

Journal

OF NEGATIVE & NO POSITIVE RESULTS



Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca,
Hidalgo, México



Autoría Antonio Mingote. Editorial Planeta



ISSN: 2529-850X

Órgano oficial de la Asociación Para el Progreso de la Biomedicina
Órgano oficial del Instituto de Estudios Superiores Elise Freinet, Pachuca,
Hidalgo, México

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

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

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

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

NORMAS DE PUBLICACIÓN EN LA REVISTA:

<http://www.jonnpr.com/Normas%20de%20publicacion%20v02%20Febrero%202019.pdf>

GUIDELINES OF PUBLICATION IN THE JOURNAL:

<http://www.jonnpr.com/Guidelines%20of%20publication%20v02%20Feb%202019.pdf>

Dirección postal

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

Soporte editorial

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

Contacto principal

contacto@jonnpr.com

Contacto de soporte

Responsable editorial

Correo electrónico: luis.vicente@jonnpr.com

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

ISSN-L: 2529-850X

DIRECTOR

JESÚS M. CULEBRAS

De la Real Academia de Medicina y Cirugía de Valladolid y del Instituto de Biomedicina (IBIOMED).
Universidad de León (Spain). Ac. Profesor Titular de Cirugía

culebras@jonnpr.com

COMMUNITY MANAGER

ANTONIO CRUZ

Neurólogo de la Unidad de Ictus del Hospital Ramón y Cajal, Madrid. Scientific Advisor Neurologic International.

community@jonnpr.com

COMITÉ EDITORIAL

Roxana Bravo

Centro Nacional de Planeamiento Estratégico (CEPLAN), (Perú).

insgastronomia@gmail.com

Luis Collado Yurrita

Departamento de Medicina, Universidad Complutense de Madrid (España)

lcollado@ucm.es

Mauricio Di Silvio

Dirección de Educación y Capacitación del Hospital General de México, (México)

disilviomauricio@gmail.com

Abelardo García de Lorenzo

acCatedrático y Director de la Cátedra de Medicina Crítica y Metabolismo-UAM. Jefe de Servicio de Medicina Intensiva. Hospital Universitario La Paz-Carlos III. Madrid. Instituto de Investigación IdiPAZ (España)

agdl@telefonica.net

Javier González Gallego

Institute of Biomedicine (IBIOMED), University of León, (España)

jgonga@unileon.es

Beatriz Jáuregui Garrido

Hospital Virgen del Rocío (Unidad de Arritmias) (España)

beatrizjg86@gmail.com

Ignacio Jáuregui Lobera

Departamento de Biología Molecular e Ingeniería Bioquímica. Área de Nutrición y Bromatología. Universidad Pablo de Olavide. Sevilla (España)

ijl@tcasevilla.com

Francisco Jorquera Plaza

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

fjorqueraplaza@gmail.com

Emilio Martínez de Vitoria

Departamento de Fisiología. Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos "José Mataix" (INYTA). Universidad de Granada. Armilla Granada. (España)

emiliom@jonnpr.com

José Luis Mauriz Gutiérrez

Institute of Biomedicine (IBIOMED). University of León. León (España)

jl.mauriz@unileon.es

Juan José Nava Mateos

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

Pedro Luis Prieto Hontoria

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

Francisco Rivas García

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

Amelia Rodríguez Martín

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

Francisco J Sánchez Muniz

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

Sergio Santana Porbén

Médico, Especialista de Segundo Grado en Bioquímica Clínica, Máster en Nutrición en Salud Pública, Profesor Asistente de Bioquímica, Editor-Ejecutivo de la RCAN Revista Cubana de Alimentación y Nutrición. La Habana, Cuba
ssergito@jonpr.com

Javier Sanz Valero

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

Dan Waitzberg

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

Carmina Wanden-Berghe

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

SUMARIO

Vol. 6 Núm. 08

Agosto 2021

ARTICULO ESPECIAL

Cuando aprender se transforma en un juego y enseñar es poner las reglas del mismo para que ocurra. Una visión con una perspectiva de ilusión después de cuarenta y ocho años en la enseñanza 991

Francisco J. Sánchez-Muniz

ORIGINAL

Evaluación de los tratamientos del dolor crónico en artrosis 997

M^a José Villar Inarejos, Fátima Madrona Marcos, Loreto Tárraga Marcos, Mario Romero de Avila, Pedro J. Tárraga López

Síndrome del cyber-phubbing “Su impacto en las relaciones interpersonales y la salud humana” 1034

Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Yesenia Elizabeth Ruvalcaba Cobián, Josefina Reynoso Vázquez, Antonio Atanacio García Martínez, Tania Berenice Ramírez González

Aprendizaje basado en errores. Una propuesta como nueva estrategia didáctica 1049

Adrián Macho-González, Sara Bastida, Beatriz Sarriá Ruiz, Francisco J Sánchez Muniz

REVISIÓN

Variación del perfil lipídico durante el embarazo y su relación con las enfermedades metabólicas 1064

María José Aguilar Cordero, María Quirantes Morillas, Tania Rivero Blanco, Ana María Rojas Carvajal, Íñigo María Pérez Castillo, Antonio Manuel Sánchez López

Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009 1079

Cristina Soriano Amador, Francisco J. Sánchez-Muniz

CASO CLÍNICO

Consideraciones anestésicas de la electroporación. A propósito de un caso 1101

Natalia Burgos Frías, María Victoria Caldera Álvarez, Rafael Uña Orejón, José María Muñoz y Ramón, Francisco Reinoso Barbero

Content

Vol. 6 Núm. 08

AUGUST 2021

SPECIAL ARTICLE

When learning becomes a game and teaching consists in setting the rules to allow it happen. A vision from a perspective with illusion after teaching for forty-eight years 991

Francisco J. Sánchez-Muniz

ORIGINAL

Evaluation of chronic pain treatments in arthrosis 997

M^a José Villar Inarejos, Fátima Madrona Marcos, Loreto Tárraga Marcos, Mario Romero de Avila, Pedro J. Tárraga López

Syndrome of cyber-phubbing “Its impact on interpersonal relationships and human health” 1034

Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma, Yesenia Elizabeth Ruvalcaba Cobián, Josefina Reynoso Vázquez, Antonio Atanacio García Martínez, Tania Berenice Ramírez González

Aprendizaje basado en errores. Una propuesta como nueva estrategia didáctica 1049

Adrián Macho-González, Sara Bastida, Beatriz Sarriá Ruiz, Francisco J Sánchez Muniz

REVISIÓN

Changes in lipid profile during pregnancy and their association with metabolic disorders 1064

María José Aguilar Cordero, María Quirantes Morillas, Tania Rivero Blanco, Ana María Rojas Carvajal, Íñigo María Pérez Castillo, Antonio Manuel Sánchez López

Telomeres, telomerase and aging. A visit to the 2009 Nobel Prize in Physiology and Medicine 1079

Cristina Soriano Amador, Francisco J. Sánchez-Muniz

CASO CLÍNICO

Anaesthetic considerations of electroporation. In relation to a clinical case 1101

Natalia Burgos Frías, María Victoria Caldera Álvarez, Rafael Uña Orejón, José María Muñoz y Ramón, Francisco Reinoso Barbero




ARTÍCULO ESPECIAL

Cuando aprender se transforma en un juego y enseñar es poner las reglas del mismo para que ocurra. Una visión con una perspectiva de ilusión después de cuarenta y ocho años en la enseñanza

When learning becomes a game and teaching consists in setting the rules to allow it happen. A vision from a perspective with illusion after teaching for forty-eight years

Francisco José Sánchez–Muniz

Catedrático Emérito. Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid y Académico de Número de la Real Academia Nacional de Farmacia. España

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

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

Recibido el 28 de noviembre de 2020; aceptado el 6 de diciembre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Sánchez–Muniz F.J. Cuando aprender se transforma en un juego y enseñar es poner las reglas del mismo para que ocurra. Una visión con una perspectiva de ilusión después de cuarenta y ocho años en la enseñanza. JONNPR. 2021;6(8):991-6. DOI: 10.19230/jonnpr.4145

How to cite this paper:

Sánchez–Muniz F.J. When learning becomes a game and teaching consists in setting the rules to allow it happen. A vision from a perspective with illusion after teaching for forty-eight years. JONNPR. 2021;6(8):991-6. DOI: 10.19230/jonnpr.4145



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

Abstract

Es este brevísimo artículo un flash, una visión personal de la enseñanza y de la importancia de la entrega y la innovación docente, utilizando lo que se tiene a mano, aunque sea en el ambiente inhóspito del confinamiento. Este apunte es antesala de otro artículo en donde se presentan la hipótesis, objetivos y medios para llevar a cabo el proyecto Docente “Los errores del profesor mejoran el aprendizaje del alumno” y en el que se expondrán de forma resumida algunos resultados preliminares obtenidos, a fin de



que sirva de semilla para promover proyectos similares que mejores la calidad y resultados de la enseñanza.

Palabras clave

Enseñanza universitaria; gamificación; innovación docente

Abstract

This very brief article is a flash, a personal vision of teaching and the importance of delivery and teaching innovation, using what we have at hand and in the inhospitable environment of confinement. This note is a prelude to another article where the hypothesis, objectives and means are presented to carry out the Teaching project "Teacher mistakes improve student learning", in which some preliminary results obtained will be summarized, to serve as a seed to promote similar projects that improve teaching quality and results.

Keywords

Gamification; teaching innovation; University teaching



Autoría Antonio Mingote. Editorial Planeta⁽¹⁾

«Una enseñanza de aldea. El mapamundi sobre la mesa del maestro, el pizarrón, el puntero, y la enseñanza basada en la repetición. Los ordenadores están tan lejos del aula como el lenguaje del maestro del de sus alumnos....»⁽¹⁾. Con estas palabras comienza un epígrafe que comenta el dibujo del genial Antonio Mingote realizado en 1967, en el que se ve la imagen de un viejo profesor rodeado de niños que mirando fijamente a una pizarra se imaginan (¿?) al ordenador electrónico como un aparato lleno de marcianos educadores o a una caja de juegos de magia llena de profesoras.

Sostiene Nicholas Negroponte, director del *MIT Media Lab* que nuestra civilización está entrando en una cultura radicalmente nueva promovida por el movimiento tecnológico que va desde los átomos a los bits⁽¹⁾. Para ello este arquitecto e informático estadounidense de origen griego se embarcó en la creación de un proyecto que pretendía y pretende producir computadoras portátiles de bajo coste con un precio de unos 50 € para evitar que la brecha entre países desarrollados y menos desarrollados siga creciendo⁽²⁾. De ese proyecto surgió la Fundación “Un portátil para cada niño” (OLPC, por sus siglas en inglés de “*One laptop per child*”) que pretende desarrollar el uso de la informática en los países poco desarrollados⁽²⁾.

Es por ello que alejarse de este movimiento tecnológico es sin duda quedarse atrás en la carrera evolutiva del ser humano⁽¹⁾. Difícilmente podría haberse imaginado Alan Turing, matemático y pionero de la informática o John W Mauchy y John P Ecker creadores del mastodóntico ordenador ENIAC en 1940, que su empuje y esfuerzo llegaría, solo 80 años después, a cotas impensables, donde un teléfono móvil es a la vez agenda, banco, máquina de fotos, caja portadora de juegos y entretenimientos, cómplice de amoríos, luz de información,



traductor multilingüista y lo que resulta si cabe aún más relevante una enciclopedia gigantesca de la que se puede obtener la información que requerimos de forma fácil, rápida y muchas veces muy precisa.

Ese universo tecnológico fabuloso y complejo, creado por personas iluminadas cuyos nombres increíblemente han entrado de lleno en el baúl del olvido y rozan el anonimato, es hoy la base del Big Data y de la posibilidad de “administrarlo” y “conducirlo”. En este mundo “cautivo” por el aquí y ahora, personas como Bill Gates (Microsoft), Steve Jobs (Apple), Larry Page y Sergel Bring (Google) o Vinton G Cerf (inventor del Internet) han sido hacedores y responsables de la gran revolución que experimentó y experimenta el mundo a lo largo de las últimas décadas del siglo XX y primeras del XXI, donde el mundo se ha hecho tan pequeño como un bit, donde las guerras se inician al dar a la tecla “intro” de un ordenador portátil o de un ebook.

Pero quizás un área menos permeable a estas innovaciones tecnológicas haya sido la enseñanza. Existen multitud de factores que pueden haberlo condicionado: precariedad de presupuestos y de medios para la enseñanza, el envejecimiento del profesorado, la dependencia exhaustiva del ser humano con los medios virtuales, la falta de preparación y educación del alumnado y del profesorado, la negación a la interrelación y complicidad del alumno con el profesor y viceversa, el dogmatismo y la falta de capacidad para transmitir ilusión y conocimiento⁽³⁾.

Llevo cerca de cinco décadas enseñando y aprendiendo de mis alumnos y casi siete de mis profesores. Con estos aprendí de su entrega, de la pizarra en la que escribían lo que sabían y lo que no sabían, de modelos anatómicos de plástico que se desmontaban y de libros que para mí siguen siendo el corazón y el cerebro de mi aprendizaje. De aquellos -destino y sentido de mi enseñanza- aprendí a aprender, usando una mezcla de antiguas y nuevas tecnologías: pizarra con tizas de colores, transparencias en blanco y negro o en color realizadas con primor y a toda prisa, diapositivas gestadas a partir de fotografías a la pantalla de mi ordenador y reveladas y confeccionadas en equipos que se eternizaban para tener una caja de diapositivas, videos en VHS..... y a jugar. Siempre deseé hacer un juego o intentar promover opinión, sembrar, enseñar que en el mundo de la enseñanza “cualquier cosa es válida para aprender siempre que seamos capaces de motivar” y que los alumnos deben aprender a desmontar el dogmatismo rancio que se desprende de las clases de algunos profesores y a extraer lo que realmente les posibilite a buscar y seleccionar la información veraz y útil.



En cierta ocasión se me ocurrió, hablando de disparates con un amigo, que algún año mi primera clase del curso consistiría en un sinfín de barbaridades y falacias y que llegando al final de la misma, cuando los alumnos cerraran sus cuadernos u hojas de apuntes, de forma ceremoniosa les diría “Señores, todo, bueno casi todo lo que han oído Uds. y de lo que han tomado nota es falso y su obligación es encontrar esos errores, discutirlos y buscar su contrapartida cierta”.

Basándome en todo esto surgió un proyecto titulado “Los errores del profesor mejoran el aprendizaje del alumno” (UCM, 129)⁽⁴⁾. Se trataba de realizar un proyecto de innovación docente entre varios profesores y en varias asignaturas a la vez. La finalidad era promover en los alumnos más tiempo de dedicación, búsqueda, localización y comprobación de hechos, conceptos y definiciones en la asignatura de Nutrición. Este proceso en definitiva a base de activar circuitos reverberantes o recurrentes cerebrales, redundaría en la transferencia de información desde zonas cerebrales donde se acuña la memoria próxima a otras más remotas donde tiene lugar la consolidación de la misma^(5,6). Es por tanto que el proyecto a través de un aprendizaje o condicionamiento instrumental aprendía a reaccionar antes y de forma más precisa ante una situación en virtud de la coexistencia con un premio (ser descubridor, investigador, jugador ganador)^(5,6). En la situación que nos ocupaba el alumno “despertaba” a su memoria relacionando, buscando, jugando a encontrar. Se transformaba en “*Homo ludens*” y completaba el juego siendo más preciso y rápido que sus compañeros al contestar en una encuesta on-line.

Nos habíamos programado este proyecto en el seno de un año clásico de clases magistrales donde se requería la presencialidad, pero marzo de 2020 con la llegada a España del SAR-CoV-2⁽⁷⁾ y a la Universidad cambió la presencialidad de las asignaturas en virtualidad total, aunque el proyecto, la exposición, desarrollo y ejecución del mismo fue básicamente igual: Temas con errores frente a temas sin errores. Los alumnos eran informados de que el material docente (diapositivas impresas) de unos temas específicos de una asignatura contenía diez errores por tema, muchos de ellos básicos y/o importantes. Tras la realización de una evaluación, se les informaba de la localización y naturaleza del error. Los resultados a final de curso no pudieron ser más gratificantes a pesar del enorme esfuerzo que implicó. De hecho, un proyecto a desarrollar en cinco asignaturas con cuatro profesores se quedó en otro con solo dos asignaturas y con dos profesores. Pero los hechos están ahí: Mejores notas en los temas con errores que en los que no había errores. Todo producto del juego, de la investigación, de la motivación y de las ganas de complicarse la vida.



Agradecimientos

Al proyecto de innovación docente aprobado por la Universidad Complutense de Madrid (UCM Project #129). A Adrián Macho-González que subo contagiarse de mi “demencia” en los momentos más difíciles y actuó como profesor poniendo modernidad y rapidez en mis acciones.

Referencias

1. Editorial Planeta. Tomo conmemorativo. Enciclopedia. Última actualización. Barcelona, 2017, p VII, XXIV, 168.
2. Nicholas Negroponte. Wikipedia. acceso 23 de noviembre de 2020.
3. Méndez N. A ti profesor yo acuso. Ed. Nuestra Cultura. Madrid. 1979.
4. Sánchez-Muniz FJ. Los errores del profesor mejoran el aprendizaje del alumno. Universidad Complutense de Madrid. Proyecto UCM 129. 2020.
5. Hall JE (ed.). Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Capítulo 58 Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria. 16ª Edición. Elsevier España, Barcelona. 2020
6. Iriarte Franco J, Artieda González-Granda J. Manual de neurofisiología clínica. Panamericana. Buenos Aires, Madrid. 2018. <https://www.medicapanamericana.com/>
7. Sánchez-Muniz FJ, Sbastida M. COVID-19 and the Mother Earth's day. JONNPR 2020; 5(6): 603-615. DOI: 10.19230/jonnpr.3701.



ORIGINAL

Evaluación de los tratamientos del dolor crónico en artrosis

Evaluation of chronic pain treatments in arthrosis

M^a José Villar Inarejos¹, Fátima Madrona Marcos², Loreto Tárraga Marcos³,
Mario Romero de Avila⁴, Pedro J. Tárraga López⁵

¹ Médico Servicio Urgencias Hospital General de Albacete. España

² Médico Residente del EAP Zona 5 A. España

³ Enfermera Hospital Clínico Lozano Blesa zaragoza. España

⁴ Pediatra Hospital Almansa. España

⁵ Profesor Medicina UCLM. España

* Autor para correspondencia.

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

Recibido el 21 de septiembre de 2020; aceptado el 22 de marzo de 2021.

Cómo citar este artículo:

Villar Inarejos MJ, Madrona Marcos F, Tárraga Marcos L, Romero de Avila M, Tárraga López PJ. Villar Inarejos MJ, Madrona Marcos F, Tárraga Marcos L, Romero de Avila M, Tárraga López PJ. JONNPR. 2021;6(8):997-1033. DOI: 10.19230/jonnpr.3998

How to cite this paper:

Villar Inarejos MJ, Madrona Marcos F, Tárraga Marcos L, Romero de Avila M, Tárraga López PJ. Evaluation of chronic pain treatments in arthrosis. JONNPR. 2021;6(8): 997-1033. DOI: 10.19230/jonnpr.3998



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

Abstract

La artrosis es una enfermedad degenerativa de las articulaciones, con una prevalencia del 10% en España, siendo la primera causa de discapacidad. El principal síntoma, y hacia el cual se dirigen la mayoría de las terapias, es el dolor. El objetivo de esta revisión bibliográfica es saber cómo se puede tratar esta enfermedad, cuales son las terapias en investigación, mostrando estudios ejemplo que nos ayuden a sacar conclusiones. Se realiza a través de la consulta de diferentes fuentes bibliográficas. Existe un tratamiento no farmacológico basado en la educación sanitaria del paciente, incluyendo prácticas como la acupuntura o los ultrasonidos, determinados alimentos, ejercicio físico y plantas medicinales. También existe un tratamiento farmacológico con analgésicos y antiinflamatorios vía oral y de acción rápida, para



aliviar el dolor, como paracetamol y AINES, opioides débiles y opioides fuertes que se usan vía transdérmica en esta patología; y por último capsaicina o AINES vía tópica. Existen fármacos modificadores de la enfermedad denominados SYSADOA de acción lenta, como el condroitín sulfato, sulfato de glucosamina y diacereína. En ocasiones se hacen infiltraciones articulares con ácido hialurónico y corticoides para que actúe de forma local y sea más eficaz, e incluso a veces con toxina botulínica y otras sustancias que veremos. El tratamiento quirúrgico es otra alternativa, pero no hablaremos de ella en nuestro trabajo. El tratamiento de la artrosis se centra sobre todo en aliviar el dolor de los pacientes y mejorar su calidad de vida.

Palabras clave

Artrosis; Tratamiento dolor; ejercicio; antiinflamatorios

Abstract

Osteoarthritis is a degenerative disease of the joints, with a prevalence of 10% in Spain, being the leading cause of disability. The main symptom, and towards which most of the therapies are directed, is pain. The objective of this bibliographic review is to know how this disease can be treated, which are the therapies under investigation, showing example studies that help us draw conclusions. It is done through the consultation of different bibliographic sources. There is a non-pharmacological treatment based on the health education of the patient, including practices such as acupuncture or ultrasounds, certain foods, physical exercise and medicinal plants. There is also a pharmacological treatment with oral and fast-acting analgesics and anti-inflammatories, to relieve pain, such as paracetamol and NSAIDs, weak opioids and strong opioids that are used transdermally in this pathology; and finally capsaicin or NSAIDs topically. There are disease-modifying drugs called SYSADOA slow-acting, such as chondroitin sulfate, glucosamine sulfate, and diacerein. Sometimes joint infiltrations are made with hyaluronic acid and corticosteroids to act locally and be more effective, and even sometimes with botulinum toxin and other substances that we will see. Surgical treatment is another alternative, but we will not talk about it in our work. Treatment of osteoarthritis is primarily focused on relieving pain for patients and improving their quality of life.

Keywords

Osteoarthritis; Pain treatment; exercise; anti-inflammatories



Introducción

Definición

La artrosis es una patología reumática que lesiona el cartílago articular, según la definición de La Fundación Española de Reumatología^(1,6). Se trata de una enfermedad degenerativa que cursa con dolor crónico afectando a articulaciones periféricas como las de los dedos de las manos, la rodilla y la cadera, y también puede afectar a la columna cervical, dorsal y lumbar. Puede afectar a otras articulaciones, aunque son menos frecuentes que las nombradas.

Las articulaciones son los componentes del esqueleto que nos permiten el movimiento, y están formadas por la unión de dos huesos a través de la cápsula articular. En los extremos óseos de cada articulación hay cartílago articular que los recubre. El cartílago es fundamental para el buen funcionamiento de la articulación puesto que actúa como amortiguador. Este tejido se caracteriza por la presencia de una matriz extracelular compuesta por agua, colágeno tipo II, proteoglicanos y otras macromoléculas, con baja densidad celular⁽²⁾. Cuando este tejido se va degenerando, los extremos óseos de las articulaciones rozan, provocando dolor e inflamación. Los condrocitos son las células del cartílago que se encargan de ir reparando el tejido dañado. En la artrosis, el cartílago va desapareciendo y reacciona el hueso subcondral formando osteofitos, como pequeñas protuberancias de hueso extra alrededor y dentro de las articulaciones en un intento de paliar este deterioro de la articulación. En el interior de las articulaciones hay un líquido denominado líquido sinovial producido por la membrana sinovial que también ayuda a la amortiguación de los extremos óseos en las articulaciones.

En la artrosis, este desgaste progresivo del cartílago articular provoca dolor, rigidez e incapacidad funcional⁽²⁾.

Se diferencia de la artritis en que en ésta se produce inflamación de la membrana sinovial que recubre cada articulación, el tejido de la membrana crece anormalmente y termina atacando el hueso y el cartílago colindante, provocando diferentes lesiones y dolor⁽³⁾.

Prevalencia

La Sociedad Española de Reumatología (SER) realizó el estudio EPISER 2016, según el cual la artrosis afecta al 10% de la población española, siendo la artrosis sintomática de rodilla la más común. Según este estudio, la artrosis sintomática de rodilla tiene una prevalencia puntual del 13.83% y la artrosis de mano del 7.73%⁽⁴⁾. Se considera una de las



principales causas de discapacidad en nuestro país. La artrosis representa casi la cuarta parte del total de pacientes que se atienden en la consulta de Reumatología⁽⁴⁾.

La prevalencia está estrechamente ligada con la edad. En varios estudios, se ha observado que aproximadamente la mitad de la población adulta de más de 50 años muestra signos radiológicos de artrosis de rodilla, aunque es sobretodo frecuente en mujeres de más de 55 años. Es frecuente presentar un cambio patológico en las articulaciones de carga en torno a los 40 años, pero con síntomas escasos, que aparecen más tarde. La mitad de las personas de más de 65 años presentan signos radiológicos de artrosis y en mayores de 80 años afecta a más del 80%⁽⁵⁾.

Múltiples causas pueden contribuir al desarrollo de la artrosis. Los cambios degenerativos en el cartílago pueden producirse por tensión, compresión o cizallamiento en las zonas de carga⁽⁶⁾. Aunque no es una enfermedad claramente hereditaria, sí tiene un componente de riesgo genético, que, junto con otros factores, hace que aparezca con más facilidad en personas que tienen algún antecedente familiar. Hasta un 65% de los casos tienen antecedentes familiares⁽⁷⁾. Los factores de riesgo de artrosis son la obesidad, la falta de ejercicio físico y las malas posturas, los cuales son factores modificables que puede cambiar el propio paciente junto con la ayuda y consejo de su médico, llegando a retrasar o incluso a prevenir el desarrollo de la enfermedad. La obesidad no es causa clara, pero sí se ha demostrado que agrava la artrosis de rodilla⁽⁷⁾.

Los factores de riesgo no modificables son la edad y el sexo. Se ha observado que aumenta de forma exponencial a partir de los 50 años, y que es más frecuente en mujeres mayores de 50-55 años. En los hombres en los que aparece la artrosis, el inicio es más temprano. Otro de los factores de riesgo son los traumatismos previos, con posibles fracturas y lesiones articulares, y la actividad física y laboral repetitiva y excesiva, incluyendo algunas prácticas deportivas.

También se incluyen entre las causas enfermedades neurológicas, enfermedades endocrinas, menopausia precoz (bajos niveles de estrógenos) y metabolopatías que cursan con depósito de cristales, así como artritis previa.

Algunos estudios reflejan la relación de artrosis con una densidad mineral ósea elevada (estrés biomecánico), y otros, la mayoría, la relacionan con osteopenia. Queda mucho por estudiar en este campo⁽⁶⁾.



Clasificación

Según la localización de la artrosis, lo más frecuente es que aparezca a nivel de rodillas, caderas, manos y columna vertebral, que explicamos a continuación. Sin embargo, puede aparecer en otras articulaciones.

- Artrosis de rodilla: es la más frecuente. Suele aparecer cuando hay una previa, como fractura o esguince o rotura de ligamentos. Se suele dar en personas deportistas y en obesos, debido al sobreesfuerzo que tienen que soportar sus rodillas. El desgaste de cartílago afecta sobre todo a las partes internas y/o frontal de la rodilla provocando dolor de carácter mecánico, es decir, cuando se realiza algún sobreesfuerzo. Puede cursar con dolor e impotencia funcional, pudiendo llegar en algunas ocasiones a la cojera completa que precisa sustitución protésica.

- Artrosis de manos: es el segundo tipo más frecuente, después de la artrosis de rodilla. En España afecta al 6% de la población general. Se suele iniciar en una articulación de los dedos, y posteriormente puede extenderse al resto de la mano. Es una enfermedad muy incapacitante, que suele deformar los dedos, y que provoca un dolor crónico que puede llegar a dificultar las actividades más simples de la vida cotidiana. El dolor es más fuerte en las fases iniciales, y suele disminuir cuando la deformidad es severa. La funcionalidad de la mano se ve alterada y las articulaciones quedan flexionadas y desviadas.

- Artrosis de cadera: afecta a fémur proximal, causando dolor inguinal y en la parte interna del muslo. Provoca dolor al caminar y al subir y bajar escaleras, y cuando entra en calor va disminuyendo el dolor, como ocurre también en otras localizaciones del dolor que acompaña a la artrosis. Según va progresando, aparece dificultad para flexionar las extremidades inferiores e incluso para caminar, llegando a producirse dolor incluso en reposo. Es propio de personas mayores, siendo poco frecuente en jóvenes.

- Artrosis de columna vertebral: es muy frecuente, sobretodo radiológicamente. Aparece dolor sobre todo a nivel cervical y lumbar, y menos frecuente en región dorsal. En la columna vertebral son numerosos los casos de artrosis, que muchas veces se objetivan de forma incidental en radiografías pedidas por otros motivos, siendo los pacientes asintomáticos⁽³⁾.

Clínica

El dolor es el síntoma más frecuente asociado a la artrosis, el que más preocupa a las personas con artrosis y el primer objetivo del tratamiento. Después del dolor, otros síntomas



son la limitación de los movimientos, los crujidos y el derrame articular. Además, algunos pacientes presentan rigidez matutina y deformidad articular, síntomas similares a la artritis⁽⁸⁾. Por tanto es importante diferenciarla de la artritis ya que, aunque el dolor, rigidez, deformidad e hinchazón puedan ser similares, también hay diferencias entre ambas patologías, lo cual es importante tener en cuenta en el estudio, seguimiento y tratamiento de estos pacientes. En la artritis la causa de la enfermedad y del dolor es la inflamación, y en la artrosis es el desgaste. En la artrosis el dolor es de tipo mecánico, es decir, empeora con los movimientos y mejora con el reposo, aunque en fases avanzadas también puede aparecer con el reposo. En la artritis el dolor no mejora con el reposo⁽³⁾.

Según la Sociedad Española de Reumatología (SER) esta patología se diagnostica de forma radiológica. En la radiografía se pueden observar osteofitos, pinzamiento articular y disminución asimétrica del espacio articular⁽¹⁾. En la ecografía se pueden observar alteraciones de las partes blandas que rodean a la articulación afectada. Se pueden realizar otras pruebas como la TC (tomografía computarizada) y RMN (resonancia magnética) si existen dudas diagnósticas o ante determinados tratamientos, aunque habitualmente no son necesarias⁽⁶⁾.

Lo más importante en el paciente con artrosis es realizar una buena educación sanitaria que le ayude a llevar el dolor de una forma controlada y sin afectar a su calidad de vida. Se deben evitar sobrecargas y movimientos repetitivos, modificar posturas viciadas y evitar traumatismos. Además, se puede modificar la dieta evitando alimentos proinflamatorios y tratando el sobrepeso⁽¹⁾.

Existen otras terapias alternativas como el ultrasonido y la acupuntura, que se basan en calmar el dolor y mejorar la capacidad funcional. La primera transmite vibraciones a través de ondas magnéticas. La segunda emplea la inserción de agujas. Ambas en estudio, con muchas controversias en cuanto a su eficacia⁽⁹⁾.

Muchos pacientes recurren a la medicina alternativa con plantas medicinales como el harpagofito, el lupinus o la uña de gato⁽¹⁰⁾.

El tratamiento farmacológico lo podemos clasificar dos grupos, los fármacos modificadores de síntomas y los fármacos modificadores de la enfermedad (Tabla 1)⁽⁶⁾.



Tabla 1. Tratamiento farmacológico.

Clasificación	Escalones	Fármacos	
Analgésicos antiinflamatorios para aliviar el dolor. Acción rápida.	1º: no opiáceos	Paracetamol	AINES (y AAS)
	2º: opioides débiles	Codeína(+/- Paracetamol)	Tramadol(+/- Paracetamol)
	3º: opioides fuertes	Morfina	Fentanilo
	Capsaicina y AINEs vía tópica		
SYSADOA. Modificadores de la enfermedad. Acción lenta.	Sulfato de glucosamina		
	Condroitín sulfato		
	Diacereína		
Infiltración local	Corticoides. Acción rápida.		
	Ácido hialurónico. Acción lenta.		

Objetivos

El objetivo de nuestro trabajo es evaluar los diferentes tratamientos disponibles existentes para el dolor crónico que acompaña a la artrosis, realizando una comparación de los mismos. Pretendemos analizar cómo actúan los distintos tratamientos farmacológicos y no farmacológicos en el dolor que acompaña a esta enfermedad. En este trabajo no se incluyen las opciones terapéuticas quirúrgicas.

A su vez se examinarán cuáles son los mecanismos de acción, la posología, la adherencia, el pronóstico y el uso en la actualidad de los diferentes fármacos y terapias del dolor en relación con la misma.

Material y métodos

Se ha realizado una revisión sistemática de los principales estudios que analizan la eficacia de los distintos tratamientos indicados en la terapia del dolor relacionado con la artrosis, haciendo una comparación de estos. Los estudios seleccionados evalúan si los tratamientos usados podrían ejercer de factor protector en cuanto a la evolución de esta enfermedad y cuáles son los que alivian el dolor de una manera más efectiva.

Las fuentes de información de nuestra revisión sistemática se han obtenido a través de la red informática. Los estudios científicos publicados en revistas médicas fueron identificados mediante búsquedas bibliográficas en base a PubMed, Scielo, Biblioteca del Sescam y Google, fundamentalmente. Los términos de búsqueda fueron `dolor`, `terapia`, `tratamiento`, `ejercicio`, `antiinflamatorios`, `prevalencia`, `riesgo`, `frecuencia`, combinados con `artrosis`. El límite establecido fue la fecha de publicación no anterior al año 2000.



La identificación de estudios se completó consultando la bibliografía de los artículos seleccionados. Se realizó una búsqueda de páginas web para identificar posibles estudios no publicados en revistas médicas pero que hubieran sido reseñados en Internet.

Se consultaron estudios de destacadas sociedades científicas como European League Against Rheumatism (EULAR), American College of Rheumatology (ACR) o la Sociedad Española de Reumatología (SER).

Resultados y discusión

La artrosis es una de las enfermedades articulares más frecuentes, y sus síntomas principales son el dolor y la incapacidad física. La regeneración del cartílago es un tratamiento todavía en desarrollo, por lo que los tratamientos

El gran problema de los pacientes con artrosis y el principal motivo de consulta es el dolor articular, que repercute negativamente en la vida diaria de estas personas, afectando a su calidad de vida. Por tanto, el objetivo terapéutico principal en esta enfermedad es la disminución del dolor, y secundariamente la mejoría de la capacidad funcional articular y de la calidad de vida de estos pacientes.

Existen terapias no farmacológicas, farmacológicas y quirúrgicas. En nuestro trabajo tratamos de exponer las principales opciones de tratamiento del dolor crónico en la artrosis, aportando datos y resultados de diferentes estudios encontrados a través de una amplia búsqueda bibliográfica, y que exponemos a continuación:

Tratamiento no farmacológico

- Tratamiento psicológico:

El tratamiento psicológico del paciente con dolor por artrosis se basa en aportar una educación sanitaria que debe tener como objetivo enseñarle a vivir con una actitud positiva para mantener una buena calidad de vida a pesar de sus limitaciones. Además el tratamiento psicológico aporta enormes beneficios como terapia del dolor en esta patología.

En el desarrollo y mantenimiento del dolor están implicados factores psicológicos con gran presencia de emociones negativas, un estilo desadaptativo de afrontamiento, un patrón atencional desajustado y una respuesta excesiva de preocupación.

La experiencia del dolor por parte del paciente es genuina, apoyando la importancia de un tratamiento multidisciplinar que permita modificar variables de naturaleza psicológica implicadas en la vivencia del dolor, así como la discapacidad derivada⁽¹¹⁾.



En el estudio de Casado et al⁽¹¹⁾ se analiza la terapia cognitivo-conductual como parte del tratamiento del dolor crónico en patologías como la artrosis. Se proponen técnicas psicológicas avaladas científicamente. Se evalúa esta terapia a través de un caso clínico. Se analizan las diferentes áreas relacionadas con el dolor y las herramientas de afrontamiento al mismo a través de la entrevista y de determinadas escalas: (1) Cuestionario de Salud (SF-36) como medida descriptiva del impacto de la enfermedad sobre la calidad de vida del paciente; (2) Cuestionario de Dolor de McGill (MPQ) para la valoración de las características cualitativas y cuantitativas de la experiencia de dolor; (3) Cuestionario de Afrontamiento ante el Dolor Crónico (CAD) con el fin de conocer las estrategias de afrontamiento al dolor crónico que utiliza el paciente; (4) Inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA) con el objetivo de evaluar los niveles de ansiedad. Se establece como objetivo prioritario de intervención el dotar de herramientas al paciente para el correcto manejo del cuadro de dolor. Para alcanzar dicho objetivo, se establecen como objetivos específicos: (1) la reducción de la actividad autonómica simpática, (2) la modificación tanto de la visión catastrofista como de los sesgos atencionales, (3) la reducción y modificación de los pensamientos anticipatorios de dolor, (4) la instauración de un patrón de sueño adecuado, (5) la disminución de las conductas de evitación y (6) la instauración de una adecuada conducta de comunicación de síntomas de dolor con su madre y su pareja. El tratamiento se desarrolla a lo largo de nueve meses con un total de 22 sesiones. Se selecciona un tratamiento cognitivo-conductual cuyos componentes fundamentales se estructuran en siete módulos (psicoeducación, respiración y relajación, manejo de la atención, reestructuración cognitiva, asertividad y habilidades comunicativas, manejo de la ansiedad anticipatoria e higiene del sueño). Puede observarse una mejoría en todas y cada una de las escalas, así como en la puntuación total, por tanto hay una mejoría clara de cómo percibe el paciente su calidad de vida, como afronta el dolor, el nivel de ansiedad y el dolor en general. El dolor debe ser abordado desde una perspectiva multidisciplinar, debiéndose tener en cuenta los factores biomédicos, los psicológicos y los sociales. No podemos olvidar que la vivencia de la experiencia dolorosa, tanto en su intensidad como en su calificación cualitativa, se configura a partir de los componentes predominantes del dolor percibidos por el paciente en sus tres dimensiones: sensorial, afectiva y evaluativa y, por tanto, en ella influyen una gran variedad de factores que deben ser tenidos en cuenta.

- Ejercicio físico:

Se deben instaurar actividades adecuadas evitando sobrecargas, modificando posturas incorrectas, realizando ejercicio físico adaptado y evitando movimientos repetitivos. Una de las



medidas no farmacológicas más importantes para aliviar el dolor en esta enfermedad es realizar reposo ante cualquier episodio de dolor agudo. Tras el reposo, se debe aconsejar una deambulación progresiva, pues nunca se debe indicar reposo absoluto durante mucho tiempo, ya que además de todos los riesgos sistémicos que podría ocasionar una inmovilización excesiva, podría favorecer también la atrofia muscular y la progresión de la artrosis. El reposo nocturno debe ser de unas 8 horas para que haya un descanso adecuada de la articulación. Sin embargo, y a pesar de que el reposo es imprescindible en las fases agudas, hay que destacar los múltiples beneficios que aporta el ejercicio físico en la evolución y en el dolor de esta enfermedad. Además, el ejercicio físico se presenta como una alternativa terapéutica barata y efectiva. Sin embargo, hay controversias sobre qué tipo de ejercicio es más adecuado, así como la cantidad e intensidad del mismo.

En nuestro trabajo hemos tratado de recopilar y contrastar estudios en los que se analicen el ejercicio físico como parte del tratamiento del dolor en la artrosis. Todos los artículos seleccionados en la revisión, salvo el de Talbot et al⁽¹⁾, muestran mejoras significativas en el dolor y en la capacidad física con la realización de programas de ejercicio físico con una metodología establecida.

El uso de ejercicio físico está apoyado por las organizaciones AGS, EULAR, OARSI y ACR, que lo incluye como parte del tratamiento del dolor artrósico⁽¹²⁾.

La mayoría de estudios encontrados se han realizado sobre la artrosis de rodilla, pero los resultados podrían extrapolarse a otras localizaciones.

Para el desarrollo de la fuerza, y con ello mejoría de los síntomas como el dolor, encontramos que se utilizan ejercicios isométricos, ejercicios isotónicos, ejercicios isocinéticos y electroestimulación⁽¹²⁾.

Enfrentando los ejercicios isotónicos e isométricos (los más asequibles para la población en general), la limitación del entrenamiento isométrico es que la ganancia de fuerza tiene lugar en ángulos articulares pequeños, pero una posible ventaja de este tipo de entrenamiento es que puede no enfrentar a la articulación a tanto estrés⁽¹²⁾.

Por otro lado, se ha visto que el entrenamiento de fuerza dinámico se relaciona con una mejora en el rendimiento neuromuscular⁽⁹⁾, lo que podría influir positivamente en otro de los factores de riesgo de la artrosis: la propiocepción reducida.

Para realizar ejercicios isocinéticos se necesitan máquinas especiales, que son caras y poco accesibles, y además no se han visto mejoras significativas diferentes de las que producen los ejercicios de fuerza convencionales.



Con la electroestimulación ocurre lo mismo, aunque es algo más accesible.

Otro punto que señalar es que todos los estudios realizan programas en forma de series, más que en forma de circuitos. En estos programas, cuando se utilizan pesos se recomienda usar cargas ligeras en artrosis severas, ya que pueden no tolerar el entrenamiento con pesos mayores, pero en dos artículos se demuestra que en los que se emplea una intensidad mayor que el 50% de la carga para una repetición o para 10 repeticiones, se obtuvieron mejoras significativas tanto en dolor como en capacidad funcional, por lo que estos resultados podrían depender de cada paciente, de la articulación afectada y de la severidad de la enfermedad.

En el estudio de Talbot et⁽¹³⁾ al se analizó si la estimulación muscular eléctrica realizada 3 días a la semana durante 12 semanas, fortalecía la musculatura del cuádriceps y por tanto mejoraba los síntomas de artrosis de rodilla. Se incluyeron 34 adultos mayores de 60 años con artrosis de rodilla dolorosa confirmada radiográficamente. Se analizaba si mejoraba la capacidad para caminar a pie de 100 pies, subir escaleras cronometrado, subir la silla y dolor. El extensor de rodilla estimulado aumentó de forma significativa, mejoró el tiempo de caminata y el tiempo de subida de silla y subida de escaleras, pero el dolor no mejoró ni tampoco empeoró.

En el estudio de Baker et⁽¹⁴⁾ al se realizó un ensayo controlado aleatorizado que valoraba la eficacia del entrenamiento de fuerza progresivo en el hogar en adultos mayores con osteoartrosis de rodilla en cuanto a síntomas dolorosos. Se incluyeron 46 pacientes de 55 años o más con artrosis de rodilla dolorosa demostrada radiográficamente y se sometieron a un entrenamiento de 4 meses. Los pacientes en el grupo de entrenamiento de fuerza tuvieron una mejora significativa en la fuerza de extensión de la rodilla, función y rendimiento físico, calidad de vida y dolor respecto al grupo control.

En el estudio de Gur et al⁽¹⁵⁾ se compararon los efectos de entrenamiento de resistencia isocinética concéntrica y excéntrica sobre la capacidad funcional y los síntomas en pacientes con artrosis voluntarios de 41 a 75 años. Se hicieron 3 grupos, cada uno con un tipo de ejercicio que se realizó 3 días a la semana durante 8 semanas: contracciones concéntricas, concéntricos-excéntricos y sin maltrato. La capacidad funcional y el dolor durante el descanso y las actividades se probaron antes y después del entrenamiento. Se objetivó una mejora significativa en los dos tipos de entrenamiento tanto en la capacidad funcional como en el dolor, siendo mayor la influencia en la capacidad funcional con los ejercicios concéntricos-excéntricos, y del dolor más en el grupo de ejercicios concéntricos. Los resultados también



mostraron que un amplio entrenamiento que implicaba un alto número de repeticiones era seguro, eficaz y bien tolerado.

En el estudio de Topp et al⁽¹⁶⁾ se comparan 16 semanas de entrenamiento isométrico versus resistencia dinámica frente a un control sobre el dolor de rodilla y el funcionamiento entre los pacientes con osteoartrosis de rodilla. Participaron 102 pacientes voluntarios aleatorizados a grupos de entrenamiento de resistencia isométrica y dinámico o un control. Tanto en el grupo isométrico como en el dinámico mejoró la capacidad funcional, algo más en el isométrico sin haber diferencias significativas entre ambos. El índice de artrosis de las universidades de Western Ontario y McMaster se usaron para evaluar el dolor percibido y la rigidez, observándose una mejoría en el dolor articular en estos pacientes. El grupo control no cambió.

El estudio de Uganet et al⁽¹⁷⁾ trató de comparar la eficacia de los ejercicios terapéuticos isométricos frente a los isocinéticos en pacientes con artrosis de rodilla durante 8 semanas. El ejercicio isométrico conduce al desarrollo del trabajo mecánico y el ejercicio isocinético conduce a una mejor movilidad articular. Participaron 33 pacientes de 45 a 75 años. La eficacia del tratamiento se midió en tres dimensiones: fuerza muscular, rango articular y dolor. No hubo diferencias significativas, pero se concluyó que los ejercicios isocinéticos tiene una mayor eficacia que los ejercicios isométricos para la fuerza y el dolor de estos pacientes. Sin embargo, se necesitan otros estudios.

En un estudio de Ryo Tanaka et al⁽¹⁸⁾ se evaluaron los efectos de la terapia de ejercicio en la capacidad de caminar en individuos con artrosis de rodilla realizando un metaanálisis de 28 ensayos controlados aleatorizados. Se concluyó que en individuos con artrosis de rodilla, la terapia de ejercicio puede mejorar la cantidad de tiempo caminando, la velocidad y distancia recorrida y la clínica de dolor.

En el estudio de Roddin et⁽¹⁹⁾ al se formó un grupo de desarrollo de directriz multidisciplinaria a partir de representantes de organismos profesionales en artrosis. Cada participante contribuyó con hasta 10 proposiciones que describen punto clínicos clave con respecto a la terapia de ejercicio para la artrosis de cadera y rodilla. Se determinó la evidencia de investigación para cada uno. Se evaluó la calidad metodológica de cada publicación recuperada. Se buscaron las principales recomendaciones para el ejercicio en la cadera y rodilla con artrosis diferenciando la evidencia de investigación y la opinión de expertos. Se identificaron lagunas, se requieren más estudios.



En el estudio de Vignon et al⁽²⁰⁾, el objetivo fue determinar qué actividades en cuatro ámbitos, la vida diaria, los ejercicios, los deportes y las actividades ocupacionales, deben recomendarse para el paciente que sufre osteoartrosis de rodilla o cadera con el fin de mejorar la capacidad funcional y el dolor. Se realizó una búsqueda bibliográfica. Se concluye que los pacientes con artrosis pueden realizar un alto nivel de actividad física siempre que no sea dolorosa y no predisponga al trauma. El dolor artrósico no es una contraindicación para promover la actividad en pacientes que tienen un estilo de vida sedentario. Se demuestra que el ejercicio físico y otras actividades estructuradas tienen un efecto favorable sobre el dolor y la función en el paciente sedentario con artrosis. El ejercicio se debe realizar con una frecuencia de entre una y tres veces por semana. Según este estudio, no existe ningún argumento científico que respalde el ejercicio de detención en caso de un brote agudo, aunque hay controversias. Está demostrado que realizar deporte con ejercicios de carga como correr y otras actividades recreativas pueden ser un factor de riesgo para desarrollar artrosis, y que el riesgo se relaciona con la intensidad y la duración. También se afirma, que el riesgo de artrosis asociado a deporte es menor que el asociado con una historia de trauma y sobrepeso. No se pudo llegar a una conclusión firme, aunque prácticas deportivas como el ciclismo, la natación y el golf tienen un posible papel protector. Factores como las altas cargas en la articulación, la posición del cuerpo antinatural, el levantamiento de peso, la escalada y el salto pueden contribuir al desarrollo y al empeoramiento de artrosis de cadera y rodilla.

En otro estudio de Roddin et al⁽²¹⁾ se comparó la eficacia de caminar aeróbico y hacer ejercicios de fortalecimiento del cuádriceps en casa en pacientes con artrosis de rodilla. Se observó mejoría del dolor en ambos grupos de ejercicio respecto al grupo control, y algo más marcado para las caminatas aeróbicas pero sin encontrarse diferencias significativas.

En un estudio de Havard et al⁽²²⁾ se evaluaron los efectos de la terapia de ejercicio médico elaborando dos programas diferentes durante 6 meses en 33 pacientes con artrosis de cadera. Los participantes fueron asignados aleatoriamente a terapia de ejercicio médico de baja dosis o terapia de alta dosis. Se evaluó el dolor mediante una escala analógica visual (VAS). No hubo diferencias entre los grupos después del entrenamiento ni a los 6 meses, pero sí hubo mejoría del dolor según la escala. Se necesita más investigación.

Else Marie Bartels et al⁽²³⁾ realizaron una revisión de ensayos con el objetivo de evaluar los efectos del ejercicio acuático para el tratamiento del dolor en artrosis de rodilla y cadera, en comparación con ninguna intervención. El número de participantes fue de 1190 y el número de ensayos incluidos fue de 9. La mayoría de los participantes eran mujeres (75%), con una edad



media de 68 años y un índice de masa corporal (IMC) de 29.4. La duración de la natación fue de 12 semanas. Los criterios de inclusión eran ensayos clínicos controlados aleatorios de ejercicio acuático en comparación con un grupo de control. Demostraron que el ejercicio acuático causó una mejora a corto plazo en comparación con el control del dolor y discapacidad en artrosis de rodilla y cadera. No se incluyeron ensayos realizados una evaluación radiográfica. No se notificaron acontecimientos adversos graves en los ensayos incluidos en relación con el ejercicio acuático.

Estos trabajos y otros similares mostraron efectos positivos en programas de ejercicio de fortalecimiento en adultos mayores con artrosis, sobre variables de fuerza muscular, velocidad y disminución de dependencia y del dolor. Se ha demostrado con evidencia que los beneficios del ejercicio en la artrosis ocurren tanto en los casos leves como en los graves, siendo más notables en los moderados-graves. Los programas de entrenamiento no deben ser de menos de 6 semanas aproximadamente, según los estudios consultados.

Concordamos con autores que el ejercicio físico como el ciclismo y la natación puede ejercer un papel protector en el desarrollo y evolución de la enfermedad, ya que las articulaciones soportan menos peso con estas actividades. Los ejercicios de extensión de la articulación afectada, sin soportar grandes pesos, podría fortalecer los músculos extensores y por tanto favorecer la fuerza de la articulación, disminuyendo los daños ejercidos sobre ésta y por ende mejorando la evolución de la artrosis.

A partir de los estudios consultados, podemos decir que el ejercicio también puede ser perjudicial para la artrosis. Por ejemplo, saltar, correr, levantar pesos, escalada, deportes con traumatismos repetidos y hacer posturas antinaturales en algunos entrenamientos pueden sobrecargar las articulaciones y lesionar el cartílago. Podemos ver en algunos de los estudios que los ejercicios isocinéticos son más beneficiosos para la artrosis que los isométricos.

Para la variable calidad de vida, valorada a través del cuestionario SF 36 v2.0, también encontramos diferencias post tratamiento con ejercicio, para los componentes físicos y psicológicos.

Las principales limitaciones de nuestra revisión, es que en algunos estudios las muestras son pequeñas y que en algunos no se tiene en cuenta los problemas individuales de cada paciente, es decir, problemas de equilibrio y fuerza muscular de cada uno. Además de que al abarcar un tema tan amplio, se nos podrían escapar muchos estudios que contradigan nuestras conclusiones y que no estamos teniendo en cuenta.

- Dieta:



La artrosis en pacientes con obesidad se produce fundamentalmente en las articulaciones que soportan el peso, que va degenerando la estructura y la biomecánica de los tejidos. En los pacientes obesos se acelera el proceso de destrucción del cartílago de las articulaciones, lo que compone la base de la artrosis. En la planificación terapéutica de estos pacientes ocupa una parte fundamental el tratamiento de la obesidad, por lo que el manejo es multidisciplinar. Además, la obesidad aparece de forma concomitante con otras patologías cardiovasculares, que aumentan el riesgo quirúrgico y anestésico ante cualquier intervención a realizar⁽⁶⁾.

La obesidad es un grave problema de salud pública, cuya incidencia está aumentando exponencialmente en países desarrollados. En parte ligado a ello y también al envejecimiento de la población, se ha observado un aumento en la prevalencia de la artrosis en los últimos años.

En la revisión que realizaron González Jemio et al⁽²⁴⁾ en 2010, se pretendió demostrar el efecto nocivo del sobrepeso en las articulaciones que soportan el peso del cuerpo: columna, sobre todo lumbosacra, caderas, rodillas y tobillos.

En dicho trabajo, se estudiaron las fuerzas en la articulación en pacientes obesos con el apoyo bipodálico en la columna lumbosacra y monopodálico en la cadera y rodilla.

Las fuerzas de compresión sobre la columna son más intensas a medida que vamos hacia el sacro. Como ejemplo, para una persona de 80 kg, el peso que soportaría a nivel lumbosacro sería la mitad de su peso aproximadamente. A nivel de la columna lumbosacra los músculos espinales se fatigan más, cuyos ligamentos tienen poca elasticidad, lo cual da lugar a una luxación articular y a la espondiloartrosis. Con ello, la curvatura normal de la espalda se altera, lo cual alimenta aún más el proceso degenerativo. Además, en el paciente obeso hay un abdomen globoso, que altera el mecanismo de palanca, ya que al levantar un objeto, éste queda distante de la columna y la columna se flexiona más, lo cual empeora aún más la alteración de las estructuras vertebrales. Por otro lado, tenemos el mecanismo de hiperpresión de los músculos abdominales que se realiza a la hora de levantar peso, que en los pacientes obesos suele estar debilitado.

La presión sobre la cadera se podría comparar a una balanza cuyo eje vertical es el fémur y el eje horizontal la pelvis. El brazo medial de la balanza es mayor que el lateral, por lo que el fémur podríamos decir que soporta unas cuatro veces más el peso del cuerpo, ya que tiene que hacer más fuerza que el brazo medial de la palanca. Por ello, los pacientes obesos tienen tendencia a desarrollar coxartrosis, y una vez iniciada su evolución es más rápida.



En una rodilla normal, el apoyo monopodálico soporta dos veces el peso del cuerpo, transmitido del fémur a la tibia uniformemente. Pero en un obeso la transmisión del peso del fémur es asimétrica porque la musculatura no suele estar tan desarrollada para soportar el peso, por lo que la carga cae principalmente en la parte medial de la articulación, lo cual es determinante para la artrosis.

En el apoyo monopodálico el tobillo normal transmite la carga de la tibia al astrágalo igual al peso corporal. En una persona de 80 kg el peso transmitido es de 80 kg, y en uno de 100 kg es de 100 kg. Por ello, la artrosis del tobillo en el obeso es poco frecuente, pero se produce dolor de tobillo por la alteración del eje mecánico.

La obesidad es siempre un factor que acelera y agrava la artrosis.

Un estudio de Juan José López-Gómez et al⁽²⁵⁾ analizó el efecto de una dieta de reemplazo de comidas durante 3 meses en la pérdida de peso y la mejora de la calidad de vida en 81 mujeres obesas de una edad media de 62.23 años con artrosis de rodilla pendiente de cirugía. Los pacientes recibieron una dieta hiperproteica de reemplazo de comidas con un suplemento en el almuerzo y en la cena. Se observó una disminución significativa del peso y un aumento de la masa magra. También se evaluó la calidad de vida y la mejoría del dolor, observándose mejorías significativas.

Según el estudio de Toda et al⁽²⁶⁾, el cambio en la grasa corporal, pero no el peso corporal o los correlatos metabólicos de la obesidad, está relacionado con el alivio sintomático de pacientes obesos con artrosis después de un programa de control de peso. Se incluyeron a 22 pacientes diagnosticados de artrosis de rodilla con índice de masa corporal de 26.4 y se les trató con una dieta baja en calorías, un supresor del apetito y medicamentos antiinflamatorios no esteroideos durante 6 semanas. Se analizaron el IMC, el porcentaje de grasa corporal, el número promedio de pasos por día por podómetro, y los correlatos metabólicos de la obesidad (presión arterial, glucosa sérica en ayunas, colesterol total, triglicéridos e insulina sérica) al principio y al final de la terapia. En un programa de control de peso, la disminución de la grasa corporal y el aumento de la actividad física son más importantes que la pérdida de peso corporal o la disminución de otros índices de obesidad en la producción de alivio sintomático de la rodilla artrósica.

Según los estudios consultados en nuestra revisión, la dieta hiperproteica aumentaría la masa magra y por tanto ayudaría al fortalecimiento muscular, lo que supondría beneficios para la artrosis. Asimismo, es necesario disminuir la grasa corporal y el índice de masa corporal con el fin de reducir la carga que soporta la articulación.



Se puede intuir que algunos alimentos disminuyen la inflamación o incluso deceleren la degeneración del cartílago, pero no se han encontrado estudios que demuestren la relación directa entre el consumo de ciertos alimentos y la disminución del dolor de la artrosis. Sin embargo, en la práctica clínica habitual se usan dietas que se considera que favorecen y ayudan a combatir los cuadros inflamatorios. Entre estos alimentos se encuentran los siguientes:

- Alimentos ricos en vitamina C: verduras crucíferas con el brócoli y la col sobre todo. También podrían incluirse los espárragos, pepinos, zanahorias, calabacines, lechuga y pimientos, así como frutas (naranjas, limón, fresas, piña, sandía y manzanas). La vitamina C actúa en la síntesis del colágeno, y el colágeno tipo II es el que se encuentra principalmente en el cartílago articular.
- Alimentos ricos en omega-3: pescado azul, frutos secos (en especial las nueces), el aceite de oliva, soja y algunos mariscos. Podrían ayudar a combatir el dolor y el deterioro funcional.
- Alimentos ricos en selenio: es un potente antioxidante. En ellos están las nueces de Brasil, los copos de avena, semillas de calabaza, champiñones, judías, pepino, cebolla y ajo.
- Alimentos ricos en fibra: disminuyen la inflamación y el dolor. Se incluyen los cereales integrales, así como vegetales como la alcachofa, brócoli, guisantes o nabos.
- Alimentos crudos: mayor contenido en vitaminas y minerales.

Se han considerado una serie de alimentos perjudiciales para la artrosis. Entre ellos se encuentran los alimentos ricos en azúcares refinados (azúcar, bollería, pasteles, margarina), alimentos ricos en purinas y ácido úrico que afectan directamente a las articulaciones en forma de artritis y los alimentos ricos en grasas saturadas (embutidos y otros alimentos procesados, algunas carnes).

En base a nuestra búsqueda bibliográfica, consideramos que la dieta es una de las bases fundamentales en el tratamiento de esta enfermedad, incluso cuando hacemos referencia al tratamiento del dolor.

- Plantas medicinales:

La Medicina Natural, como los principios activos de las plantas medicinales pueden aportar una mejoría del dolor y la inflamación en patologías reumáticas como la artrosis, y con escasos efectos secundarios. Entre las plantas con propiedades antiinflamatorias y analgésicas



se tiene al Harpagofito, el *Lupinus mutabilis*, Uña de Gato, Ulmaria, Sauce, Ortiga, Grosellero negro, Árnica y otras de las cuales se realizaron varias investigaciones.

El harpagofito es uno de los más conocidos dentro de la fitoterapia. Su mecanismo de acción parece que está en relación con la inhibición de enzimas (lipooxigenasa) implicadas en los mecanismos de la inflamación, gracias a lo cual disminuye la síntesis de citoquinas (leucotrienos), disminuye la inflamación y mejora el dolor. Hay numerosos estudios publicados en cuanto a la eficacia del Harpagofito, así como la de otras especies⁽¹⁰⁾.

El *Lupinus mutabilis* es una leguminosa oriunda de los Andes de Sud América, usado como alimento y como planta medicinal. Ha sido utilizado con muchos curanderos a lo largo de la historia. Desde el punto de vista químico, al ser sustancias nitrogenadas básicas los alcaloides, son de acción farmacológica potente. Los *Lupinus* están entre las leguminosas más ricas en alcaloides quinolizidínicos. Pero hay que tener en cuenta la toxicidad neurológica que puede causar este principio activo natural, entre ellos temblores, excitación, convulsiones y en ocasiones pérdida del control muscular y coordinación motora. La dosis letal en humanos es de aproximadamente 30 mg/kg peso.

En el estudio de Avilés et al⁽²⁷⁾ se trata de validar el efecto fitoterapéutico en base a extractos vegetales de lupinus/aloé (Regumetacel) para el tratamiento de la artrosis mediante estudios de caso. En la primera fase del estudio se validó la dosificación basándose en el uso tradicional y en ensayos previos. La dosis promedio validada fue de 2,7 mg/kg de peso corporal. En la segunda fase se realizó un seguimiento del 2006 al 2015. El método utilizado fue de tipo explorativo-descriptivo y experimental mediante observación y evaluación continua. Se codificaron en 2 grupos, el grupo 1 fue valorado a los 30, 60, 90 y 120 días con intervalos de descanso de 5 días por cada 15 días de toma, en el grupo 2 se aplicó el tratamiento después de los 30 días de administrado al grupo 1. Los pacientes seleccionados no tomaban ninguna medicación previamente. Se realizó el tratamiento con extracto de *Lupinus/aloé*, realizando pruebas de laboratorio y vigilancia. Se comprobó así la eficacia del efecto fitoterápico natural, consiguiendo un resultado significativo $F = (32,2)$; $p = 0.042$, $F = (2,7)$; $p = 0.025$. En la segunda fase del estudio se evaluó de forma continua el tratamiento con dosis de mantenimiento durante dos años con alguna semana de descanso. A partir del año 3 hasta el año 10, se realizó el seguimiento control laboratorio de parámetros de laboratorio utilizados como indicadores y mediante la observación, en donde se pudo apreciar los resultados relativamente constantes. De ellos se concluye, que el extracto de *Lupinus* puede mejorar el dolor en patologías como la artrosis, debido a sus propiedades curativas que en parte se deben



a los alcaloides quinolizidónicos, de potente acción farmacológica. Respecto a las dosis, se deben realizar más investigaciones.

Apenas hemos encontrado estudios sobre plantas medicinales en el dolor de la artrosis, aunque es sabido que tiene un uso expandido.

La mayoría de plantas medicinales no causan perjuicios contra la salud, siempre que sea en dosis controladas, ya que tenemos que tener en cuenta que se trata de principios activos. En base a la bibliografía consultada, recomendamos el uso de plantas medicinales como el harpagofito, lupinus y la uña de gato, pero siempre debe ser consultado con su médico. Los estudios son escasos y no del todo fiables.

- Acupuntura:

El número de publicaciones sobre acupuntura crece de forma exponencial, y la calidad de los ensayos clínicos (EC) ha mejorado desde la incorporación, en el 2010, de los criterios STRICTA, basados en los controles de EC CONSORT. Son múltiples los ensayos clínicos controlados que muestran una mejora evidente del dolor y la movilidad (empleando escalas como la WOMAC), que suponen una mejora de los niveles de calidad de vida de los pacientes.

En el trabajo de R. Cobos Romana et al⁽²⁸⁾ realizado en el Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla, se hace una revisión sistemática de estudios sobre acupuntura en artrosis. En uno de los estudios pacientes diagnosticados de artrosis rodilla, se compara el tratamiento estándar, la tabla de ejercicios y el consejo médico con el tratamiento estándar más acupuntura, donde se obtienen buenos resultados en cuanto a calidad de vida y dolor en los tratados con acupuntura. En otro, realizado en pacientes con artrosis de rodilla y cadera, se hicieron dos grupos, en los que se indicó el tratamiento convencional, en este estudio el usado en Alemania, junto con acupuntura inmediata en un grupo y demorada a los 3 meses en otro grupo. Se realizaron 10-15 sesiones de acupuntura durante 3 meses. La acupuntura mejoró la calidad de vida de estos pacientes y la experiencia del dolor. Sin embargo, y a pesar del enorme caudal de revisiones sistemáticas disponibles en los últimos diez años, las Guías Clínicas, salvo la de la OARSI que le da un cierto grado de actividad con un buen nivel de evidencia, no recomiendan la acupuntura, dudan de su eficacia y apuestan por el ejercicio, cuando en una revisión sistemática y un metanálisis en red de los tratamientos no farmacológicos en la artrosis de rodilla evidencian que el efecto de la acupuntura es mayor que el fortalecimiento muscular o que los ejercicios aeróbicos, que sin embargo sí recomiendan todas las Guías Clínicas consultadas. Las resistencias que se detectan para la inclusión de la acupuntura, proviene de cuestiones puramente metodológicas, ya que la intervención de la



acupuntura es muy difícil de comparar con la llamada acupuntura falsa. Si se comparan los grupos de acupuntura frente a los cuidados habituales, la media obtenida del efecto es un efecto medio sobre el dolor (0,57), comparable o superior al obtenido sobre estos pacientes, empleando AINE (0,37). Al año de publicado el reanálisis citado, se publicó otro más que mostró estos elementos y que dejó vislumbrar que la variabilidad de resultados está relacionada con múltiples factores, entre los que se incluyen la formación del acupuntor y las variaciones técnicas. En esto es de destacar que la mayoría de autores establecen los siguientes cinco criterios de aplicación de la acupuntura considerados "adecuados": al menos seis tratamientos, al menos una vez por semana, por lo menos cuatro puntos con agujas, durante al menos 20 minutos, con cualquier estimulación manual para provocar deqi (sensación acupuntural) o la estimulación eléctrica de intensidad suficiente para producir más de sensación mínima. Los estudios recientes de los neurocientíficos avalan la existencia de efectos locales mediados por la adenosina, así como efectos distales. Las nuevas tecnologías, como la resonancia magnética funcional, demuestran cómo la acupuntura real, y no la falsa, puede mejorar la conectividad en las vías de modulación del dolor descendente a través de varias redes, que se relaciona significativamente con los cambios en la puntuación de dolor y la movilidad de la articulación después de los tratamientos. La evidencia disponible hoy día muestra que la acupuntura ofrece una alternativa al tratamiento con fármacos antiinflamatorios no esteroideos (AINE) y aumenta la calidad de vida de los pacientes.

En el estudio de Marbelies Lussón et al⁽²⁹⁾ se realizó una evaluación económica de costo-efectividad del tratamiento con acupuntura en 76 pacientes con artrosis cervical, pertenecientes a un Centro de Salud, desde 2008 hasta 2009. Se usaron 2 técnicas: la acupuntural en el grupo A y la convencional medicamentosa en el grupo B. La terapia acupuntural resultó ser menos costosa que el tratamiento y la respuesta terapéutica se obtuvo en menor tiempo (8 días como promedio) con la acupuntura, en contraste con la farmacoterapia (21 días como promedio); finalmente sobresalió que la acupuntura fue efectiva en todos los pacientes y el uso de medicamentos solamente en 13 (34,2 %).

No se han observado efectos adversos importantes en los estudios sobre acupuntura en la artrosis. Se considera según estos estudios una técnica eficaz, pero los resultados encontrados no siempre muestran diferencias significativas respecto a los grupos control.

- Radiofrecuencia:

En un estudio de J.L. Ortega et al⁽³⁰⁾, a través de un caso clínico se evalúa la respuesta a la radiofrecuencia. En este caso se usa radiofrecuencia convencional de nervios geniculados



para el tratamiento de la artrosis de rodilla. La radiofrecuencia puede disminuir considerablemente el dolor y mejorar la intensidad del mismo, con pocas complicaciones. El caso clínico a evaluar trata de una mujer de 64 años con artrosis de rodilla en tratamiento con paracetamol 1 g y oxicodona/naloxona 10/5. La paciente presentaba dolor en reposo, que aumentaba con los movimientos (EVA r6-m8/10), limitación de movimientos con sensación de chasquido, rigidez y deformidad articular. El dolor no mejoró con el tratamiento pautado, por lo que se le propuso radiofrecuencia (RF) convencional de nervios geniculados. Una vez localizados los puntos se realizó RF convencional a 20 V durante 90 segundos. La técnica transcurrió sin incidencias y la paciente pudo trasladarse a su domicilio. Al mes la paciente se valoró, refiriendo una mejoría del dolor (EVA r2-m4/10) y una menor limitación funcional. Aunque en algunas publicaciones se han descrito complicaciones, la paciente de este caso no presentó ninguna. La RF convencional de los nervios geniculados podría ser una alternativa terapéutica en los pacientes con gran sintomatología, que se encuentran a la espera de intervención quirúrgica. Son necesarios estudios bien diseñados para evaluar la eficacia de este procedimiento.

En el estudio que mostramos trata de un caso clínico, por lo que estaríamos hablando de una experiencia individual y no extrapolable a la población general. Al igual que la acupuntura, es una técnica con pocos efectos adversos en los estudios, y que puede aportar beneficios en el dolor artrósico, aunque faltan muchos más estudios en este campo.

- Magnetoterapia:

Niubó et al⁽³¹⁾ realizaron un estudio de casos y controles con 40 pacientes con artrosis cervical con el fin de evaluar la efectividad de la magnetoterapia para aliviar el dolor. El grupo de estudio fue tratado con campo magnético de baja frecuencia e intensidad combinado con el tratamiento convencional, y el grupo control fue tratado con tratamiento convencional. Los resultados obtenidos evidenciaron que la terapia combinada fue más efectiva, lo cual se logró con 10 sesiones de tratamiento.

En un artículo de la Revista de la Sociedad Española⁽³²⁾ se publicó un artículo en 2005 haciendo referencia a la resonancia magnética como terapéutica del dolor producido por la artrosis, desarrollado a partir de investigaciones sobre el campo magnético de las células. Al aplicar un campo magnético de magnitud similar al producido por las células, entran en resonancia. Esto se traduce clínicamente en la paliación del dolor.



El Ministerio de Sanidad y Consumo ha autorizado el empleo de la resonancia magnética terapéutica (RMT) para el tratamiento de la gonartrosis, basándose en diversos ensayos clínicos randomizados, doble ciego, frente a placebo.

En este artículo se describe un estudio de cuatro pacientes⁽³²⁾ mujeres con una edad media de 56 años afectas de gonartrosis en las que se aplicó la resonancia magnética como terapia del dolor. Tres pacientes recibieron 6 sesiones de RMT y un paciente recibió una sesión. Las pacientes experimentaron una disminución media del dolor del 70,4%. El estudio no es concluyente debido al pequeño tamaño muestral. No obstante, si puede orientarnos acerca del comportamiento de este tipo de terapia.

La RMT parece una buena alternativa en el tratamiento del dolor asociado a la gonartrosis, siendo necesaria la realización de más estudios clínicos randomizados, doble ciego y controlados con placebo, en los que se confirmen los resultados expuestos.

Tratamiento farmacológico

- Fármacos por vía oral (ocasional intramuscular, intravenoso o tópico):

El tratamiento farmacológico lo podemos dividir en dos grupos:

-Fármacos modificadores de los síntomas, centrados en el alivio del dolor. Son los analgésicos de primer, segundo y tercer escalón (Tabla 1).

-Fármacos modificadores de la enfermedad, que, a su vez, de una forma más lenta, también tienen efectos sobre los síntomas, en especial sobre el dolor. Incluyen el sulfato de glucosamina, condroitín sulfato y diacereína (Tabla 1).

El paracetamol es analgésico y antipirético, cuyo mecanismo de acción se basa en inhibir la COX -3 que participa en la síntesis de prostaglandinas. No es antiinflamatoria, ya que no inhibe la COX de los tejidos periféricos. Suele ser la primera opción en el tratamiento del dolor artrósico y se suele utilizar de forma crónica. La mayor contraindicación es la enfermedad hepática. Puede aumentar la vida media de la warfarina⁽³³⁾. Es un fármaco seguro, eficaz y barato.

Los AINEs tienen actividad antiinflamatoria, antipirética y analgésica, ya que inhibe la acción de las enzimas COX-1 y COX-2 a nivel periférico, inhibiendo la síntesis de prostaglandinas y la migración leucocitaria y de mediadores inflamatorios a las áreas inflamadas. Su principal indicación sería en la reagudización del dolor artrósico y durante cortos periodos de tiempo. Los más usados en la artrosis son el ibuprofeno, naproxeno, diclofenaco y dexketoprofeno por vía oral. El diclofenaco se suele usar vía tópica también. Los inhibidores



selectivos de la COX-2 como el celecoxib o etoricoxib se consideran de segunda elección porque son más caros, aunque son los más recomendados en cuanto a eficacia en esta patología. El uso crónico tanto de los inhibidores de la COX-2 como los inhibidores de la COX-1 y COX-2 no es aconsejable, ya que tienen numerosos efectos secundarios, como alteraciones gástricas, renales y cardiovasculares⁽³⁴⁾.

En un estudio realizado por Bradley JD et al⁽³⁵⁾, se analiza la intensidad del dolor previa al tratamiento como factor pronóstico de la respuesta a los analgésicos y a los AINEs en pacientes con gonartrosis. Se evaluó un ensayo clínico que incluía a 182 pacientes en el que se comparaba el tratamiento con paracetamol (4g al día) o con ibuprofeno (1.2-2.4g al día). Se evaluó el dolor global, en reposo y en movimiento mediante una escala analógica visual. Cuanto mayor fue la intensidad del dolor de los pacientes antes del inicio del tratamiento, mayor fue la respuesta analgésica. Según los autores, el paracetamol y el ibuprofeno son fármacos equiparables en el tratamiento analgésico de los pacientes con gonartrosis, incluso cuando el dolor es intenso. Este resultado es importante porque refleja una famosa controversia (tratamiento analgésico frente a tratamiento antiinflamatorio) y se contraponen a lo que siempre se ha planteado, de que los AINE son más eficaces que el paracetamol y deberían recomendarse como un tratamiento inicial, sobre todo en los pacientes con dolor más intenso y con signos de inflamación, por lo que no lo tomaremos como estudio definitivo.

En el estudio de Geba GP et al⁽³⁶⁾ se compara la eficacia del celecoxib, rofecoxib y paracetamol en 382 pacientes de 40 años o más con artrosis de rodilla que habían recibido tratamiento con AINE o paracetamol. Se hicieron grupos aleatorizados para tomar 12,5 mg diarios de rofecoxib, 25 mg diarios de rofecoxib, 200 mg diarios de celecoxib o 4.000 mg diarios de paracetamol durante 6 semanas. Se midió la mejoría del dolor después de 1 y 6 días y a las 6 semanas de tratamiento. Hubo más pacientes del grupo de paracetamol que abandonaron el ensayo por falta de eficacia. La eficacia durante los primeros días tuvo una mayor respuesta con rofecoxib 25 mg, rofecoxib 12,5 mg, celecoxib y paracetamol. A las 6 semanas el rofecoxib a dosis altas fue superior. Todos los tratamientos fueron tolerados de forma similar. Se concluyó que el rofecoxib a una dosis diaria de 25 mg es superior al paracetamol (4 g al día), celecoxib (200 mg al día) y rofecoxib a dosis bajas (12,5 mg al día) en pacientes con artrosis sintomática de rodilla. En este estudio se pueden plantear dudas, puesto que no tiene en cuenta la intensidad de los síntomas ni del dolor basal de los pacientes. Además, 6 semanas es poco tiempo para un estudio que trata sobre una patología crónica.



El metamizol también es analgésico y antipirético reduciendo la síntesis de prostaglandinas. No es gastrolesivo. No es aconsejable usarlo en periodos prolongados, ya que puede provocar alteraciones hematológicas.

La codeína⁽³⁷⁾ es un agonista opiáceo débil. Su actividad analgésica es por su conversión a morfina. Se usa como analgésico asociado al paracetamol, y se puede administrar por vía intramuscular, oral o subcutánea. Existen varios estudios sobre su uso, pero son de mala calidad e impiden que podamos hacer conclusiones sobre su uso. El tramadol⁽³⁸⁾ es agonista de los receptores opiáceos centrales μ . Es el opioide menor potencia, de elección en artrosis. Se usa de liberación retardada en dolor crónico. Ambos se pueden usar de forma crónica, ya que no tienen afectación gástrica, hepática ni renal. Sí pueden provocar estreñimiento, mareo y vómitos. La combinación más usada en artrosis es Tramadol/Paracetamol.

Los fármacos de tercer escalón (Tabla 1) se suelen usar en pacientes con artrosis de cadera y rodilla con dolor moderado a grave, en los que han fracasado otros tratamientos previos.

La morfina es un agonista potente de los receptores opiáceos. Para el tratamiento de la artrosis el más usado es un derivado llamado buprenorfina, usado vía transdérmica en dolor artroscópico moderado a severo. El fentanilo también es un agonista de los receptores opiáceos, pero más potente que la morfina con un inicio de acción más rápido. Es usado de forma transdérmica en el dolor crónico de la artrosis⁽³⁸⁾.

La capsaicina es una sustancia natural vegetal que se encarga de la liberación de la sustancia P en las terminaciones nerviosas periféricas del dolor. También se aplican los AINEs de forma tópica, como el diclofenaco, que demuestra en diferentes ensayos una mejoría en el alivio del dolor frente a placebo⁽³⁹⁾. No tienen importantes efectos sistémicos, pero sí provocan irritación cutánea. Son eficaces en la artrosis, y se pueden usar como tratamiento coadyuvante a la terapia oral. No existen estudios que comparen ambos.

En el estudio de Rodríguez Alcalá⁽⁴⁰⁾ se analiza la eficacia de los AINEs tópicos en pacientes con dolor artroscópico realizando una búsqueda bibliográfica. Se analizaron 9 revisiones sistemáticas y 4 metaanálisis. Se concluyó que los AINEs tópicos proporcionan analgesia por el mismo mecanismo de acción que los orales, siendo la exposición sistémica menor. Existen evidencias para recomendar la aplicación de AINEs tópicos en el dolor crónico en la artrosis de manos y rodillas durante 2-8 semanas. No existen evidencias para recomendar su uso en



artrosis lumbar y de cadera. Los AINEs con mayor evidencia son ibuprofeno, ketoprofeno y sobre todo diclofenaco.

Por otro lado, tenemos los fármacos modificadores de la enfermedad (Tabla 1), condroprotectores, que alivian los síntomas reparando el cartílago y evitando la progresión de la enfermedad. El inicio de acción es lento, a partir de 6 semanas, y su efecto persiste durante un periodo de tiempo después de suspenderlos⁽²⁴⁾. Son los siguientes:

-El sulfato de glucosamina, pues la glucosamina es uno de los componentes del ácido hialurónico (constituyente del cartílago) y forma parte de unos proteoglicanos que tienen capacidad de absorber el agua haciendo que el tejido sea más elástico y pueda deformarse⁽⁴¹⁾. Mejora el dolor y la movilidad de las articulaciones con artrosis. La presentación más habitual es en sobres y se administra una vez al día media hora antes de las comidas^(42,43).

En el estudio de Reginster et al⁽⁴⁴⁾ se evalúa si el sulfato de glucosamina puede cambiar la progresión de las lesiones articulares y del dolor en pacientes con artrosis de rodilla. Se trata de un ensayo doble ciego y controlado con placebo, en 212 pacientes que recibieron glucosamina o placebo diariamente de forma aleatoria durante 3 años. Los 106 pacientes que tomaron placebo presentaron una disminución del espacio interarticular de 0.31mm promedio. No se produjo pérdida de espacio en los pacientes que tomaron glucosamina. Según el índice de WOMAC, los síntomas de artrosis, entre ellos el dolor, empeoraron más en los pacientes con placebo. No hubo toxicidad. Por todo ello, y sumado a múltiples estudios similares, podría considerarse el sulfato de glucosamina como un modificador del curso de esta enfermedad. Sin embargo, hay muchos estudios en los que no se han observado diferencias o éstas son mínimas entre el placebo y la glucosamina y el condroitínsulfato. Se nos plantean dudas a la hora de examinar el efecto de la glucosamina, debido a que en la artrosis hay degeneración del cartílago articular y el grosor del cartílago está relacionado con la anchura del espacio intraarticular. Recientes estudios hablan de que la disminución de espacio intraarticular se debe a la extrusión del menisco más que a la erosión del cartílago. Además, la lesión radiológica no siempre se correlaciona con los síntomas de dolor en la artrosis, que al fin y al cabo es lo que nos interesa.

-El condroitín sulfato es un componente de la mayoría de los tejidos del cuerpo. Estimula la síntesis de proteoglicanos, ácido hialurónico y colágeno y disminuye la actividad catabólica de los condrocitos inhibiendo enzimas proteolíticas. Tiene efectos antiinflamatorios y también actúa en el cartílago. Mejora el dolor y la función de las articulaciones dañadas por la



artrosis. La dosis recomendada es de 2-3 cápsulas de 400mg diarias, que se pueden administrar de una vez^(23,24).

Ambos fármacos (la glucosamina y el condroitín sulfato) son seguros, provocan leves y poco frecuentes alteraciones gastrointestinales⁽⁴⁵⁾.

-La diacereína inhibe la síntesis y la liberación de IL-1, ya que la interleuquina juega un papel importante en la degradación del cartílago articular. La diacereína tiene actividad antiinflamatoria sin inhibir las prostaglandinas, por lo que no provoca toxicidad gastroduodenal. Mejora el dolor y la inflamación de la artrosis. Está contraindicado si hay enfermedad inflamatoria intestinal⁽⁴⁶⁾.

- Técnicas intraarticulares:

También se usan fármacos vía intraarticular, para que el efecto sea más local y eficaz. Se usa cuando el dolor y la incapacidad funcional son importantes. Existe el peligro de que el tejido conectivo se atrofie acelerando el deterioro del cartílago articular, hecho que debemos tener siempre en cuenta. Otro de los peligros es la infección secundaria a la infiltración.

Los corticoides disminuyen la infiltración de macrófagos en la membrana sinovial, disminuyen el dolor y la inflamación, siendo muy útil en brotes de dolor. Se aconseja no pasar de las 3-4 infiltraciones al año. Está contraindicada si hay algún signo de infección, trastornos de coagulación y osteoporosis⁽⁴⁷⁾. Se infiltra de forma frecuente y disminuye de forma efectiva el dolor.

El ácido hialurónico es una sustancia viscosa presente en ojos, piel y articulaciones como parte del líquido sinovial, siendo deficiente en la artrosis⁽⁴⁸⁾. Mejora los síntomas de forma casi inmediata, y hay estudios en los que demuestra mejoría en la progresión de la artrosis, aunque no evita la lesión del cartílago ni la formación de osteofitos⁽⁴⁸⁾. El ácido hialurónico es menos conocido en las infiltraciones, por lo que no vamos a centrar más en él. También existen otros fármacos para infiltrar, veremos ejemplos de estudios sobre los mismos a continuación.

- Infiltración de ácido hialurónico intraarticular:

En el estudio de Berenstein et al⁽⁴⁹⁾ se evaluó la eficacia del ácido hialurónico intraarticular en el tratamiento del dolor artrósico. Se incluyó a 1227 pacientes con artrosis de rodilla tratados con ácido hialurónico intraarticular 20 mg/2 ml/semana (76%, 20 mg) y 40 mg/2 ml (24%, 40 mg) con un seguimiento de 6 meses. Se evaluó la eficacia con la escala de Likert de 5 puntos y la proporción de respuesta $\geq 50\%$. El puntaje de Likert mejoró significativamente en ambos grupos a los 6 meses. La proporción de respuesta $\geq 50\%$ a los 6 meses fue del 61% y 66%, respectivamente. Solo un paciente tuvo un episodio adverso serio (artritis séptica). El



estudio respalda la efectividad del ácido hialurónico intrarticular para tratar la artrosis de rodilla, con un beneficio clínico a los 6 meses de seguimiento.

En otro estudio sobre el uso del ácido hialurónico infiltrado, el estudio de Jiménez et al⁽⁵⁰⁾, se valoraba la eficacia de esta infiltración realizada en el hombro artrósico mediante 80 pacientes seguidos durante un año. Se realizaron cinco infiltraciones subacromiales con ácido hialurónico durante cinco semanas consecutivas. La puntuación en la escala de Constant mejoró en 7.7 puntos, el cuestionario DASH disminuyó en cinco puntos y la puntuación en la escala visual analógica para el dolor disminuyó 1.6 puntos por término medio. Sin embargo, los pacientes que mostraron signos de artrosis acromioclavicular en la resonancia empeoraron en todas las escalas evaluadas. Por tanto, se concluyó que las infiltraciones subacromiales de ácido hialurónico son especialmente efectivas en el tratamiento del dolor crónico de hombro de menos de 24 meses de evolución, con disminución del espacio subacromial o lesión parcial o total del manguito rotador, pero su resultado no es bueno en pacientes con artrosis acromioclavicular.

Rodrigo Royo et al⁽⁵¹⁾ realizaron un estudio sobre la eficacia en cuanto a reducción del dolor de las inyecciones de ácido hialurónico para el tratamiento de artrosis de rodilla. Se incluyeron 29 pacientes con diagnóstico artrosis en diferentes fases de evolución en una o ambas rodillas, tratados en la Unidad del Dolor de un hospital de tercer nivel. Se realizaron valoraciones pre y postratamiento a los 6 y a los 12 meses del dolor en reposo, a la deambulación y al subir/bajar escaleras, tiempo caminando y las horas/calidad del descanso nocturno. En la visita postratamiento se registraron el grado de mejoría experimentada y duración de la misma, observando una mejoría significativa de todos los parámetros de dolor y funcionalidad considerados ($p < 0,001$). El tratamiento consistió en una única inyección de ácido hialurónico por vía intrarticular, con posibilidad de una dosis de recuerdo.

- Hidrogeles de polimerización para la regeneración del cartílago articular:

Los tratamientos biológicos (células madre, bioingeniería tisular) han avanzado a grandes pasos en los últimos años. La bioingeniería es un área que ha progresado en la regeneración de cartílago articular y que potencialmente podría progresar en el terreno de tratamientos articulares, promoviendo la regeneración y evitando la degeneración. Las células madre y los hidrogeles pueden proveer un tejido similar biológico de comportamiento dinámico-funcional equivalente que induce la regeneración tisular al ser degradado y reemplazado gradualmente.



En el estudio de Rodríguez-Fontan et al⁽⁵²⁾ se realizó una revisión sobre la colocación de hidrogel precursor para promover la regeneración condral. Esta revisión se focaliza en el uso actual y futuro de hidrogeles y bioimpresión tridimensional para la regeneración de cartílago y proporciona datos preliminares de dos estudios piloto en animales. Dados los resultados prometedores, los investigadores deberían continuar estudiando el potencial de células madre dentro de los hidrogeles, como sus múltiples formulaciones basadas en densidad celular, combinación de polímero, y el agregado de factores de crecimiento. Los hidrogeles continuarán evolucionando y hay esperanza de que su uso impactará en la reparación de cartílago articular y otras patologías, mejorando la evolución, la capacidad funcional, el dolor y la calidad de vida de estos pacientes.

- Hialino G-F 20 y colágeno-PVP:

En un estudio de Salazar Guzmán et al⁽⁵³⁾ se comparó la respuesta clínica de la aplicación de hialino G-F 20 y colágeno-PVP en pacientes con artrosis de rodilla. Se hicieron dos grupos de pacientes: uno de 70 pacientes a los que se les aplicó hialino G-F 20 en tres infiltraciones y otro de 40 pacientes a los que se les aplicó colágeno-PVP en cuatro infiltraciones. Se les realizó un interrogatorio basado en el cuestionario de WOMAC, con el cual pudimos valorar dolor, rigidez y capacidad funcional antes y después de la aplicación de los fármacos. En ambos grupos hubo mejoría del dolor, rigidez y limitación funcional. El colágeno fue más eficiente para disminuir el dolor. Ambos tratamientos mostraron seguridad y eficacia.

El estudio de Solís et al⁽⁵⁴⁾ también compara la efectividad de la infiltración intraarticular de hialino GF 20 y colágeno polimerizado en pacientes con artrosis de rodilla. Se hicieron dos grupos, cada uno con uno de los tratamientos. Se les aplicó el cuestionario subjetivo del Comité Internacional de Rodilla IKDC y el dolor se midió mediante escala visual análoga, al inicio del tratamiento, al mes y tres meses posteriores tras acabar el tratamiento. La disminución en el dolor medido con escala visual análoga resultó estadísticamente significativa en ambos grupos y no hubo diferencias entre ambos grupos.

- Toxina botulínica:

La toxina botulínica tipo A es un fármaco que se utiliza para diferentes síndromes de dolor crónico. Aunque inicialmente dichos efectos se atribuían a su principal mecanismo de acción, la relajación muscular, pronto aparecieron datos sobre su potencial analgésico independiente de dicha relajación muscular.



Estudios histológicos recientes en rodillas de animales (conejos y caballos) demostraron que la inyección intraarticular de TBA produce un claro retraso en la aparición de la osteoartritis, a través de un mecanismo de condroprotección.

En el estudio de Fenolosa Vázquez et al⁽⁵⁵⁾, realizado en el Hospital Universitario de La Fe (Valencia), se describe la experiencia clínica con inyecciones intraarticulares de toxina botulínica tipo A en el dolor artrósico de rodilla. Se incluyó a 12 mujeres con artrosis avanzada y dolor moderado-severo que fueron seguidas durante 16 semanas, durante las que la mejoría del dolor basal respecto al dolor en el momento de la visita mejoró, siendo valorado con diferentes escales estandarizadas. El consumo de medicación analgésica decreció de 3.6 a 2 tomas/día. No se observaron efectos secundarios. La mediana del cambio de la escala total de WOMAC y de la EVA fue de -7,5 y -1,9 respectivamente, con una disminución significativa del dolor a las 16 semanas.

Las investigaciones han reportado mejorías significativas en el dolor y la funcionalidad de diferentes procesos degenerativos no sólo a nivel de la rodilla, sino también en el hombro, las sacroilíacas, las facetas cervicales y en la articulación esternoclavicular. Es particularmente importante la aportación de Mahowald y cols. ya que se trata de un ensayo doble ciego aleatorizado. En general, los trabajos demuestran una duración de la eficacia de 2-12 meses tras una sola inyección, y una tolerabilidad excelente.

En el estudio de Orozco-Arango et al⁽⁵⁶⁾ se compararon las distintas técnicas intervencionistas intraarticulares para el manejo del dolor artrósico de rodilla (corticoesteroides, ácido hialurónico, ozono, plasma rico en plaquetas, toxina botulínica y radiofrecuencia de nervios geniculados). Se hizo una búsqueda de artículos individuales, revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se concluyó que los esteroides intraarticulares son efectivos, principalmente en aquellos con mayor compromiso radiográfico. El plasma rico en plaquetas y el ácido hialurónico son útiles en pacientes con gonartrosis leve-moderada pero no en severa, con una mayor duración del efecto para el PRP. En grados severos de gonartrosis, la terapia más indicada es la radiofrecuencia de nervios geniculados. La toxina botulínica es superior a los esteroides con adecuada respuesta en los diferentes grados de artrosis, incluso cuando las demás terapias no han logrado una respuesta adecuada. Todas las terapias revisadas son efectivas para mejoría del dolor en gonartrosis, pero hay controversias sobre el grado de recomendación, debido en parte a la variabilidad de los pacientes.

El manejo intervencionista no quirúrgico está indicado en la artrosis sintomática no quirúrgica sin respuesta a tratamiento analgésico y antiinflamatorio vía oral y tópica, así como



en la gonartrosis en fase quirúrgica cuando la cirugía sea desaconsejable o esté contraindicada.

- Nuevas investigaciones:
- Ozono intraarticular:

En un estudio de M. E. Fernández et al⁽⁵⁷⁾ se observó que el ozono intraarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene efecto anabólico sobre la artrosis. Se trata de un estudio cuasi-experimental prospectivo antes-después en el que participaron 115 pacientes con una edad media de 65 años. Se evaluó la mejoría del dolor, la mejoría de valores analíticos como la PCR y la VSG, y la mejoría radiológica. El protocolo consistió en 4 sesiones de infiltración intraarticular de una mezcla de oxígeno-ozono. Se objetivó disminución de la PCR y de la VSG, y mejoraron el dolor, la rigidez y la función. El dolor medido por EVA fue de 7.11 ± 1.11 puntos y disminuyó significativamente a 3.56 ± 1.56 puntos ($p = 0.0000$). Antes de la intervención, la subescala WOMAC-dolor fue de 14.3 ± 2.29 puntos y disminuyó a 7.13 ± 3.13 puntos ($p = 0.0000$). Radiológicamente al año de seguimiento había aumentado el espacio articular. No se observaron efectos adversos tras las infiltraciones intraarticulares de ozono.

Sólo hemos encontrado este ejemplo de estudio fiable de la terapia con ozono, pues en los demás la muestra era demasiado pequeña. Podría ser un área a investigar en futuros trabajos.

- Conexina 43 como diana terapéutica:

En el estudio de M. Varela-Eirín et al⁽⁵⁸⁾, se evalúa la regulación de la plasticidad celular y senescencia en condrocitos articulares: conexina 43 como diana terapéutica para el tratamiento de la artrosis. La conexina43 (Cx43) es una proteína transmembrana que se encuentra en niveles elevados en el cartílago y en la membrana sinovial de pacientes con artrosis. En este estudio se investigó la función de la Cx43 en la degradación del cartílago articular en la artrosis. Se aislaron condrocitos de donantes con artrosis y sanos y se evaluaron los niveles proteicos con Western blot, inmunofluorescencia y citometría de flujo. Los resultados obtenidos indican que la sobreactividad de la Cx43 está implicada con el progreso de la enfermedad al activar procesos de desdiferenciación celular hacia un estado inmaduro y senescencia celular. La disminución de los niveles de la Cx43 utilizando pequeñas moléculas como la oleuropeína revirtió el proceso dando lugar a rediferenciación celular, mejorando el componente inflamatorio y senescencia. Estos resultados corroboran el uso de la Cx43 como



una diana terapéutica eficaz para restaurar regeneración del cartílago en la artrosis y evitar la progresión de la enfermedad.

Conclusión

La artrosis es una de las enfermedades más prevalente en España, afectando a un 10% de la población, con un gasto sanitario importante asociado. Supone la primera causa de discapacidad en la población española. Es una patología degenerativa sin tratamiento curativo, pero sí con un amplio y creciente abanico en el tratamiento de los síntomas, en especial en el tratamiento del dolor, mejorando secundariamente la calidad de vida. En nuestro trabajo hablamos de tratamiento no farmacológico y farmacológico. En el no farmacológico incluimos la terapia psicológica, ejercicio, dieta, plantas medicinales, acupuntura, radiofrecuencia y magnetoterapia. La parte psicológica del tratamiento del dolor crónico en la artrosis nos va a ayudar a conseguir mejores resultados en el resto de la terapia del dolor, se basa en aportar una educación sanitaria que debe tener como objetivo enseñarle a vivir con una actitud positiva para mantener una buena calidad de vida a pesar de sus limitaciones. El ejercicio físico desempeña un papel clave en el progreso y dolor de la artrosis. Se ha demostrado que ejercicios como el ciclismo y la natación fortalecen la musculatura mejorando la función de la articulación y por tanto el dolor. Ejercicios como el levantamiento de peso y ejercicios repetitivos podrían ser perjudiciales. Por otro lado, la dieta también ejerce un papel fundamental, recomendándose una dieta rica en proteínas para aumentar la masa magra y baja en grasas y azúcares. Se hace incidencia en la importancia de tratar el sobrepeso para disminuir la carga que soportan las articulaciones, ya que, con tan sólo disminuir el peso, podríamos solucionar el problema del dolor en muchas ocasiones. Las plantas medicinales también se pueden usar, pero siempre teniendo en cuenta las dosis, pues no debemos olvidar que son principios activos. La acupuntura y la radiofrecuencia no son claramente efectivas, pero en muchas ocasiones disminuye el dolor en muchas personas y no se han observado efectos adversos asociados. La magnetoterapia es una nueva vía de investigación, puede ser usada como los previos. El tratamiento óptimo requiere la combinación de terapia no farmacológica y farmacológica. En cuanto a la parte farmacológica, lo más usado es el paracetamol, o paracetamol/tramadol, así como AINEs en brotes agudos. Es muy usado celecoxib o etoricoxib en estos pacientes, aunque son caros y no deben ser usados en periodos prolongados. Se suelen usar también de forma eficaz los parches de fentanilo y buprenorfina. Los SYSADOA (sulfato de glucosamina, condroitín sulfato, diacereina y ácido



hialurónico) tienen efectos sintomáticos y pueden modificar la estructura de la articulación ya que algunos de ellos son constituyentes del cartílago mejorando la movilidad, el dolor y la funcionalidad de las articulaciones. La inyección intraarticular de corticoides está indicada en fases de exacerbación del dolor. También se puede infiltrar ácido hialurónico entre otras. Todo ello dependerá de las condiciones físicas del paciente y de su articulación. ES importante hacer un seguimiento estrecho de estos pacientes, para asegurar una buena adherencia al tratamiento y para detectar un mal manejo del dolor.

Referencias

1. J. Beltrán Fabregat, M.A. Belmonte Serrano, J. Lerma Garrido. Sección de Reumatología. Hospital General Castellón. Artrosis. 2003; 21: 369-380.
2. <https://infoeuma.com/enfermedades-reumaticas/artrosis>
3. Artrosis, B. P. Fisiopatología, diagnóstico y tratamiento. Sociedad Española de Reumatología. Manual SER de las Enfermedades Reumáticas. Blanco García F (ed.), 4.
4. Trujillo E, Rodríguez C, Rojas et al. Prevalencia de la artrosis de rodilla en la población española. Estudio EPISER. Rev Esp Reumatol 2000; 27.
5. Carmona L, Gabriel R, Ballina FJ, Laffon A. Grupo de estudio Episer. Proyecto Episer 2000. Prevalencia de enfermedades reumáticas en la población española. Rev Esp Reumatol 2001; 28:18-25.
6. S. Giménez Basallote, F. J Pulido Morillo, J.A. Trigueros. Guía de buena práctica clínica en artrosis (2ª ed.) 2008; 11-29.
7. I. Morgado, A. C. Pérez, M. Mogue, F. J. Pérez-Bustamante y L. M. Torres. Guía de manejo clínico de la artrosis de cadera y rodilla. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.12 no.5 Madrid jun./jul. 2005.
8. Mecanismos del dolor en la artrosis. Centro de Atención Primaria y Sección de Reumatología de Oviedo 2001; vol 37, núm 7, páginas 316-319
9. Infante, A. F., Olmos, L. G., Gamarra, A. G., Meis, M. M., & Rodríguez, B. S. Efectividad de la acupuntura en el tratamiento del dolor en la artrosis de rodilla. Atención primaria, 2003; 31(10), 602-608.
10. Crespo Gil, M. E. La raíz del harpagofito en el tratamiento de afecciones reumáticas. Rev. Fitoter; 2012, 5-14.



11. María Isabel Casado-Morales, Sara Laguna-Bonilla. Trastorno de síntomas somáticos: tratamiento cognitivo-conductual. *Clínica y Salud. Universidad Complutense de Madrid*, 2017; vol. 28 no. 3.
12. P.J. Benito Peinado, R. Cupeiro Coto, F.J. Calderón Montero. Ejercicio físico como terapia no farmacológica en artrosis de rodilla. *Facultad de Ciencias de la Actividad Física y del Deporte, INEF, Madrid* 2010; Vol.6, núm. 3, páginas 153-160.
13. L.A. Talbot, J.M. Gaines, S.M. Ling, E.J. Metter. A home-based protocol of electrical muscle stimulation for quadriceps muscle strength in older adults with osteoarthritis of the knee. *J Rheumatol*, 30 (2003), pp. 1571-1578.
14. K.R. Baker, M.E. Nelson, D.T. Felson, J.E. Layne, R. Sarno, R. Roubenoff. The efficacy of home based progressive strength training in older adults with knee osteoarthritis: A randomized controlled trial. *J Rheumatol*, 28 (2001), pp. 1655-1665.
15. H. Gur, N. Cakin, B. Akova, E. Okay, S. Kucukoglu. Concentric versus combined concentric-eccentric isokinetic training: Effects on functional capacity and symptoms in patients with osteoarthrosis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil*, 83 (2002), pp. 308-316.
16. R. Topp, S. Woolley, J. Hornyak 3rd, S. Khuder, B. Kahaleh. The effect of dynamic versus isometric resistance training on pain and functioning among adults with osteoarthritis of the knee. *Arch Phys Med Rehabil*, 83 (2002), pp. 1187-1195.
17. Uganet Hernández Rosa, Jorge Velásquez Tlapanco, Catalina Lara Maya, Enrique Villarreal Ríos, Lidia Martínez González, Emma Rosa Vargas Daza, Liliana Galicia Rodríguez. Comparison of the effectiveness of isokinetic vs isometric therapeutic exercise in patients with osteoarthritis of knee. *Reumatol Clin. Jan-Feb 2012;8(1):10-4*.
18. S. Eyigor, S. Hepguler, K. Capaci. A comparison of muscle training methods in patients with knee osteoarthritis. *Clin Rheumatol*, 23 (2004), pp. 109-115.
19. E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty, N.K. Arden, J. Barlow, F. Birrell, et al. Evidence-based recommendations for the role of exercise in the management of osteoarthritis of the hip or knee—the MOVE consensus *Rheumatology (Oxford)*, 44 (2005), pp. 67-73.
20. E. Vignon, J.P. Valat, M. Rossignol, B. Avouac, S. Rozenberg, P. Thoumie, et al. Osteoarthritis of the knee and hip and activity: A systematic international review and synthesis (OASIS). *Joint Bone Spine*, 73 (2006), pp. 442-455.



21. E. Roddy, W. Zhang, M. Doherty. Aerobic walking or strengthening exercise for osteoarthritis of the knee? A systematic review. *Ann Rheum Dis*, 64 (2005), pp. 544-548.
22. Havard Osteras, Fredrik Paulsberg, Stian Endré Olsen, Tom Arild Torstensen. Effects of medical exercise therapy in patients with hip osteoarthritis: A randomized controlled trial with six months follow-up. A pilot study. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 23;3.
23. Else Marie Bartels, Carsten B Juhl, Robin Christensen, Kare Birger Hagen, Bente Danneskiold-Samsøe, Hanne Dagfinrud, Hans Lund. Aquatic exercise for the treatment of knee and hip osteoarthritis 2005.
24. Freddy González Jemio, Omar Mustafá Milán, Alex Antezana Arzabe. Alteraciones Biomecánicas Articulares en la Obesidad. *Servicio de traumatología. Nutr. Hosp. Madrid ene./feb. 2018; vol.35 no.1.*
25. Juan-José López-Gómez, Olatz Izaola-Jáuregui, Beatriz Torres-Torres, Emilia Gómez-Hoyos, María-Ángeles Castro-Lozano, Ana Ortolá-Buigues, Miguel-Ángel Martín-Ferrero, Daniel-A. de-Luis-Román. Influencia de una dieta modificada en la calidad de vida en mujeres con obesidad y artrosis de rodilla antes de la cirugía ortopédica. *Departments of Endocrinology and Nutrition. Departments Traumatology. Hospital Clínico Universitario de Valladolid 2011.*
26. Y. Toda, T. Toda, S. Takemura, T. Wada, T. Morimoto, R. Ogawa. Change in body fat, but not body weight or metabolic correlates of obesity, is related to symptomatic relief of obese patients with knee osteoarthritis after a weight control program. *J Rheumatol*, 25 (1998), pp. 2181-2186.
27. Avilés et al. Validación del efecto fitoterápico de un medicamento en base a extractos vegetales de lupinus/aloe (regumetacel). *Artículo Revista Ciencia, Tecnología e Innovación Diciembre 2017 Volumen 15, Número 16 933-948.*
28. R. Cobos Romana. ¿Es útil la acupuntura para tratar el dolor de la artrosis de rodilla? *Los árboles que no dejan ver el bosque. Clínica del Dolor. Hospital Universitario "Virgen del Rocío". Sevilla. España.*
29. Marbelis Lussón Pelegrín, Yadis Despaigne Cobas. Cost-effectiveness of the acupuncture therapy in cervical osteoarthritis. *MEDISAN Santiago de Cuba mar. 2011; v.15 n.3.*



30. Ortega García, JL; Aceña Fabián, V; Ramallo Bravo, A; Portilla Huerta, D; Lozano Cintado, O. Radiofrecuencia convencional de nervios geniculados para en tratamiento de la artrosis de rodilla. Revista de la Sociedad Española del Dolor Abr 2020, Volumen 27 N° 1 Paginas 59 – 60.
31. Dra. Martha María Niubó Elías, C. Rebeca Lahera Cabrales, Orestes D. Rodríguez Arias 3 e Ing. Miriam Marañón Cardonne. Magnetotherapy for the pain relief due to cervical arthrosis. Cuba.
32. Resonancia magnética en artrosis. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.12 no.5 Madrid jun./jul. 2005.
33. Hyiek EM, Heiman H, Skates SJ, et al. Singer DE. Acetaminophen and other risk factors for excessive warfarin anticoagulation. JAMA 1998; 279: 657-62.
34. Hochberg M, Altman R, Brandt K, et al. Guidelines for the medical management of osteoarthritis. Part I: Osteoarthritis of the hip. Arthritis Rheum 1995; 38: 1541-6.
35. Bradley JD, Katz BP, Brandt KD. Severity of knee does not predict better response to an antiinflammatory dose of ibuprofen than an analgesic therapy in patients with osteoarthritis. J Rheumatol 2001;28: 1073-6.
36. Geba GP, Weaber AL, Polis AB, Dixon ME, Schnitzer TJ, for the VACT Group. Efficacy of rofecoxib, celecoxib, and acetaminophen in osteoarthritis of the knee. A randomized trial. JAMA 2002;287:64-71. 1. Day R, Morrison B, Luza A, Castaneda O, Strusberg A, Nahir M, et al, for the Rofecoxib/Ibuprofen Comparatory Study Group. A randomized trial of the efficacy and tolerability of the COX-2 inhibitor rofecoxib vs ibuprofen in patients with osteoarthritis. Arch Intern Med 2000;26:1781-7.
37. Osorio, J. H. (2009). Opiáceos: mecanismos de acción, metabolismo, y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. Biosalud, 8(1), 153-165.
38. Negrín, F. V., Abellán, M. D. M., Hernán, J. C. H., & de Felipe Medina, R. (2014). Tratamiento del paciente con artrosis. Atención Primaria, 46, 39-61.
39. Torres LM, Jolin T, Noriega JJ, et al. Piroxicam cremophor gel versus piroxicam gel estándar en el tratamiento del dolor musculoesquelético. Rev Soc Esp Dolor 1996; 3: 235-40.
40. Francisco Javier Rodríguez Alcalá. Evidencias para el uso de antiinflamatorios no esteroideos tópicos. Rev Clin Med Fam vol.6 no.3 Albacete oct. 2013.



41. Sanfélix-Gimeno, G., Reig-Mollá, B., Sanfélix-Genovés, J., & Giner-Ruiz, V. (2007). Revisión de la evidencia sobre los fármacos sintomáticos de acción lenta en la artrosis (SYSADOA). *Medicina clínica*, 129(16), 624-628.
42. Velasco, S. D. F., Alonso, E. G., & Cantalapiedra, R. S. (2004). Tratamiento específico para la artrosis: sulfato de glucosamina. *Atención Primaria*, 34(8), 445.
43. Santos, F. A., Ochoa, D., & Garcia, A. G. (2011). Actualización de la eficacia de condroitin sulfato y sulfato de glucosamina en el tratamiento de la artrosis. *Actualidad en farmacología y terapéutica*, 9, 97-108.
44. Reginster JY, Deroisy, Rovati LC, Lee RL, Lejeune E, Bruyere O, et al. Long-term effects of glucosamine sulphate on osteoarthritis progression: a randomised, placebo-controlled clinical trial. *Lancet* 2001;357:251-6.
45. 1.McAlindon TE, LaValley MP, Gulin JP, Felson DT. Glucosamine and chondroitin for treatment of osteoarthritis. A systematic quality assessment and meta-analysis. *JAMA* 2000;283: 1469-75.
46. Rodríguez de la Serna, A. (2009). Diacereína en artrosis de rodilla. *Dolor. Investigación Clínica & Terapéutica*, 24(2), 96-105.
47. Arroll, B., Goodyear-Smith, F., & Ibáñez, Á. E. (2004). Infiltración con corticoides en la artrosis de rodilla. ¿ Resulta eficaz?. *FMC-Formación Médica Continuada en Atención Primaria*, 11(8), 516.
48. Fabregat, A. C., Royo, A. H., Martínez, S. A., Puchol, A. I., & Pastor, M. O. (2001). Eficacia del tratamiento de la gonartrosis con ácido hialurónico intraarticular. Valoración funcional basada en parámetros cinéticos. *Rehabilitación*, 35(4), 195-201.
49. Mario Berenstein, Leonardo Tacus, Pablo Kobrinsky, Daniel Vaineras. Registro de ácido hialurónico intrarticular en el tratamiento de la artrosis de rodilla, en la Argentina 2018.
50. I Jiménez, A Marcos-García, G Muratore-Moreno, B Romero-Pérez, EE Álvarez-León, J Medina. Infiltración subacromial de ácido hialurónico en el tratamiento del dolor crónico de hombro. Serie prospectiva de 80 pacientes seguidos durante un año. Departamento de Cirugía Ortopédica y Traumatología y Departamento de Medicina Preventiva, Hospital Universitario Insular de Gran Canaria, España.
51. M. D. Rodrigo-Royo, J. C. Quero-López, R. M. Aparicio-Abiol, P. Cía-Blasco, P. Baltanás-Rubio, M. P. Acín-Lázaro. Eficacia de las inyecciones intrarticulares de ácido hialurónico para el tratamiento de la artrosis de rodilla: resultados de una serie de



-
- casos tratados en una Unidad del Dolor. Unidad del Dolor, Hospital Universitario Lozano Blesa. Servicio de Anestesiología, Hospital Royo Villanova, Zaragoza 2014.
52. Francisco Rodríguez-Fontán, Cecilia Pascual-Garrido. Hidrogeles de polimerización in situ para la regeneración de cartilago articular. University of Colorado Anschutz. Rev. Asoc. Argent. Ortop. Traumatol. 2019; vol.84 no.3.
53. I Salazar-Guzmán, J Garfias-Rosas, W Butze-Rangel. Comparación de la respuesta clínica a la aplicación de hilano G-F 20 y colágeno-PVP en pacientes con artrosis de rodilla. Servicio de Ortopedia y Traumatología. México.
54. Arteaga-Solís JR, Negrete-Corona J, Chávez-Hinojosa E, Díaz-Martínez B. Efectividad de dos medicamentos intrarticulares en pacientes con artrosis de rodilla: colágeno polimerizado versus hylano gf 20. Acta ortop. Mex, México may./jun. 2014; vol.28 no.3.
55. P. Fenollosa Vázquez, R. M. Izquierdo Aguirre, M. A. Canós Verdecho y J. Pallarés Delgado. Efectos de la toxina botulínica A (Botox®) intraarticular en la artrosis de rodilla avanzada. Unidad Terapéutica del Dolor. Hospital Universitario La Fe. Valencia. Rev. Soc. Esp. Dolor nov./dic. 2011; vol.18 no.6.
56. J.-A. Orozco-Arango. Terapias intervencionistas para manejo de dolor en osteoartrosis de rodilla sintomática. Rev. Soc. Esp. Dolor Madrid nov./dic. 2017; vol.24 no.6.
57. M E Fernández-Cuadro, O Pérez-Moro, M J Albaladejo-Florin , S Álava-Rabasa. El ozono intrarticular modula la inflamación, mejora el dolor, la rigidez, la función y tiene un efecto anabólico sobre la artrosis de rodilla: estudio cuasiexperimental prospectivo tipo antes-después, 115 pacientes. Servicio de Rehabilitación y Medicina Física, Hospital Universitario Santa Cristina. Madrid, España. Rev. Soc. Esp. Dolor vol.27 no.2 Madrid mar./abr. 2020 Epub 25-Mayo-2020.
58. M Varela-Eirín , A Varela-Vázquez, A Blanco , JR Caeiro , MD Mayán. Regulación de la plasticidad celular y senescencia en condrocitos articulares: conexina 43 como diana terapéutica para el tratamiento de la artrosis. Rev Osteoporos Metab Miner vol.11 no.2 Madrid abr./jun. 2019 Epub 20-Ene-2020.



ORIGINAL

Syndrome of cyber-phubbing "Its impact on interpersonal relationships and human health"

Síndrome del cyber-phubbing "Su impacto en las relaciones interpersonales y la salud humana"

Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma¹, Yesenia Elizabeth Ruvalcaba Cobián², Josefina Reynoso Vázquez³, Antonio Atanacio García Martínez⁴, Tania Berenice Ramírez González⁵

¹ Departamento de Medicina, Maestría en Salud Pública y Doctorado en Ciencias de los Alimentos y Salud Humana en [ICSa-UAEH] Instituto de Ciencias de la Salud-Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo Pachuca Hidalgo, México.

² Departamento de Lenguas Extranjeras, Profesor [U de G] Universidad de Guadalajara, Jalisco, México.

³ Departamento de Farmacia y Maestría en Salud Pública en [ICSa-UAEH], México.

⁴ Estudiante de Medicina en [ICSa-UAEH], México.

⁵ Dirección de Superación Académica de la [UAEH], México.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: dcsjcarlos@gmail.com (Jesús Carlos Ruvalcaba Ledezma).

Recibido el 4 de noviembre de 2020; aceptado el 29 de marzo de 2021.

How to cite this paper:

Ruvalcaba Ledezma JC , Ruvalcaba Cobián YE, Reynoso Vázquez J, García Martínez AA, Ramírez González TB. Syndrome of cyber-phubbing "Its impact on interpersonal relationships and human health". JONNPR. 2021;6(8):1034-48. DOI: 10.19230/jonnpr.4104

Cómo citar este artículo:

Ruvalcaba Ledezma JC , Ruvalcaba Cobián YE, Reynoso Vázquez J, García Martínez AA, Ramírez González TB. Síndrome del cyber-phubbing "Su impacto en las relaciones interpersonales y la salud humana". JONNPR. 2021;6(n): 1034-48. DOI: 10.19230/jonnpr.4104



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

Abstract

Nowadays technology has acquired a significant role in our lives; social networking, internet, video games and mobile devices became the primary communication and interaction. Even though this phenomenon may represent a "double edged sword" providing us of positive but also negative results, the internet addiction problem that occurs when people develop a dependence on internet connectivity, might even



lead them to have symptoms of anxiety and violence reporting "abstinence periods" when they don't have access to a network source and generate similar brain alterations that alcohol and drugs does [Phubbing].

Aim. To describe the impact that reflects the technology as a risk factor on interpersonal relations in our environment, as well as locate the possible physiological consequences that these can cause.

Method. Sectional survey applied on two groups of 50 students, between 2014-2106.

Results. Results throw us that the impact of social media addiction, internet and cell phone's usefulness represents therefore a significant risk for their health, to hinder emotional relationships within their family and personal impact on cognitive and emotional health. The negative impact is personal and collective, emphasizing the cell phone use while driving a vehicle and its addiction (Phubbing) causes accidents and impacts on morbi-mortality.

Conclusions. Phubbing has led to a significant impact in our actual society, increases on morbi-mortality. This is not positive results.

Keywords

technology; video games; mobile devices; Internet addiction; symptoms of anxiety-violence; depression

Resumen

Hoy en día la tecnología ha adquirido un papel importante en nuestras vidas; Las redes sociales, Internet, los videojuegos y los dispositivos móviles se convirtieron en la principal comunicación e interacción. Aunque este fenómeno puede representar un "arma de doble filo" que nos proporciona resultados positivos pero también negativos, el problema de la adicción a Internet que ocurre cuando las personas desarrollan una dependencia de la conectividad a Internet, puede incluso llevarlos a tener síntomas de ansiedad y violencia que reportan "abstinencia". periodos" en los que no tienen acceso a una fuente de red y generan alteraciones cerebrales similares a las del alcohol y las drogas [Phubbing].

Objetivo. Describir el impacto que refleja la tecnología como factor de riesgo sobre las relaciones interpersonales en nuestro entorno, así como localizar las posibles consecuencias fisiológicas que estas pueden ocasionar.

Método. Encuesta seccional aplicada a dos grupos de 50 alumnos, entre 2014-2106.

Resultados. Los resultados nos arrojan que el impacto de la adicción a las redes sociales, internet y la utilidad del teléfono celular representa por tanto un riesgo significativo para su salud, al dificultar las relaciones emocionales dentro de su familia y el impacto personal en la salud cognitiva y emocional. El impacto negativo es personal y colectivo, enfatizando el uso del celular en la conducción de un vehículo y su adicción (Phubbing) provoca accidentes e impactos en la morbimortalidad.

Conclusiones. Phubbing ha tenido un impacto significativo en nuestra sociedad actual, incrementos en la morbimortalidad. Esto es resultados no positivos.



Palabras clave

tecnología; videojuegos; dispositivos móviles; adicción a Internet; síntomas de ansiedad-violencia; depresión

Introduction

Technology has achieved an important role in our daily lives, video games and mobile devices; in recent years it has caused several problems due to the use of computers, even though they have moved to a new dimension with the introduction of smartphones. Smartphones, which develop the properties of handheld computers acquired a significant impact in changing the way we relate and communicate to society, nevertheless have caused new problems in real life (phubbing). It is important to mention that the use of new technologies can influence the population either positively or negatively at any age.⁽¹⁾

The access to internet and video games since childhood has made new generations with increasingly better technology, they reach almost instinctively use and manage a broad technological knowledge at an early age. This phenomenon can reach both positive and negative impact. Positive in the sense that technology has become a contribution in education, and negative generated by the change in the way children and teenagers have built relationships with their peers, as well as high risks related to high information exposure on the network.⁽²⁾

In these last decades it has provoked a phenomenon called phubbing. Phubbing word aptly describes people who constantly look at his mobile phone during a conversation or in the meanwhile they perform an activity in which there is an interpersonal relationship. It shall be clarified that not only the phone use is considered phubbing but it gains this designation when it has become an addiction.⁽³⁾ The word "phubbing" is a merger of "phone to phone" and "snubbing" meaning, which both words together means ignoring someone with your phone. This word becomes more relevant when included in an Update famous Macquarie Dictionary. Phubbing is regarded as a disturbance at the intersection of many addictions such as mobile phone addiction, internet addiction, addiction to social media and gambling.⁽⁴⁾

Phubbing is an immediate consequence of the globalization in technology and post modernity, legitimizes and gives rule to act with lack of concern for other, even if strong ties



exist as of friendship, engagement, marriage or simply a work relationship; becoming into an addiction which turns out to be more frequent in young teenagers.⁽⁵⁾

It is necessary to point out that this phubbing phenomenon is appearing increasingly in young people of less age. It has increased its appearance, and its possible effects can be more devastating. An average of 36 phubbing cases are observed in a restaurant during lunch; 97% of the individuals perceives less flavors of its meals while phubbing; and 87% of teenagers prefers to communicate across messages rather than establish face to face communication. According to specialists, technology can provoke a negative impact in children and young people, causing isolation from real world, due to spend many hours surfing on the internet, chatting or playing video games, and lose significant portion of their time. In addition, it is considered risky the high level of young people network exposure. "In my practice I have had patients coming to consultation referring their parents concern of their poor ability to relate to other children and young people. These patients usually only have 'virtual friends', and may have more than 1,000 contacts on their Facebook profile, but did not meet any of them". For Rodriguez this problem provokes young people develop significant problems of social behavior that, in long term can generate several personal problems such as solitary confinement with the real world.⁽⁶⁾

"The addiction to new technologies is considered to be within the scope of the addictions and psychological disorders, as can occur with the shopping the sex or the games; it carries a strong psychological dependence, loss of control, interference in daily life and presence of the withdrawal syndrome"⁽⁷⁾

In the case of network addiction, the first proposals were instituted by Goldberg (1995), following the diagnostic criteria of the DSM IV⁽⁸⁾. Later Young (1998) introduced a new definition and a brief questionnaire to diagnose internet addiction also following DSM-IV criteria relating to pathological gambling. In 2013, version V of the DSM made changes in the nomenclature of addictions and made an inclusion called "Non-substance disorders" referring to the presence of behavioral addictions, within it is included as the only pathology approved for pathological gambling with the new nomenclature: "Gambling Disorder". In the Section III includes "Internet gaming disorder".⁽⁹⁾

What happens when it falls down in the network addiction?

A behavioral disorder, is the behavior due to realizing repeatedly what is pleasurable and generates a loss of control in the person, affecting one or several areas of his life, in a



social, family, school or work level. These behavioral, are initially determined by positive reinforcement that ends controlled by a negative reinforcement. In the specific case of cell phone use, people without an addiction can use it for utility or pleasure without having repercussions on their normal life, however, a person with cell addiction uses it to alleviate the effects of emotional discomfort caused by not using it as anxiety, boredom, anger, stress, sadness, etc.^(10,11,12)

Another subject, the "addiction to Internet" represents a problem which appears when a person becomes completely dependent on the connectivity to Internet and that even can lead them to having symptoms of anxiety, anxiety and violence if they have no access to the network, in addition to generating cerebral alterations similar to those generated by alcohol and drugs addiction.⁽¹³⁾ According to the specialists, this addiction can lead the persons to suffering depression, nervousness, irritability, panic and little interest to coexist with other persons. In Latin America this is yet a problem that causes alarm between the population, in countries as the United States, China and England concentrates a large number of cases of Internet addiction, what it has taken even to the opening of clinics specialized on the topic. The first case of internet addiction was released in 2008 in China, and then in the United States, where they opened the first clinic for this pathology in 2009. In China it is the treatment center of Beijing to deal with the large number of Chinese presenting this addiction. "It is estimated that about 2.5 million of their population are addicted to internet". (According to Dr. Tao ran, the founder of this medical center).The patients are young people between 18 and 36 years, who are admitted by their parents to cure this disorder. Until now this clinic counts with about 1,500 patients and reaches a 70% success rate in their treatments, which consist of days of physical training and sport, in addition to relaxation sessions that are coordinated by psychologists and psychiatrists.

The British are also dealing with the problem through the establishment of a clinic for children addicted to the Internet. This is a clinic opened in the private hospital Capio Spain Nightingale, located in the center of London. In this clinic patients from between 12 and 15 years are treated, taking therapies customized to each patient. In relation to the video games we find one of the new technologies that more social alarm has been created by its alleged negative effects on child and teenagers development, although, according to the empirical data available, "this is the technology that less time engaged young people, where the users themselves perceive less dependence and in which observed fewer symptoms of addiction"⁽¹⁴⁾

This does not mean that there exists a considerable volume of adolescents who make an excessive use of video games and that they show conducts that approach the objective



dependence criteria. But as said broke out (2009), "it appears that by now the true number of cases of gaming dependence is reduced and that, in the majority of them, the dysfunctional in the use of videogames is often symptomatic of other personal difficulties and social more clearly diagnosable. "

The main objective of this treatment is to increase teens self-confidence in the real encounters instead of a virtual environment. In addition, it helps young people to handle the energy and excitement caused by long hours playing on the PC and consoles.

If there is one thing to remember is that the technology used properly, can have too many utilities, both educational and communicative, and even allow us to establish closer relationships with our friends and/or family members who are in distant locations. However, "If technology is not well used, can cause isolation, lack of communication and other serious problems".⁽¹⁵⁾

Technology is the set of technical expertise, scientifically sorted, which enable us to design and create goods and services that facilitate the adaptation to an environment and to meet both the essential needs and the wishes of the humanity. It is a word of Greek origin, *τεχνολογία*, formed by *téchnē* (τέχνη, art, technical or trade, which can be translated as skill) and *logía* (λογία, the study of something). Although there are many technologies quite different, it is common to use the term in the singular to refer to one of them or to the set of all. When it is capitalized, technology can refer to both a discipline theoretical studying common knowledge about all technologies.

In this project we will approach about especially of a part of all this technology, the theme will focus on a technological device as is the cell phone; and a point which seems to be quite important for this technology is the influence within the society.

As time passes each time there is a greater technological progress and in the same way this medium continues to have more presence in the life of the people. It is therefore the time is devoted to this technology that may have significant consequences on the people that use it.

"From a development perspective positive, and in the case of people with good levels of personal adjustment, the new technologies provide an opportunity to expand knowledge, learning, enjoyment, for the promotion of creativity and development of interpersonal relationships".⁽¹⁶⁾

It is important to know a little of the history that includes this technological tool, that is why it is briefly presented some important points:



According to the opinion of the experts, "the pioneers in the field of mobile telephony for civilian use began to travel along its course of development in the distant decade of the 40, when in the United States is envisioned the great benefits that could come to report the use of this type of technology in the everyday life of citizens". (Young, 1998)

Like that was that in the west of the 40s analogical radio systems begun to be used, which were employed by means of the modulation at largeness, that is to say in frequencies AM, then waves FM began to use modulation in frequency, that is to say, achieving this way a major status of scope and precision of the service. In those first times, there were used the bands of HF and VHF, in order to offer to the population mobile mass communication media, which they could take with it on having gone out of its houses and offices, what was implying managing to maintain a constant communication.

Nevertheless, in that beginning of the mobile telephony, the answer of the consumers was not completely satisfactory. This principally owed to the exaggerated size and weight of the first teams of cellular telephony, and of course also to the high value that there were possessing the devices, which are beyond the economic possibilities of the North American average social class.

"Almost thirty years of constant evolution in the mobile personal communications have allowed to this device to turn into a fundamental part in the daily development of any activity that the individual tackles" (Young, 1998).

Surely along with Internet, cell phones have become one of the essential elements for the social life of any person, and that is precisely because these fabulous devices closer to the users a wide range of benefits, which are increasing day by day in the new models of terminals, which include additional features to offer the most complete service to the consumer.

With a mobile not only conducting a telephone communication, but that we can also take pictures, capturing video, surf the Internet, play games, listen to music and a multitude of tasks that today we can develop with the terminal.

Although the proper use of this technology is an essential tool with plenty of activities in a way or another were very difficult to perform some years back, do not forget also the negative effects that can cause and that the majority of the population does not take into account such as for example: the warming cellular in the area of the brain near the antenna of the mobile phone, chromosome breaks, strange peaks of neuronal activity in areas usually little active brain (revealed in encephalograms), changes in blood pressure of the brain while using the appliance, sleep disorders, headaches, and alterations coronary.



Aim

To describe the impact that reflects the technology as a risk factor in interpersonal relations in our environment, as well as locate the possible physiological consequences that these can cause.

Material and Methods

Sectional survey applied to two groups of 50 students, one in 2014 and other in 2016. The students were randomly selected when they agreed to participate, in order to compare both groups of different ICSa professional careers. Descriptive statistical analysis in SPSS-version 19.

Results

50 surveys were conducted to the students of different races that exist in the Institute of Health Sciences, obtaining the following results (Table 1)

Table 1. Frequency for gender in study and Bachelor's degree

Frequency of male	Frequency of female	Bachelor's degree
11	11	Medicine
8	8	Odontology
3	3	Nursing
3	3	Pharmacy
12	12	Psychology
13	13	Nutrition
Total: 50	50	

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Why he feels or has the need to keep in touch with computer media? The 50 survey respondents use social networks like Facebook and Twitter. There is a coincidence in both genders stay in touch with family and friends (Table 2)



Table 2. Frequency and percentage for gender in Why he feels or has the need to keep in touch with computer media.

Frequency/percentage of male	Frequency/percentage of female	Answer
13 / [26%]	12 / [24%]	To be informed
19 / [38%]	20 / [40%]	Stay in touch with family and friends
13 / [26%]	12 / [24%]	As an auxiliary in jobs, tasks.
4 / [8 %]	5 / [10%]	It is necessary
1 / [2 %]	1 / [2%]	I don't feel the need to be connected

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

The Artifacts that have in house (Table 3), Connection to Internet (41) yes and 9 not of gender male and (46) of gender female (Table 4)

Table 3. Artifacts that have in house

Frequency/ of male	Frequency/ of female	Answer
25	25	Pc
45	46	Laptop
18	22	I Pad
10	10	I Pod
38	30	DVD player

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Table 4. Connection to Internet

Frequency/percentage of male	Frequency/percentage of female	Answer
41 / [82%]	45 / [90%]	Yes
9 / [18%]	5 / [10%]	No

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Use the Internet 100% in social network two genders, the gender female 100%, and male gender 37, homework the 50 Two genders (Table 5) the two genders uses of the PC at home for entertainment, work, communication in support in homework (Table 6)



Table 5. To use the Internet

Number of students male	Number of Students female	Answer
50	50	Homework
45	38	work
50	50	Social network
37	50	Entertainment
50	48	To research

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Table 6. Uses of the PC at home

Frequency	Frequency	Answer
39	45	Entertainment
36	35	Work
38	40	Communication
48	38	Support in homework

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Most students, men and women have more than a year with their computer. (Table 7)

Table 7. Time it takes with your PC or Notebook

Frequency	Frequency	Answer
1	1	Less than a month
0	0	One to three months
7	5	Three months or a year
42	44	More than a year

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

As soon as access to the internet at home, the (84% and 88%) every day 5 (10%) one or three times per week (Table 8), the vast majority are teenagers and young people 14 to 17 years and 18 -25 years (Table 9)



Table 8. Often access to the internet at home

Frequency/percentage of male	Frequency/percentage of female	Answer
42 / [84%]	44 / [88%]	Every day
5 / [10%]	5 / [10%]	One or three times per week
3 / [6%]	1 / [2%]	Once a week
0	0	More days/ does not have access at home

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Table 9. Age of the inhabitants of the home

No. De personas	No. De personas	Age
3	2	5 to 10 years
3	3	11 to 15 years
15	18	14 to 17 years
39	38	18 to 25 years
8	8	Older than 25

Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016

Finally, regarding the usefulness given to the cellular phone, it emphasizes that women have had more accidents with respect to men, this implies that, using mobile phones while driving, Be on the point of having an accident and have been or have seen an accident for driving a car and using the cell phone, other accidents to use the cell phone [Tabla 10]

Table 10. Usefulness and risk behaviors for using a cell phone

Question	Yes, group 1	Not group 1	Yes, group 2	Not group 2
Using mobile phones while driving	8 / [16%]	42 / [84%]	11 / [22%]	39 / [78%]
Go in the street listening to music or talking on the phone	29 / [58%]	21 / [42%]	28 / [56%]	19 / [44%]
Be on the point of having an accident.	9 / [18%]	41 / [82%]	12 / [24%]	38 / [76%]
Have been or have seen an accident for driving a car and using the cell phone, other accidents to use the cell phone	10 / [20%]	40 / [90%]	12 / [42%]	38 / [76%]

Fuente; Direct, Survey applied to students in ICSa, 2014 and 2016



Discussion

Media multitasking, or the concurrent consumption of multiple media forms, is increasingly prevalent in today's society and has been associated with negative psychosocial and cognitive impacts, that brain structure can be altered upon prolonged exposure to novel environments and experience.

The Research realized for Loh and Kanai, 2014 has demonstrated that brain structure can be altered upon prolonged exposure to novel environments and experience. Individuals with higher Media Multitasking Index scores had smaller gray matter density in the anterior cingulate cortex. These suggest a possible structural correlate for the observed decreased cognitive control performance and socio-emotional regulation in heavy media-multitaskers. While the cross-sectional nature of our study does not allow us to specify the direction of causality, our results brought to light novel associations between individual media multitasking behaviors and ACC structure differences.⁽¹⁷⁾

The increase in the use of cell phone is due to a series of features that makes it attractive, since satisfies some interpersonal needs of the person, Such as creating links, maintaining them or other relationships, as it facilitates socialization processes, reinforcing the positive self-concept of the same person. However, the constant use of the cell phone has caused that society in general, to be completely oblivious to what is developed around it, completely alienated with the cell phone, unable to have face-to-face communication and interaction with people around you, these which causes greater risk in presenting psychological disorders such as depression, anxiety, insomnia, addictions both behavioral and substance, and it is more frequent to observe that young people lack social skills, school failure, social isolation.^(18,19)

It is essential to point out that the experience to level intrafamily denotes that have been lost moments of coexistence among the members and this leads them to propose a title or conceptual construction that perhaps for some people is not correct, but derived from the utility that gives the cell phone or even the computer have had an impact on interpersonal relationships and even in the generation of accidents, this concept generated from the impact of these media we call it "Syndrome the obstruction of cyberspace" or otherwise "Syndrome the hampering staff" since it causes accidents by talking on the cell phone, including the cause of collisions or automobiles to other people, cause impact when crossing even avenues Either by sending messages, reviewing these or shirking of the world with the games or into social networks that perhaps using them properly would facilitate in style and quality of life, however it



has been observed that lose the attention to the people, that is immune from reality in order to meet subjective aspects that tend to be unrealistic, since it does not answer properly, or even answer to any question, they are in another world.

In the university represent similarly obstacles to learning, they holed up in the cyber-space and they are oblivious to the reality, to develop the sensitivity with your colleagues or with the possibility of learning in the real-world scenario.

It is enough to see that people collide with others when walking and use the cell phone, with poles, cars, to see the risk of driving vehicles sending messages or answering calls, 400,000 accidents in Mexico and of them 100,000 dead people, just look inside the Family as social networks consume daily intra-family relationships, as it impacts the one who is Phubbing, who cannot live without the cell phone and who has been a victim in his person by limiting cognitive development and has facilitated insecurity or extortion to those who they devote themselves to that.

Conclusions

The new information and communication technologies has led to a significant impact in today's society, in the ITU 2016 report, the registration of cell phone use in countries with available data exceeds 85% in people aged 15-74, which favors that increasing the social concern for the influence that they can exercise these technologies in the development and personal setting, especially when it comes to the stage of adolescence and youth.

The impact of addiction to the media, the internet and the usefulness of the cell phone is therefore a risk to their health, to hinder emotional relationships within the family.

The negative impact of using the cell phone when driving a vehicle and its addiction (Phubbing) causes accidents and impacts on morbi-mortality and within the family generates difficulties in daily family relationships and personal impact on cognitive and emotional health.

Acknowledgements

The authors of the present research article would like to truly thank the collaboration and support of PRODEP/SEP for the publication of this research paper. Situation which allows the possibility to increase the transferring and modification of scientific knowledge.



Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interests for the publication of this research paper.

Referencias

1. Arab EL, Díaz AG. Impacto de las redes sociales e internet en la adolescencia: aspectos positivos y negativos. *Rev. Med. Clin. Condes* 2015;26(1):7-13.
2. Jaramillo-Ospina KL, Navia-Mayorga FA, Camacho-Villota WA. Niños y adolescentes. Su dependencia de la tecnología móvil. *Revista Pertinencia Académica* 2017;2:57-68.
3. Karadag E, Tosuntas SB, Erzen E, Duru P, Bostan N, Sahin BM, et al. Determinants of phubbing, which is the sum of many virtual addictions: A structural equation model. *Journal of Behavioral Addictions* 2015;4(2):60-74.
4. Pathak, S. (2013). McCann Melbourne made up a word to sell a print dictionary : New campaign for Macquarie birthed 'phubbing'. Available in: <http://adage.com/article/news/mccann-melbourne-made-a-word-sell-a-dictionary/244595/>.
5. Quiroz-Ángel CM, Martínez-Chimal, Ibarra-Celaya NM, García-Vicente P, Díaz-Marrón MA. *CuidArte El Arte del Cuidado* 2016;5(10):45-53.
6. Pérez Diaz, V. y Rodriguez, J. C. (2008). La adolescencia, sus vulnerabilidades y las nuevas tecnologías de la información y la comunicación. Madrid. Fundación Vodafone de España. 123-135.
7. Echeburúa E, de Corral P (2010). Addiction to new technologies and to online social networking in young people: A new challenge. España, *adicciones*, vol. 22 Num. 2. 91 – 96.
8. Goldberg, I. (1995). Internet addiction disorder – Diagnostic criteria. [Documento WWW]. Internet Addiction Support Group (IASG). Disponible en: www.iucf.indiana.edu/~brown/hyplan/addict.html
9. Kimberly s. young. (1998). Internet addiction: The emergence of a new clinical disorder. *CyberPsychology & Behavior*, Vol 1(3), 237-244.



10. Lucena V. (2013). Consumo de drogas, percepción de riesgo y adicciones sin sustancias en los jóvenes en la provincia de Córdoba (Tesis doctoral inédita). Universidad de Córdoba, Córdoba.
11. Shaw, M. y Black, D. W (2008). Internet Addiction: Definition, assessment, epidemiology and clinical management. **CNS Drugs**. 22(5):353-365.
12. Subrahmanyam K, Lin G (2007). Adolescents on the net: Internet use and well-being. *Adolescence*. United States of America. *ADOLESCENCE*, Vol. 42, No. 168. 661 – 677.
13. Sánchez-Carbonell X, Beranuy M, Castellana M, Chamarro A, Oberst U. La adicción a Internet y al móvil: ¿moda o trastorno? *Adicciones* 2008;20(2):149-159.
14. Echeburúa, E. y Corral, P. 2009 ¿Adicción a internet o adictos a internet? E. Echeburúa, F.J. Labrador y E. Becoña (eds.), *Adicción a las nuevas tecnologías en adolescentes y jóvenes* (pp. 131 - 140). Madrid: Pirámide.
15. Estallo, J. A. (2009). El diagnóstico de —adicción a videojuegosll: uso, abuso y dependencia. *International Journal of Psychology and Psychological Therapy*, vol. 13, núm. 1, marzo, 2013, pp. 125- 141.
16. Carbonell X, Fúster H, Chamarro A, Oberst U. Adicción a internet y móvil: una revisión de estudios empíricos españoles. *Papeles del Psicólogo*, 2012;32(2):82-89.
17. Loh KK, Kanai R (2014) Higher Media Multi-Tasking Activity Is Associated with Smaller Gray-Matter Density in the Anterior Cingulate Cortex. *PLoS ONE* 9(9): e106698. doi:10.1371/journal.pone.0106698. available in: <http://journals.plos.org/plosone/article?id=10.1371/journal.pone.0106698>
18. Sánchez-Martínez M, Otero A. (2009). Factors associated with cell phone use in adolescents in the community of Madrid (Spain), vol. 12 Num. 2. 131-7. doi: 10.1089/cpb.2008.0164.
19. Jenaro C, Flores N, Gómez-Vela M, González-Gil F & Caballo C. (2007). Problematic internet and cell-phone use: Psychological, behavioral, and health correlates. *Addiction Research & Theory*, vol 15 Num.3. 309-320 <http://dx.doi.org/10.1080/16066350701350247>



ORIGINAL

Aprendizaje basado en errores. Una propuesta como nueva estrategia didáctica

Error-based learning. A proposal as a new didactic strategy

Adrián Macho-González¹, Sara Bastida¹, Beatriz Sarriá Ruiz², Francisco J Sánchez Muniz¹

¹Departamento de Nutrición y Ciencia de los Alimentos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid, España

²Departamento de Nutrición y Metabolismo. Instituto de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (ICTAN), CSIC. Madrid, España

Adrián Macho-González  <https://orcid.org/0000-0001-7644-1759>

Sara Bastida  <https://orcid.org/0000-0002-2188-5966>

Beatriz Sarriá Ruiz  <https://orcid.org/0000-0003-0614-4606>

Francisco J Sánchez Muniz  <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

* Autores para correspondencia.

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

Correo electrónico: amacho@ucm.es (Adrián Macho-González).

Recibido el 28 de noviembre de 2020; aceptado el 6 de diciembre de 2020.

Cómo citar este artículo:

Macho-González A, Bastida S, Sarriá Ruiz B, Sánchez Muniz FJ. Aprendizaje basado en errores. Una propuesta como nueva estrategia didáctica. JONNPR. 2020;6(8):1049-63. DOI: 10.19230/jonnpr.4146

How to cite this paper:

Macho-González A, Bastida S, Sarriá Ruiz B, Sánchez Muniz FJ. Error-based learning. A proposal as a new didactic strategy. JONNPR. 2020;6(8):1049-63. DOI: 10.19230/jonnpr.4146



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

Resumen

Introducción. Este trabajo reúne información preliminar sobre un proyecto cuya hipótesis es que la inclusión de errores en algunos temas por parte del profesor induce a los alumnos a buscarlos, localizarlos, discutirlos y conocerlos, llevando a un mejor conocimiento de la asignatura y por tanto a adquirir las competencias que marca el Plan Bolonia.



Métodos. El proyecto que se concibió para aplicar un método basado en el error, pero con potenciación mediante gamificación en cinco asignaturas de tres grados de la Universidad Complutense de Madrid. A causa de la pandemia COVID-19 se tuvieron que modificar algunos objetivos planificados al solicitar la concesión del proyecto, obteniéndose datos objetivos, muchos aun sin evaluar totalmente, de dos asignaturas. Un 10% de los temas explicados tenían errores. Se hicieron evaluaciones con la plataforma *Kahoot!* y mediante cuestionarios tipo test. Las preguntas tenían cuatro posibles respuestas, de las que solo una era cierta. Se realizaron además un examen parcial liberatorio y un examen final donde se ubicaron preguntas de los temas con errores y sin errores.

Resultados. Aunque muchos datos están aún siendo evaluados estadísticamente para conocer el grado de contribución de los temas con errores respecto a sin errores, así como de la gamificación, los resultados sugieren una nota superior y del orden de un 8,2% en los temas con errores. Estas diferencias fueron mucho mayores en el caso de los alumnos de Farmacia (15%, $p < 0,05$) que del Doble grado de Farmacia y Nutrición Humana y Dietética (-4,3%, no significativa). Los alumnos de Farmacia mostraron una nota final superior en relación con el curso anterior, aspecto que no aconteció con los del doble grado. La gamificación se consideró, particularmente efectiva en los alumnos de Farmacia como una iniciativa estimulante y válida.

Conclusiones. La inclusión de errores en los temas incrementa la nota y el nivel de acierto, particularmente en aquellos alumnos que con una menor motivación para estudiar, permitiendo que un mayor número de personas logre un nivel más elevado de calificaciones. Se concluye además que un porcentaje elevado de alumnos señalan que en el caso de ser ellos el profesor aplicarían el mismo método para incentivar el aprendizaje basado en la gamificación.

Palabras clave

educación; estrategia docente; gamificación; innovación; nutrición

Abstract

Introduction. This work gathers information about a project not yet completed which hypothesis is that the inclusion of errors, by the teacher, in some lessons induces students to search, find, discuss and know them, leading to a better knowledge of the subject and therefore, acquire the competencies set by the Bologna plan.

Methods. A method based on error but enhanced by gamification in five subjects of three degrees of the Complutense University of Madrid was conceived. Due to the COVID-19 pandemic, some of the planned objectives set when applying for the funding of the project had to be modified. Having objective data, although part still has not been evaluated. A total of 10% of lessons with errors were introduced. Evaluations were conducted with the *Kahoot!* platform and through multiple choice questionnaires. The questions had four possible answers, of which only one was correct. In addition, partial and final examination were also carried out with questions about the lessons taught with errors and without errors.



Results. Although many data are still being statistically evaluated to know the degree of contribution of the topics with errors vs. without errors, as well as gamification, the results suggest a higher score (8.2%) in the topics with errors. These differences were much greater in the case of Pharmacy students (15%, $p < 0.05$) than in the Double degree of Pharmacy and Human Nutrition and Dietetics (-4.3%, not significant). Pharmacy students showed a higher final grade in relation to the previous year, an aspect that did not happen with the double degree students. Gamification was considered particularly effective in Pharmacy students as a stimulating and valid initiative.

Conclusions. The errors inclusion in the topics increases the grade and the level of success, particularly in those students with less motivation to study, allowing a greater number of people to achieve a higher qualification level. It is also concluded that a large percentage of students indicate that if they were the teacher they would apply the same method to encourage learning based on gamification.

Keywords

teaching strategy; innovation; education; nutrition; gamification

Introducción

Según el diccionario de la Real Academia Española se entiende por aprender el hecho de «Adquirir el conocimiento de algo por medio del estudio o de la experiencia». También este término se refiere a la capacidad de «Fijar algo en la memoria»⁽¹⁾.

Existe consenso en aceptar que el aprendizaje tiene una base innata (capacidades propias de la especie con muchos aspectos heredados) y otra aprendida en la que el condicionamiento es esencial y se basa en la experiencia individual y colectiva⁽²⁾. En esta última participa un sistema neuronal con base anatómica diversa que se reúne en ciertas zonas especializadas del sistema nervioso (p.ej. sistema límbico) que analizan señales que llegan a nuestro organismo y emiten respuestas que pueden estar condicionadas por diferentes factores (conocimiento del riesgo individual y social, seguridad, existencia, culturales, socioeconómicos) que garantizan una respuesta adecuada entre el ecosistema y el individuo o grupo social al que pertenece. El aprendizaje queda reforzado y puede hacerse permanente cuando existen condicionamientos como el premio o el castigo. Entre los incentivos del aprendizaje que se integran dentro del contexto de recompensa y/o castigo se encuentran, la complicidad, compañerismo, solidaridad, garantía de éxito, juego, etc.^(2,3).

El método científico se basa en la razón, pruebas, datos que a través de la observación expliquen tendencias y comportamientos⁽⁴⁾. La metodología educativa aplicada en la mayoría



de las asignaturas que se imparten en la Universidad sigue basada en la denominada “Clase Magistral”, apoyada de recursos visuales y trabajos individuales.

En la actualidad, se están empleando diferentes estrategias para incrementar la interacción entre el alumno y el docente, lo cual implica un cambio en el paradigma educativo tradicional y en el uso de metodologías didácticas novedosas⁽⁵⁾. Entre esta novedosa enseñanza se destaca el Aprendizaje Basado en Problemas (ABP), el cual se aplicó eficazmente en numerosas facultades de medicina de Estados Unidos y universidades de todo el mundo⁽⁶⁾. El ABP es “una metodología de aprendizaje activo basada en el uso de problemas como principio para la comprensión, adquisición y asimilación de nuevos conocimientos”.

Un paso más de esta nueva metodología es hacer que el docente incluya deliberadamente el error y motivar a los estudiantes a encontrarlo, antes de una evaluación consecuente⁽⁷⁾. Además de asegurar la autoestima o el placer de haberlo logrado, la búsqueda activa del error y la discusión grupal pueden mediar en la adquisición de conocimientos y promover el trabajo en equipo, situación que aumenta el rendimiento, la dedicación y el compañerismo⁽⁸⁾.

Si a esta estrategia se le añade algo de competitividad “sana” entre los alumnos y que estos entiendan en ello una versión de juego⁽⁹⁾, el método puede llegar a ser muy productivo. A este respecto se ha planteado la teoría del aprendizaje “gamificado” (del inglés “game”, juego). La gamificación es una técnica de aprendizaje que traslada la mecánica de los juegos al ámbito educativo-profesional con el fin de conseguir mejores resultados, ya sea para absorber mejor algunos conocimientos, mejorar alguna habilidad, o bien para recompensar acciones concretas, entre otros muchos objetivos. No obstante, la idea de la gamificación no es crear un juego, sino valerse de los sistemas de puntuación-recompensa-objetivo que normalmente se encuentran en los mismos. La gamificación generalmente no se usa para reemplazar la instrucción, sino más bien para mejorarla⁽¹⁰⁾. El modelo de juego realmente funciona porque consigue motivar a los alumnos, desarrollando un mayor compromiso de las alumnos, e incentivando el ánimo de superación^(10,11). La técnica mecánica es la forma de recompensar al usuario en función de los objetivos alcanzados. Algunas de las estrategias “lúdicas” más utilizadas se resumen en la Figura 1.



Figura 1. Principales estrategias aplicadas en la gamificación. a) Obtención de premios y/o “regalos” a medida que se consiguen los objetivos; b) Ganar puntos, asignando un valor cuantitativo a determinadas acciones; c) Superar niveles o puntos de corte planteados para cada acción u objetivo por el profesor; d) Clasificación o liguilla. Los resultados de un grupo de alumnos integrados en un equipo entran en lid con los de otros grupos creándose una competición o liguilla; e) Misiones o retos. El alumno, bien en solitario o formando parte de un equipo, deberá superar unos objetivos propuestos por el profesor; f) Concurso. Se plantea un cuestionario que contiene diferentes preguntas y objetivos relacionados con el proyecto propuesto. Modificado de Gaitan⁽¹¹⁾.

El uso de la plataforma *Kahoot!* permite la introducción de un entorno de concurso, en el que se evalúa indirectamente el conocimiento de los estudiantes. Dado que esta aplicación da la puntuación según la respuesta correcta y el tiempo que se tarda en responder, se crea un ambiente lúdico con algo de competitividad, que permite reforzar el aprendizaje⁽⁹⁾.

Este tipo de aprendizaje gana terreno en las metodologías de formación debido a su carácter lúdico, que facilita la interiorización de conocimientos de una forma más divertida, generando una “experiencia positiva” en el usuario⁽⁹⁾.

Teniendo en cuenta estas premisas, se planteó el proyecto «Los errores del profesor mejoran el aprendizaje del alumno». Esta estrategia principalmente se basa en ver el error como una oportunidad, un camino que lleve a descubrir la evidencia científica y que durante este proceso se afiancen los conocimientos. Cada error detectado, bien discutido y justificado, ayuda a retener los aspectos fundamentales que forman parte del cuerpo de doctrina de una ciencia y que deben quedar bien plasmados, estructurados y aprendidos por el alumno⁽¹²⁾.

La innovación docente planteada, pretende reforzar los mecanismos del aprendizaje a través de la búsqueda de errores enunciados por el profesor, y con ello incrementar la motivación, colaboración, investigación en equipo y discusión. Bajo un punto de vista fisiológico incide en las propiedades de la memoria que se refieren en decidir cómo hacer las cosas y por



otro lado requieren atención consciente para la recuperación de la información, que a su vez implica el uso de habilidades cognitivas de alto nivel como la comparación y la evaluación⁽¹³⁾.

La hipótesis de este proyecto es que la utilización de un método basado en el ensayo-error y con gamificación ayuda a consolidar el aprendizaje a nivel individual y colectivo. El objetivo general de la estrategia docente es fomentar el aprendizaje, basado en la búsqueda y reflexión de errores por parte del alumnado, mediante una competición estimulante, favoreciendo al mismo tiempo el debate y la exposición pública.

Material y Métodos

Plan de trabajo propuesto

a) Planteamiento y preparación. Se coordinarán y diseñarán las preguntas y diapositivas en las que se incluyan errores. Estos se referirán esencialmente a conceptos o evidencias científicas de la materia a impartir. Se introducirán errores en aproximadamente el 20% de los temas de la asignatura, de forma aleatoria y continuada a lo largo del año académico. Elaboración y desarrollo de diapositivas como soporte visual de apoyo con diez errores planificados y designados por tema.

b) Investigación y discusión. Implicará la búsqueda de errores de forma individual, la realización de un cuestionario en el aula mediante plataforma tipo *Kahoot!*⁽¹⁴⁾ y posterior puesta en común de los errores encontrados.

c) Evaluación de la metodología empleada. La efectividad del método se evaluará comparando la nota obtenida en los cuestionarios o preguntas planteadas en la plataforma *Kahoot!* en los temas con errores respecto a los sin errores, exámenes parciales de la asignatura en los que se incluirán un 20% de preguntas relativas a los temas con errores y nota de prácticas de la asignatura.

d) Encuesta de opinión. Con el objetivo de conocer la opinión de los estudiantes, se realizará un cuestionario de forma individual sobre el método empleado y su utilidad.

En la Figura 2 se presenta un esquema de las fases previstas a desarrollar en el Proyecto de Innovación Educativa que se solicitó (Figura 2A) y las que verdaderamente pudieron realizarse a causa de la pandemia COVID-19 (Figura 2B).

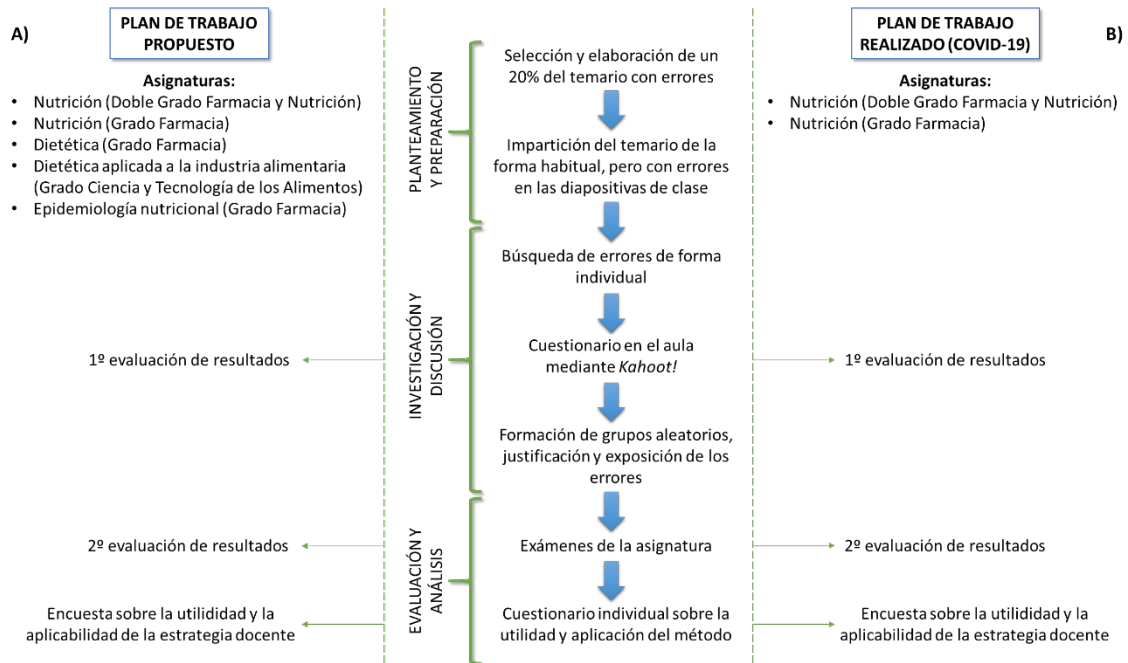


Figura 2. Esquema del Proyecto educativo “Los errores del profesor mejoran el rendimiento del alumno”. (A) Fases previstas antes del confinamiento; (B) Fases cubiertas durante el confinamiento provocado por la pandemia COVID-19.

La metodología propuesta iba a llevarse a cabo en las asignaturas de *Nutrición* (Doble Grado de Farmacia y Nutrición), *Nutrición* (Grado de Farmacia); *Dietética* (Grado de Farmacia); *Epidemiología nutricional* (Grado de Farmacia) y *Dietética aplicada a la industria alimentaria* (Grado de Ciencia y Tecnología de los Alimentos). Desafortunadamente, esta estrategia solo pudo cubrirse parcialmente como se define en el apartado siguiente y en la **figura 2B**.

Metodología y plan de trabajo realizados durante el periodo de confinamiento por la COVID-19

a) Planteamiento y preparación. Se seleccionaron los temas y se elaboraron diapositivas como soporte visual de apoyo con los errores planificados y designados. Por motivo de la COVID-19 y la consiguiente suspensión de la docencia presencial, se redujo el número de temas con errores, pasando de un 20% a un 10%, aplicándose esta metodología en las asignaturas de Nutrición del Grado de Farmacia, y de Nutrición del Doble Grado de Farmacia y Nutrición Humana y Dietética. También en la asignatura de Dietética aplicada a la industria alimentaria del grado de Ciencia y Tecnología de los Alimentos, se inició la aplicación de esta metodología, aunque posteriormente se abandonó por razones de contexto y dificultad de planteamiento, seguimiento y evaluación de los resultados.



b) Investigación y discusión. Los alumnos participaron activamente en la búsqueda y discusión de los errores en cada uno de los temas. Realización del cuestionario de forma individual a través de la plataforma *Kahoot!*⁽¹⁴⁾ y posterior discusión de los errores. Una vez decretado el Estado de Alarma, los alumnos trabajaron de forma telemática en los temas con errores sin exigir el trabajo en grupo, pero siguiendo la misma metodología de cuestionario *Kahoot!*. Posteriormente, el profesor incluyó un listado con los errores contenidos en los temas y en las preguntas y su ubicación en las diapositivas, explicando de forma razonada por qué eran errores.

c) Evaluación de la metodología empleada. En las dos asignaturas de Nutrición en las que se completó la estrategia didáctica, se incluyeron preguntas de los temas con y sin errores en un examen parcial y en el final de la asignatura en forma de preguntas tipo test cerradas. En ambos exámenes aproximadamente un 20% de preguntas eran relativas a los temas con errores. Una vez finalizada la asignatura se realizó un cuestionario de forma individual y anónimo sobre el método implementado y su utilidad, a fin de incrementar la eficacia y dinamismo del método (Figura 2B).

Estudio estadístico

Los resultados obtenidos fueron analizados según número de temas con errores y sin errores, con respecto a la calificación media (o número de aciertos) en la evaluación de temas con errores y temas sin errores, género, edad de los alumnos y otras variables de interés. Las variables cuantitativas se expresan mediante la media \pm la desviación estándar, y las variables categóricas como frecuencias y porcentajes. Con respecto al cuestionario de opinión, se analizarán las respuestas según frecuencias y porcentajes. De la misma manera, se compararán los resultados recogidos de la encuesta de opinión entre los grupos de ésta intervención docente. Las diferencias se consideraron significativas para un valor de la $p < 0,05$. Para el análisis estadístico se empleó el software SPSS versión 25.0.

Resultados y Discusión

Tradicionalmente, el profesor era el único vehículo de conocimiento en la clase. Hoy, sin embargo, se han promovido nuevos sistemas y estrategias educativas^(5,6,12,14,15,16) que además de incrementar la participación del alumno en la propia enseñanza, potencian la interacción del alumno con el profesor y lo hacen al alumno gestor de su aprendizaje^(12,15-17). La



estrategia de innovación educativa descrita, se basó en metodología PBL⁽⁶⁾ y se llevó a cabo fundamentalmente en el segundo cuatrimestre del curso académico 2019/20.

La problemática con el SARS-CoV-2⁽¹⁸⁾ hizo replantear la estructura del proyecto, aplicando esta metodología, como se ha indicado en el último subapartado titulado “Metodología y plan de trabajo realizados durante el periodo de confinamiento por la COVID-19”, tan solo en dos asignaturas: *Nutrición* ubicada en el tercer curso de un total de cinco del Grado de Farmacia y *Nutrición* ubicada en el segundo curso de un total de seis del Doble Grado Farmacia y Nutrición Humana y Dietética.

No obstante, queremos comentar que las profesoras Sarria Ruiz y Bastida Codina introdujeron durante la fase presencial esta innovación docente en la asignatura de *Dietética Aplicada a la Industria Alimentaria*, optativa del Grado de Ciencia y Tecnología de los Alimentos (CyTA). Esta asignatura, presenta una metodología fundamentalmente práctica⁽¹⁹⁾, por lo que se incluyeron errores en textos científicos y en seminarios prácticos. Sin embargo, al no poderse completar los cuestionarios *Kahoot!*, no se dispone de resultados objetivos. Estas profesoras consideraron que el cambio presencial a telemático no permitía garantizar el trabajo en equipo y decidieron dar por ultimado su participación en el proyecto en la fecha en la que se inició en confinamiento y se perdió la presencialidad. No obstante, su apreciación, aunque subjetiva, sugiere un grado de implicación por parte del alumnado muy superior al de cursos previos.

La Figura 3A resume algunos datos relacionados con la edad de los estudiantes, la proporción de género (hombre/mujer) y el porcentaje de asistencia a las asignaturas. De los 87 participantes del curso académico 2019-2020 a las dos asignaturas donde se ultimó el estudio, el 67,8% eran mujeres y el 32,2% hombres, con edades comprendidas entre los 19-24 años (edad media $20,3 \pm 1,4$ años). No obstante, se observó una diferencia de alrededor de un año entre ambas asignaturas de nutrición (datos nos mostrados), lo que podría tener cierta influencia en los datos obtenidos, dado la mayor edad y posiblemente madurez e implicación con la materia por parte de los alumnos de Farmacia. Las asignaturas de Nutrición incluyeron un total de 31 temas en el Grado de Farmacia, mientras que 17 en el Doble Grado de Farmacia y Nutrición, de los cuales el 10% presentó errores en cada asignatura.

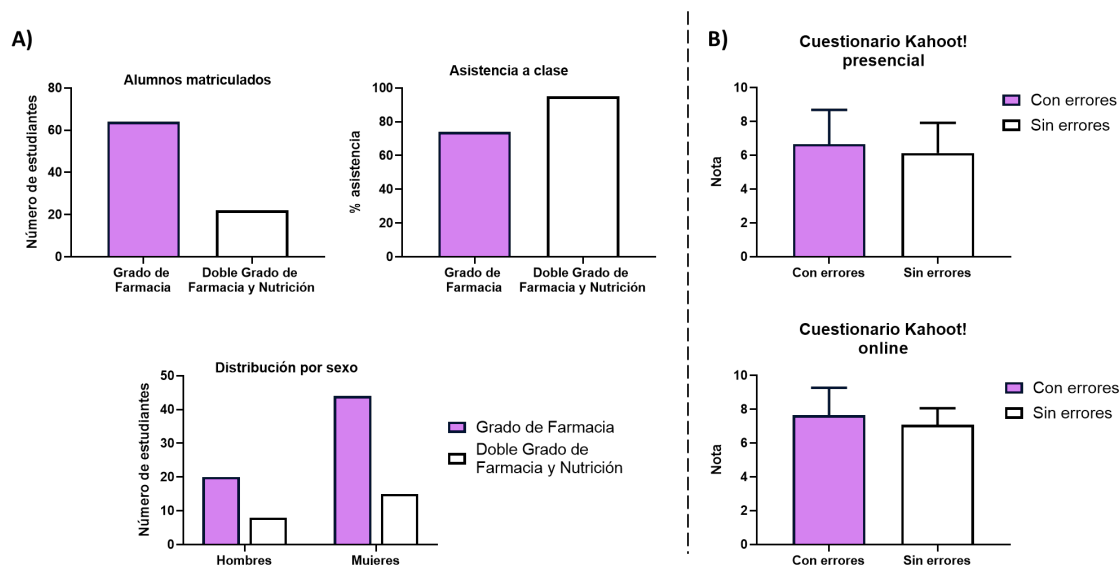


Figura 3. Resultados preliminares del proyecto “Los errores del profesor mejoran el rendimiento del alumno”. A. Distribución del número de alumnos, porcentaje de asistencia a clase durante el proyecto. **B.** Diferencias en las notas en los temas con errores frente a sin errores aplicando la plataforma *Kahoot!* de forma presencial u on-line.

Hasta la fecha los resultados deben considerarse de preliminares, estando en marcha un estudio estadístico exhaustivo de los resultados y del valor de la gamificación. No obstante, discutiremos los resultados de los cuestionarios realizados en el aula al finalizar cada uno de los temas mediante la plataforma *Kahoot!* y otros aspectos destacables.

La aplicación de la metodología sugiere una participación e interacción y, en definitiva, motivación del alumnado, reafirmando lo señalado por otros autores respecto al uso de la plataforma *Kahoot!* Como alternativa educativa adecuada para vencer el miedo del alumno a contestar o participar en público^(12,14,15). En nuestra propuesta, las contestaciones se realizaron bajo un pseudónimo, tipo acrónimo, que exclusivamente era identificable por cada alumno, lo que potenció la participación activa y disminuyó el miedo al fallo. Muchos de los estudiantes de hoy en día sufren vergüenza al equivocarse delante de sus compañeros y por ello, evitan formular o contestar en voz alta a las preguntas de los profesores, siendo esta la causa principal de la falta de respuesta y participación del alumnado a la mayoría de cuestiones planteadas públicamente en el aula. Curiosamente, en esta primera experiencia observamos, cuando se evaluaron de forma conjunta los resultados de las dos asignaturas, que aquellos temas impartidos con errores revelaron una nota media un 8,5% superior que los explicados de forma tradicional (6,66±2,03 vs. 6,14±1,78, respectivamente). De la misma forma, cuando las evaluaciones se empezaron a realizar de forma online, se mantuvo la tendencia en la nota



media, observándose una calificación un 8,2% superior en los temas con errores respecto a los sin errores ($7,65 \pm 1,62$ vs. $7,08 \pm 0,98$) (Figura 3B).

Cuando se comparó el porcentaje de aciertos en los temas con errores tendió a ser superior que en aquellos sin errores $65 \pm 7\%$ vs. $63 \pm 5\%$ ($p > 0,05$). No obstante, es importante recalcar que en el caso de los alumnos de *Nutrición* de Farmacia las diferencias entre los temas con errores vs. sin errores fue mucho mayor (15% ; $p = 0,031$) que en el caso de la *Nutrición* del Doble grado ($-4,3\%$; no significativa). Algo similar ocurrió para el porcentaje de aciertos en los temas con errores vs. sin errores que se diferenció claramente en los alumnos de los dos grados (Resultados no mostrados). Aunque no existe una explicación terminante, se debe resaltar que los alumnos del doble grado son considerados alumnos de excelencia y son seleccionados para poder realizar ambos grados en Farmacia y Nutrición Humana y Dietética en seis cursos. Es decir, en estos alumnos ya existe una motivación elevada para estudiar, investigar y ser los mejores. Además, el punto de corte para el Doble Grado es superior al del grado de Farmacia ($12,503$ vs. $11,002$, ambos sobre una nota máxima de 14). En los alumnos del Doble grado se observó desde el primer día de clase, compañerismo, competencia “sana” entre ellos, respuesta común en las actividades que desarrollaban y una similitud de notas muy grande al final del curso entre todos ellos.

El porcentaje de alumnos con notas de notable o superior fue aproximadamente un 15% mayor y significativo ($p < 0,05$) en los temas con errores, y particularmente en el grado de Farmacia (datos no mostrados) denotando la utilidad del Proyecto de Innovación Educativa aplicado en el rendimiento de los alumnos, especialmente de aquellos más brillantes, que no estaban estimulados por la competitividad desde el primer día de clase.

Como aspecto a resaltar señalar que el porcentaje de alumnos cuya calificación final fue de notable, sobresaliente y matrícula de honor fue aproximadamente un 54,7% mayor en la asignatura *Nutrición* del grado de Farmacia ($p < 0,001$) en el curso académico 2019/20 que en 2018/19 en el que no se aplicó esta estrategia educativa. Sin embargo, las notas relativas a la asignatura de *Nutrición* del Doble Grado de Farmacia y Nutrición mostraron una distribución similar a la del año anterior, denotando que la metodología propuesta tiene especial valor en los alumnos brillantes que requieren cierto estímulo para estudiar y ser los mejores, pero parece menos efectiva o incluso algo contraproducente en aquellos que ya estaban estimulados desde el primer día de clase.

También es interesante destacar que la búsqueda de errores, familiarizó a los alumnos con el lenguaje científico (ya que se incluían errores en nombres de enfermedades o alteraciones nutricionales, en las funciones de los nutrientes, en los mecanismos de acción y



en las aplicaciones nutricionales)^(20,21). En el contexto de la innovación se orientaba a los alumnos a la utilización de base de datos y libros de texto que les ayudaran a descubrir y justificar de forma razonada los errores encontrados^(5,6). Algunas cuestiones relevantes de los alumnos fueron señaladas de forma reflexiva en el campus, lo que promovió un aprendizaje autónomo y potenció el espíritu crítico^(12,15). La encuesta realizada a los alumnos sobre esta estrategia docente, reveló un marcado interés por su parte, a pesar de que la gran mayoría consideró que había demandado un incremento notable en su dedicación, alrededor de 30 minutos por tema. También casi el 72% de los encuestados respondió que en caso de ser Profesor de la asignatura aplicaría esta metodología y cerca de la mitad de la clase creía en la interacción con sus compañeros para mejorar la búsqueda y finalmente el aprendizaje que una estrategia.

Como se ha discutido, el uso de la plataforma *Kahoot!*^(9,14) permite la introducción de un entorno de concurso, en el que se evalúa indirectamente el conocimiento de los estudiantes (Figura 1). En él, se crea un ambiente lúdico con gran rapidez y con mínima competitividad, que permite reforzar el aprendizaje^(9,11,14). En términos fisiológicos sería un método con un esquema similar al de condicionamiento instrumental u operante, en el que se actúa sobre la conducta individual y colectiva a través de procesos de recompensa y gratificación^(2,13). Sailer y Hommer⁽²²⁾ sugieren que la gamificación, tal como está planteada actualmente en los estudios empíricos, es un método eficaz para la instrucción. Respecto a la gamificación resaltar que el 97% de los estudiantes señalan que se trata de una estrategia motivante y válida para reforzar conocimientos, cuya aplicación en una escala de 0 a 10 estaría en el intervalo de 5 a 7,4 para dos tercios de los estudiantes. Estos datos apoyan lo comentado por diferentes autores del papel positivo de la gamificación en la enseñanza^(11,14, 22).

A pesar de los beneficios encontrados en este Proyecto, se pueden destacar algunas limitaciones. Estas incluyen que a) la muestra analizada era relativamente pequeña; b) la proporción de mujeres fue mayor que la de hombres; c) el número de estudiantes difirió en ambos grados, así como la exigencia para poder cursarlos; c) la pandemia obligó a cambiar el sistema original, que se basó fundamentalmente en la interacción personal de los estudiantes; d) que el método no tuvo una respuesta equivalente en las dos asignaturas testadas.

Conclusiones

Los resultados obtenidos cuando se analizan en conjunto las dos asignaturas de dos Grados Universitarios diferentes no demuestran netamente los beneficios de la estrategia de



incluir errores en los temas de aula; no obstante, el estudio por separado claramente si los señala, particularmente en aquellos alumnos cuya motivación necesita ser estimulada. En estos últimos, puede concluirse que dar la oportunidad de encontrar y corregir errores tiene un impacto positivo en su motivación para estudiar. Aprender a buscar las causas fundamentales y las fuentes de los errores desarrolla la comprensión conceptual y, en palabras de los propios estudiantes, muchos conceptos centrales serán recordados permanentemente contribuyendo a un mejor conocimiento de la Nutrición.

Agradecimientos

Este proyecto de innovación fue aprobado por la Universidad Complutense de Madrid (Proyecto UCM # 129). Macho-González A recibió una beca predoctoral del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte de España (FPU15 / 02759).

Conflictos de interés

Los autores informan de que no existen conflictos de interes.

Referencias

1. Diccionario de la RAE. <https://dle.rae.es/?id=3IWZ4nr>. Visitado en abril de 2019
2. Hall JE (ed.) Guyton y Hall. Tratado de fisiología médica. Capítulo 58 Corteza cerebral, funciones intelectuales del cerebro, aprendizaje y memoria. 16ª Edición. Elsevier España. Barcelona. 2020.
3. Pellón Suarez de Puga R, Miguens Vázquez M, Orgaz Jiménez, C, Ortega Lahera N, Pérez Hernández V. Psicología del aprendizaje. UNED. Madrid. 2014.
4. Bunge M (ed.). La ciencia, su método y su filosofía. Editorial Sudamericana. Buenos Aires. 2014.
5. Cyr AA, Anderson ND. Learning from our mistakes. Effects of learning errors on memory in healthy younger and older adults. En: Current issues in neuropsychology. Errorless learning in neuropsychological rehabilitation: Mechanisms, efficacy and application Haslam C, Kessels RPC (eds.). Routledge/Taylor & Francis Group. 2018, pp.151–163.



6. Edwards MS, Rosenfeld GC. A Problem-Based Learning Approach to Incorporating Nutrition into the Medical Curriculum. *Med Educ Online*, 2006; 11(1):4611. DOI: 10.3402/meo.v11i.4611
7. Guerrero Benavides JI, Castillo Molina EJS, Chamorro Quiroz HG, Isaza de Gil G. El error como oportunidad de aprendizaje desde la diversidad en las prácticas evaluativas. *Plumilla educativa*. Universidad de Manizales, 2013. pp. 361-385.
8. Forbes H, Duke M, Prosser M. Students' perceptions of learning outcomes from group-based, problem-based teaching and learning activities. *Adv Health Sci Educ*. 2001; 6(3), 205-217. DOI: 10.1023/A:1012610824885.
9. Hernández-Ramos JP, Belmonte ML. Assessment of the use of Kahoot! en face-to-face and virtual higher education. *EKS 2020*; 21. DOI 10.14201/eks.22910.
10. Landers RN. Developing a theory of gamified learning: linking serious games and gamification of learning. *Simul Gaming*, 2014; 45(6): 752–768. DOI: 10.1177/1046878114563660_
11. Gaitán V. Gamificación: el aprendizaje divertido <https://www.educativa.com/blog-articulos/gamificacion-el-aprendizaje-divertido/>
12. Ramis MA, Chang A, Conway A, Lim D, Munday J, et al. Theory-based strategies for teaching evidence-based practice to undergraduate health students: a systematic review. *BMC Med Educ*, 2019;19(1): 267. DOI: 10.1186/s12909-019-1698-4.
13. Silverthorn DU, Johnson BR, Ober WC, Garrison CW, Silverthorn AC. (eds.). *Fisiología Humana. Un enfoque integrado*. 6ª edición. Editorial Panamericana, Buenos Aires. 2013, pp.316-320.
14. Muñoz Rojas M. Las TIC en educación: “Kahoot!” como propuesta de gamificación e innovación educativa para educación secundaria en educación física. Trabajo de Fin de Master. Universidad Internacional de La Rioja. 2016.
15. Buzón García O, Fernández Rincón JA, Mena Rodríguez E. (Coordinadores). *Presente y futuro de la educación: planteamientos teóricos, experiencias y nuevos modelos educativos*. 1ª Edición. Ediciones Egregius. Sevilla. 2018. ISBN 978-84-17270-11-7.
16. Sein-Echaluce Laclea ML, Fidalgo Blanco A, García Peñalvo F. Metodología de enseñanza inversa apoyada en b-learning y gestión del conocimiento. III Congreso Internacional sobre Aprendizaje, Innovación y Competitividad (CINAIC 2015). Octubre 14-16, 2015, Madrid.
17. Hénard F. *Learning our lesson. Review of quality teaching in higher education*. OECD Publishing, Paris. 2010. DOI: 10.1787/9789264079281-en.



-
18. Sánchez-Muniz FJ, Sbastida M. COVID-19 and the Mother Earth's day. JONNPR. 2020; 5(6): 603-615. DOI: 10.19230/jonnpr.3701.
 19. Programa de la asignatura Dietética Aplicada a la Industria Alimentaria. Grado de Ciencia y Tecnología de los Alimentos. Universidad Complutense de Madrid. 2019.
 20. Gil A. (Ed.). Tratado de Nutrición. Bases moleculares de la nutrición. Tomo II; Nutrición humana en el estado de salud. Tomo IV; Nutrición y enfermedad. Tomo V. 3ª edición. Editorial Médica Panamericana. Madrid. 2017.
 21. Mahan LK, Raymond JL. Krause Dietoterapia, 14ª edición. Elsevier. Amsterdam. 2017.
 22. Sailer M, Homner L. The Gamification of Learning: a Meta-analysis. Educ Psychol Rev. 2020; 32: 77–112. DOI: 10.1007/s10648-019-09498-w



REVISIÓN

Variación del perfil lipídico durante el embarazo y su relación con las enfermedades metabólicas

Changes in lipid profile during pregnancy and their association with metabolic disorders

María José Aguilar Cordero^{1,2}, María Quirantes Morillas³, Tania Rivero Blanco²,
Ana María Rojas Carvajal², Íñigo María Pérez Castillo², Antonio Manuel
Sánchez López²

¹ *Departamento de enfermería, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad de Granada. España.*

² *Grupo de investigación CTS 367 (PAI). España.*

³ *Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid. España.*

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: perezcastillo@correo.ugr.es (Íñigo María Pérez Castillo).

Recibido el 26 de septiembre de 2020; aceptado el 16 de abril de 2021.

Cómo citar este artículo:

Aguilar Cordero MJ, Quirantes Morillas M, Rivero Blanco T, Rojas Carvajal AM, Pérez Castillo IM, Sánchez López AM. Variación del perfil lipídico durante el embarazo y su relación con las enfermedades metabólicas. JONNPR. 2021;6(8):1064-78. DOI: 10.19230/jonnpr.4008

How to cite this paper:

Aguilar Cordero MJ, Quirantes Morillas M, Rivero Blanco T, Rojas Carvajal AM, Pérez Castillo IM, Sánchez López AM. Changes in lipid profile during pregnancy and their association with metabolic disorders. JONNPR. 2021;6(8):1064-78. DOI: 10.19230/jonnpr.4008



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

Resumen

Introducción. En el embarazo se producen numerosos cambios fisiológicos en las gestantes los cuales pueden llegar a desencadenar potenciales complicaciones y enfermedades cardiovasculares o metabólicas tales como hipertensión gestacional, hiperlipidemia y diabetes mellitus gestacional.

Objetivo. Realizar una revisión sistemática de la literatura con objeto de evaluar la relación entre las variaciones del perfil lipídico durante el embarazo y el riesgo de padecer enfermedades metabólicas y cardiovasculares.



Métodos. Se ha llevado a cabo una revisión sistemática siguiendo las directrices del modelo PRISMA en la que se incluyeron 22 artículos. Los descriptores empleados incluyeron marcadores del perfil lipídico (HDL, LDL, TG y CT) y las principales patologías metabólicas y cardiovasculares. El idioma se restringió a español e inglés. La revisión fue llevada a cabo durante el año 2019.

Resultados. Niveles elevados de colesterol total, LDL y triglicéridos durante el embarazo se asocian con un mayor riesgo de padecer preeclampsia y diabetes mellitus gestacional. Un mayor índice de masa corporal pre gestacional y una mayor ganancia ponderal se relacionan con mayor tasa hiperlipidemia lo cual conlleva a su vez alteraciones vasculares.

Conclusiones. Se hace patente la necesidad de reforzar el control preventivo del peso materno trimestral y del perfil lipídico durante la gestación con objeto de prevenir complicaciones del embarazo. Son necesarios estudios centrados en determinados resultados adversos perinatales tales como la macrosomía del recién nacido.

Palabras clave

embarazo; perfil lipídico; HDL; LDL; triglicéridos; preeclampsia

Abstract

Background. Various changes occur during pregnancy that, when exacerbated, could progress to metabolic and cardiovascular disorders such as gestational hypertension, hyperlipidemia, and gestational diabetes mellitus.

Objective. To conduct a systematic review of the literature that evaluates the association between changes in lipid profile during pregnancy and the risk of developing metabolic and cardiovascular disorders.

Methods. We conducted a PRISMA systematic review of scientific databases. A total of 22 articles were finally included. Used search terms consisted of lipid profile biomarkers (HDL, LDL, triglycerides, total cholesterol) in combination with the most important metabolic and cardiovascular disorders. Language was restricted to Spanish and English. The review was conducted during 2019.

Results. High levels of total cholesterol, LDL and triglycerides during pregnancy were found to be associated with increased risk of developing preeclampsia and gestational diabetes mellitus. Higher pre-gestational BMI and elevated gestational weight gain were associated with increase rates of hyperlipidemia which is closely related to vascular pathologies.

Conclusions. Fostering routine control of maternal weight during all trimesters of gestation and monitoring the lipid profile throughout pregnancy is necessary to prevent pregnancy adverse outcomes. New studies focused on specific perinatal outcomes such as neonatal macrosomia are required.

Keywords

Pregnancy; lipid profile; HDL; LDL; Triglycerides; preeclampsia



Introducción

Durante la gestación, la mujer sufre modificaciones fisiológicas y metabólicas las cuales en ocasiones pueden convertirse en factores de riesgo para el desarrollo de patologías durante el embarazo y postparto⁽¹⁾.

De acuerdo a datos de la Organización Mundial de la Salud, se estima que el índice de mortalidad de mujeres gestantes a nivel mundial fue superior a 800 mujeres por día debido a complicaciones durante el embarazo o el parto⁽²⁾. Las principales causas de mortalidad materna son las hemorragias durante el parto y los trastornos hipertensivos del embarazo⁽¹⁾. La mayor parte de estas muertes son evitables. En los países desarrollados, la mortalidad materna es mucho menor⁽³⁾. Se estima que en España el índice de mortalidad materna es muy bajo con una cifra de 3.57 muertes por cada 100.000 embarazos⁽³⁵⁾. Esto es debido a una correcta política de prevención y control del embarazo.

En los países desarrollados, los principales factores de riesgo asociados a la mortalidad materna son las alteraciones cardiovasculares, la diabetes mellitus gestacional (DMG) y la preeclampsia (PE)⁴. Según la literatura descrita, la dislipidemia establece un nexo entre la preeclampsia y la enfermedad cardiovascular (ECV). Es por ello que los principales biomarcadores del perfil lipídico es un campo de investigación científica de actualidad⁴.

Los lípidos juegan un papel fundamental en el embarazo pues aportan reservas energéticas y forman parte de las membranas y estructuras celulares. Éstos, a medida que progresa la gestación, experimentan oscilaciones. Durante la primera mitad del embarazo, se observa un metabolismo anabólico, incrementándose los depósitos de grasa, mientras que, hacia el tercer trimestre de gestación, predomina un metabolismo catabólico, caracterizado por lipólisis y un aumento de resistencia a la insulina⁵.

La hiperlipidemia durante la gestación es variable siendo generalmente los niveles plasmáticos durante primer y segundo trimestre muy similares a las mujeres no gestantes. La determinación de los perfiles lipídicos en el embarazo se realiza a través de análisis clínicos sanguíneos en cada uno de los trimestres⁴. Durante el tercer trimestre, se experimentan incrementos de hasta el 65% en los niveles de colesterol total (CT) y fosfolípidos, se triplican los triglicéridos (TG) el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) también se ve incrementado, mientras que el colesterol de las lipoproteínas de alta densidad (HDL) aumenta en menor medida. Estas elevaciones se producen en todas las embarazadas, independientemente de la edad, la dieta o la ganancia ponderal. Dichos valores se normalizan tras el parto siendo más rápido el proceso si se inicia la lactancia materna⁵.



En relación a las dislipidemias, la hipertrigliceridemia se ha descrito como predictor de riesgo a padecer preeclampsia, caracterizada por un episodio hipertensivo nuevo durante el embarazo y proteinuria >300mg/24h a partir de las 20 semanas de gestación. Este riesgo aumenta en mujeres que presentan alguna complicación anterior al embarazo tales como antecedente de dislipidemia familiar, obesidad, diabetes o HTA⁵. La preeclampsia suele ir acompañada de alta morbimortalidad materno-fetal. No obstante, en gestantes sanas la hipertrigliceridemia también puede cursar con lesiones endoteliales. La literatura también describe que existe una relación entre las mujeres con diabetes mellitus gestacional que presentan hipertrigliceridemia y macrosomía del recién nacido, definida como recién nacido con un peso superior a 4.000g en el momento del parto⁵. Dada la repercusión que tienen las alteraciones del perfil lipídico durante la gestación, se decidió llevar a cabo una revisión bibliográfica con objeto de agrupar los estudios científicos relativos al tema y evaluar la evidencia de los mismos.

El objetivo del presente estudio es evaluar la relación entre la variación del perfil lipídico durante el embarazo y el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y metabólicas.

Metodología

Con objeto de alcanzar los objetivos propuestos se llevó a cabo una revisión sistemática elaborada siguiendo los 27 ítems del modelo PRISMA⁶ (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), que especifican los requerimientos de cada sección (Título, resumen, introducción, métodos, resultados y discusión), así como los métodos de inclusión y exclusión utilizados para cada artículo. El objetivo principal de la metodología PRISMA consiste en garantizar que la selección de artículos utilizados en la revisión ha sido clara y transparente (Figura 1). Los diseños de estudio incluidos en la revisión fueron tanto estudios observacionales como de intervención.

Para la presente revisión, se han llevado a cabo búsquedas en las bases de datos de PubMed y ProQuest, así como en la plataforma Web of Science (WOS) y en plataformas oficiales de organismos internacionales, como la Organización Mundial de la Salud (OMS). La revisión se realizó durante 2019.

Los descriptores de búsqueda utilizados fueron: embarazo, gestación, perfil lipídico, HDL, LDL, triglicéridos, resultados y preeclampsia. Se realizan distintas combinaciones utilizando operadores booleanos "AND" y "OR". Dichos descriptores también se emplearon en inglés: pregnancy, gestation, lipid profile, HDL, LDL, triglycerides and preeclampsia.



Para la utilización correcta de la terminología se consultó la edición del año 2019 de los descriptores en Ciencias de la Salud, disponible en: <http://decs.bvs.br/E/homepagee.htm>.

Se llevó a cabo un proceso de cribado y selección de los artículos tal y como queda descrito en la Figura 1.

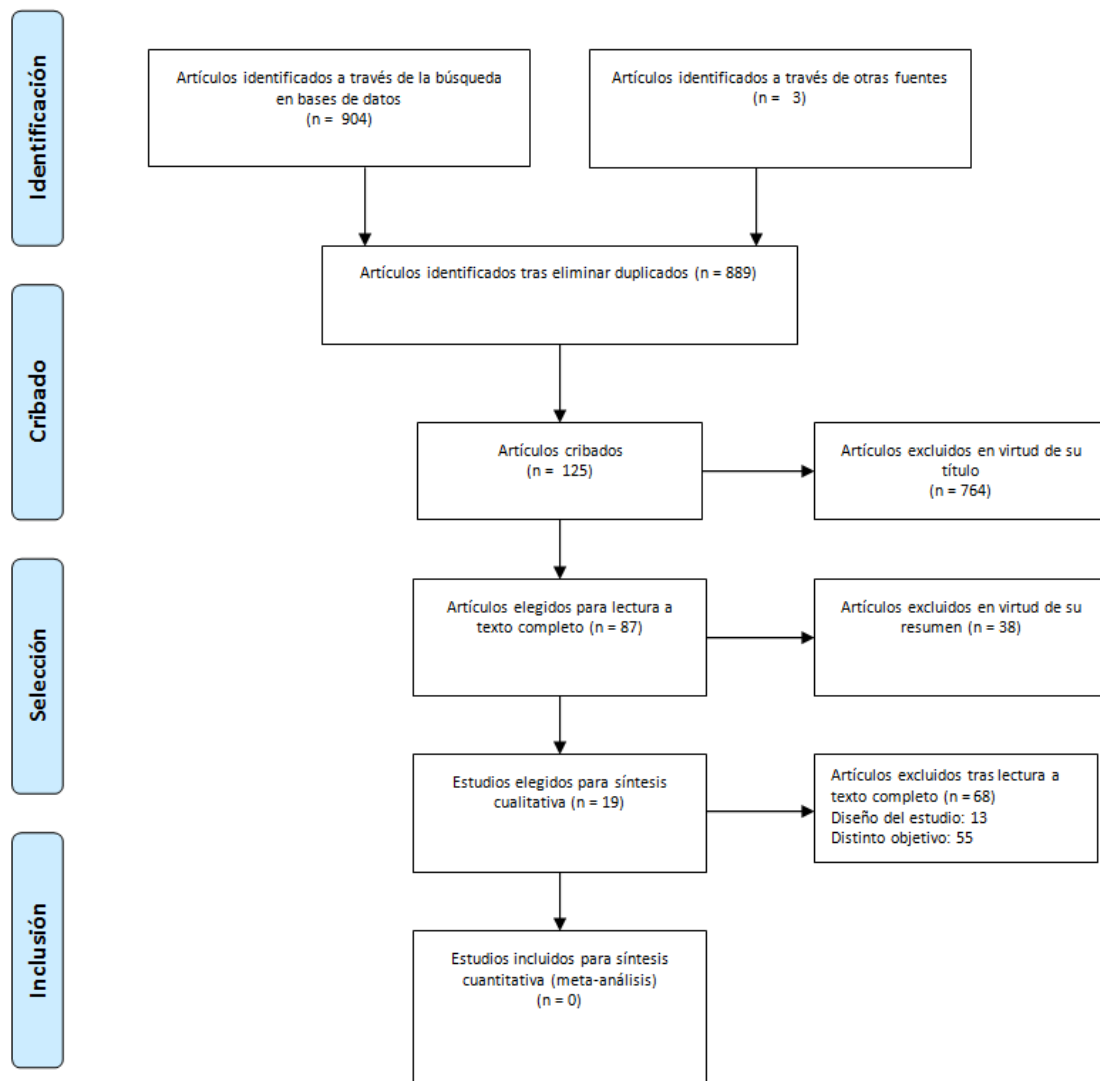


Figura 1. Diagrama de flujo de los artículos identificados.



Resultados y discusión

Como resultado de la búsqueda en las bases de datos se seleccionaron un total de 19 documentos que cumplieran con los criterios de inclusión los cuales fueron recogidos en la Tabla 1. Los estudios se describen en base a autores, año, diseño del estudio, metodología y conclusiones del autor.

Características y resultados de los estudios

Los estudios fueron realizados en España, India, Holanda, Estados Unidos, Canadá, China, Irán, Chile, Italia, Noruega, Turquía, Australia, Reino Unido, Dinamarca y Ghana. La mayor parte de ellos son estudios observacionales longitudinales prospectivos de cohortes. Los aspectos que se analizan principalmente son los niveles de lípidos (HDL, LDL, TG y CT) en el primer y tercer trimestre de gestación, medidas antropométricas (peso, talla, IMC), los niveles de glucosa en sangre mantenidos durante el embarazo y características sociodemográficas. Los resultados principales evaluados son preeclampsia, diabetes mellitus gestacional y parto pretérmino.

Las herramientas utilizadas para la evaluación de la relación entre variables y resultados en los diferentes estudios fueron; análisis clínicos, pruebas orales de tolerancia a la glucosa y cuestionarios sobre estilo y hábitos de vida.



Tabla 1. Artículos incluidos en la revisión sistemática.

Autores y año de publicación.	Tamaño muestral	Diseño	Metodología	Conclusiones
Li y cols., 2019⁽⁷⁾	n = 45 (gestantes sanas) n = 41 (no gestantes sanas)	Estudio de caso-control prospectivo.	Análisis sanguíneo de TG, HDL, LDL, CT y glucosa mediante kit diagnóstico.	Los niveles de lípidos sin ayunas y la concentración sérica de lipoproteínas podrían indicar una mayor predisposición a padecer hiperlipidemia gestacional y parto por cesárea.
Petry y cols., 2018⁽⁸⁾	n = 767	Estudio de cohortes prospectivo.	Genotipado y análisis de la concentración de lípidos plasmática mediante cromatografía líquida y espectrometría de masas. Glucosa en sangre mediante método glucosa-oxidasa.	La concentración materna de triglicéridos podría influir en el genotipo fetal pudiendo tener un impacto con el crecimiento fetal y como consecuencia en el peso al nacer.
Bugatto y cols., 2018⁽⁹⁾	n = 50 n = 25 (gestantes diabéticas) n = 25 (gestantes sanas)	Estudio de caso-control prospectivo.	Análisis bioquímico de glucosa en ayunas y perfil lipídico sanguíneo. Análisis de flujo sanguíneo placentario (Doppler)	Las mujeres con DMG presentaban hiperlipidemia y estado proinflamatorio aumentado que a su vez se relacionaban con flujo sanguíneo placentario impedido.
Ghodke y cols., 2017⁽¹⁰⁾	n = 200	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis sanguíneo del perfil lipídico.	Tener altos niveles de triglicéridos durante el segundo y tercer trimestre de embarazo se considera un factor de riesgo para desarrollar preeclampsia, DMG o parto pretérmino.
Keshavarz y cols., 2017⁽¹¹⁾	n = 100 (gestantes normotensas) n = 100 (gestantes con preeclampsia)	Estudio de caso-control prospectivo.	Análisis sanguíneo del perfil lipídico mediante kit de inmunoensayo. Determinación de actividad de superóxido dismutasa (SOD) mediante espectrometría.	Se observó una relación entre niveles plasmáticos de TG, y actividad de superóxido dismutasa en mujeres con riesgo de PE. La dislipemia y el estrés oxidativo podrían jugar un papel en el desarrollo de la preeclampsia.
Van Lieshout y cols., 2017⁽¹²⁾	n = 1.133	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis plasmáticos de TC, TG, HDL, LDL, ácidos grasos, ApoA1, ApoA2, glucosa y péptido C.	No se observó relación alguna entre el perfil lipídico materno al comienzo del embarazo y el posterior control glicémico en la descendencia. Se hizo patente una asociación entre el



				perfil lipídico materno durante el embarazo y el perfil lipídico del hijo a los 5-6 años de edad.
Lekva y cols., 2017⁽¹³⁾	n = 310	Estudio de cohortes prospectivo.	Test de tolerancia a la glucosa oral. Análisis sanguíneo del perfil lipídico y quimiocina CXCL16 mediante enzimo-inmunoensayo (Apo-A, Apo-B, LDL, HDL, TC y TG) durante el embarazo y 5 años después.	Se observó una interacción entre altos niveles plasmáticos de quimiocina CXCL 16 y perfil lipídico alterado en mujeres con GDM, que a su vez se encuentra relacionado con una mayor predisposición a sufrir preeclampsia.
Revankar y cols., 2017⁽¹⁴⁾	n = 164	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis del perfil lipídico (HDL, LDL, VLDL, TC y TG) y de beta gonadotropina humana (hCG) mediante ensayo enzimo-colorimétrico y enzimo-inmunoensayo.	El perfil lipídico durante el segundo trimestre no actuó como predictor de patologías hipertensivas durante el embarazo. La concentración de gonadotropina coriónica humana β se encontraba incrementada en los casos de hipertensión gestacional.
Badillo y cols., 2017⁽¹⁵⁾	n = 30 (gestantes) n = 30 (no gestantes)	Estudio transversal.	Análisis de concentraciones plasmáticas de TC, TG, HDL, LDL, glucosa y adenosina mediante cromatografía líquida de alta resolución y análisis de hábitos de vida.	En mujeres embarazadas con sobrepeso los niveles de TG y adenosina fueron superiores que en gestantes con normopeso. Niveles elevados de adenosina pueden relacionarse con desórdenes placentarios y circulatorios.
Vidakovic y cols., 2017⁽¹⁶⁾	n = 3.230	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis de TC, LDL, HDL, TG e insulina mediante enzimo-inmunoensayo. Análisis de ácidos grasos poliinsaturados mediante cromatografía de gases.	Niveles maternos elevados de ácidos grasos poliinsaturados n-3 durante el embarazo se encontraron asociados con niveles más elevados de HDL, colesterol total e insulina en la descendencia.
Geragthy y cols., 2017⁽¹⁷⁾	n = 327	Estudio de cohortes prospectivo.	Medición de CT y TG en sangre de madres mediante método lipasa/GPO-PAP. Análisis de IMC de las madres y el peso de los bebés al nacer.	Se observó un incremento en los niveles maternos de triglicéridos y colesterol conforme progresaba la gestación difiriendo en base al IMC materno. Un mayor IMC se relacionó con perfil lipídico elevado.



Shen y cols., 2016⁽¹⁸⁾	n = 1.376	Estudio de cohortes prospectivo.	Recogida de datos antropométricos (peso, talla, IMC), presión arterial, hábitos de vida y análisis bioquímico del perfil lipídico y glucémico (TC, LDL, HDL Y TG)	Se observó una relación directa entre niveles elevados de TG durante el embarazo y LDL-c durante el primer trimestre de gestación con un incremento en el riesgo de padecer desordenes hipertensivos y DMG.
Wen-Yuan y cols., 2016⁽²¹⁾	n = 934 (gestantes no diabéticas)	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis del perfil lipídico (HDL, LDL, TC, TG) mediante GPO-PAP. Evaluación de presión arterial, IMC y factores sociodemográficos.	Concentraciones elevadas de TG durante el embarazo se correlacionaron con un riesgo incrementado de DMG, preeclampsia, grande para su edad gestacional y macrosomía. Niveles elevados de HDL-c se relacionaron con riesgo disminuido de DMG y macrosomía y riesgo incrementado de SGA
Vinter y cols., 2014⁽²⁴⁾	n = 150 (gestantes obesas intervenidas) n = 154 (gestantes obesas control)	Ensayo clínico aleatorizado	Intervención de consejo dietético, estilo de vida y actividad física. Evaluación de peso materno, presión arterial y glucosa en ayunas. Análisis de perfil lipídico en plasma (TC, HDL, LDL y TG).	Una intervención de estilo de vida en mujeres embarazadas conllevó una menor ganancia ponderal y limitó el incremento de tolerancia a la insulina. No obstante, la intervención no se relacionó con modificaciones en el perfil lipídico o en el riesgo de padecer resultados adversos obstétricos.
Ephraim y cols., 2014⁽²⁵⁾	n = 60 (gestantes con preeclampsia) n = 50 (gestantes normotensas)	Estudio de caso-control prospectivo	Se recogen datos sociodemográficos, medidas antropométricas y concentraciones plasmáticas lipídicas mediante kits de enzimo-inmunoensayo (TG, TC, HDL, VLDL y LDL).	Los niveles de colesterol total, TG, LDL y VLDL se encontraron elevados en mujeres con preeclampsia.
Emet y cols., 2013⁽²⁶⁾	n = 801	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis bioquímico del perfil lipídico (HDL, LDL y TG) y evaluación del estado nutricional y datos demográficos.	La concentración sérica de TG, HDL y LDL entre las mujeres participantes se incrementó conforme avanzaba la gestación. Niveles de TG disminuidos se relacionaron con parto pretérmino.
Scifres y cols., 2014⁽²⁷⁾	n = 225	Estudio de cohortes prospectivo.	Análisis del perfil lipídico mediante	No se encontró relación entre el perfil lipídico y el riesgo de padecer preeclampsia o parto



			enzimo-inmunoensayo (TC, LDL, HDL y TG), y análisis de ácidos grasos mediante cromatografía de gases. Evaluación de presión arterial y datos sociodemográficos.	pretérmino.
Fraser y cols., 2012⁽²⁸⁾	n = 3416	Estudio de cohortes prospectivo.	Se obtienen datos obstétricos y antropométricos (peso, talla IMC) y presión arterial. Análisis de concentraciones plasmáticas de lípidos y glucosa.	Se relaciona mayor riesgo de padecer preeclampsia e hipertensión gestacional con un mayor IMC y mayor concentración de triglicéridos y menor concentración de HDL.

Los niveles lipídicos sufren variaciones a lo largo de los tres trimestres del embarazo. Durante el primer trimestre se promueve un proceso de acumulación lipídica con motivo de una mayor síntesis endógena e hiperfagia mientras que conforme avanza la gestación se observa un incremento de la actividad de las enzimas responsables de la degradación de los mismos, lo que conlleva un incremento en la concentración de triglicéridos⁽⁵⁾. En la misma línea, los niveles de colesterol total y, particularmente LDL, se incrementan conforme avanza la gestación debido al mencionado aumento de la actividad de la lipasa hepática y la síntesis de triglicéridos⁽²²⁾. Estos cambios fisiológicos, cuando se encuentran exacerbados, pueden conllevar un mayor riesgo de enfermedades cardiovasculares (ECV), motivado en ocasiones por la concomitancia de otras enfermedades tales como diabetes mellitus gestacional (DMG), sobrepeso y obesidad, eclampsia o hipertensión. El control del perfil lipídico en las embarazadas durante los tres trimestres de gestación es, por lo tanto, una forma de prevenir alteraciones materno-fetales.

Saxena y cols., observaron que una concentración elevada de colesterol total y triglicéridos se asociaba a un riesgo incrementado de procesos hipertensivos durante el embarazo mediado por estrés oxidativo debido a la disfunción endotelial derivada de la acumulación de estos lípidos en el endotelio placentario⁽²⁹⁾. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros estudios^(10,28). Keshavarz y cols., observaron un incremento de la actividad de la enzima superóxido dismutasa y un aumento de los niveles de triglicéridos en los casos de preeclampsia en su cohorte de estudio el cual no se correlacionaba con los niveles de colesterol total o LDL. Otros autores han encontrado relaciones negativas entre perfil lipídico y prevalencia de desórdenes hipertensivos^(14,27). En términos generales, la mayoría de los



estudios recogidos concluyen que existe una tendencia hacia niveles elevados de LDL y triglicéridos en el embarazo y una mayor prevalencia de desórdenes hipertensivos, independientemente del trimestre gestacional. Diferencias entre los estudios se pueden deber principalmente a la heterogeneidad a nivel de tamaño muestral lo cual repercute en la potencia estadística a la hora de evaluar la prevalencia de desórdenes hipertensivos en diseños de estudio longitudinales.

Lekva y cols., evaluaron 1.031 mujeres durante el embarazo y tras un seguimiento de 5 años observando una relación entre la DMG y una mayor predisposición a sufrir episodios antihipertensivos siendo el principal factor predictor un incremento en la ratio triglicéridos/HDL. Dicho riesgo se acrecentó en los casos con IMC alto, historial de HTA, niveles elevados de glucosa en sangre y edad superior a 40 años⁽³¹⁾. Otros autores apuntan al papel que la adiposina juega en la etiología de los desórdenes hipertensivos puesto que esta adipocina regula la actividad de la lipasa a nivel hormonal modificando los niveles de triglicéridos encontrándose incrementada en los casos de preeclampsia durante el tercer trimestre de gestación⁽³³⁾. Finalmente, algunos estudios han observado una relación entre el perfil lipídico, IMC materno y la ganancia ponderal siendo esto factores a controlar durante la gestación⁽³⁴⁾.

La diabetes mellitus gestacional es un desorden del embarazo caracterizado por un incremento en la resistencia a la insulina. Niveles elevados de insulina en combinación con un incremento en la actividad de la lipoproteína lipasa se encuentran entre los principales factores que contribuyen a la dislipemia⁽¹⁸⁾. Wen-Yuan y cols., en una cohorte de estudio de 934 mujeres embarazadas no diabéticas observaron una relación directa entre altas concentraciones de triglicéridos y bajos niveles de HDL con una mayor prevalencia de diabetes mellitus gestacional. No obstante, el colesterol LDL también tuvo un efecto protector en la incidencia de DMG. Dicho efecto fue atribuido por los autores cofactores tales como el estatus glucídico, trimestre de gestación y raza⁽²¹⁾. En general, pese a que la literatura alude a que mayores niveles de triglicéridos y menores concentraciones de HDL durante el embarazo constituyen un factor predictor de DMG, la evidencia no es consistente entre los estudios⁽¹⁹⁾.

Diversos autores incluidos en la revisión han analizado la relación entre perfil lipídico alterado durante la gestación y resultados adversos obstétricos. Wen.Yuan y cols, observaron un riesgo incrementado de “recién nacido grande para su edad gestacional” y macrosomía entre las madres con niveles elevados de triglicéridos durante la segunda mitad del embarazo⁽²¹⁾. Otros autores han encontrado relaciones similares entre la hipertrigliceridemia durante el embarazo y el riesgo incrementado de “recién nacido grande para su edad



gestacional⁽¹²⁾. Finalmente, estudios recientes como el llevado a cabo por Bever y cols., constatan dichos resultados en relación a los triglicéridos y el tamaño del recién nacido observándose a su vez una correlación entre niveles incrementados de HDL y un menor riesgo de macrosomía fetal⁽²⁰⁾.

Conclusión

Durante el embarazo existe un cambio fisiológico del perfil lipídico incrementándose la síntesis de triglicéridos y colesterol LDL hacia el tercer trimestre de gestación. La hiperlipidemia durante el tercer trimestre gestacional se ha relacionado con patologías hipertensivas y resultados adversos materno-fetales siendo necesarios más estudios centrados en alteraciones concretas tales como la macrosomía fetal.

En relación a la diabetes mellitus gestacional, los resultados aportados por los estudios recogidos en la revisión no son consistentes siendo necesario estudiar cofactores tales como edad gestacional e IMC materno que pudieran influir en la asociación.

En vista de la bibliográfica evaluada, se hace patente la utilidad del control lipídico gestacional con objeto de prevenir resultados adversos obstétricos y perinatales.

Referencias

1. Aguilar MJ, Baena L, Sánchez AM, Guisado R, Hermoso E, Mur N, et al. Nivel de triglicéridos como factor de riesgo durante el embarazo: modelado biológico; revisión sistemática. *Nutr Hosp.* 2015;32(2):517–27.
2. Trends in maternal mortality 2000 to 2017: estimates by WHO, UNICEF, UNFPA, World Bank Group and the United Nations Population Division. Geneva: World Health Organization; 2019.
3. Charlton F, Toohar J, Rye K-A, Hennessy A. Cardiovascular Risk, Lipids and Pregnancy: Preeclampsia and the Risk of Later Life Cardiovascular Disease. *Hear Lung Circ.* 2014;23(3):203–12.
4. Sesmero JR, Muñoz P, Solano AM, Odriozola JM, González M, Puertas A, et al. Mortalidad materna en España en el periodo 2010-2012: resultados de la encuesta de la Sociedad Española de Ginecología (SEGO). *Progresos Obstet y Ginecol.* 2015.



5. Ryckman K, Spracklen C, Smith C, Robinson J, Saftlas A. Maternal lipid levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG An Int J Obstet Gynaecol.* 2015;122(5):643–51.
6. Hutton B, Catalá-López F, Moher D. The PRISMA statement extension for systematic reviews incorporating network meta-analysis: PRISMA-NMA. *Med Clin.* 2016; 147(6):262–6.
7. Li Y, He J, Zeng X, Zhao S, Wang X, Yuan H. Non-fasting lipids detection and their significance in pregnant women. *Lipids in Health and Disease.* 2019;96(18).
8. Petry CJ, Koulman A, Lu L, Jenkins B, Furse S, Prentice P, et al. Associations between the maternal circulating lipid profile in pregnancy and fetal imprinted gene alleles: a cohort study. *Reprod Biol Endocrinol.* 2018;16(1):82.
9. Bugatto F, Quintero R, Visiedo FM, Vilar JM, Figueroa A, López-Tinoco C, et al. The Influence of Lipid and Proinflammatory Status on Maternal Uterine Blood Flow in Women With Late Onset Gestational Diabetes. *Reprod Sci.* 2018;25(6):837–43.
10. Ghodke B, Pusukuru R, Mehta V. Association of Lipid Profile in Pregnancy with Preeclampsia, Gestational Diabetes Mellitus, and Preterm Delivery. *Cureus.* 2017.
11. Keshavarz P, Nobakht M, Gh BF, Mirhafez SR, Nematy M, Azimi M, Afin SA, et al. Alterations in Lipid Profile, Zinc and Copper Levels and Superoxide Dismutase Activities in Normal Pregnancy and Preeclampsia. *Am J Med Sci.* 2017;353(6):552–8.
12. Van Lieshout N, Oostvogels AJJM, Gademan MGJ, Vrijkotte TGM. Maternal early pregnancy lipid profile and offspring's lipids and glycaemic control at age 5–6 years: The ABCD study. *Clin Nutr.* 2017;36(6):1628–34.
13. Lekva T, Michelsen AE, Aukrust P, Paasche MC, Henriksen T, Bollerslev J, et al. CXC chemokine ligand 16 is increased in gestational diabetes mellitus and preeclampsia and associated with lipoproteins in gestational diabetes mellitus at 5 years follow-up. *Diabetes Vasc Dis Res.* 2017;14(6):525–33.
14. Revankar VM, Narmada L. Assessment of serum β -hCG and lipid profile in early second trimester as predictors of hypertensive disorders of pregnancy. *Int J Gynecol Obstet.* 2017;138(3):331–4.
15. Badillo P, Salgado P, Bravo P, Guevara K, Acurio J, Gonzalez MA, et al. High plasma adenosine levels in overweight/obese pregnant women. *Purinergic Signal [Internet].* 2017;13(4):479–88.



16. Vidakovic AJ, Jaddoe VWV, Voortman T, Demmelmair H, Koletzko B, Gaillard R. Maternal plasma polyunsaturated fatty acid levels during pregnancy and childhood lipid and insulin levels. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2017;27(1):78-85.
17. Geraghty AA, Alberdi G, O'Sullivan EJ, O'Brien EC, Crosbie B, Twomey PJ, et al. Maternal and fetal blood lipid concentrations during pregnancy differ by maternal body mass index: findings from the ROLO study. *Pregnancy and ChildbirthBMC.* 2017; 17(1):360.
18. Shen H, Liu X, Chen Y, HE B, Cheng W. Associations of lipid levels during gestation with hypertensive disorders of pregnancy and gestational diabetes mellitus: a prospective longitudinal cohort study. *BMJ Open.* 2016;6(12):e013509.
19. Ryckman KK, Spracklen CN, Smith CJ, Robinson JG, Saftlas AF. Maternal lipids levels during pregnancy and gestational diabetes: a systematic review and meta-analysis. *BJOG.* 2015;122(5).
20. Bever AM, Mumford SL, Schisteman EF, Sjaarda L, Perkins NJ, Gerlanc N et al., Maternal preconception lipid profile and gestational lipid changes in relation to birthweight outcomes. *Scientific Reports.* 2020;1374(10)
21. Jin W-Y, Lin S-L, Hou R-L, Chen X-Y, Han T, Jin Y, et al. Associations between maternal lipid profile and pregnancy complications and perinatal outcomes: a population-based study from China. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2016;16(1):60.
22. Bartels A and O'Donoghue K. Cholesterol in pregnancy: a review of knowns and unknowns. *Obstetric Medicine.* 2011;(4):147-151
23. Barrett HL, Dekker Nitert M, D'Emden M, McIntyre HD, Callaway LK. Validation of a triglyceride meter for use in pregnancy. *BMC Res Notes.* 2014;7(1):679.
24. Vinter CA, Jørgensen JS, Ovesen P, Beck-Nielsen H, Skytthe A, Jensen DM. Metabolic effects of lifestyle intervention in obese pregnant women. Results from the randomized controlled trial 'Lifestyle in Pregnancy' (LiP). *Diabet Med.* 2014; 31(11):1323–30.
25. Ephraim R, Doe P, Amoah S, Antoh E. Lipid profile and high maternal body mass index is associated with preeclampsia: A case-control study of the Cape Coast Metropolis. *Ann Med Health Sci Res.* 2014;4(5):746.
26. Emet T, Üstüner I, Güven SG, Balık G, Ural ÜM, Tekin YB, et al. Plasma lipids and lipoproteins during pregnancy and related pregnancy outcomes. *Arch Gynecol Obstet.* 2013;288(1):49–55.



27. Scifres CM, Catov JM, Simhan HN. The impact of maternal obesity and gestational weight gain on early and mid-pregnancy lipid profiles. *Obesity*. 2014;22(3):932–8.
28. Fraser A, Nelson SM, Macdonald-Wallis C, Cherry L, Butler E, Sattar N, et al. Associations of Pregnancy Complications With Calculated Cardiovascular Disease Risk and Cardiovascular Risk Factors in Middle Age. *Circulation*. 2012;125(11):1367–80.
29. Saxena S, Thimmaraju K, Srivastava P, Mallick A, Das B, Sinha N, et al. Role of dyslipidaemia and lipid peroxidation in pregnancy induced hypertension. *J Clin Sci Res*. 2015;4(3):205.
30. Mankuta D, Elami-Suzin M, Elhayani A, Vinker S. Lipid profile in consecutive pregnancies. *Lipids Health Dis*. 2010;9(1):58.
31. Lekva T, Bollerslev J, Norwitz ER, Aukrust P, Henriksen T, Ueland T. Aortic Stiffness and Cardiovascular Risk in Women with Previous Gestational Diabetes Mellitus. Sanchez-Margalet V, editor. *PLoS One*. 2015;10(8).
32. Vrijkotte TGM, Krukziener N, Hutten BA, Vollebregt KC, van Eijnsden M, Twickler MB. Maternal Lipid Profile During Early Pregnancy and Pregnancy Complications and Outcomes: The ABCD Study. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):3917–25.
33. Poveda NE, Garcés MF, Ruiz-Linares CE, Varón D, Valderrama S, Sanchez E, et al. Serum Adipsin Levels throughout Normal Pregnancy and Preeclampsia OPEN. *Nat Publ Gr*. 2016;6:20073.
34. Noughjah S, Shahbazian H, Jahanfar S, Shahbazian N, Jahanshahi A, Cheraghian B, et al. Early Postpartum Lipid Profile in Women with and Without Gestational Diabetes Mellitus: Results of a Prospective Cohort Study. *Iran Red Crescent Med J*. 2017;19(6).
35. Blagoeva V, Arevalo J, Antolin E & García-Tizón S. Maternal mortality in Spain and its association with country of origin: cross-sectional study during the period 1999–2015. *BMC Public Health*. 2018;18:1171.



REVISIÓN

Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009

Telomeres, telomerase and aging. A visit to the 2009 Nobel Prize in Physiology and Medicine

Cristina Soriano Amador¹, Francisco J. Sánchez-Muniz²

¹ Alumna del Doble Grado Farmacia y Nutrición Humana y Dietética Universidad Complutense de Madrid.

² Catedrático Emérito de Nutrición. Facultad de Farmacia de la Universidad Complutense de Madrid y Académico de número de la Real Academia Nacional de Farmacia, España

 <https://orcid.org/0000-0002-2660-5126>

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

Recibido el 16 de noviembre de 2020; aceptado el 28 de noviembre de 2021.

Cómo citar este artículo:

Soriano Amador C, Sánchez-Muniz FJ. Telómeros, telomerasa y envejecimiento. Una visita al Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. JONNPR. 2021;6(8):1079-100. DOI: 10.19230/jonnpr.4128

How to cite this paper:

Soriano Amador C, Sánchez-Muniz FJ. Telomeres, telomerase and aging. A visit to the 2009 Nobel Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2021;6(8):1079-100. DOI: 10.19230/jonnpr.4128



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

Resumen

Introducción. En octubre de 2009, Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak fueron galardonados por sus descubrimientos sobre los telómeros y la enzima telomerasa con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina. Posteriormente muchas investigaciones, entre las que destacan la de científicos españoles han demostrado el papel de los telómeros en el envejecimiento y en algunas patologías relacionadas.

Métodos. Para la realización de este trabajo se ha revisado tres aspectos: a) la información dada por el Comité del Nobel sobre las investigaciones de los tres galardonados; b) los mecanismos moleculares implicados en el proceso de protección de los telómeros por la acción de la telomerasa y c) la relación entre envejecimiento y sistema telómeros/telomerasa.



Resultados. En las células eucariotas los telómeros constituyen el extremo terminal de los cromosomas, los cuales se acortan en cada división celular. Cuando el acortamiento es crítico, se induce daño persistente al ADN en estos extremos, senescencia, apoptosis y pérdidas de la capacidad regenerativa de los tejidos. Dada la imposibilidad de replicación completa de los telómeros por la ADN polimerasa después de cada división celular, la telomerasa, una ribonucleoproteína retrotranscriptasa, actúa alargando los extremos de los cromosomas, utilizando como molde una porción de su propio ARN. Muchos factores determinan la longitud de los telómeros, sobresaliendo el acortamiento de los telómeros y la pérdida de actividad telomérica. Además, existen multitud de factores que condicionan las diferencias entre edad fisiológica y edad cronológica.

Conclusión. Entre las muchas teorías sobre el envejecimiento sobresale la que relaciona el acortamiento de los telómeros con la senescencia. No obstante se requieren más estudios en los que se determine qué mecanismos epigenéticos y de otra índole condicionan la pérdida de actividad telomérica y la longitud de los telómeros.

Palabras clave

Disquerina; Premio Nobel; Shelterina; Telómeros; telomerasa; telosoma

Abstract

Introduction. In October 2009, Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider, and Jack W. Szostak were awarded the Nobel Prize in Physiology and Medicine for their discoveries about telomeres and the enzyme telomerase. Subsequently, many investigations, including that of Spanish scientists, have demonstrated the role of telomeres in aging and in some very prevalent pathologies.

Methods. Three topics were reviewed to perform this article: a) the information given by the Nobel Committee on the research of the three winners of 2009 award; b) the molecular mechanisms involved in the protection process of telomeres by the telomerase enzyme; and c) the relationship between aging and the telomere/telomerase system.

Results. In eukaryotic cells, telomeres constitute the terminal end of chromosomes, which are shortened within each cell division. When the shortening becomes critical, persistent DNA damage at these ends, senescence, apoptosis and loss of the tissues regenerative capacity are induced. Given the unfeasibility of telomeres complete replication by the DNA polymerase after each cell division, the telomerase, a reverse transcriptase ribonucleoprotein, works by lengthening the ends of chromosomes, using as a template a portion of its own RNA. Several factors determine the length of telomeres and/or the loss of telomerase activity, with aging standing out. In addition, there are many factors that determine the differences between physiological and chronological age.

Conclusion. Among aging theories, the one relating the shortening of telomeres with senescence stands out. However, more studies are required to determine which epigenetic and other mechanisms determine the loss of telomerase activity and the length of telomeres.

Keywords

Aging; dyskerin; Nobel prize; shelterin; telomeres; telomerase



Introducción

Este trabajo especial es la respuesta a una convocatoria que JONNPR realizó hace ya tres años a raíz del premio Nobel de Fisiología y Medicina concedido a tres americanos, Jeffrey C. Hall, Michael Rosbash y Michael W. Young por sus descubrimientos sobre los mecanismos moleculares que controlan el ritmo circadiano⁽¹⁾. En aquella publicación surgió la invitación a nuestros lectores para colaborar en un artículo que revisara y tratara cualquier tema premiado con el Nobel entre los años 2000 y 2016⁽¹⁾. Posteriormente y durante los años 2018 y 2019 hemos también hecho la misma convocatoria^(2,3). Hace unas semanas, publicábamos una editorial sobre el Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2020 que premiaba la labor y trayectoria de Harvey J. Alter, Michael Houghton y Charles M. Rice por el descubrimiento del virus de la hepatitis C y por su contribución decisiva a la lucha contra dicha enfermedad que se transmite y que ha llevado a un control y cura casi absolutos de la hepatitis C⁽⁴⁾. En ella señalábamos que estaba en marcha una revisión sobre los trabajos e investigaciones que condujeron a la concesión del Premio Nobel en 2009 sobre la significación de los telómeros y de la telomerasa evitando su acortamiento, y la implicación de este sistema ralentizando el envejecimiento.

El envejecimiento. Teorías más comunes

La lucha del ser humano contra la muerte buscando ampliar la expectativa de vida es un hecho irrefutable⁽⁵⁾. Su importancia radica en el elevado número de personas mayores de 65 años en el mundo (prácticamente 700 millones; 9% de la población mundial)⁽⁶⁾ y en el elevado número de enfermedades asociadas al envejecimiento⁽⁵⁾. Se han propuesto más de 300 teorías para explicar los mecanismos implicados en el proceso del envejecimiento, que implica un declive endógeno y progresivo en la eficacia de los procesos fisiológicos tras la fase reproductora de la vida común a todos los organismos multicelulares. Conlleva cambios psicológicos y fisiológicos graduales y progresivos que no ocurren siempre a la misma velocidad y son muy variables entre individuos. Las teorías se agrupan en alteraciones o modificaciones Estocásticas (que implican aparición de daños al azar) y Genético-evolucionistas (los cambios están programados y/o dependen de variaciones genéticas debidas a la evolución). No obstante, puede afirmarse que ninguna teoría explica totalmente los



procesos del envejecimiento⁽⁷⁾. Entre las más reconocidas se encuentran la del estrés oxidativo que atañe al núcleo, mitocondrias y otras organelas celulares, afectando al ADN mitocondrial y nuclear. También se encuentra la teoría de los genes geroprotectores que alargan la vida, la existencia de mecanismos epigenéticos que reducen la actividad celular, etc. No obstante entre las teorías estocásticas, una de las que tiene un mayor reconocimiento mundial es la relacionada con el límite de la duplicación celular que implican a la longitud de los telómeros⁽⁷⁾.

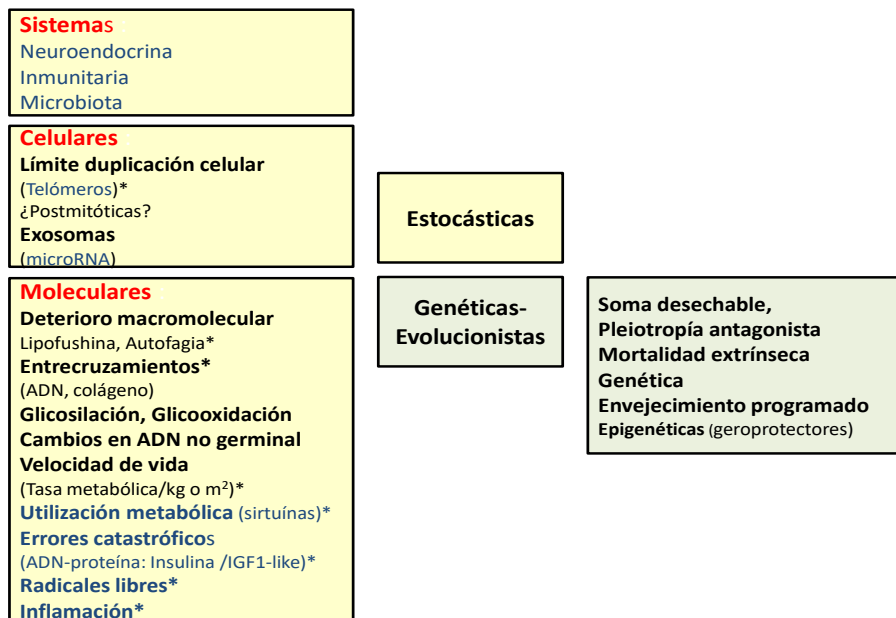


Figura 1. Teorías del envejecimiento. Se señalan las teorías estocásticas (en amarillo claro) y genético-evolucionistas (en celeste). Fuente: Sánchez-Muniz⁽⁷⁾.

El Premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009. Burocracia y boato. Telómeros y telomerasa

Para el desarrollo y puesta al día de este tema complejo, se ha contado con la colaboración inestimable de una alumna avanzada y muy trabajadora del doble grado de Farmacia y Nutrición y Dietética Humana que ha ido revisando desde hace meses el tema y elaborando esquemas y conceptos que faciliten entender a los lectores de JONPPR los aspectos complejos de la biología molecular relacionada con la protección genética contra el acortamiento de los telómeros que implica la pérdida de funciones por la célula y por ende el envejecimiento.



En este trabajo especial se revisan primero los aspectos burocráticos que atañeron al Nobel en 2009⁽⁸⁾. También las investigaciones que fueron preparando el camino del Nobel, para posteriormente señalar qué son los telómeros y cómo actúa la enzima telomerasa, para ultimar en una sección titulada «Telómeros y prevención del envejecimiento».

Este artículo no pretende hacer una revisión exhaustiva de estos aspectos, aunque sí recordar que las investigaciones que condujeron al Premio Nobel han cambiado el concepto del envejecimiento y abierto amplia discusión del papel de los telómeros en células mitóticas y no-mitóticas y la búsqueda de aspectos terapéuticos y nutricionales/ambientales que ralenticen el acortamiento de los extremos terminales de los cromosomas en las células eucarióticas.

Cada 10 de diciembre, fecha de la muerte de Alfred Nobel, tal como lleva haciéndose desde 1901 y con la excepción de los años marcados por las dos grandes guerras Mundiales, tiene lugar primero en Oslo la ceremonia de entrega del Premio Nobel de la Paz y unas horas después en Estocolmo para el resto de los Premios Nobel⁽⁸⁾. Estos premios, instituidos por el químico e inventor Alfred Nobel en su testamento, y organizados y administrados desde hace más de un siglo por la Fundación que lleva su nombre, es uno de los galardones más prestigiosos del mundo y se concede tal como figura en la página oficial del Premio «*For the greatest benefits to humankind*» (traducción libre al castellano «Para mayor beneficio de la humanidad»⁽¹⁻³⁾).

El galardón del Premio Nobel demanda un exhaustivo proceso de nominación y selección donde intervienen numerosas personas e instituciones de reconocido prestigio en los diferentes campos que abarcan este premio y en particular en el de Fisiología y Medicina del que nos ocupamos en esta breve revisión. Grosso modo, el procedimiento comienza en septiembre del año previo a la concesión, cuando el Comité del Nobel de Fisiología y Medicina envía de forma confidencial invitaciones a renombrados profesionales miembros del Instituto Karolinska, profesores universitarios de Fisiología y Medicina en los países aledaños, y miembros de la Real Academia Sueca de las Ciencias para que propongan candidatos que puedan optar al galardón en esta modalidad. Las propuestas de los candidatos se envían posteriormente al Comité justo antes de terminar el mes de enero del año de concesión del Nobel, y durante el mes de febrero, dicho organismo examina los nombres propuestos. Entre los meses de marzo y mayo, dicho Comité consulta sobre la adecuación de los candidatos preliminares y emite un informe que recoge todos los antecedentes e información de la proposición y lo remite a la Asamblea del Nobel, la cual debate sobre estos aspectos en dos reuniones, sometiéndose a principio de octubre a votación de sus miembros la decisión inapelable sobre la designación de los elegidos ganadores⁽⁹⁾.



El cinco de octubre de 2009 el Secretario del Comité del Nobel de Fisiología y Medicina, el profesor Göran K. Hansson, hacía público a los medios lo siguiente (sic) «*The Nobel Assembly at Karolinska Institutet has today decided to award the Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009 jointly to **Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider and Jack W. Szostak** for the discovery of how chromosomes are protected by telomeres and the enzyme telomerase*» (traducción libre «El comité de la Fundación Nobel en el Instituto Karolinska ha decidido hoy conceder el premio Nobel de Fisiología y Medicina conjuntamente a Elizabeth H. Blackburn, Carol W. Greider y Jack W. Szostak por su descubrimiento en cómo los cromosomas son protegidos por la enzima telomerasa»)⁽⁸⁾.

Estos tres científicos (Figura 2) habían conseguido resolver uno de las mayores incógnitas de la biología: cómo los cromosomas podían ser copiados íntegramente durante la división celular y a la vez ser protegidos contra la degradación. Elizabeth Blackburn y Jack Szostak descubrieron que una secuencia de ADN única y presente en los telómeros protege a los cromosomas de ser degradados. Carol Greider y Elizabeth Blackburn identificaron a la enzima telomerasa, la enzima capaz de producir el ADN telomérico.



Figura 2. Carol W. Greider (izquierda), Jack W. Szostak (centro) y Elizabeth H. Blackburn (derecha) galardonados con el premio Nobel de Fisiología y Medicina de 2009⁽⁸⁾. Fuente: https://es.wikipedia.org/wiki/Anexo:Ganadores_del_Premio_Nobel_de_Fisiolog%C3%ADa_o_Medicina

Sin embargo esta noticia tan escueta, tuvo un camino largo y complejo hasta que vio la luz en 2009, como se muestra de forma esquemática en la **Figura 3**.

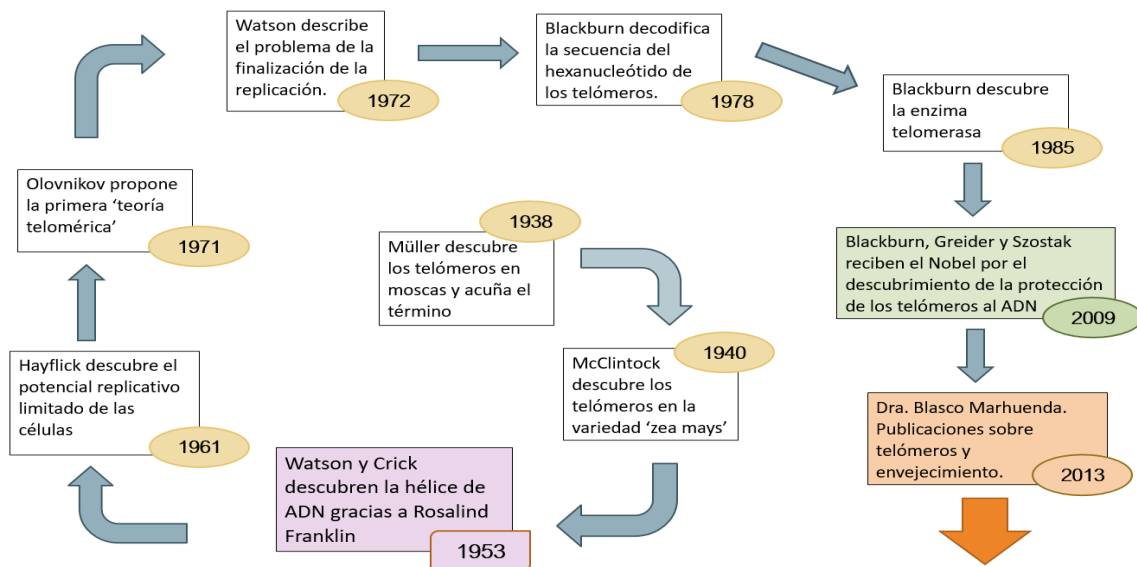


Figura 3. La carrera del Nobel 2009 en el descubrimiento de los telómeros y su papel protector de la integridad de los cromosomas. Se incluye una casilla en la que se destaca la personalidad de la Dra. Blasco por sus investigaciones que relacionan a los telómeros con el envejecimiento.

Así, ya en la década de los años 30 del siglo XX, Hermann Muller (Premio Nobel en 1946) y Barbara McClintock (Premio Nobel en 1983) habían observado en sus investigaciones que las estructuras finales de los cromosomas, los telómeros, parecían evitar que los cromosomas se desestructurasen y se unieran entre sí, sugiriendo un posible papel protector de esta parte de los cromosomas⁽⁸⁾. Pero de qué forma lo lograban seguía siendo un enigma que comenzó a ver la luz con las investigaciones de los tres laureados de 2009. En los primeros años de su carrera como investigadora, Elizabeth Blackburn “mapeó” secuencias de ADN. Mientras estudiaba los cromosomas de *Tetrahymena*, un organismo unicelular ciliado, identificó una secuencia de ADN que se repetía varias veces al final de los cromosomas.

La función de esta secuencia, CCCCAA, no estaba clara. A la vez, Jack Szostak había observado que una molécula de ADN lineal, un tipo de mini cromosoma, se degradaba con rapidez cuando era introducida en levaduras. En 1980, Blackburn presentó los resultados que había obtenido en un congreso, captando la atención de Szostak. Decidieron realizar un experimento conjunto enlazando resultados de dos especies muy distintas. Blackburn aislaba las secuencias CCCCAA de *Tetrahymena*, mientras que Szostak las acoplaba a los minicromosomas que introducía en las levaduras.



En 1982 publicaron los resultados en los que se indicaba que estas secuencias CCCCAA eran capaces de proteger a los minicromosomas de la degradación en el interior de las levaduras. El hecho de haber realizado esta investigación en dos especies tan distintas, *Tetrahymena* y las levaduras, les llevó a concluir inequívocamente que estaban frente al descubrimiento de un mecanismo “universal” y fundamental, no conocido previamente, pero que fue posteriormente puesto de manifiesto en la mayoría de las plantas y animales.

Carol Greider, por entonces una estudiante de posgrado, y Blackburn, su maestra, comenzaron a investigar si la formación del ADN telomérico podría ser debida a una enzima desconocida. El día de Navidad de 1984, Greider encontró signos de actividad enzimática en un extracto celular. Blackburn y Greider nombraron a la enzima desconocida con el nombre de telomerasa, la purificaron y comprobaron que en su ARN estaba contenida la secuencia CCCCAA. Posteriormente pudieron demostrar que esta secuencia servía como molde en la construcción del ADN telomérico, proporcionando una extensión de ADN que permitía a las ADN polimerasas celulares copiar toda la longitud del cromosoma sin perder la porción final de ADN.

Estructura de los telómeros. Su significación y sentido fisiológico y genético

Los telómeros ^(10,11) – del griego «telos» que significa «final» y «meros» que significa «parte» - son estructuras evolutivamente conservadas, de una longitud de varios pares de kilobases, localizadas en los extremos de los cromosomas lineales de las células eucariotas (Figura 4). Los telómeros están compuestos por secuencias repetidas de ADN no codificante ⁽¹²⁾ (miles de repeticiones del hexanucleótido TTAGGG) asociadas a proteínas con las que forman el complejo multiproteico denominado shelterina/telosoma ⁽¹³⁻¹⁵⁾ (Figura 4 y Figura 5).

Estas secuencias hexaméricas repetidas de ADN son potencialmente expansionables y no codificables. Van unidos al complejo multiproteico especializado denominado shelterina/telosoma (Figura 4).

Los telómeros cumplen un rol esencial en la preservación de la integridad cromosómica, protegiendo al ADN codificante de la acción enzimática y de su degradación, contribuyendo al mantenimiento de la estabilidad cromosómica; mediante importantes interacciones entre los cromosomas y la matriz nuclear, pudiendo además ejercer efectos sobre la transcripción de genes situados en regiones subteloómicas e interactúan con los mecanismos regulatorios del ciclo celular ⁽¹²⁾.

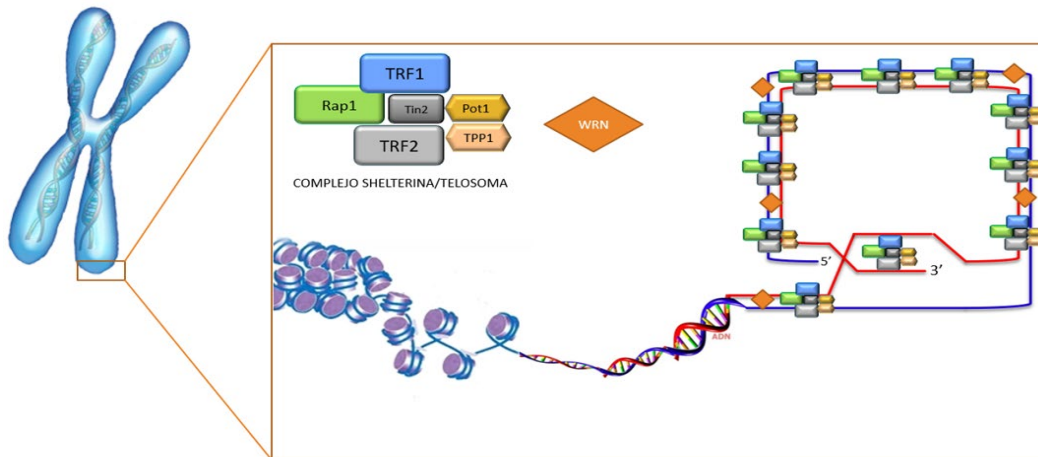


Figura 4. Estructura de los telómeros con el tapón telomérico. Los telómeros son estructuras especializadas de los extremos de los cromosomas que contienen repeticiones en tándem de una secuencia corta de ADN que se añade al extremo 3' por la enzima telomerasa. Los telómeros estabilizan a los cromosomas previniendo la pérdida genómica después de cada replicación celular y se asocian con proteínas para formar un tapón que “oculta” los extremos cromosómicos de la maquinaria celular de reparación del ADN. Se señalan en colores las proteínas estabilizantes de los telómeros asociadas a la cadena de nucleótidos y que forman parte del sistema Shelterina/Telosoma y que ejerce un papel fundamental en la regulación de la longitud telomérica y en su protección. Modificado de Griffiths y col.⁽¹⁶⁾

La replicación de los telómeros presenta un dilema especial que se denomina «problema de la replicación terminal»^(10-12,15-17). Durante la división celular, los telómeros de las células somáticas normales no pueden replicarse totalmente por el complejo ADN-polimerasa convencional, debido al “desajuste” en la replicación de las dos cadenas del ADN. Para solucionar este problema, las células eucariotas utilizan la enzima telomerasa (TER en inglés por sus iniciales de telomerase reverse transcriptase), una ribonucleoproteína retrotranscriptasa que actúa alargando los extremos de los cromosomas con una secuencia específica utilizando como molde una porción de su propio componente integral RNA. De esta manera, la denominada senescencia celular, está asociada a la ausencia de actividad telomerasa que condiciona a su vez la pérdida de la capacidad replicativa y el acortamiento de los telómeros. La telomerasa reconoce el extremo 3'-OH en el extremo de los cromosomas y añade las secuencias repetidas de TTAGGG *de novo*⁽¹⁵⁻¹⁷⁾ (Figura 5). La mayoría de los organismos multicelulares poseen cantidades limitadas de telomerasa, que hace que se verifique el acortamiento de los telómeros acoplado a la división celular. A su vez puede verse acelerado este acortamiento debido a la acción de nucleasas y otros agentes lesivos del ADN.

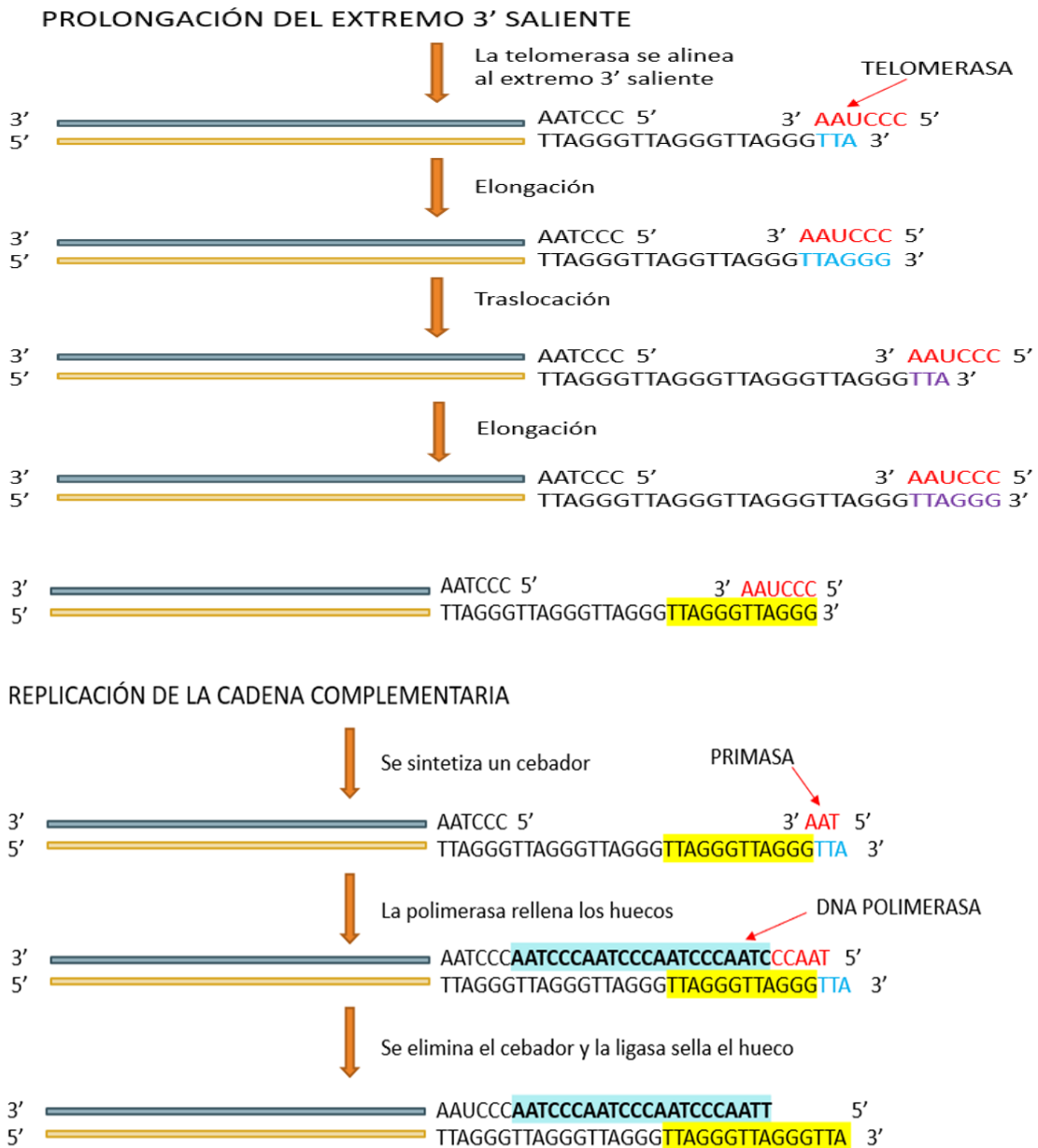


Figura 5. Fases en las que se observa como el sistema telomerasa garantiza la longitud de los telómeros mediante la adición de hexanucleótidos. a) la telomerasa se alinea en el extremo 3'; b) Elongación del extremo 3'(bases complementarias); c) translocación; d) elongación y separación de la telomerasa; e) replicación de la cadena complementaria (síntesis de un cebador y actuación de la enzima primasa; d) acción de la ADN polimerasa III , rellenando con nucleótidos complementarios); e) se elimina el cebador y la ligasa sella el hueco. Modificado de Griffiths y col.⁽¹⁶⁾



Son los telómeros secuencias repetitivas ricas en el nucleótido guanina (G) que se desarrollan en dirección 5'→3' en el extremo de los cromosomas, con la cadena complementaria rica en citidina (C). En humanos y ratones, la secuencia repetida es TTAGGG. En el momento del nacimiento, los telómeros de las células somáticas humanas contienen unas 15kb de este fragmento de repetición y en cada división de la célula se pierden de 25 a 200 bases de los extremos teloméricos. Cuando este acortamiento ocurre entre 80 y 100 veces, los telómeros alcanzan una longitud crítica (4kb) desencadenan una respuesta de daño del ADN (DDR, del inglés «DNA damage response») persistente en los extremos de los cromosomas, fusiones cromosómicas de extremo a extremo, así como senescencia celular y / o apoptosis, lo que finalmente compromete la capacidad regenerativa de los tejidos y la célula deja de dividirse y envejece^(10,11,15,17).

Los telómeros de los vertebrados terminan en una cadena 3' que sobresale y que es rica en guanina, que se genera por el proceso post-replicativo de la cadena rica en citosina^(10,16) y que es el sustrato para la elongación telomérica mediada por la telomerasa (Figura 6).

La cadena G sobresaliente puede doblarse e invadir la región de doble cadena del telómero y generar una estructura en bucle que se conoce como bucle-T (T-loop), que esconde el extremo 3' de la telomerasa y de las actividades de reparación y degradación del ADN. Esto ocurre cuando este extremo sobresaliente 3'-OH se une consigo mismo formando enlaces anormales G-G. Las dos dobles cadenas generadas se vuelven a unir entre ellas formando una cuádruple hélice que es el bucle-T. Esta conformación cerrada del bucle-T oculta el 3'-OH libre que conforma el extremo de cada ADN, protegiéndolo así de ser reconocido como un daño a la doble cadena. Esta forma de bucle además es estructuralmente similar a los intermediarios de recombinación homóloga, lo cual sugiere que pueden ser regulados por actividades implicadas en esta vía de reparación del ADN. La estructura es un mecanismo primitivo de protección del fragmento libre final 3'-OH del ADN telomérico, que podría ser reconocido como una rotura de la doble hélice (DSB, del inglés «Double-strand DNA break»). Si los telómeros son disfuncionales, este reconocimiento activa la cascada de respuesta ante el ADN dañado (DDR) derivando en senescencia celular y, por tanto, en pérdida del material genético que contenía la célula.

El telosoma (Figura 6) es un complejo multiproteico especializado, cuyas proteínas están involucradas en el control de la longitud de los telómeros gracias a la regulación que hacen del acceso de la telomerasa a la cadena sobresaliente rica en guanina.

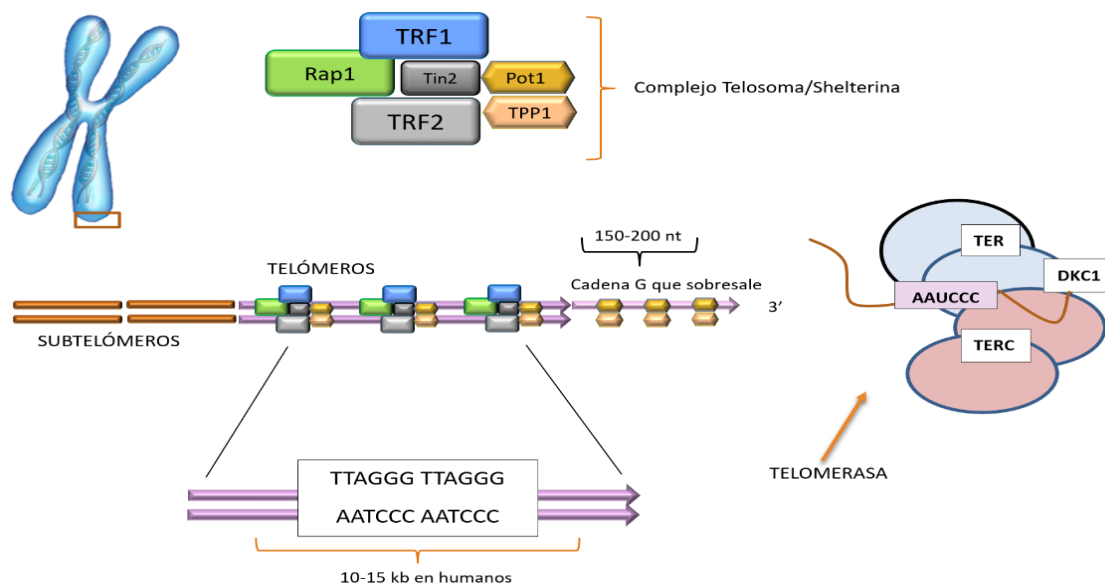


Figura 6. Estructuras teloméricas y su relación con la telomerasa. Se muestran las repeticiones de la secuencia nucleotídica TTAGGG, unidas al complejo shelterina/telosoma. Adyacentes a los telómeros están las regiones subteloiméricas que son también ricas en ADN repetitivo. Modificado de Botocario Botocario y Cascales Angosto⁽¹⁸⁾

Para ello, cuenta con factores que son capaces de unirse directamente a la cadena G o a la región telomérica de doble cadena. Los factores del telosoma son seis proteínas teloméricas específicas que se unen a los factores de repetición: TRF1 (Telomeric Repeat Binding Factor 1), TRF2, RAP1 (Repressor/activator Protein 1), TIN2 (TRF1 Interacting Nuclear Factor 2), POT1 (Protector of Telomeres 1) y TPP1 (POT1-TPP1 organizing protein)⁽¹⁸⁾ (Figuras 6 y 7).

Además del complejo telosoma/shelterina, los telómeros y subteloiméros están unidos a nucleosomas que están enriquecidos en modificaciones de histonas, características de dominios constitutivos de heterocromatina (Figura 7).

Como hemos comentado la telomerasa (Figuras 6 y 7) es una ribonucleoproteína que contiene un dominio altamente conservado que corresponde a una transcriptasa inversa (TERT) que, mediante adición “de novo” es capaz de añadir de nuevo los hexanucleótidos repetidos que conforman el ADN telomérico. Además, el complejo de la telomerasa lleva asociado un ARN molde (TERC) y una proteína auxiliar conocida como disquerina, que estabiliza el complejo telomerasa.

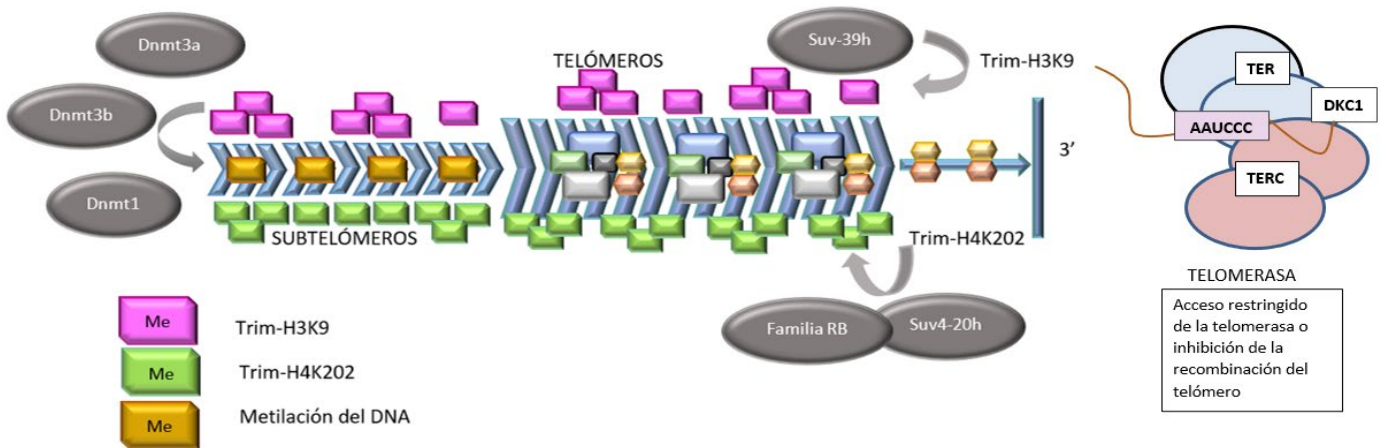


Figura 7. Estructura de los telómeros de mamíferos y su relación con la shelterina o telosoma y los nucleosomas. Además de la shelterina, los telómeros de mamíferos contienen también nucleosomas que muestran modificaciones en las histonas que son características de los dominios de heterocromatina. Además, el ADN subtelo mérico está fuertemente metilado. Estas modificaciones en la cromatina de los telómeros y subtelo méricos regulan negativamente la longitud telomérica y la recombinación de los telómeros. Trim-H3K9 y Trim-H4K202 son histonas trimetiladas, las Dnmt o DNMT son ADN metiltransferasas que metilan el ADN. Las enzimas Suv son una familia de proteínas cuya función es actuar como una histona metiltransferasa. La familia RB es a la que pertenece la proteína del retinoblastoma, proteína encargada de impedir la progresión del ciclo celular en el caso de que el ADN estuviera dañado. Modificado de Boticario Boticario y Cascales Angosto⁽¹⁸⁾.

Aparte de la conformación tridimensional y el complejo protector, existe un tercer mecanismo^(13,18) que regula la función de los telómeros. Esto es gracias a la epigenética, que incluye la metilación de ADN, especialmente en las islas CpG, - en la región subtelo mérica - y la modificación de histonas por metilación y acetilación, por acción de las ADN metiltransferasas (DNMTs) (Figura 7).

Telómeros y prevención del envejecimiento

Como hemos comentado la deficiencia de telomerasa y la presencia de telómeros más cortos de lo normal induce la pérdida prematura de la capacidad regenerativa de los tejidos. Esta alteración condiciona la aparición de patologías de envejecimiento prematuro tanto en ratones como en humanos^(19,20). En los humanos, el origen de los llamados síndromes de los telómeros, que se caracterizan por la presencia de telómeros críticamente cortos, reside en las mutaciones de la telomerasa o en los genes de mantenimiento de los telómeros. Estas enfermedades incluyen síndrome de Hoyerl-Hreidarsson, disqueratosis congénita, fibrosis



pulmonar, anemia aplásica y fibrosis hepática^(19,20). Los estudios que se han realizado en leucocitos han demostrado que la longitud de los telómeros se acorta significativamente desde el nacimiento a la vejez (11kbp a 4kbp en la vejez)^(10,18,21). No obstante existen otros factores como la dieta y factores ambientales que inducen el acortamiento, que por su importancia merecen una revisión más detallada. Interesante es la diferencia observada en la longevidad media o esperanza de vida media entre hombres y mujeres⁽⁷⁾, habiéndose encontrado en España una diferencia de unos 5 años menos en los hombres que en las mujeres. También merece comentarse que la persona de más edad de la que se tiene referencias demostrables es una mujer que vivió más de 122 años y que respondía al nombre de Jeanne Calment⁽⁷⁾. Estas diferencias se ha sugerido pueden relacionarse con la menor longitud de los telómeros en hombres en relación con las mujeres, asociado, en particular, a los niveles de estrógenos. Así, se ha descrito que niveles elevados de estrógenos incrementan la actividad de la telomerasa y tienen efectos antioxidantes y esto afecta de manera directa a las mujeres llegada la menopausia, cuando sus niveles de estrógenos decaen. Las respuestas a los estrógenos son mediadas en los tejidos específicos por dos receptores de la familia de las hormonas nucleares, los receptores alfa y beta de estrógenos. Estos factores de transcripción son ligandos dependientes de proteínas, capaces de modular la expresión de una variedad de genes involucrados en la proliferación, la morfogénesis y la muerte celular programada⁽²²⁾.

La longitud de los telómeros en leucocitos (LTL) ha sido propuesta como marcador del acortamiento de los telómeros en todo el cuerpo. Esto es debido a que algunos estudios como el de Dlouha y col.⁽²³⁾ o el de Friedrich y col.⁽²⁴⁾ han demostrado la asociación entre LTL y los telómeros de otros tejidos, - como son cerebro, corazón y piel - lo que ha dado pie a una posible confirmación de la asociación entre un acortamiento acelerado de LTL y el envejecimiento.

La Figura 8 señala la relación entre el acortamiento de los telómeros en un periodo de 5 años y su relación con la mortalidad⁽¹⁵⁾. La pérdida de ADN telomérico durante el envejecimiento es probable que sea resultado de cantidades limitantes de actividad telomerasa en el organismo adulto, que no puede compensar el progresivo acortamiento de los telómeros. Por otro lado, los tumores y líneas celulares inmortales poseen elevados niveles de telomerasa, propiciando así la evasión de la senescencia y apoptosis que caracteriza a estas células.

Algunas líneas celulares inmortales y tumores que carecen de actividad telomerasa son capaces de mantener y alargar sus telómeros mediante mecanismos que se conocen como alargamiento alternativo de los telómeros (ALT)⁽¹⁸⁾ que implican eventos de recombinación homóloga entre secuencias teloméricas. Estos mecanismos ALT se han observado también en



células que no son de líneas tumorales. Aunque estos mecanismos ALT son capaces de recuperar la viabilidad de las levaduras, no son capaces de hacerlo en células de organismos multicelulares, por lo que se llega a la conclusión de la existencia de mecanismos que reprimen activamente a ALT en células normales.

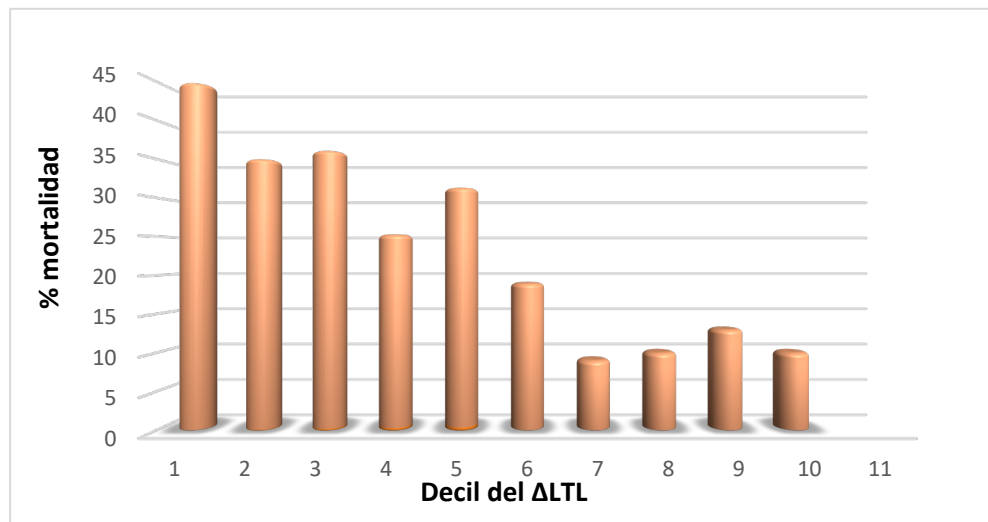


Figura 8. Cambios en la longitud de los telómeros y mortalidad. Mortalidad por deciles de cambios en 5 años de la longitud de los telómeros. Δ LTL, incremento de la longitud de los telómeros de los leucocitos. Modificado de Herrmann y col.⁽¹⁵⁾

El acortamiento de los telómeros es uno de los mecanismos mejor conocidos que impone un límite al crecimiento de células normales en cultivo, fenómeno que se llama senescencia replicativa. El acortamiento de los telómeros puede promover el envejecimiento al inducir la apoptosis y la parada del ciclo celular *in vivo*, lo que conlleva a la pérdida celular, disfunción tisular y alteración de la capacidad regenerativa de las células madre.

A este respecto nos gustaría resaltar que un equipo de investigadores del Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas (CNIO), liderados por la científica María Blasco (Figura 9), ha creado los primeros ratones nacidos con telómeros mucho más largos de lo normal en su especie. Estos animales, conocidos como «inmortales» viven más y con mejor salud, no padeciendo enfermedades como el cáncer ni obesidad⁽²⁰⁾.

También es importante señalar que este equipo ha logrado, por primera vez, aumentar de forma significativa la longitud de los telómeros, sin tener que realizar antes ninguna modificación genética. La alteración bioquímica que facilita el alargamiento de los telómeros en



la fase de pluripotencia es de tipo "epigenético", es decir, actúa como una anotación química que modifica el trabajo de los genes, pero no altera su secuencia nucleotídica. Por lo tanto, al parecer bastaría con prolongar el tiempo en que las células embrionarias mantienen su pluripotencialidad para generar ratones con telómeros más largos, los cuales son más longevos y además están protegidos, entre otras patologías, del cáncer y de la obesidad.



Figura 9. María Blasco Marhuenda. Foto de AMIT. <https://mujeresconciencia.com/2017/05/03/maria-blasco-ejemplaridad-la-vanguardia-la-ciencia/>

Según comentan estos mismos autores en una publicación⁽²⁰⁾, entre los activadores químicos de la telomerasa, el TA65, una pequeña molécula derivada de extractos de *Astragalus membranaceus*, es el más estudiado. Se ha demostrado que este activador conduce a un alargamiento moderado de los telómeros y a la mejora de algunos parámetros relacionados con el envejecimiento en ratones y humanos, aunque no se ha observado ningún efecto sobre la longevidad (Figura 10).

Posteriormente el equipo de la Dra Blasco encontró que las hormonas sexuales activan la transcripción de TERT⁽²⁵⁾. De hecho, la terapia con testosterona en ratones que padecían anemia aplásica regula al alza la expresión de la telomerasa, reduce el desgaste de los telómeros y alarga la vida útil de estos ratones⁽²⁶⁾. En humanos, la administración de un andrógeno sintético, danazol, en pacientes con telomeropatías resultó en alargamiento de los telómeros de leucocitos sanguíneos circulantes. junto a una mejoría hematológica⁽²⁷⁾. Sin



embargo, las estrategias de reactivación de la telomerasa endógena son aplicables solo en aquellos casos clínicos no asociados con mutaciones en los genes de mantenimiento de los telómeros como TERT o TERC⁽²⁰⁾ (Figura 10).

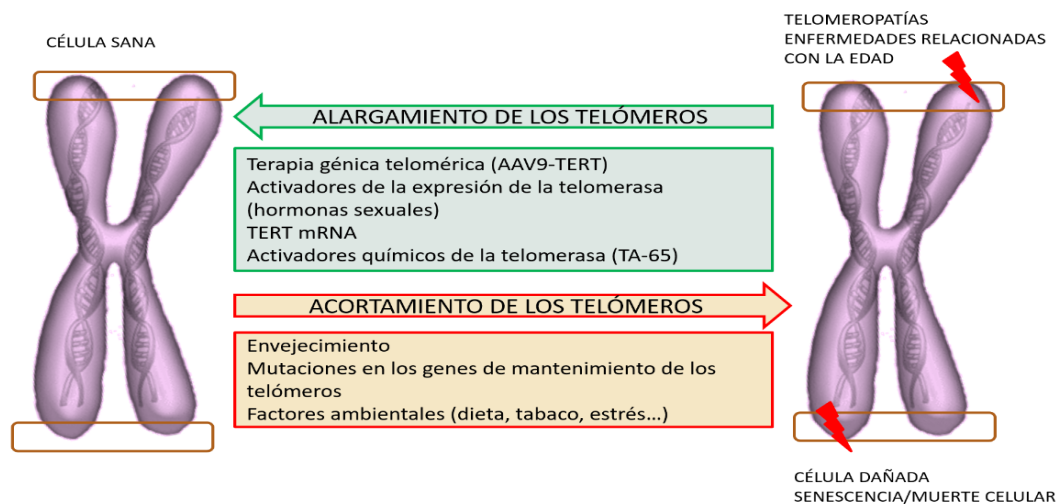


Figura 10. Factores naturales e intervenciones terapéuticas que afectan a las enfermedades mediadas por telómeros. El acortamiento de los telómeros se produce naturalmente como consecuencia de división celular a lo largo de la vida, cuyo ritmo puede verse influido por factores genéticos y ambientales. Los telómeros sin protección acortados provocan una respuesta al daño al ADN o DDR (DNA damage response) que induce senescencia celular, que afecta la capacidad regenerativa de los tejidos y da lugar a una amplia gama de enfermedades asociadas a la edad, así como a las llamadas telomeropatías, en las que la degeneración tisular se produce de forma prematura como consecuencia de defectos hereditarios en el mantenimiento de los telómeros. *Posibilidades terapéuticas.* Se han evaluado intervenciones para contrarrestar el acortamiento de los telómeros: entre otros, se encuentran los activadores químicos de la telomerasa (TA-65), los activadores de la transcripción de la telomerasa inversa (TERT), activación de la transcripción de la TERT por hormonas sexuales, administración intracelular de ARNm de TERT y terapia génica de telomerasa (AAV9-TERT). Modificado de Martínez y Blasco⁽²⁰⁾.

También han desarrollado una estrategia terapéutica utilizando AAV para activar transitoriamente a la enzima telomerasa en tejidos adultos⁽²⁸⁾ (Figura 10). La terapia génica Tert utilizando vectores AAV9 no integradores, fue capaz en ratones adultos de retrasar el envejecimiento y aumentar la longevidad al disminuir las patologías relacionadas con la edad como la osteoporosis y la intolerancia a la glucosa, así como el deterioro neuromuscular y cognitivo. Además, la aparición del cáncer se retrasó en los ratones tratados con TERT⁽²⁹⁾. Curiosamente, el aporte de AAV9-Tert al corazón fue suficiente para aumentar significativamente la supervivencia del ratón y la función cardíaca tras un infarto de miocardio. El aporte de AAV9-Tert después del tratamiento del infarto condujo a una menor cicatrización fibrótica del corazón y aumentó la proliferación de miocitos cardíacos concomitante con



cambios transcripcionales que sugieren regeneración⁽²⁸⁾. Aunque algunos datos de estos autores señalan que el alargamiento excesivo de telómeros pudiera producir cáncer, la utilización de quimeras, ha demostrado que la existencia de telómeros hiperlargos no produjo cáncer, ni daño al DNA y redujo los niveles de la proteína apoptótica p53⁽³⁰⁾.

Se ha señalado que el ambiente nutricional que “baña” a las células también es clave en el proceso de envejecimiento. De hecho, la restricción moderada de energía y proteínas⁽⁷⁾ incrementa la longevidad, entre otros aspectos por la reducción metabólica que implica y que inducen mecanismos epigenéticos que atañen a la desacetilación de histonas (desacetilasas de histonas o sirtuínas) con silenciamiento del genoma. La rapamicina o mTOR es una proteína quinasa de serina / treonina de la familia PI3K que funciona como un regulador maestro del crecimiento y metabolismo celular en respuesta fundamentalmente a los nutrientes. Se ha demostrado que la inhibición de la vía mTOR prolonga la vida útil y retrasa las patologías relacionadas con la edad en muchas especies diferentes, desde levaduras hasta ratones⁽³¹⁾. Es interesante señalar que ratones no mutados tratados rapamicina mostraron un incremento de la longevidad⁽³²⁾.

Por tanto y para concluir las investigaciones de los premiados con el Nobel en 2009 han abierto campos de investigación sin precedentes en la lucha contra el envejecimiento y que hacen plantearnos, entre otros aspectos, que existe una interacción enorme entre nuestro yo y el ambiente, particularmente en periodos críticos de crecimiento y renovación celular, siendo de enorme y particular importancia el estatus nutricional desde incluso antes del nacimiento^(33,34).

Conflictos de interés

Los autores declaran no tiene conflictos de interés

Agradecimientos

Este trabajo ha sido parcialmente subvencionado por el Proyecto Project PID2019-103872RB-I00.



Referencias

1. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2017 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2017;2(11):577-580.
2. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2018 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2018;3(11):857-865.
3. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. We pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2019 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2020;5(3):236-245.
4. Sánchez-Muniz FJ, Culebras JM, Vicente-Vacas L. In the month of the Nobel Prize Awards, we pay tribute to Alfred Nobel and to the recipients of the 2020 Prize in Physiology and Medicine. JONNPR. 2020;5(11):1277-1295.
5. Ruiz López MD, Artacho Martin Lagos M. Nutrición y envejecimiento. En. Tratado de Nutrición. Tomo III. Nutrición en el estado de salud. Gil A (ed). Panamericana, Buenos Aires, 2010, pp. 319-343.
6. <https://datos.bancomundial.org/indicador/SP.POP.65UP.TO.ZS>
7. Sánchez-Muniz FJ. Estrategias para una longevidad saludable. III Jornada de integración de ómicas con perspectiva de género. Medicina Preventiva. Facultad de Medicina. Valencia. 5 de diciembre de 2019.
8. The Nobel Prize in Physiology or Medicine 2009. NobelPrize.org. Nobel Media AB 2020. <https://www.nobelprize.org/prizes/medicine/2009/summary/>
9. El Rincón del vago <https://www.rincondelvago.com/informacion/premios-nobel/>
10. Blasco MA. Telomere length, stem cells and aging. Nat Chem Biol. 2007;3:640-649.
11. Blasco MA. Telomeres and human disease: ageing, cancer and beyond. Nat Rev Genet. 2005;6:611-622.
12. Cottliar ASH, Slavutsky IR. Telómeros y actividad de telomerasa: su participación en el envejecimiento y el desarrollo neoplásico. Medicina. 2001;61(3): 331-342.



13. Blackburn EH. Telomeres and telomerase: the means to the end (Nobel-lecture). *Angel Chem Int Ed Engl.* 2010;49:7405-7421.
14. Blackburn EH. Switching and signaling at the telomere. *Cell.* 2001;106:661-673.
15. Herrmann M, Pusceddu I, März W, Herrmann W. Telomere biology and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2018;56(8):1210-1222.
16. Griffiths AJF, Wessler SR, Lewontin RC, Carroll SB. (eds.). *Genética*, 9ª ed., McGraw Hill, Madrid, 2008.
17. Ferrara-Romeo I, Martinez P, Saraswati S, Whittemore K, Graña-Castro O, Poluha L T, Serrano R, Hernandez-Encinas E, Blanco-Aparicio C, Flores JM, Blasco MA. The mTOR pathway is necessary for survival of mice with short telomeres. *Nature Commun.* 2020;11:1168
18. Boticario C, Cascales Angosto M. ¿Por qué tenemos que envejecer? *Enfermedades asociadas a la edad.* UNED.. Artes Gráficas Batanero Palencia, 2009, pp. 117-121.
19. Armanios M, Blackburn EH. The telomere syndromes. *Nat Rev Genet.* 2012;13: 693-704.
20. Martínez P, Blasco MA. Telomere-driven diseases and telomere-targeting therapies. *J Cell Biol.* 2017;216(4):875-887.
21. Pusceddu I, Farrell CJ, Di Pierro AM, Jani E, Herrmann W, Herrmann M. The role of telomeres and vitamin D in cellular aging and age-related diseases. *Clin Chem Lab Med.* 2015;53:1661-1678.
22. Alnafakh RAA, Adishesh M, Button L, Saretzki G, Hapangama DK. Telomerase and telomeres in endometrial cancer. *Front Oncol.* 2019; 9:344.
23. Dlouha D, Maluskova J, Kralova Lesna I, Lanska V, Hubacek JA. Comparison of the relative telomere length measured in leukocytes and eleven different human tissues. *Physiol Res.* 2014; 63(Suppl 3):S343-S350.
24. Friedrich U, Griese E, Schwab M, Fritz P, Thon K, Klotz U. Telomere length in different tissues of elderly patients. *Mech Ageing Dev.* 2000;119(3):89-99.



25. Calado RT, Yewdell WT, Wilkerson KL, Regal JA, Kajigaya S, Stratakis CA, Young NS. Sex hormones, acting on the TERT gene, increase telomerase activity in human primary hematopoietic cells. *Blood*. 2009;114:2236-2243.
26. Bär C, Huber N, Beier F, Blasco MA. Therapeutic effect of androgen therapy in a mouse model of aplastic anemia produced by short telomeres. *Haematologica*. 2015;100:1267-1274.
27. Townsley DM, Dumitriu B, Liu D, Biancotto A, Weinstein B, Chen C, Hardy N, Mihalek AD, Lingala S, Kim YJ, et al. Danazol treatment for telomere diseases. 2016. *N Engl J Med*. 2016;374:1922-1931.
28. Bär C, Bernardes de Jesus B, Serrano R, Tejera A, Ayuso E, Jimenez V, Formentini I, Bobadilla M, Mizrahi J, de Martino A, et al. Telomerase expression confers cardioprotection in the adult mouse heart after acute myocardial infarction. *Nat Commun*. 2014;5:5863.
29. Bernardes de Jesus B, Vera E, Schneeberger K, Tejera AM, Ayuso E, Bosch F, Blasco MA. Telomerase gene therapy in adult and old mice delays aging and increases longevity without increasing cancer. *EMBO Mol Med*. 2012;4:691-704.
30. Varela, E., Muñoz-Lorente MA, Tejera AM, Ortega S, Blasco MA. Generation of mice with longer and better preserved telomeres in the absence of genetic manipulations. *Nat Commun*. 2016;7:11739.
31. Johnson SC, Rabinovitch P, Kaeberlein M. MTOR is a key modulator of ageing and age-related disease. *Nature*. 2013; 493:338–345.
32. Miller RA, Harrison DE, Astle CM, Fernandez E, Flurkey K, Han M, Javors MA, Li X, Nadon NL, Nelson JF, et al. Rapamycin-mediated lifespan increase in mice is dose and sex dependent and metabolically distinct from dietary restriction. *Aging Cell*. 2014;13(3):468-477.
33. Sánchez-Muniz, FJ, Gesterio E, Espárrago Rodilla M, Rodríguez-Bernal B, Bastida S. La alimentación de la madre durante el embarazo condiciona el desarrollo pancreático, el estatus hormonal del feto y la concentración de biomarcadores al



nacimiento de Diabetes mellitus y síndrome metabólico. *Nutr Hosp.* 2013;28:250-274.

34. Gesteiro E, Bastida S, Sánchez-Muniz FJ. Pregnancy and Mediterranean diet. En: *Mediterranean diet*. Preedy VR, Watson RR (eds.). (2nd edición). Elsevier. Amsterdam. 2020, pp. 409-427.



CASOS CLÍNICOS

Consideraciones anestésicas de la electroporación. A propósito de un caso

Anaesthetic considerations of electroporation. In relation to a clinical case

Natalia Burgos Frías, María Victoria Caldera Álvarez, Rafael Uña Orejón, José María Muñoz y Ramón, Francisco Reinoso Barbero

Servicio de Anestesiología, Reanimación y Terapéutica del Dolor, Hospital Universitario La Paz, Madrid, España

* Autor para correspondencia.
Correo electrónico: nataliaburgosfrías@gmail.com (Natalia Burgos Frías).

Recibido el 4 de abril de 2021; aceptado el 12 de abril de 2021.

Cómo citar este artículo:

Burgos Frías N, Caldera Álvarez MV, Uña Orejón R, Muñoz y Ramón JM, Reinoso Barbero F. Consideraciones anestésicas de la electroporación. A propósito de un caso. JONNPR. 2021;6(8):1101-09. DOI: 10.19230/jonnpr.4318

How to cite this paper:

Burgos Frías N, Caldera Álvarez MV, Uña Orejón R, Muñoz y Ramón JM, Reinoso Barbero F. Anaesthetic considerations of electroporation. In relation to a clinical case. JONNPR. 2021;6(8):1101-09. DOI: 10.19230/jonnpr.4318



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

Introducción

En la última década, nuevos procedimientos han cobrado importancia para hacer frente a patologías tumorales, en las que, tras desestimar la cirugía, protocolos basados en quimioterapia y/o radioterapia conducían a resultados decepcionantes. Estas técnicas caracterizadas por una mínima invasividad, se basan en la aplicación de varias formas de energía (térmica, eléctrica, química, sónica y lumínica) que inducen una destrucción tisular. Se



pueden clasificar en métodos térmicos: radiofrecuencia, microondas, ultrasonidos de alta frecuencia y criablación; y métodos no térmicos: terapia fotodinámica y electroporación irreversible (EI)⁽¹⁻⁴⁾.

La electroporación es una técnica de ablación basada en la aplicación local de un campo eléctrico generado entre dos o más electrodos insertados mediante agujas en el tejido tumoral. Numerosos ciclos de pulsos cortos con voltaje eléctrico extremadamente alto cambian el potencial transmembrana celular, lo que lleva a la creación de defectos a nano-escala en la bicapa lipídica, generando múltiples poros que aumentan su permeabilidad produciendo una destrucción celular por la pérdida de la homeostasia. El efecto puede ser reversible o irreversible, según la amplitud, duración, número de pulsos, frecuencia e intensidad del campo eléctrico aplicado^(5,6). En términos generales, los tratamientos se basan en la colocación de 2 a 6 electrodos monopolares de 19G (según el tamaño de la lesión), alineados de manera paralela y posicionados a una distancia entre sí de 1,5-2 cm; la aplicación de 70-90 pulsos de 70-100 μ s; con un voltaje del campo eléctrico de 1.500-3.000 V cm^{-1} ; y una corriente entregada de 20-50 A^(2,3,7).

Al ser una técnica no térmica, tiene un perfil de seguridad mejorado y ha demostrado ser eficaz en términos de supervivencia contra tumores sólidos cuando se combina con quimioterapia y/o radioterapia⁽²⁻⁴⁾. Se puede realizar por abordaje percutáneo, laparoscópico o abierto, prefiriéndose este último para una correcta localización de los electrodos y la práctica de procedimientos adicionales en el mismo tiempo quirúrgico⁽³⁾.

Descripción del caso

Presentamos el caso de un varón de 61 años diagnosticado de adenocarcinoma de cabeza de páncreas. Como antecedentes personales el paciente padecía: alergia al metamizol, obesidad, enfermedad pulmonar obstructiva crónica tipo enfisematoso, hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, varices esofágicas y hepatopatía crónica Child-Pugh A5 secundaria a una hepatitis C. Era consumidor habitual de alcohol (83 g diarios) y exfumador. Por ello seguía tratamiento con: inhalaciones de indacaterol/glicopirronio, bisoprolol, metformina, Kreon y lorazepam.

El estudio preoperatorio analítico destacó: hemoglobina: 15,2 g dl^{-1} ; actividad de protrombina: 66,4%; INR 1,25; fibrinógeno: 814 mg dl^{-1} ; AST 52 UI l^{-1} ; ALT 129 UI l^{-1} ; GGT 651 UI l^{-1} ; PCR 10,7 mg l^{-1} ; glucosa 121 mg dl^{-1} ; bilirrubina total 4,8 mg dl^{-1} . Tenía un electrocardiograma en ritmo sinusal. Días previos al procedimiento, mediante



colangiopancreatografía retrógrada endoscópica se colocó una prótesis biliar plástica debido a una estenosis de la vía biliar y la ecoendoscopia con punción aspiración con aguja fina confirmó el diagnóstico.

A su llegada a quirófano, el paciente se encontraba hipertenso (145/80 mm Hg) con frecuencia cardiaca de 80 latidos por minuto (lpm). Se canalizó una vía venosa periférica (18G). Se desestimó la técnica combinada por la coagulopatía y se realizó inducción intravenosa con propofol (2 mg kg⁻¹), fentanilo (2 mcg Kg⁻¹), rocuronio (0,6 mg kg⁻¹) e intubación orotraqueal sin incidencias. También se canalizaron otra vena periférica (16G) y la arteria radial izquierda (20G). Para el mantenimiento se usó una mezcla de O₂/Aire (60/40) y desflurano (6%), añadiendo bolos de fentanilo y perfusión continua de remifentanilo (0,1-0,2 mcg kg min⁻¹) para control analgésico; y rocuronio para relajación neuromuscular según necesidades. Se administró profilaxis antibiótica con Cefazolina 2 g cada 3 h mientras duró la cirugía. Se monitorizó la electrocardiografía de 3 derivaciones y de 5 para la sincronización con el dispositivo Nanoknife® (Angiodynamics, Latham, NY, EUA). También se colocaron las pegatinas del desfibrilador con su monitorización electrocardiográfica correspondiente, pulsioximetría, capnografía, índice bispectral (BIS®), presión arterial invasiva y monitorización de la relajación neuromuscular mediante Train of Four (TOF)-Scan®. Se pusieron sondaje vesical, medias de compresión neumática intermitentes y manta de aire.

Se realizó una laparotomía subcostal derecha con apertura de la transcavidad de los epiplones y maniobra de Kocher para acceder a la celda pancreática. Se localizó la lesión mediante ecografía intraoperatoria y se colocaron cuatro agujas de electroporación (Figura 1). La planificación y características del tratamiento se muestran en la Figura 2. Durante la aplicación de los pulsos se observó una elevación marcada de las cifras de presión arterial (Figura 3) que precisó de la administración de remifentanilo en perfusión continua y bolos de urapidilo. No se observaron alteraciones en el electrocardiograma y se mantuvo una frecuencia cardiaca estable (70-80 lpm). Se comprobó la correcta relajación muscular confirmada con TOF, y aunque el paciente presentó contracciones locales en el área tratada, no se observó actividad epileptógena ni alteraciones en la electroencefalografía del BIS (Figura 4). El procedimiento duró 6 h. Tras la reversión neuromuscular con 200 mg de sugammadex y extubación, el paciente se trasladó a la unidad de recuperación para vigilancia. Se mantuvo estable sin alteraciones electrocardiográficas ni analíticas, salvo la coagulopatía e hipertransaminasemias previas. A las 24 h se trasladó a planta.

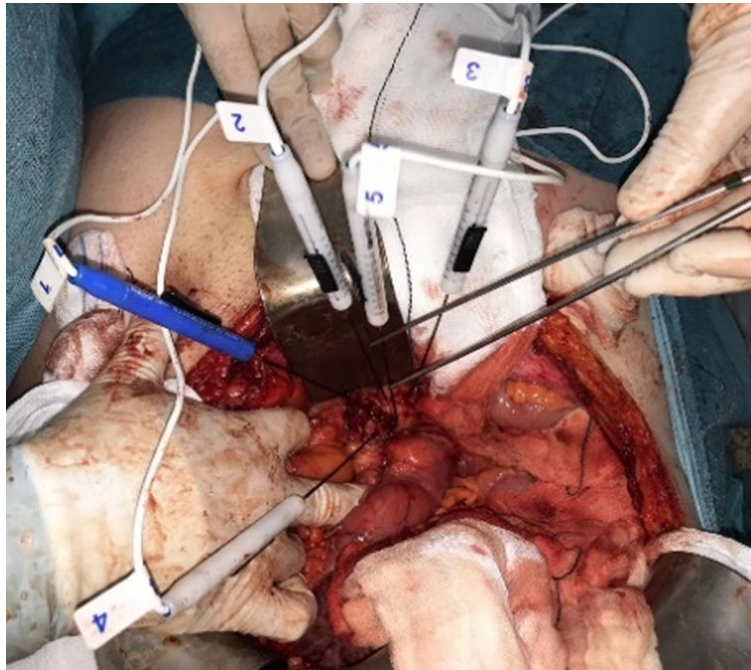


Figura 1. Procedimiento de electroporación irreversible en cabeza de páncreas con los electrodos *in situ*.



Figura 2. Dispositivo NanoKnife®, Angiodynamics, Latham, NY, USA. Se muestra la planificación y evolución de la intervención. Parámetros expresados en la tabla: S+ y S-: electrodos o agujas que muestran la dirección de la corriente, del polo positivo al negativo; voltaje de la corriente (voltios); duración de los impulsos (microsegundos); número de impulsos; voltaje por



centímetro de tejido; corriente inicial y mínima administradas, y cambio de corriente (amperios); impulsos emitidos por el momento (número); y estado (%) del tratamiento administrado. En el borde superior derecho se muestra una imagen de la lesión y la disposición de los 4 electrodos colocados. Debajo hay una gráfica de los resultados de la corriente administrada a lo largo del transcurso del procedimiento. Así como un botón de detención del tratamiento y sincronización del ECG. El suministro de la corriente indica que los impulsos se están administrando entre las sondas 1 y 3, como igualmente se observa en la parte superior de la tabla con la flecha.

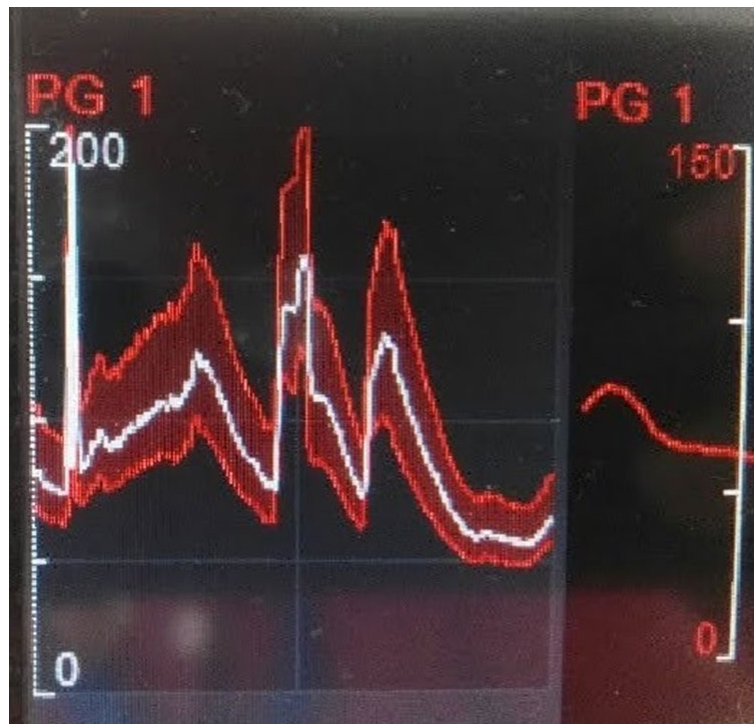


Figura 3. Monitorización de la presión arterial invasiva: se pueden visualizar los cambios hemodinámicos con aumento de la presión, coincidentes con la aplicación de la corriente, así como los descensos de la tensión al finalizar los pulsos de energía.



Figura 4. Monitorización de la profundidad anestésica mediante el BIS: se pueden visualizar los aumentos de la actividad electromiográfica coincidentes con la aplicación de la corriente.

Tras 48 h, el enfermo tuvo que reingresar en nuestra unidad por disnea súbita, objetivándose en una prueba de imagen urgente la trombosis de la rama portal izquierda. Una vez resuelto el episodio de coagulopatía y según el protocolo de la unidad de enfermedad tromboembólica de nuestro centro, se recomendó 12.500 UI subcutáneas de heparina no fraccionada, una inyección diaria de forma indefinida.

Discusión

Debido a su naturaleza electrofisiológica, la EI puede causar arritmias, ya que el impulso eléctrico puede coincidir con el periodo refractario absoluto del ciclo cardíaco. Para evitarlo, se utilizan dispositivos de sincronización que detectan la pendiente ascendente de la onda R y envían una señal al sistema de electroporación, que al cabo de 50 milisegundos, libera un pulso de energía. Se recomienda que la frecuencia sea menor de 115 lpm⁽²⁾. En nuestro centro colocamos las palas del desfibrilador como prevención de arritmias malignas. La EI también puede afectar negativamente a la presión arterial. Diversos estudios describen un aumento transitorio de la tensión (hasta el 77% mayor a 15 mm Hg). Esto puede conducir a un



accidente cardiovascular. Se debe contar con medicación antihipertensiva, ya sea remifentanilo, urapidilo o betabloqueantes de vida media corta (esmolol).

Otro de los efectos derivados de la aplicación de pulsos de energía, son las contracciones musculares. Es precisa la anestesia general con relajación neuromuscular profunda cuya parálisis muscular completa se debe confirmar con la monitorización de *train-of-four* (0/4).

Están descritas las alteraciones hidroelectrolíticas: acidosis metabólica, hiperpotasemia... La hipótesis es que la formación de nanoporos en la membrana plasmática de las células conduce a la liberación masiva de potasio intracelular al torrente circulatorio, similar al síndrome de lisis tumoral.

La EI está indicada en pacientes no subsidiarios de cirugía invasiva, tumores sólidos de pequeño tamaño, de carácter inoperable y en localizaciones adyacentes a estructuras críticas cuando otras técnicas están contraindicadas. Es un procedimiento con menos efectos secundarios (óptima paliación del dolor, menores úlceras y lesiones sangrantes)⁽⁴⁾ que se está empleando en tumores primarios y metastásicos de hígado, riñón, próstata, pulmón y páncreas. Se puede aplicar en pacientes ya sometidos a múltiples líneas de quimio o radioterapia, donde el objetivo es controlar la enfermedad a nivel local; a enfermos con metástasis estables en el tiempo, para reducir el tamaño de la lesión y permitir su resección posterior; o bien en los ya operados, para tratar la recurrencia local. La combinación de EI y cirugía en el mismo tiempo quirúrgico se realiza para tratar los márgenes positivos sospechosos, y no se debe utilizar cuando la enfermedad residual macroscópica puede quedar atrás⁽⁵⁾.

Dentro de las contraindicaciones de la técnica están: tamaño tumoral mayor a 3,5-4 cm, convulsiones recientes, coagulopatía que no se puede corregir, los que no pueden someterse a anestesia general o bloqueo neuromuscular. La presencia de un stent biliar metálico aumenta el riesgo de daño térmico del tejido circundante (perforaciones, hemorragia o incluso la muerte)⁽¹⁾. Se puede sustituir por una prótesis biliar plástica temporal (como fue el caso de nuestro paciente) o bien realizar una hepaticoyeyunostomía⁽⁵⁾. Igualmente es contraindicación el padecimiento de arritmias cardíacas como la fibrilación auricular, ya que no se puede sincronizar el impulso con las ondas R, lo que incrementa el riesgo de arritmias ventriculares. También se debe evitar en pacientes con angina inestable o isquemia miocárdica inducible identificada en una prueba de esfuerzo, insuficiencia cardíaca, así como los portadores de marcapasos y/o desfibriladores^(3,4).



La dificultad del procedimiento radica en la correcta colocación de las agujas. Éste desafío es el responsable de técnicas incompletas, fallos locales o recurrencias. El uso de imágenes en 3D, aunque incrementa el tiempo de inicio, reduce la duración global, aumenta la precisión quirúrgica, adecúa el plan preoperatorio y evita el daño de estructuras. En nuestro centro el Servicio de Digestivo con la ayuda de ecografía intraoperatoria, posiciona los electrodos.

Las complicaciones rondan del 18 al 57% según las series^(3,8). Los eventos más frecuentes suelen ser: cambios hipertensivos o hipotensivos, arritmias, fugas duodenales, biliares o pancreáticas, episodios de pancreatitis, ascitis, lesiones derivadas de la colocación de los electrodos (perforaciones orgánicas, neumotórax o derrames pleurales, hemorragias y hematomas), dolor después del procedimiento desencadenado por la hiperestimulación muscular, abscesos o infecciones, incluso metástasis⁽¹⁻³⁾. Otra complicación a reseñar, que además padeció el paciente, es la trombosis venosa portal. Algunos artículos han observado esta posibilidad incluso a los 30-60 días del procedimiento, hasta en un 4-7% de sus series⁽⁴⁾. Kluger *et al.*⁽⁹⁾ y Su *et al.*⁽¹⁰⁾ lo atribuyeron a la combinación de la hipercoagulabilidad asociada al cáncer, un estado de bajo flujo por estenosis previa, así como un daño teórico al endotelio venoso secundario a la EI, además del ascenso de varios mediadores inflamatorios. La clínica puede hacer sospechar en una pancreatitis postoperatoria. Debe confirmarse mediante técnicas de imagen así como hacer un tratamiento que incluya: trombolisis y/o anticoagulación terapéutica posterior según los protocolos actuales⁽⁴⁾.

La EI parece una técnica prometedora y alternativa factible al tratamiento de tumores no resecables, de los que en la actualidad, no se dispone de mejor opción terapéutica. Es fundamental la experiencia profesional y tener una curva de aprendizaje significativa para realizarla con seguridad, identificar los candidatos más apropiados, y contar con la infraestructura necesaria para el adecuado tratamiento de las posibles complicaciones. Los resultados publicados en la literatura son alentadores y abren la puerta a una investigación continua que descubra mayores usos clínicos.

Referencias

1. Petrou A, Moris D, Paul Tabet P, David Wensley Richards B, Kourounis G. Ablation of the locally advanced pancreatic cancer: An introduction and brief summary of techniques. J BUON Off J Balk Union Oncol. 2016;21(3):650-8.



2. Linecker M, Pfammatter T, Kambakamba P, DeOliveira ML. Ablation Strategies for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Dig Surg*. 2016;33(4):351-9.
3. Shah R, Ostapoff KT, Kuvshinoff B, Hochwald SN. Ablative Therapies for Locally Advanced Pancreatic Cancer. *Pancreas*. 2018;47(1):6-11.
4. Yan L, Chen Y-L, Su M, Liu T, Xu K, Liang F, et al. A Single-institution Experience with Open Irreversible Electroporation for Locally Advanced Pancreatic Carcinoma. *Chin Med J (Engl)*. 2016;129(24):2920-5.
5. Al Efishat M, Wolfgang CL, Weiss MJ. Stage III pancreatic cancer and the role of irreversible electroporation. *BMJ*. 2015;350:h521.
6. de la Flor-Robledo M, Solís-Muñoz P, Sanjuán-Álvarez M, Abadal-Villayandre JM, Asensio-Merino F. Percutaneous irreversible electroporation of a renal tumor: Anesthetic management. *Rev Esp Anesthesiol Reanim*. 2016;63(7):419-22.
7. Nielsen K, Scheffer HJ, Vieveen JM, van Tilborg AAJM, Meijer S, van Kuijk C, et al. Anaesthetic management during open and percutaneous irreversible electroporation. *Br J Anaesth*. 2014;113(6):985-92.
8. Martin RCG, Kwon D, Chalikonda S, Sellers M, Kotz E, Scoggins C, et al. Treatment of 200 locally advanced (stage III) pancreatic adenocarcinoma patients with irreversible electroporation: safety and efficacy. *Ann Surg*. 2015;262(3):486-94; discussion 492-494.
9. Kluger MD, Epelboym I, Schrope BA, Mahendraraj K, Hecht EM, Susman J, et al. Single-Institution Experience with Irreversible Electroporation for T4 Pancreatic Cancer: First 50 Patients. *Ann Surg Oncol*. 2016;23(5):1736-43.
10. Su J-J, Su M, Xu K, Wang P-F, Yan L, Lu S-C, et al. Postoperative inflammation as a possible cause of portal vein thrombosis after irreversible electroporation for locally advanced pancreatic cancer. *World J Gastroenterol*. 2017;23(32):6003-6.