudios clínicos -Intervalo de seguimiento: 3- 60 días en los estudios in vivo y ex vivo/in vitro -Intervalo de eguimiento: 4 semanas y 29,1 ± 8,2 meses en estudios clínicos 	<ul style="list-style-type: none"> - Se incluyeron 244 pacientes: 80 pacientes recibieron Nabiximols, 18 pacientes recibieron placebo, 100 pacientes recibieron Canador, 16 pacientes recibieron dronabinol, extractos estandarizados de planta entera de C. Sativa y placebo, separados por periodos de lavado de 4 semanas, y 30 pacientes recibieron CBD. -La eficacia del CBD ha quedado reflejado en modelo animales. -Los estudios ex vivo / in vitro con CBD son solo algunos, hasta el momento no existe información sobre los posibles efectos directos del CBD en muchas células inmunitarias implicadas en la EM. -Los estudios en pacientes son escasos y tienen limitaciones importantes, los resultados obtenidos en pacientes con EM fueron habitualmente negativos. - Conclusión: CBD aparece como un fármaco muy prometedor con un potencial inmunomodulador y modificador de la enfermedad significativo para la EM, beneficios adicionales que residen en su perfil de seguridad y tolerabilidad bien establecido
---	--	---	---

<p>Auto/es: Torres-Moreno et al. 2018.</p> <p>Título: Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis.</p> <p>Tipo de estudio: Metaanálisis, revisión sistemática</p>	<p>Evaluar la eficacia y tolerabilidad de los cannabinoides medicinales en comparación con el placebo en el tratamiento de los síntomas de la EM.</p>	<p>-Pacientes con EM</p> <p>- Se administro CE oral, CE oromucoso (Nabiximols), dronabinol y nabilona como coadyuvante de la gabapentina.</p> <p>- Dosis de THC: 0,5-33,40 mg/día.</p> <p>-Dosis de CBD: 1,25- 30,93 mg / día</p> <p>-La espasticidad se valoró con la escala de Ashworth y Ashworth modificada para las medidas objetivas y para las medidas subjetivas se utilizaron datos de evaluación del paciente</p> <p>-Dolor: Escala de calificación numérica, escala analógica visual y escala de dolor neuropático</p>	<p>-Se incluyeron 3161 pacientes en los 17 ensayos analizados</p> <p>-Las 82 herramientas de evaluación clínica incluidas se convirtieron DME (diferencia de medias estandarizadas)</p> <p>-Los resultados mostraron diferencia estadísticamente significativas a favor del grupo experimental respecto al placebo en la espasticidad en CE, Nabiximols y cannabinoides.</p> <p>-Los resultados en dolor presentaron diferencias estadísticamente significativas a favor de CE, nabilona y cannabinoides.</p> <p>- Se obtuvieron resultados para la disfunción de la vejiga a favor de CE y cannabinoides.</p> <p>- Efectos adversos:</p> <p>-CE (1,51 pacientes-año; IC 95%)</p>
--	---	---	---

		<p>-Estudios entre 4 semanas y 3 años.</p>	<p>-Nabiximols (1,80 pacientes-año: IC 95%)</p> <p>-Dronabinol (1,62 pacientes-año; IC 95%)</p> <p>-Nabilona no se encontraron dato significati- vos</p> <p>-Cannabinoides (1,72 pacientes-año; IC 95%)</p> <p>-Conclusión: Los cannabinoides demuestran tener una eficacia limitada en el tratamiento del dolor, la espasticidad la disfunción de la vejiga. Los cannabinoides son seguros como terapia.</p>
--	--	--	---

<p>Autor/es: Abo Youssef et al. 2017</p> <p>Título: Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis.</p> <p>Meta-analisis y Revisión sistemática</p>	<p>Revisar la eficacia y la seguridad de los cannabinoides para el tratamiento de la disfunción neurogénica del tracto urinario inferior (DNTUI) en pacientes con esclerosis múltiple.</p>	<p>-Pacientes con esclerosis múltiple (EM).</p> <p>-Administración de cannabinoides.</p> <p>-Dosificación: 25- 120 mg/ día</p> <p>-Criterios de valoración: De acuerdo con PRISMA</p> <p>-Intervalo de seguimiento: Entre 8 y 13 semanas.</p>	<p>-Se incluyeron 426 pacientes de tres estudios, dos de los cuales son ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y uno es un estudio abierto.</p> <p>-Se valoró la DNTUI utilizando: episodios de incontinencia cada 24 h, episodios de nocturia, vacíos diurnos, vacíos por 24h y episodios de urgencia/ día.</p> <p>- 101 pacientes recibieron THC, 88 pacientes recibieron CBD, 88 THC/CBD en una concentración de 1:1, 149 recibieron placebo.</p> <p>- Los cannabinoides redujeron de forma relevante los episodios de incontinencia, episodios de nicturia, micciones diurnas y micciones por 24 h</p> <p>-Se observaron efectos adversos leves (38-100%) y graves (0,77%) con causalidad incierta</p> <p>-Conclusión: Los cannabinoides pueden ser efectivos y seguros en el tratamiento de la DNTUI en el tratamiento de la EM.</p>
--	--	---	---

Fuente: Elaboración propia

7. DISCUSIÓN

Espasticidad

La espasticidad suele ser tratada con fisioterapia, sin embargo, cuando esta deja de ser suficiente se suele recurrir a medicamentos (baclofeno suele ser el más utilizado) para producir relajación muscular. No obstante, la eficacia y la tolerancia de estos fármacos es limitada, además de presentar gran cantidad de efectos secundarios. Debido a esta limitación existe una necesidad urgente de nuevos fármacos y Sativex aparece como una nueva opción en el tratamiento de la espasticidad (Zettl et al, 2016).

Según el estudio de Vecchio et al; 2020 el Sativex mejoro las puntuaciones en las escalas MAS, el 9-HTP y la percepción del paciente según la escala NRS por lo que aliviaría la espasticidad.

Además, destaca que es preferible esta combinación (THC y CBD) a una administración de THC aislada, por la neutralización del CBD sobre el THC a la hora de desarrollar síntomas psicóticos, entre otros beneficios. Sin embargo, no se mostró ninguna diferencia en la relación H/M, en la que se produce una depresión cuando se administra baclofeno (tratamiento de primera línea). Esto es posible que se debiera a que la relación H/M carece de sensibilidad, puede ser falseada por desencadenantes psicogénicos y además la espasticidad incluiría muchas vías espinales y supraespinales las cuales no son investigadas por la relación H/M. Por lo que este estudio la propone como una escala de la espasticidad poco eficaz.

Por otro lado, Amerongen et al; 2018, estudiaron el compuesto ECP002A, formulación actual del Δ^9 -THC, en el cual se obtuvieron resultados en concordancia con otros estudios, es decir las escalas subjetivas de espasticidad como la escalas NRS y MAS obtuvieron una mejora significativa de la espasticidad, sin embargo, en la escala de Ashworth y en la relación H/M no se obtuvo diferencia significativa. Cabe destacar que los valores obtenidos en la relación H/M fueron relativamente más bajos, aunque se consideró desde el inicio del tratamiento por lo que se consideró una diferencia resultante del azar. A pesar de ello este estudio mostraría que el ECP002A podría tener potencial en el tratamiento de la espasticidad.

Los ensayos en fase III y IV recogidos en el artículo de Zettl et al, evidencian la eficacia del Sativex cuando los tratamientos de primera línea no pueden aliviar la espasticidad moderada a severa. Esta mejora se puede observar en las primeras 4 semanas de administración, tras las cuales un 40% de los pacientes

tratados obtuvieron una mejora de al menos un 30% en la puntuación NRS de espasticidad media. Esto entraría en concordancia con los estudios observacionales recogidos, en los que se obtuvieron resultados similares. Respecto a los estudios a largo plazo, estos confirmaron un efecto estable y sostenido durante 1 año en algunos estudios y en otros durante 2 años. Respecto al perfil de seguridad, se muestra que el tratamiento se tolera bien mostrando un riesgo muy bajo de efectos adversos graves.

Finalmente, los resultados obtenidos en la revisión de Torres-Moreno et al; 2018 muestran una eficacia limitada de los cannabinoides en la espasticidad, no llegándose a mostrar una eficacia clara en evaluaciones más objetivas, sin embargo, en evaluaciones de la espasticidad subjetivas sí que se observaron diferencias significativas respecto al CE, los cannabinoides y nabiximol. Aun así, cabría la posibilidad de que se tratase de un gran efecto placebo, debido a las posibles dificultades en el enmascaramiento y cegamiento. Pese a ello pueden considerarse fármacos seguros debido a que no se mostró significación estadística en los efectos adversos graves.

El dolor neuropático (DN)

Hoy en día el Nabiximols (Sativex) ha sido aprobado para el tratamiento del DN en algunos países cuando la medicación previa ha sido ineficaz; por ello existen varios estudios centrados en el uso de este fármaco en el DN (Torres-Moreno et al, 2018).

En la revisión de Torres-Moreno et al; 2018 se estudiaron los efectos del CE, la nabilona y los cannabinoides. Los resultados obtenidos fueron estadísticamente significativos, a favor de estos, demostrando así la efectividad en el tratamiento del DN.

Sin embargo, los estudios incluidos sobre la nabilona habían sido financiados por empresas, por lo que se realizó un análisis adicional incluyendo sólo estudios no financiados por empresas, y los resultados del DN cambiaron a valores no estimables.

Vecchio et al, 2020 sin embargo, analizaron el Sativex en pacientes con EM y obtuvieron puntuaciones significativamente inferiores en la escala EVA; por lo que están en línea con la experiencia previa, pese a ello la escala EVA se trata de una escala subjetiva, por lo que destacaron la necesidad de encontrar marcadores neurofisiológicos de este efecto. Destacan el CSP (periodo cortical silencioso), el cual sería fácil de reproducir y obtener utilizando protocolos estandarizados. Se trata de un reflejo protector y generalmente se conserva en el dolor

neuropático. Al inicio del estudio los pacientes no mostraron diferencias en el CSP, pero la combinación THC: CBD alargó significativamente el CSP. Por lo tanto, el THC-CBD fortaleció la acción inhibitoria espinal de las descargas aferentes A- δ . Desafortunadamente, no se encontró relación entre este efecto y la reducción del dolor. Pero sí podrían asociarse a una acción deprimente de un fármaco en estructuras neuronales espinales. Aunque la analgesia por sí sola podría depender de varios factores, el CSP actuó como un neurofisiológico prometedor de analgesia.

Por otro lado, Schimrigk et al, 2017 estudian el trans- Δ 9-tetrahidrocannabinol (dronabinol) debido a la gran necesidad no satisfecha para el tratamiento del DN causados por trastornos autoinmunes como la EM, ya que actualmente el alivio del DN es insuficiente o los tratamientos presentan muchos efectos adversos. En este ensayo se obtuvo una disminución clínicamente relevante del DN, sin embargo, no se alcanzó la diferencia significativa respecto al placebo como ocurrió en otros estudios. Aun así, se mostró que el dronabinol sería una opción de tratamiento seguro a largo plazo, y con buena tolerabilidad.

Resulta importante destacar que en futuro se deberían considerar límites de dosis más altos, ya que la dosificación actual resulta insuficiente, ya que el 72,5% de los pacientes alcanzaron esa dosificación en el periodo de doble ciego.

Inmunomodulador

Entre los cannabinoides el que más destaca por su papel inmunomodulador es el CBD, además de las propiedades antiinflamatorias e inmunosupresoras atribuidas. No obstante, se le reconoce una excelente tolerabilidad en humanos incluso en dosis altas. (Furiguete et al, 2021)

La revisión de Furiguete et al; 2021 sugiere que podrían ser una buena opción terapéutica en el manejo de enfermedades como la EM. Aun así, hasta ahora el uso del CBD ha sido principalmente utilizado en el tratamiento de la sintomatología de la EM y su potencial como fármaco modificador de la enfermedad ha tenido poca consideración.

Por una parte, en la actualidad, la eficacia de CBD como inmunomodulador ha sido probada en modelos animales, presentando su papel inmunomodulador tanto a nivel periférico como central. Sin embargo, los estudios en pacientes con EM son escasos y presentan limitaciones importantes. Es por ello por lo que no resulta extraño el hecho de que los resultados obtenidos hasta ahora sean en su mayoría negativos.

Por otra parte, al analizar los estudios preclínicos se muestra que la clave sería la dosificación de CBD utilizada en los ensayos clínicos; dado que en los estudios animales las concentraciones máximas tisulares oscilaban entre 10-15 μM . Pero, en los estudios clínicos las dosis utilizadas serían sustancialmente más bajas, aproximadamente 0,01 μM , por lo que se justifica la necesidad de aumentar las dosis para poder usar el CBD como fármaco inmunomodulador.

Santoro et al, 2017 analizaron la expresión de ARNm y la metilación de los genes promotores de los receptores cannabinoides tipo 1 (CNR1) y 2 (CNR2) antes y después del uso de Sativex. Se trata de un mecanismo emergente el cual busca provocar cambios en la expresión génica a través de la metilación del ADN e histonas. La importancia de ello reside en que los principales objetivos del THC y el CBD son los receptores cannabinoides CB1 y CB2 codificados por los genes CNR1 y CNR2 respectivamente, en concreto los receptores CB2 influirían en gran cantidad de actividades inmunomoduladoras, sin embargo, en este estudio el tratamiento con Sativex no modificó los niveles de metilación de las regiones promotoras de CNR1 y CNR2 en todos los pacientes. A pesar de ello no podemos excluir que la expresión de estos dos genes pueda verse afectada específicamente por niveles de metilación más altos que ocurren en tejidos distintos de los leucocitos.

Disfunción neurogénica del tracto urinario inferior (DNTUI)

El estudio de Abo Youssef et al, 2017 nos desvela que los cannabinoides podrían ser una opción de tratamiento seguro y eficaz para DNTUI en pacientes con EM -puesto que el sistema endocannabinoide es partícipe de regulación en el tracto urinario inferior- si no fuese por la deficiente base de pruebas. Esto se traduce en la demanda urgente de estudios de más alta calidad, con el fin de obtener resultados perentorios. En estos tres estudios, se demostró una reducción relevante en los episodios de incontinencia. En concreto, hubo uno que desveló una disminución destacable en el número de incidentes de micciones por 24 horas, diurnas y nocturnas. En referencia a los efectos adversos leves eran muy elevados (38-100%), mientras que de los eventos adversos considerados graves solo uno afectó a dos pacientes (0'7%). En cuanto a sus implicaciones en la práctica, cabe recalcar que, aunque los cannabinoides son exitosos al comienzo y pierden eficacia conforme progresa la enfermedad, constituyen otro medio terapéutico para la gestión de DNTUI. Dos ejemplos clarificadores de ello son su seguridad favorable y su privación de efectos adversos, como la visión borrosa, estreñimiento y riesgo de disfunción miccional, que en otros tratamientos más utilizados sí están presentes. En general, hay que considerar los cannabinoides como un tratamiento

para mejorar diferentes problemas de calidad de vida además de la DNTUI (cuyo caso específico es especialmente atractivo para aquellos pacientes de EM en el que el cateterismo y complicaciones ligadas son una inquietud real).

Torres-Moreno et al; 2018 reflejan como los cannabinoides producen una reducción escasa de la disfunción de vejiga (efecto terapéutico limitado). Su validación como medicamentos seguros es viable puesto que al examinar los eventos adversos graves no muestran importancia estadística. Aunque en el metaanálisis sobre CE y dronabinol tuviesen financiación por subvenciones independientes, la nabilona y el nabiximol estaban financiadas por empresas. Con los datos obtenidos, parece que los estudios patrocinados favorecen su tratamiento activo. Sin embargo, hay eficacia en la DNTUI gracias al CE, nabilona y cannabinoides. Es decir, cannabinoides en contraposición al placebo, reducen los episodios diarios de incontinencia urgente; demostrando además una mejor tolerabilidad y menos invasividad que los anticolinérgicos y onabotulinumtoxinA respectivamente.

En el estudio de Paolicelli et al; 2016 mediante la puntuación IPSS para disfunciones vesicales se encuentra una mejora significativa desde los valores basales; mostrando, así como se produce una mejora en la calidad de vida debido a la administración del spray THC/CBD. Por lo que los resultados en este estudio respecto al Sativex serían alentadores tanto en la DNTUI como en el dolor de la vejiga.

8. REFLEXIONES FINALES

Tras revisar la literatura científica respecto a este tema, me he percatado de que a pesar de que los cannabinoides se presentan como una opción económica y posiblemente efectiva, son pocas las investigaciones que se han realizado. Además, en su gran mayoría, las investigaciones realizadas cuentan con poca financiación y con muestras de pacientes pequeñas. Entonces, considero que sería de vital importancia promover una financiación y realización de estudios que ahonden y profundicen en esta materia.

Desde mi perspectiva resulta lógico que a menudo los resultados de los estudios sobre los cannabinoides obtengan resultados poco prometedores ya que los estudios clínicos muchas veces no están siendo un reflejo de los estudios preclínicos, debido a que se está usando unas dosis mucho menores en comparación, a pesar de que exista evidencia de la seguridad de los cannabinoides en dosis más altas.

También me gustaría destacar que los amplios beneficios que presentan los cannabinoides han podido llegar a jugar en su contra, debido a que actualmente estos tienen variedad de usos terapéuticos en varias enfermedades, lo que quizás haya podido provocar que la investigación si se haya centrado en los cannabinoides, pero tal vez no se haya estudiado en profundidad ninguna de sus aplicaciones.

Finalmente creo que no se puede obviar el hecho de que los cannabinoides se relacionan habitualmente, con el consumo recreativo del cannabis, por lo que resulta evidente que puedan existir muchos prejuicios a la hora de hablar de estos fármacos; sin embargo, a mi parecer, se trata de una opción bastante segura, con escasos efectos adversos que ha demostrado ser útiles en muchas patologías incluida la EM, por lo que se debería crear conciencia de la utilidad médica de los cannabinoides.

9. CONCLUSIONES

1. El conocimiento actual de los cannabinoides muestra la eficacia moderada de estos y la limitación de su efecto terapéutico, manifestando la necesidad de más estudios de calidad a gran escala.
2. Los pacientes tratados con cannabinoides obtuvieron un alivio de la sintomatología de la EM según escalas subjetivas.
3. Los cannabinoides podrían tener un efecto inmunomodulador en la EM.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abo-Youssef, N., Schneider, M.P., Mordasini, L., Ineichen, B.V., Bachmann, L.M., Chartier-Kastler, E., Panicker, J.N., & Kessler, T.M. (2017). Cannabinoids for treating neurogenic lower urinary tract dysfunction in patients with multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *BJU International*, 119(4), 515-521. <https://doi.org/10.1111/bju.13759>
- Amerongen, G., Kanhai, K., Baakman, A.C., Heuberger, J., Klaassen, E., Beumer, T.L., Strijers, R., Killestein, J., Gerven, J., Cohen, A., & Groeneveld, G. J. (2018). Effects on Spasticity and Neuropathic Pain of an Oral Formulation of Δ^9 -tetrahydrocannabinol in Patients With Progressive Multiple Sclerosis. *Clinical Therapeutics*, 40(9), 1429-1620. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2017.01.016>
- Kamińska, J., Koper, O.M., Piechal, K., & Kemonia, H. (2017). Multiple sclerosis - etiology and diagnostic potential. *Advances in Hygiene and Experimental Medicine*, 71(1), 551-563. <https://doi.org/10.5604/01.3001.0010.3836>

- Dariš, B., Verboten, M.T., Knez, Z., & Ferk, P. (2019). Cannabinoids in cancer treatment: Therapeutic potential and legislation. *Bosnian Journal of Basic Medical Sciences*, 19(1), 14-23. <https://doi.org/10.17305/bjbms.2018.3532>
- Doshi, A., & Chataway, J. (2017). Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clinical Medicine*, 17(6), 530-536. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.17-6-530>
- Eagleston, L.R.M., Kalani, N.K., Patel, R.R., Flaten, H.K., Dunnick, C.A., & Dellavalle, R.P. (2018). Cannabinoids in dermatology: A scoping review. *Dermatology Online Journal*, 24(6). <https://doi.org/10.5070/D3246040706>
- Fraguas-Sánchez, A.I., & Torres-Suárez, A.I. (2018). Medical Use of Cannabinoids. *Drugs*, 78(16), 1665-1703. <https://doi.org/10.1007/s40265-018-0996-1>
- Freeman, T.P., Hindocha, C., Green, S.F., & Bloomfield, M.A.P. (2019). Medicinal use of cannabis based products and cannabinoids. *BMJ*, 1141. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1141>
- Furgiuiele, A., Cosentino, M., Ferrari, M., & Marino, F. (2021). Immunomodulatory Potential of Cannabidiol in Multiple Sclerosis: A Systematic Review. *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, 16, 251-269. <https://doi.org/10.1007/s11481-021-09982-7>
- Gonçalves, E.C.D., Baldasso, G.M., Bicca, M.A., Paes, R.S., Capasso, R., & Dutra, R.C. (2020). Terpenoids, Cannabimimetic Ligands, beyond the Cannabis Plant. *Molecules*, 25(7), 1567. <https://doi.org/10.3390/molecules25071567>
- Howard, J., Trevick, S., & Younger, D.S. (2016). Epidemiology of Multiple Sclerosis. *Neurologic Clinics*, 34(4), 919-939. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2016.06.016>
- Isorna, I., Esteban, F., Solanellas, J., Coveñas, R., & Muñoz, M. (2020). The substance P and neurokinin-1 receptor system in human thyroid cancer: An immunohistochemical study. *European Journal of Histochemistry*, 64(2). <https://doi.org/10.4081/ejh.2020.3117>
- Jean-Gilles, L., Braitich, M., Latif, M.L., Aram, J., Fahey, A.J., Edwards, L.J., Robins, R.A., Tanasescu, R., Tighe, P.J., Gran, B., Showe, L.C., Alexander, S.P., Chapman, V., Kendall, D.A., & Constantinescu, C.S. (2015). Effects of pro-inflammatory cytokines on cannabinoid CB1 and CB2 receptors in immune cells. *Acta Physiologica*, 214(1), 63-74. <https://doi.org/10.1111/apha.12474>
- Kis, B., Ifrim, F.C., Buda, V., Avram, S., Pavel, I.Z., Antal, D., Paunescu, V., Dehelean, C.A., Ardelean, F., Diaconeasa, Z., Soica, C., & Danciu, C. (2019). Cannabidiol - from Plant to Human Body: A Promising Bioactive Molecule with Multi-Target Effects in Cancer. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(23), 5905. <https://doi.org/10.3390/ijms20235905>
- Lemus, H.N., Warrington, A.E., & Rodriguez, M. (2017). Multiple Sclerosis: Mechanisms of Disease and Strategies for Myelin and Axonal Repair. *Neurologic Clinics*, 36(1), 1-11. <https://doi.org/10.1016/j.ncl.2017.08.002>

- Maayah, Z.H., Takahara, S., Alam, A.S., Ferdaoussi, M., Sutendra, G., El-Kadi, A.O.S., Mackey, J.R., Pituskin, E., Paterson, D.I., & Dyck, K.R.B. (2020). Breast cancer diagnosis is associated with relative left ventricular hypertrophy and elevated endothelin-1 signaling. *BMC Cancer*, 20(1), 751. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07217-1>
- Manera, C., & Bertini, S. (2021). Cannabinoid-Based Medicines and Multiple Sclerosis. In E. Murillo-Rodriguez, S.R. Pandi-Perumal, & J.M. Monti (Eds.), *Cannabinoids and Neuropsychiatric Disorders* (pp. 111–129). Springer Nature. https://doi.org/10.1007/978-3-030-57369-0_8
- Oh, J., Vidal-Jordana, A., & Montalban, X. (2018). Multiple sclerosis: Clinical aspects. *Current Opinion in Neurology*, 31(6), 752-759. <https://doi.org/10.1097/wco.0000000000000622>
- Paolicelli, D., Drenzo, V., Manni, A., D'Onghia, M., Tortorella, C., Zoccollella, S., Di-Lecce, V., Iaffaldano, A., & Trojano, M. (2016). Long-Term Data of Efficacy, Safety, and Tolerability in a Real-Life Setting of THC/CBD Oromucosal Spray-Treated Multiple Sclerosis Patients. *The Journal of Clinical Pharmacology*, 56(7), 845-851. <https://doi.org/10.1002/jcph.670>
- Papaseit, E., Pérez-Mañá, C., Pérez-Acevedo, A.P., Hladun, O., Torres-Moreno, M.C., Muga, R., Torrens, M., & Farré, M. (2018). Cannabinoids: From pot to lab. *International Journal of Medical Sciences*, 15(12), 1286-1295. <https://doi.org/10.7150/ijms.27087>
- Pellati, F., Borgonetti, V., Brighenti, V., Biagi, M., Benvenuti, S., & Corsi, L. (2018). Cannabis sativa L. and Nonpsychoactive Cannabinoids: Their Chemistry and Role against Oxidative Stress, Inflammation, and Cancer. *BioMed Research International*, 2018, 1-15. <https://doi.org/10.1155/2018/1691428>
- Reich, D.S., Lucchinetti, C.F., & Calabresi, P.A. (2018). Multiple Sclerosis. *New England Journal of Medicine*, 378(2), 169-180. <https://doi.org/10.1056/nejmra1401483>
- Rice, J., & Cameron, M. (2018). Cannabinoids for Treatment of MS Symptoms: State of the Evidence. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 18(8). <https://doi.org/10.1007/s11910-018-0859-x>
- Santoro, M., Mirabella, M., De-Fino, C., Bianco, A., Lucchini, M., Losavio, F., Sabino, A., & Nociti, V. (2017). Sativex® effects on promoter methylation and on CNR1/CNR2 expression in peripheral blood mononuclear cells of progressive multiple sclerosis patients. *Journal of the Neurological Sciences*, 379, 298-303. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.06.017>
- Schmigigk, S., Marziniak, M., Neubauer, C., Kugler, E.M., Werner, G., & Abramov-Sommarriva, D. (2017). Dronabinol Is a Safe Long-Term Treatment Option for Neuropathic Pain Patients. *European Neurology*, 78, 320-329. <https://doi.org/10.1159/000481089>
- Thompson, A.J., Baranzini, S.E., Geurts, J., Hemmer, B., & Ciccarelli, O. (2018). Multiple sclerosis. *The Lancet*, 391(10130), 1622-1636. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(18\)30481-1](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)30481-1)

- Torres-Moreno, M.C., Papaseit, E., Torrens, M., & Farré, M. (2018). Assessment of Efficacy and Tolerability of Medicinal Cannabinoids in Patients With Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Network Open*, 1(6). <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2018.3485>
- Vecchio, D., Varrasi, C., Virgilio, E., Spagarino, A., Naldi, P., & Cantello, R. (2020). Cannabinoids in multiple sclerosis: A neurophysiological analysis. *Acta Neurologica Scandinavica*, 142(4), 333-338. <https://doi.org/10.1111/ane.13313>
- Zettl, U.K., Rommer, P., Hipp, P., & Patejdl, R. (2016). Evidence for the efficacy and effectiveness of THC-CBD oromucosal spray in symptom management of patients with spasticity due to multiple sclerosis. *Therapeutic Advances in Neurological Disorders*, 9(1), 9-30. <https://doi.org/10.1177/1756285615612659>



ANEXOS

ANEXO II.. Escala de Asworth modificada

ESCALA DE ASWORTH MODIFICADA

0	No incremento de tono
1	Resistencia. Ligero aumento de tono: tope y liberación o mínima resistencia al final del arco de recorrido la flexión o extensión.
1+	Ligero aumento de tono: tope seguido de mínima durante el arco de recorrido restante, (- de la ½)
2	Marcado aumento de tono durante la mayor parte del recorrido, pero se vence fácilmente
3	Considerable incremento de tono.mov. Pasiva dificultosa
4	Partes afectadas rígidas en flexión y extensión.

ANEXO III. Escala EVA

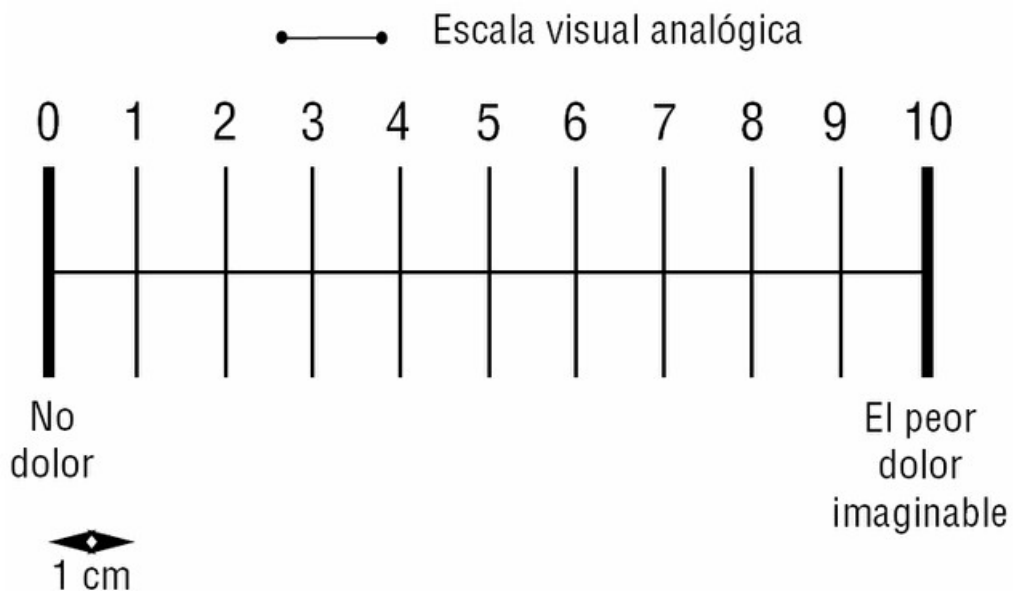


Figura 2. Graduación del dolor: de 1 a 3 dolor leve-moderado, de 4 a 6 dolor moderado-grave y más de 6 dolor muy intenso.