



Código  
E-ISSN 2810-7683/  
ISSN 2810-7691

# Revista Médico Científica **Red Dávila**

VOLUMEN 1, NÚMERO 1,  
Octubre, Edición 2024



## Contenido

<b>Comité Editorial.</b>	4
• Misión.	
• Visión.	
• Conflictos de interés.	
<b>Editorial.</b>	5
<b>Revisiones Temáticas.</b>	6
• Síndrome de apnea obstructiva del sueño y anestesia.	6
• Mecanismos en esclerosis lateral amiotrófica.	18
• Nuevas Aplicaciones para Inteligencia Artificial en la Práctica Clínica.	27
<b>Artículos Originales.</b>	35
• Función Física en Adultos con Cáncer Hematológico previo a un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: Serie de Casos.	35
• Prevalencia y genotipificación de virus papiloma humano de alto riesgo en hombres y mujeres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana, Chile.	44
<b>Casos Clínicos.</b>	54
• Impacto farmacocinético en el tratamiento de tuberculosis en paciente hiperfiltrador y metabolizador rápido: Reporte de caso.	54
• Manejo Personalizado del Shock Séptico en paciente con trasplante de precursores hematopoyéticos con énfasis en monitorización ecocardiográfica mediante Strain Longitudinal Global y uso de Levosimendán.	62
<b>Journal Club.</b>	69
<b>Análisis Crítico de la Literatura.</b>	71
<b>Open Access.</b>	78
<b>Docencia e Investigación en Red Dávila.</b>	79
<b>Políticas Editoriales.</b>	80

# Revista Médico Científica Red Dávila

## Misión

La misión de la revista médico-científica de Red Dávila es difundir los trabajos de investigación liderados y desarrollados por investigadores que componen la red Dávila, aportando y enriqueciendo de nuevos conocimientos a la comunidad científica. Nuestro principal compromiso es promover la investigación rigurosa, la excelencia académica y la ética en todas nuestras publicaciones, apoyando a profesionales de la salud, investigadores y académicos en su desarrollo continuo y en la mejora de la atención médica en nuestra comunidad.

## Visión

La visión de la revista médico-científica de Red Dávila es ser un referente nacional en la publicación de investigaciones médicas, reconocida por su contribución al conocimiento científico y su impacto positivo en la práctica clínica. Aspiramos a ser una plataforma que contribuya al conocimiento científico, fomentando la colaboración interdisciplinaria y el crecimiento profesional de nuestra comunidad sanitaria.

## Conflictos de interés

La revista médico-científica de Red Dávila tiene un compromiso férreo en garantizar un proceso transparente e íntegro en sus publicaciones actuales y futuras. Para entregar tal garantía los editores, autores y revisores revelarán y declararán cualquier conflicto de interés tanto potencial como real.

En cuanto a las responsabilidades, los autores deben asegurar la veracidad de sus resultados y comentarios, sin cometer perjuicio de plagio, siendo responsables directos de sus publicaciones. Los revisores y editores velarán de forma objetiva el cumplimiento de los valores de la revista médica, y en el caso de los revisores notificarán al equipo editorial de cualquier irregularidad de los trabajos presentados. El comité editorial toma la decisión final de la publicación de revisiones de tema, trabajos de investigación y casos clínicos.

### Comité Editorial

Sergio Castillo Cienfuegos,

**Editor en jefe.**

Alejandra Rivera Palma,

**Directora Revista.**

Bernarda Miranda Reyes,

**Directora Revista.**

José Retamal Carvajal.

Gabriel Cavada Chacón.

Dagoberto Ojeda Dinamarca

## Editorial

Damos la bienvenida a los lectores del primer número de esta revista científica.

Tenemos por propósito dotar a la comunidad sanitaria de una nueva herramienta, que aporte conocimiento y juicio crítico a la práctica clínica.

Clínica Dávila registra a la fecha un continuo desarrollo en las labores docentes y de investigación.

El disponer del instrumento de una Unidad de Investigación Clínica, además del contar con un Comité Ético-Científico acreditado en Dávila, ha permitido generar expansión en la generación de proyectos de investigación, tanto clínicos como básico-clínicos, en escenario multicéntrico y de producción local.

La reciente realización de las primeras Jornadas de Investigación de la institución nos ha impulsado a trabajar en el presente proyecto de revista electrónica-semestral.

Hemos diseñado una publicación con diversas secciones, todas dirigidas a satisfacer la búsqueda de información sanitaria por parte de la comunidad docente-asistencial.

Se cuenta con tres revisiones en temas de interés general o controversia, los que han sido encargados a profesionales de nuestra institución.

Se dispondrá además de secciones de análisis crítico de la literatura, promoción de cursos y becas que Red Dávila se encuentre impartiendo, y de orientaciones para búsquedas en publicaciones de acceso libre.

Esperamos una favorable acogida por parte de nuestros lectores, y nos comprometemos aquí a ir produciendo las mejoras y correcciones que el tiempo vaya haciendo necesarias.

Sean todos y todas muy bienvenidos (as),

Sergio Castillo  
**Editor en jefe**

## Síndrome de apnea obstructiva del sueño y anestesia

Dagoberto Ojeda D.<sup>1</sup>, Raimundo Rodríguez O.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Anestesiólogo Clínica Dávila.

<sup>2</sup> Interno Medicina Universidad San Sebastián Sede Santiago.

Conflictos de interés. Nada que declarar.

### Resumen

El Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS) es una enfermedad altamente prevalente pero también inmensamente sub-diagnosticada, estrechamente relacionada al incremento de la obesidad y el envejecimiento de la población. Las obstrucciones periódicas de la faringe durante el sueño provocan hipoxemia y re-oxigenación intermitente que gatillan una cascada de fenómenos con compromiso multisistémico, por lo tanto, estos son pacientes de alto riesgo y con mal pronóstico perioperatorio cuando la enfermedad no está identificada. El manejo de estos pacientes debe considerar las comorbilidades asociadas, e idealmente deberían llegar a la cirugía con diagnóstico y tratamiento de ellas para así garantizar una reducción del riesgo de muerte, eventos cardíacos graves y traslados a UCI no planificados.

### Introducción

El SAOS, es el trastorno respiratorio asociado al sueño de mayor prevalencia. Además, es altamente subdiagnosticado. Se caracteriza por una obstrucción episódica y recurrente de la faringe, con interrupción parcial o total del flujo aéreo por  $\geq 10$  sg. Se ha

estimado <sup>(1)</sup> que 17, 4% de las mujeres y 33,9% de los hombres entre 30 y 40 años en USA padecen SAOS en alguno de sus diversos grados. En pacientes programados para cirugía bariátrica la prevalencia de SAOS <sup>(2)</sup> oscila entre 35-94%. Pese a su alta prevalencia, en 60-90% de los pacientes quirúrgicos que padecen SAOS no se ha hecho el diagnóstico <sup>(3)</sup>.

### Historia

La primera descripción de la apnea asociada al sueño la hace Charles Dickens en 1836 con su personaje Joe, un niño obeso con una tendencia incontrolable a adormecerse, en su libro “Los papeles póstumos de Pickwick”. En la primera mitad del siglo XX hay artículos <sup>(4,5)</sup> referidos a un síndrome cardiorrespiratorio asociado a obesidad, pero es en 1956 recién que Burwell usa el nombre “síndrome de Picwick”. En 1965 Jung <sup>(6)</sup> describe la apnea del sueño y en 1977 Guilleminault <sup>(7)</sup> acuña el término “apnea obstructiva del sueño”. La introducción de la presión continua de la vía aérea, (C-PAP) <sup>(8)</sup> en 1980 marcó un hito importante en la terapia de esta enfermedad pues previamente el único tratamiento disponible era la traqueotomía. Es recién a fines del siglo XX, con el aumento concomitante en la prevalencia de

la obesidad, el envejecimiento de la población más el desarrollo de la cirugía bariátrica, que comenzó a reconocerse la asociación entre SAOS y mal pronóstico perioperatorio <sup>(9,10)</sup>.

### Fisiopatología

La faringe forma parte de la vía aérea superior, y además de la ventilación, juega un rol en la deglución, fonación y reflejo nauseoso, por lo que se requiere que no sea un tubo rígido sino compresible. El principal músculo dilatador de la faringe es el geniogloso, y gracias a su actividad se mantiene permeable la vía aérea superior. Durante el sueño la actividad del geniogloso disminuye, especialmente en la etapa REM, en donde prácticamente cesa, a excepción de pequeñas descargas durante la fase inspiratoria de la respiración <sup>(11)</sup>. El valor en el cual la presión extramural sobrepasa a la intra faríngea, (produciéndose el colapso), se define como presión crítica <sup>(12)</sup>, (figura 1):

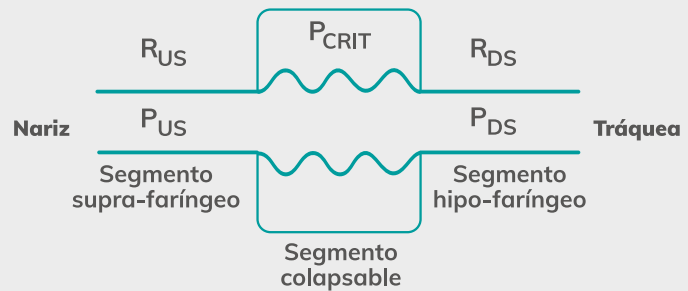


Fig. 1 Presión crítica.

$P_{US}$ : presión nasal

$P_{PD}$ : presión infrafaríngea

$P_{crit}$ : presión crítica,

$R$ : resistencia

Modificado de: Gold, Schwartz. Chest 1996; 110:1077-88.

Se clasifica la severidad del SAOS de acuerdo con la frecuencia de Apneas/Hipopneas (Tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación SAOS**

Nº Apneas-Hipopneas/ Hora	CLASIFICACIÓN SAOS
5-14	Leve
15-29	Moderada
≥ 30	Severa



Existen factores anatómicos y funcionales que aumentarán la presión crítica, (ver figura 2), y por lo tanto durante el sueño, ésta sobrepasará la presión nasal, produciéndose la obstrucción parcial (ronquido), o total, (apnea). Destaca el aumento de la grasa perifaríngea en la obesidad, factores raciales como la

micrognatia en asiáticos, el aumento del tamaño de la lengua y descenso del hioides con el envejecimiento y otros. Se desencadenará así un ciclo deletéreo, con episodios de hipoxemia y re-oxigenación, que desembocará en un estado inflamatorio <sup>(1, 13, 14, 15)</sup> con consecuencias pansistémicas (ver figura 3 y 4).

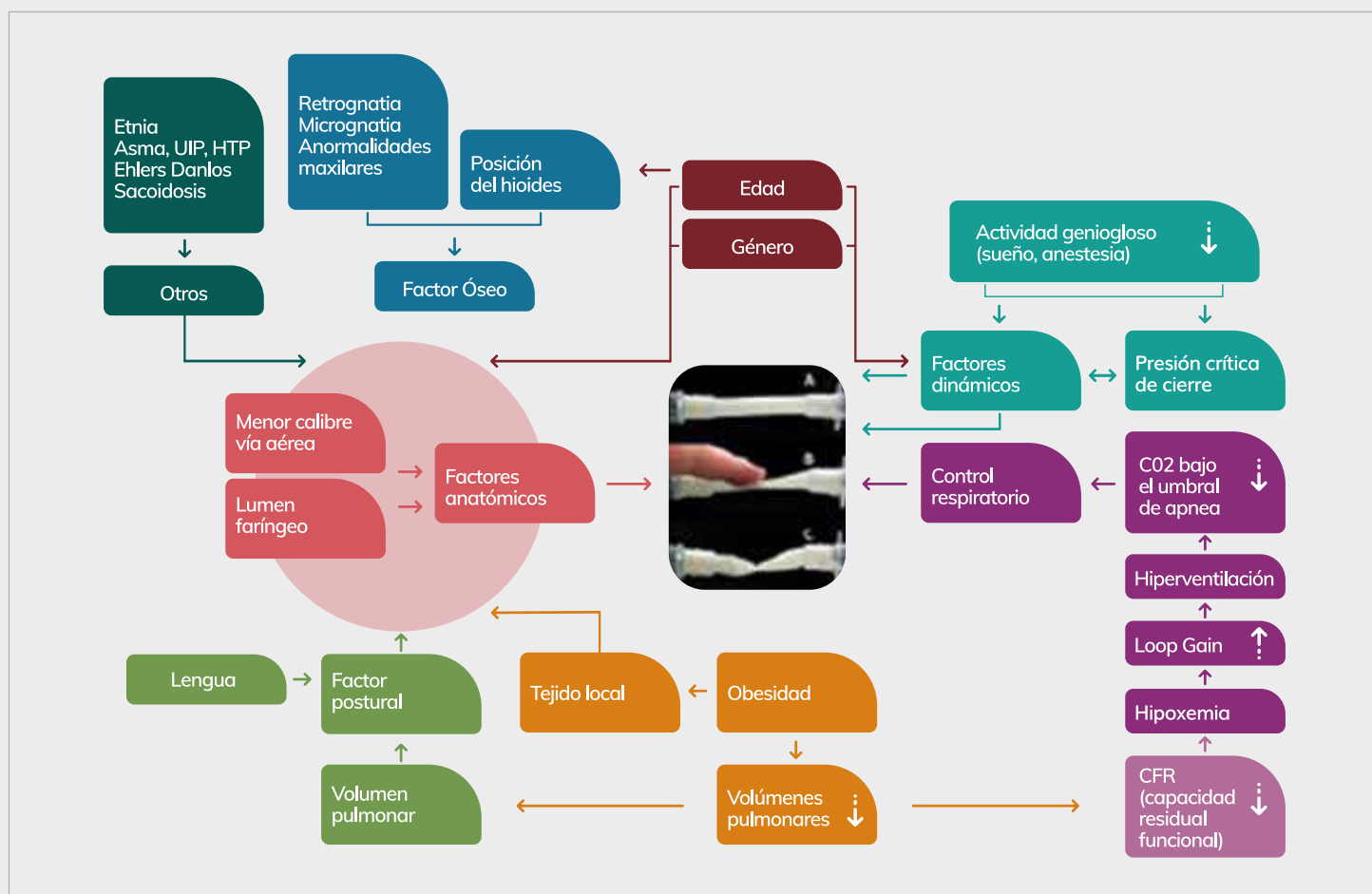
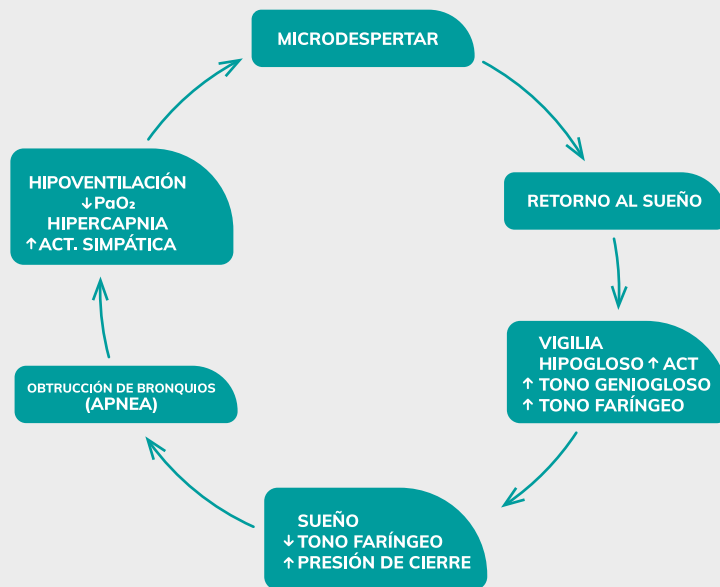
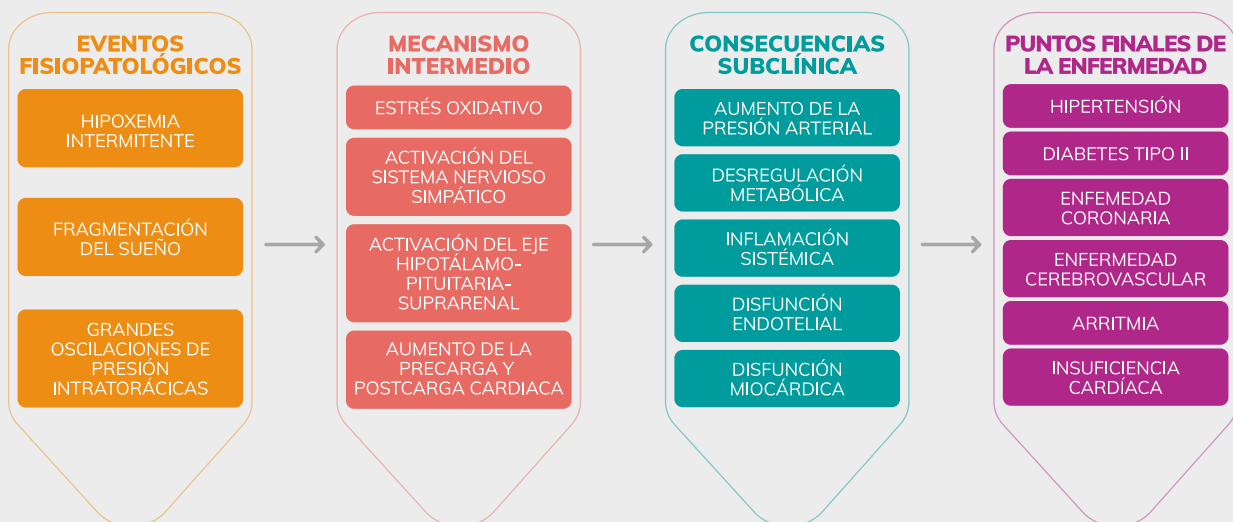


Fig. 2. Etiopatogenia del SAOS Modificado de Deflandre. Obes Surg 2018; 28:2560-71





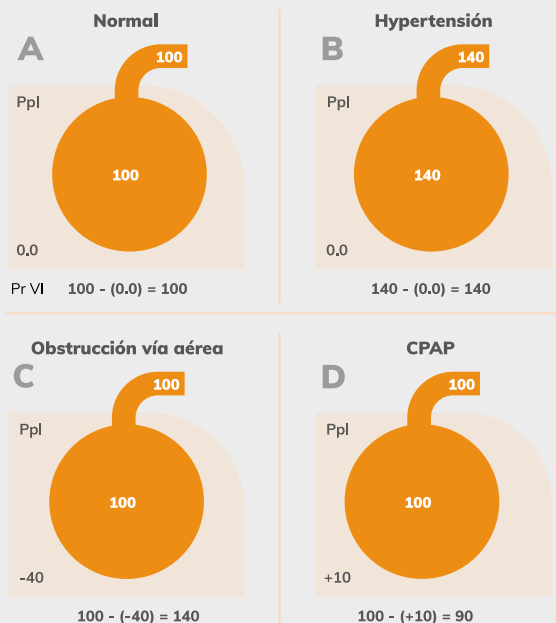
**Fig. 3. Ciclo del SAOS** Durante la vigilia el tono de la faringe permite mantener su permeabilidad, pero durante el sueño el tono disminuye produciéndose la oclusión.



**Fig. 4. Efectos sistémicos del SAOS** El SAOS genera un fenómeno inflamatorio multisistémico, lo que redundará en las comorbilidades asociadas. Modificado de Gottlieb, JAMA. 2020;323(14):1389-1400. doi:10.1001/jama.2020.3514.

Los esfuerzos inspiratorios contra una faringe ocluida generarán una presión transpleural negativa, lo que tendrá 2 consecuencias: Un aumento del retorno venoso y de la presión intracardiaca, estableciéndose entonces un aumento de no venoso, precarga y además de la postcarga. Estos eventos unidos al daño endotelial inducido por la hipoxemia intermitente darían cuenta al menos parcialmente, de la patología cardiovascular asociada al SAOS. (Figura 5).

El C-PAP, considerado el gold estándar de la terapia del SAOS, reestablecerá la permeabilidad faríngea, al aumentar la presión nasal sobre la presión crítica <sup>(12)</sup>. (Figura 6).



**Fig. 5. Efectos cardiovasculares el SAOS.** La severa disminución de la presión pleural (Ppl), (C), causada por los esfuerzos inspiratorios contra una faringe ocluida, generarán un aumento de la presión del ventrículo izquierdo y aumento de la postcarga, equiparable a la provocada por la hipertensión arterial (B). Modificado de Somers, Cardiovascular effects of Sleep disorders, Chapter 119 in Principles and Practice of Sleep Medicine (Fifth Edition), 2011.



**Fig. 6. Continuous Positive Airway Pressure (C-PAP).** Al aumentar la presión nasal, el C-PAP permite restablecer la permeabilidad faríngea al superar la presión crítica. Modificado de: Prabhudesai, Obstructive Sleep apnea in adults. International Journal of Head and Neck Surgery (2019): 10.5005/jp-journals-10001-1365.

A diferencia de otros trastornos del sueño, 80% de los pacientes con SAOS padecen otras comorbilidades, principalmente enfermedades cardiovasculares y metabólicas <sup>(16)</sup>. (Tabla 2).

**Tabla 2. Comorbilidades en SAOS.**

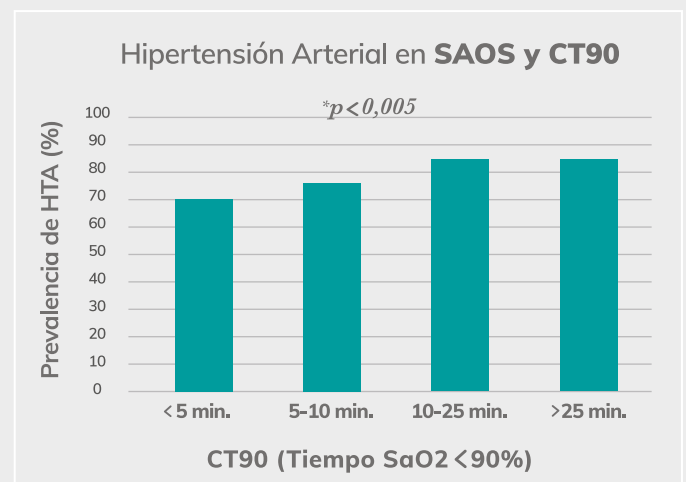
PATOLOGÍA	EFFECTO DEL C-PAP
Hipertensión Arterial	+
Fibrilación Auricular	+
Insuficiencia Cardíaca	+
EPOC	+
Enfermedad Pulmonar Intersticial	+
Diabetes Mellitus tipo 2	+
Hipotiroidismo	-
Hipoventilación Crónica	+
ACV	+
Depresión	-
Deterioro Cognitivo/ Demencia	+

cardíaco<sup>(18)</sup>. La incidencia de complicaciones cardiovasculares a los 30 días del postoperatorio, en pacientes con SAOS no diagnosticado está también aumentada en un 50%, (Hazard ratio=1,49)<sup>(19)</sup>, (ver figura 8).

Por lo tanto, se requiere la compensación no solo del SAOS sino de todas estas otras morbilidades, para así evitar las complicaciones postoperatorias. Esto cobra especial importancia en los pacientes sometidos a cirugía ambulatoria, puesto que se ha observado que las complicaciones más graves; muerte y daño hipóxico cerebral, ocurren dentro de las primeras 24 horas postoperatorias, cuando el paciente ya ha abandonado la unidad de recuperación anestésica<sup>(20)</sup>. (figura 9)

Modificado de: Conwell WD, Tsai SC. Managing comorbid illness in Ostructive Sleep Apnea-What can we learn from other diseases? Sleep Med Clin 2016. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.04.007>

Existe una fuerte asociación entre SAOS, (especialmente en sus formas moderada y severa), e hipertensión arterial, especialmente en pacientes que no responden al tratamiento hipotensor, en los cuales la prevalencia de SAOS alcanza hasta un 80%<sup>(17)</sup>. (figura 7). La hipoxemia nocturna, la activación del sistema simpático y la elevación de biomarcadores inflamatorios, son factores causales involucrados en la génesis de la hipertensión, isquemia miocárdica, cardiopatía isquémica, arritmias, enfermedad cerebrovascular, síndrome metabólico y Diabetes mellitus (1). Esto resulta entonces en un riesgo aumentado de eventos cardíacos, (Odds Ratio=2,07), incluyendo arritmias, isquemia miocárdica y paro



**Fig. 7. Asociación entre hipoxemia nocturna en SAOS e hipertensión arterial.** El aumento del tiempo de hipoxemia se asocia a un incremento en la prevalencia de hipertensión arterial. Modificado de Blekic Nat Sci Sleep 2021; 14: 2123-32.

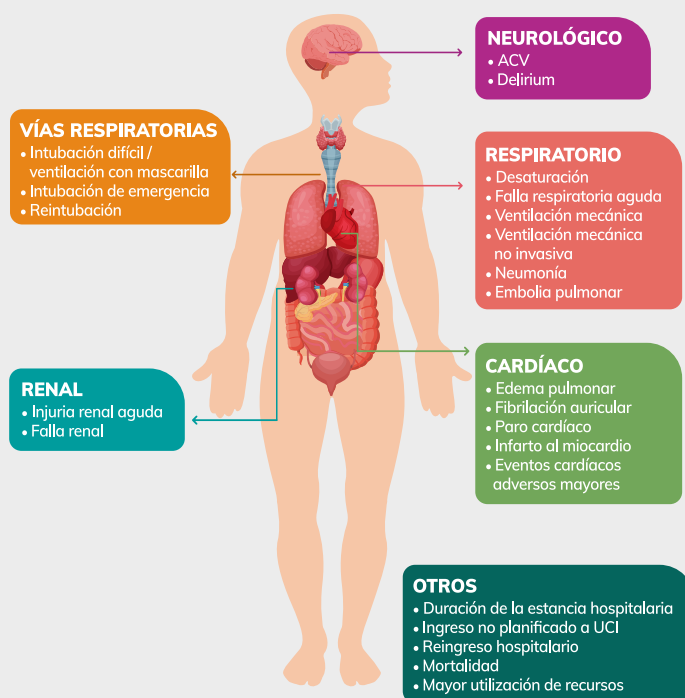


Fig. 8. SAOS, Complicaciones y morbilidad perioperatoria. Modificado de: Berezin y Chung. Anesth Analg 2024. DOI: 10.1213/ANE.0000000000006894.

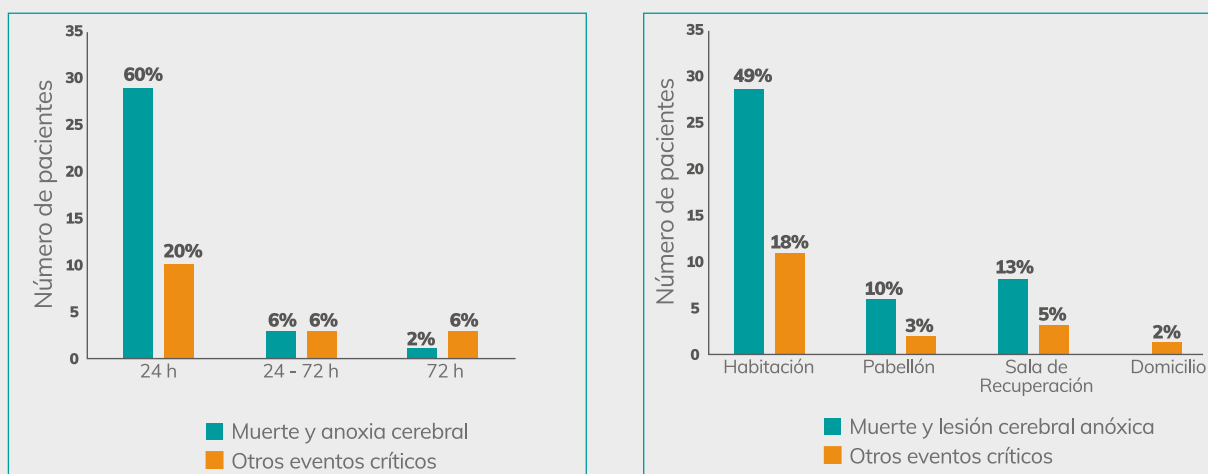


Fig. 9. Muerte y eventos críticos postoperatorios en pacientes portadores de SAHOS. Modificado de Subramani et al Br J Anaesth 2017; 119: 885-99.

El adecuado manejo del SAOS incluye en primer lugar su sospecha y detección. El gold standard para diagnosticar SAOS es la polisomnografía, que es un examen caro y requiere de una noche de hospitalización. Existe también la poligrafía domiciliaria, que evita la hospitalización, pero su accesibilidad es también limitada <sup>(21)</sup>. Esto ha motivado el interés por desarrollar una prueba de screening que posea la capacidad discriminativa que permita filtrar a los pacientes, especialmente los con SAOS severo, en la evaluación preoperatoria. Existen diversos cuestionarios: Berlin, STOP, STOP-BANG la escala Epworth de somnolencia, pero el que persistentemente ha demostrado una mayor sensibilidad es el STOP-BANG <sup>(22)</sup>; para un puntaje  $\geq 4$ ; 89,3% para detectar SAOS moderado o severo

con especificidad de 31%, por lo cual es el más utilizado en anestesiología. Con un mayor puntaje del STOP-BANG  $\geq 3$ , se ha observado que aumenta la probabilidad de padecer SAOS severo <sup>(23)</sup>, según se observa en la tabla 3.

El tamizaje de los pacientes con SAOS moderado y especialmente aquellos con su forma severa permitirá derivarlos para su adecuado manejo, o en caso de que no exista tiempo, para programar su postoperatorio en una unidad de paciente crítico.

El acto anestésico-quirúrgico interactúa con el SAOS de una manera perniciosa, agravando situaciones de por sí riesgosas, deteriorando el pronóstico perioperatorio. (Figura 10).

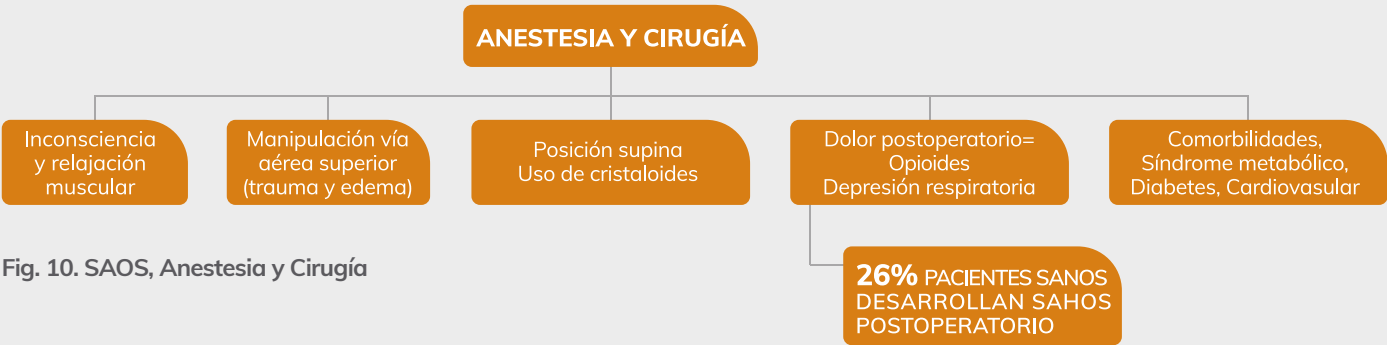


Fig. 10. SAOS, Anestesia y Cirugía

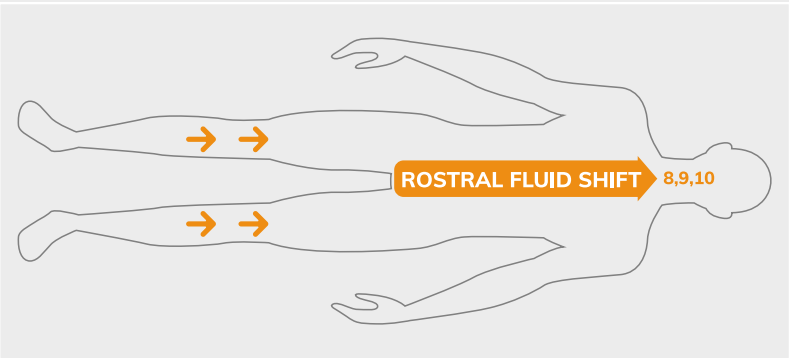


Fig. 11. Desplazamiento rostral de fluidos en posición supina durante la cirugía. El desplazamiento cefálico de fluido contribuye a aumentar la presión crítica faríngea. Modificado de: Lam Anesth Analg 2016, 122: 1335-9

La posición supina provoca una redistribución de los cristaloideos <sup>(24)</sup>, desde las extremidades inferiores hacia la cabeza y el cuello, contribuyendo al colapso de la vía aérea, lo cual hace recomendable restringir el aporte de fluidos (figura 11). Las drogas anestésicas, incluidos los relajantes musculares, van a disminuir el tono de la musculatura faríngea, propendiendo a su oclusión, con excepción de la Ketamina <sup>(25)</sup>, que mantiene el tono dilatador del músculo geniogloso y estimula la ventilación.

La intubación traqueal, la instalación de sondas a través de la faringe, la cirugía misma para corregir el SAOS como la úvulo-palatoplastia, determinaran trauma y edema que también contribuirá a obstruir la faringe.

La presencia de dolor postoperatorio requerirá del uso de opiáceos, cuyo efecto colateral es la depresión respiratoria, exacerbando así la tendencia a la hipoventilación en estos pacientes, provocando hipoxemia y necesidad de re-intubación y traslado a UCI.

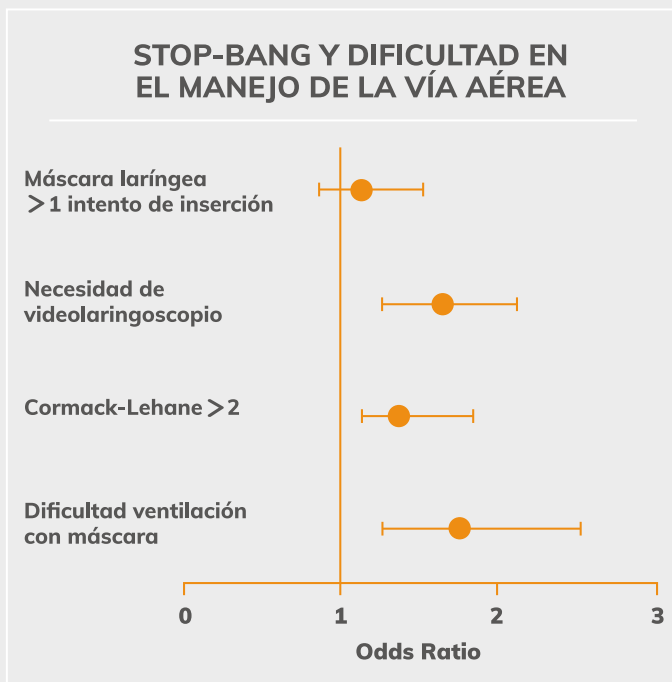
En nuestra institución, se detectó un aumento significativo de la hipoxemia en la Unidad De Recuperación cuando el STOP-BANG era  $\geq 5$  (ver tabla 4). Esto hace sumamente necesario el uso, cuando es posible, de bloqueos regionales que proporcionen analgesia postoperatoria sin necesidad de usar morfina.

Desde el punto de vista puramente anestésico, el SAOS condicionara dificultad en el manejo de la vía aérea, puesto que las características que propenden a la obstrucción de la vía aérea son compartidas por ambos contextos. El autor, reportó que en pacientes con un STOP-BANG  $\geq 2$ , aumentaba la dificultad para ventilar con máscara y la necesidad de utilizar técnicas extraordinarias como el videolaringoscopia <sup>(26)</sup>. (Figura 12)

Tabla 4.

DESATURACIÓN EN UNIDAD DE RECUPERACIÓN		
PUNTAJE STOP-BANG	ODDS RATIO	p-valor
<3 (n=1.930)	Referencia	----
3-4 (n=498)	1,3 [0,4 4,1]	0,640
$\geq 5$ (n=67)	7,5 [1,5 38,8]	0,016

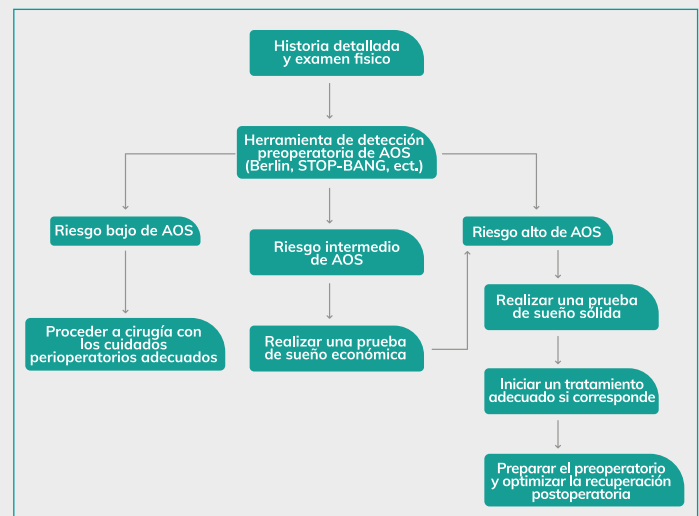
Tomado de Ojeda, Monsalve, No Publicado.



**Fig.12. Vía aérea difícil en presencia de SAOS.** Tomado de: Ojeda, Monsalve. Rev Med Chile 2022; <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872022000400450>.

El gold standard del tratamiento del SAOS es la aplicación de presión positiva a través de una máscara o nasal, (C-PAP), cuyo efecto requiere de 4-6 semanas para disminuir el edema y la inflamación faríngea <sup>(27)</sup>, y también de la tolerancia y adherencia al tratamiento, lo que no siempre ocurre. El impacto del C-PAP en pacientes quirúrgicos sometidos a cirugía no cardíaca, ha sido estudiado recientemente <sup>(28)</sup> por Berezin, quien reportó en un metanálisis, un 28% de disminución en la incidencia de complicaciones respiratorias y un 56% de disminución en el ingreso no planificado a UCI. Por lo tanto, en pacientes diagnosticados y en tratamiento con C-PAP, este

debe ser mantenido durante el pre y postoperatorio, y deben asegurarse las condiciones para que esta terapia sea conservada tanto en la sala de recuperación como en la habitación del paciente.



**Fig. 13. Tamizaje del SAOS en la evaluación pre-anestésica**  
El tamizaje del SAOS no debe retardar la cirugía excepto que exista una descompensación de las comorbilidades cardíacas o pulmonares. (Modificado de Verbraecken. Eur Resp Rev 2017;26: doi: 10.1183/16000617.0012-2016.

El estado actual de la evidencia recomienda realizar el tamizaje del SAOS en la evaluación pre-anestésica, (figura 13), pero al mismo tiempo solo se recomienda la cancelación o retraso de la cirugía solo para realizar una polisomnografía e iniciar el C-PAP cuando existe una descompensación de las comorbilidades, especialmente de la patología respiratoria <sup>(29)</sup>; 1) síndromes de hipoventilación, 2) Hipertensión pulmonar severa, 3) Hipoxemia en reposo. Los pacientes con SAOS diagnosticado



insuficientemente tratado o sospechado, pueden proceder a la cirugía, pero bajo ciertas condiciones, que aseguren una máxima reducción de la probabilidad de complicaciones; permanecer hospitalizados al menos una noche, eventual observación en una unidad de paciente crítico, restringiendo el uso de opiáceos con técnicas regionales, traslado a unidad crítica en el caso de presentar hipoxemia mantenida y apneas en unidad de recuperación. Excepción a esta regla son aquellas cirugías mínimamente invasivas como por ejemplo la de cataratas u otras bajo anestesia local con exigua sedación, las que si pudieran ser realizadas en forma ambulatoria.

Como toda patología multi-sistémica, se requerirá de la participación no solo de anesthesiologists sino también de los cirujanos, neurólogos y neumólogos, nuestro servicio también ha consultado vía online la opinión de la Dra. Frances Chung, anesthesiologista canadiense y máxima autoridad mundial en la materia, van a ella nuestros agradecimientos.

### Referencias

1. Gottlieb D, Punjabi NM. Diagnosis and a management of obstructive Sleep apnea A review. JAMA 2020; 323: 1389-1400.
2. de Raaf CAL, Gorter-Stam MAW, de Vries N, Sinha AC, Bonjer HJ, Chung F et al. Perioperative management of obstructive Sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. SORD 2017; 13: 1095-1109.
3. Sin gh M, Tian C, Hyman JB, Siddiqui S, Auckley D, Khanna AK et al. Level of evidence of guideleines for perioperative mangement of patients with obstructive Sleep apnea: An evaluation using the appraisal of guidelines for research and evaluation II tool. Anesth Analg 2023; 136: 262-9.
4. Kerr WJ, Lagen JB. The postural síndrome related to obesity leading to postural emphysema and cardiorrespiratory failure. An Intern Med 1936; 10: 569-595.
5. Sieker HO, Estes EH, Kelser GA. A cardiorrespiratory síndrome associated with extreme obesity. J Cin Invest 1953; 34: 917-17.
6. Burwell CS, Robin ED, Whaley ED. A pickwickian síndrome. Am J Med 1956; 21: 811-18.
7. Guilleminault C, Eldridge FL, Tilkian A, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea síndrome due to upper airway obstruction: a review of 25 cases. Arch Inetrm Med 1977; 137: 296-300.
8. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. reversal of obstructive Sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied to the nose. Lancet 1981; 1: 862-5.
9. Chung F, Crago RR. Sleep apnoea síndrome and anesthesia. Can J Anaesth 1982; 29: 439-45.
10. Hanning CD. Obstructive Sleep apnoea. Br J Anaesth 1989; 63: 477-78.
11. Sauerland EK, Harper RM. The human tongue during sleep: Electromyographycal activity of the genioglossus muscle. Exp Neurol 1976; 51: 160-70.
12. Gold AR, Schwartz AR. The Pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. Chest 1996; 110: 1077-88.
13. Budhiraja R, Parthasaralthy S, Quan SF. Endothelial dysfunction in obstructive Sleep apnea. J Clin Sleep Med 2007; 3: 403-15.
14. Peracaula M, Torres D, Poyatos P, Luque N, Rojas E, Obrador A et al. Endothelial dysfunction and cardiovascular risk in sleep

apnea: A review article. *Life* 2022; 12, 537. <https://doi.org/10.3390/life12040537>.

**15.** Bahammam A. Obstructive sleep apnea: From simple upper airway obstruction to systemic inflammation (ed.). *Ann Saudi Med* 2007; 31: 1-2.

**16.** Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liasion. *Multidiscip Respir Med* 2019; 8. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>.

**17.** Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N et al. Obstructive apnea and cardiovascular disease. *Circulation* 2021; 144:e56–e67. DOI: 10.1161/CIR.0000000000000988.

**18.** Kaw R, Chung F, Pasupuleti V et al. Metanalysis of the association between obstructive Sleep apnoea and postoperative outcome. *Br J Anaesth* 2012; 109: 897-906.

**19.** Chan MTV, Wang CY, Seet E, Tam S, Lai HY, Chew EFF et al. Association of unrecognized obstructive Sleep apnea with postoperative cardiovascular events in patients undergoing non cardiac surgery. *JAMA*. 2019; 321:1788-1798. doi:10.1001/jama.2019.4783.

**20.** Subramani Y, Nagappa M, Wong J, Chung F. Death or near-death in patients with obstructive Sleep apnoea: a compendium of case reports of critical complications. *Br J Anaesth* 2017; 119: 885-899.

**21.** Pivetta B, Chen L, Nagappa M, Saripella A, Waseem R, Englesakis M. Use and performance of the STOP-BANG questionnaire for obstructive Sleep apnea screening across geographic regions. A systematic review and metanalysis. *JAMA Network Open*. 2021;4: e211009. doi:10.1001/jamanetworkopen.2021.1009.

**22.** Bernhart L, Brady EM, Freeman SC, Polmann H, Cont Réus J, Flores-Mir C et al. Diagnostic ccuracy of screening questionnaires for obstructive Sleep apnoea in adults in different clinicals cohorts: a systematic reviews and meta-analysis. *Sleep and Breath* 2022;26: 1053-1078. doi.org/10.1007/s11325-021-02450-9.

**23.** Riad W, Chung F. Preoperative sleep apnea in morbidly obese patients. *Int anesthesiol Clin* 2013; 3:13-25.

**24.** Lam T, Singh M, Yadollahi A, Chung F. Is perioperative fluid and salt balance a contributing factor in postoperative worsening of Sleep apnea. *Anesth Analg* 2016; 122: 1335-9.

**25.** Eikermann M, Grosse-Sundrup M, Zarembo S, Henry ME, Bittner A, Hoffmann U et al. Ketamine activates breathing and abolishes the coupling between loss of consciousness and upper airway dilator muscle dysfunction. *Anesthesiology* 2012; 116: 35-46.

**26.** Ojeda D, Monsalve V, Cisternas P, Jorquera A, Mora K. Utilidad del cuestionario STOP-BANG como predictor único de vía aérea difícil. *Rev Med Chile* 2022; 150: 450-7.

**27.** Ryan CF, Lowe AL, Li D, Fleetham JA. Magnetic resonance imaging of the upper airway in obstructive Sleep apnea before and after of chronic nasal continuous airway pressure therapy. *Am Rev Respir Dis* 1991; 144: 939-44.

**28.** Berezin, Nagappa M, Poorzagar K et al. The effectiveness of positive airway pressure therapy in reducing postoperative adverse outcomes in surgical patients with obstructive Sleep apnea: a systematic review and metanalysis. *J Clin Anesth* 2023; Feb; 84:110993. doi: 10.1016/j.jclinane.2022.110993. Epub 2022 Nov 5.

**29.** Berezin L, Chung F. Positive airway pressure in surgical patients with Sleep apnea: What is the supporting evidence? *Anesth Analg* 2024. doi:10.1213/ANE.0000000000006894. Online ahead of print.

## Mecanismos en esclerosis lateral amiotrófica

Nicholas Edward Earle MD.<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Departamento de Neurología y Neurocirugía, Clínica Dávila. Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Corporación de Investigación de Neurología de Santiago (CINSAN), Santiago, Chile.

Conflictos de interés. Nada que declarar.

Palabras claves: Esclerosis lateral amiotrófica, enfermedad de la motoneurona, fisiopatología, genética.

### Introducción

La esclerosis lateral amiotrófica (ELA) es una enfermedad neurodegenerativa progresiva caracterizada por la degeneración de las motoneuronas, lo que provoca atrofia y pérdida de fuerza en la musculatura esquelética estriada. La edad de presentación, la región de inicio y la progresión clínica varían significativamente entre los pacientes. Además, en algunos casos se observan alteraciones en otros sistemas, produciendo deterioro cognitivo, parkinsonismo o polineuropatía. La mayoría de los investigadores reconoce que los factores de riesgo y las posibles etiologías son múltiples y, en la mayoría de los pacientes, desconocidas. En el siglo XIX, el Dr. Jean Marie Charcot en la Salpêtrière reconoció la patología general, describiendo la atrofia de los cordones laterales y del asta anterior de la médula espinal, y acuñando el nombre que se usa hasta hoy.<sup>(1)</sup>

Los estudios epidemiológicos dieron las primeras luces sobre algunos factores de riesgo asociados. Con la inmunohistoquímica y los westerns blots se observaron depósitos neuronales como los cuerpos de Bunina y TDP-43. El descubrimiento del gen SOD1

en 1993 permitió por primera vez generar modelos animales. Desde entonces, ha habido una gran expansión del conocimiento de la genética de la ELA, permitiendo ampliar los modelos murinos y estudiar mecanismos patológicos. El avance en los estudios in vitro con células madre pluripotenciales de pacientes permite, mediante la diferenciación a neuronas o glía, realizar estudios personalizados en casos esporádicos y probar diferentes drogas. Pese a todo este avance, no hay tratamientos que cambien significativamente el curso de la enfermedad para la gran mayoría de los pacientes. El objetivo de este artículo es resumir lo que se conoce de la epidemiología y patogenia de esta condición.

### Metodología

Se realizó una revisión bibliográfica de artículos publicados entre 1990 y 2024 en bases de datos en inglés (PUBMED) utilizando términos clave como “esclerosis lateral amiotrófica”, “enfermedad de la motoneurona”, “patogenia”, “mecanismos”, “genética” y “fisiopatología”. Se seleccionaron revisiones y fuentes bibliográficas pertinentes al tema de este artículo.

## Epidemiología

En este artículo se describe la epidemiología de la ELA, ya que la incidencia se relaciona con la edad. La ELA puede ser esporádica (90-95%) o familiar (5-10%). La incidencia en Europa y América del Norte va de 1.5 a 4.7 por 100,000 personas-año y la prevalencia de 2.7 a 7.4 por 100,000 habitantes.<sup>(2-3)</sup> En Chile, en 2015 se publicaron datos de mortalidad entre 1994 y 2010 obtenidos del Instituto Nacional de Estadísticas, con un promedio de 1.13 por 100,000 habitantes, similar a lo descrito en otras poblaciones de LATAM.<sup>(4)</sup> En 2022, datos obtenidos de la Corporación ELA indicaron una incidencia de 0.97 casos por 100,000 habitantes, con un pico entre los 70-79 años y una relación hombre-mujer de 1.23.<sup>(5)</sup> Finalmente, datos del Latin American Epidemiologic Study of ALS (LAENALS) con población principalmente de Santiago demostraron una incidencia de 1.08, prevalencia de 1.39, edad promedio de inicio de  $61.9 \pm 10.4$  años y una supervivencia de 24 meses (13.5 - 33.5).<sup>(6)</sup>

Datos obtenidos del registro ELA de Clínica Dávila entre 2019 y 2023 de alrededor de 139 pacientes mostraron una edad de presentación promedio de 63.5 años (rango 32-84), una relación hombre-mujer de 1.2, un tiempo promedio al diagnóstico de 17.3 meses y una supervivencia promedio de 43 meses (DS 26, rango 10-148). La región de inicio fue 23% bulbar, 73% espinal, 3% axial y 1% cognitivo.

## Factores de riesgo

Los únicos factores de riesgo bien establecidos son la edad y la historia familiar. Factores de riesgo menores incluyen el tabaquismo, servicio militar, trabajo en el sector agrícola, industria, metales pesados,

exposición a pesticidas, soldadura, plásticos, trauma y hábito atlético.<sup>(7)</sup>

En cuanto a los factores de riesgo genéticos, se han identificado variantes patogénicas mendelianas bien definidas y genes de menor penetrancia que actúan como factores de susceptibilidad. Estos genes de susceptibilidad se han descrito en loci de ELA familiar como SOD1, TARDBP, C9ORF72, FUS, ANG, OPTN, SETX y SQSTM1, y en loci no asociados a ELA como TBK1, ATXN2, C21ORF2, ITPR2, NEK1 y TP73. Es importante destacar que en los casos aparentemente esporádicos se han encontrado variantes patogénicas en genes relacionados con la ELA en hasta el 11-16%, y si se incluyen variantes nuevas o poco frecuentes, puede llegar hasta el 28%, con variantes en más de un gen en un 4%.<sup>(8-10)</sup>

## Factores geográficos

La evidencia más fuerte de un factor ambiental se encuentra en la isla de Guam en el Pacífico del Este. En la población nativa se describió una forma de ELA-parkinsonismo-demencia y con una prevalencia mayor que lo descrito en ELA en otras regiones. La hipótesis más aceptada es la toxicidad por beta-N-metilamino-L-alanina, un aminoácido excitatorio que induce muerte neuronal en modelos animales. Esta toxina se bioacumula en una especie de murciélagos (pteropus) que se alimentan de las cícadas. Esta hipótesis se apoya en la observación de que al prohibir el consumo de pteropus ha disminuido esta forma de ELA.<sup>(11)</sup>

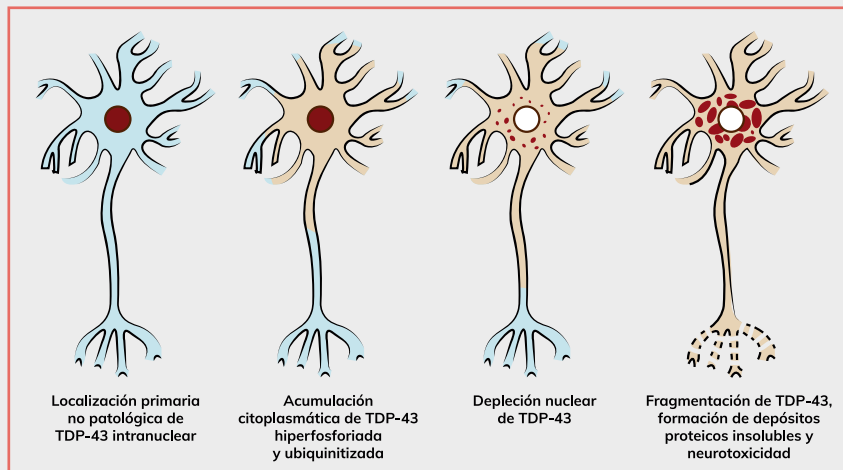
### Patología

La ELA se caracteriza por la degeneración de las motoneuronas del tracto corticoespinal y del asta anterior. El músculo muestra atrofia denervativa y signos de reinervación. Adicionalmente, puede haber pérdida de neuronas de las cortezas frontal y temporal, particularmente en pacientes con ELA-demencia frontotemporal. Se han descrito cambios en otras regiones no motoras, como la corteza cerebelosa y las columnas posteriores. Los mecanismos patogénicos relacionados con la neurodegeneración en la ELA son múltiples y complejos, lo que lleva a conceptualizar esta condición no como una enfermedad única, sino como un síndrome. Entre los principales mecanismos reconocidos se encuentran las alteraciones en la proteostasis, el metabolismo del ARN, la excitotoxicidad, el estrés oxidativo, los factores medioambientales y la inflamación. El descubrimiento de la transmisión monogénica ha comenzado a esclarecer la patogenia en un pequeño subgrupo de pacientes.

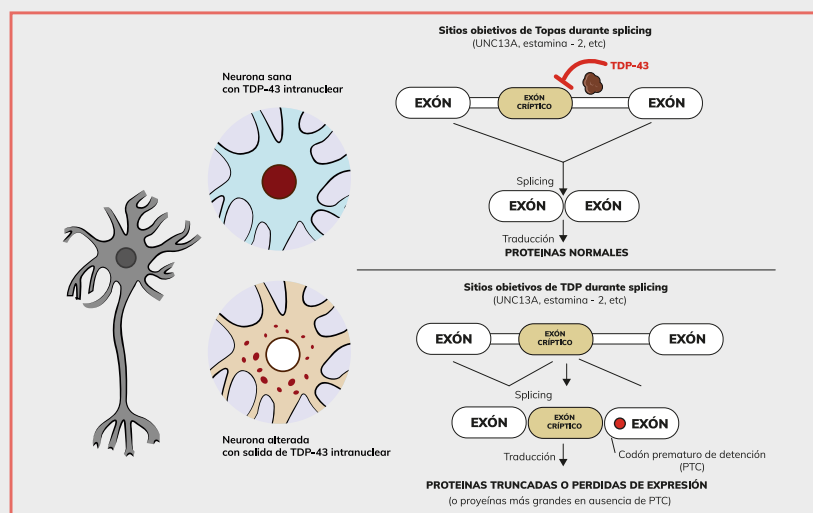
Las inclusiones intracelulares en neuronas degenerativas y glía son hallazgos neuropatológicos frecuentes. Las inclusiones de neurofilamento fosforilado y no fosforilado son prominentes en las neuronas del asta anterior. Pueden asociarse a SOD inmunorreactivo o con óxido nítrico. Los cuerpos

de Bunina consisten en agregados eosinofílicos positivos a cistatina C. Las inclusiones ubiquitinadas tau negativas se pueden observar, pero no son específicas. <sup>(12)</sup>

La acumulación de TDP-43 y la formación de inclusiones se observa en la mayoría de los casos esporádicos y familiares de ELA, a excepción de mutaciones de SOD1 y FUS. TDP-43 también se encuentra en muchos casos de DFT y en otras enfermedades neurodegenerativas. <sup>(12)</sup> En las motoneuronas sanas, TDP-43 se localiza casi exclusivamente en el núcleo. Se ha observado que progresivamente el núcleo pierde TDP-43 y pasa a aumentar su concentración en el citoplasma, finalmente agregándose y formando inclusiones. La proteína TDP-43 normalmente se liga al RNA modulando el splicing de varios genes. Al perderse del núcleo, se producen varios cambios moleculares, incluyendo la disminución de represión de expresión de algunos genes y el aumento de exones crípticos. Cambios post-transcripcionales de proteínas como STMN2 y UNC13A se han implicado en la patogénesis y en la progresión de la enfermedad, respectivamente. <sup>(13)</sup> Este descubrimiento tiene el potencial de traducirse en biomarcadores (proteicos o RNA) y terapéuticos (como el uso de oligonucleótidos para restaurar el splicing). Fig 1 y Fig 2



**Fig. 1.** Producción y localización de TDP 43 en neuronas sanas y en la medida de que la patología avanza. En un inicio TDP43 localiza casi exclusivamente al núcleo neuronal. En los estadios iniciales aparece mayor cantidad de TDP43 en el citoplasma. Esto lleva a la aparición de acúmulos proteicos en el citoplasma y vaciamiento nuclear de TDP43. Finalmente aparecen las inclusiones y la degeneración de las motoneuronas.



**Fig. 2.** Normalmente TDP43 inhibe el empalme de exones crípticos en proteínas como STMN2 y UNC13A. Al perderse TDP43 del núcleo, estos exones crípticos se introducen en el RNA mensajero maduro produciendo proteínas truncadas o pérdida de expresión.

### Mecanismos moleculares

#### 1. Alteración del procesamiento del RNA

Se ha descrito la disfunción de proteínas que normalmente ensamblan el RNA para producir gránulos de estrés. Estos gránulos son estructuras temporales que regulan la síntesis de proteínas como parte de la respuesta al estrés. Variantes en los dominios de tipo prion pueden promover la incorporación de proteínas en estos gránulos, que son resistentes a la degradación o que promueven la auto-agregación de proteínas de unión a RNA (como TDP-43), llevando a la formación de inclusiones citoplasmáticas. Como se mencionó previamente, la agregación de TDP-43 permite el splicing de exones crípticos, alterando la estructura de varias proteínas y llevando a la muerte neuronal.<sup>(13)</sup> Fig. 2.

Las proteínas de unión a RNA como TDP-43 y FUS normalmente se encuentran en el núcleo. Se importan al núcleo por proteínas transportadoras en la membrana nuclear. Algunas variantes de TDP-43 presentan un terminal C truncado y carecen de la señal de transporte al núcleo. Algo parecido puede ocurrir con variantes de FUS. En los casos esporádicos, es posible que el envejecimiento lleve a un incremento en la permeabilidad de la membrana nuclear y acumulación de estas proteínas en el citoplasma. Un hallazgo reciente es la identificación de las expansiones intermedias del gen de la ataxina 2. Esta es otra proteína de unión a RNA que interactúa en los gránulos de estrés. Las expansiones completas se asocian a la ataxia espinocerebelosa tipo 2.<sup>(10)</sup>

#### 2. Expansiones del gen C9ORF72

Las expansiones de hexanucleótido en el gen C9ORF72 son la causa más frecuente de ELA familiar (40%). Esta mutación está presente en 7-10% de los casos aparentemente esporádicos. Hay tres mecanismos principales por los que se piensa que esta mutación causa patogenicidad:<sup>(14,15)</sup>

1. La expansión está compuesta por regiones ricas en guanina, lo que puede predisponer a la formación de una estructura secundaria llamada G-cuadrupelex. Esto iniciaría una cascada de alteraciones, incluyendo híbridos de DNA/RNA llamados R-loops, producción de transcritos abortivos y disminución en la producción de transcripciones de RNA completas, llevando a errores en la localización de proteínas y produciendo una cascada de daño neuronal.
2. Otra hipótesis es la traducción inversa de la secuencia expandida (traducción no-ATG), lo que produce dipéptidos repetitivos tóxicos.
3. Puede haber también una reducción de los niveles de C9ORF72, causando daño por pérdida de función.

#### 3. Toxicidad mediada por superóxido dismutasa tipo 1 (SOD1)

Esta es una metaloenzima que cataliza la conversión de radicales superóxidos tóxicos en oxígeno y peróxido de hidrógeno. El descubrimiento de esta variante sugiere que los radicales libres pueden jugar un rol en la muerte neuronal. La teoría de ganancia de función tóxica de SOD1 se evidencia porque esta enzima también tiene un rol pro-oxidativo



que puede generar radicales libres. Esto se puede objetivar en modelos murinos transgénicos. También se ha hipotetizado que el estado oxidativo lleva a modificaciones post-transcripcionales que provocan un cambio conformacional, llevando a cambios pro-oxidativos. Por último, SOD1 patogénico puede generar agregados tóxicos.<sup>(16)</sup>

Este conocimiento de ganancia de función tóxica llevó al desarrollo de tofersen, un oligonucleótido antisentido que bloquea la traducción de SOD1. La fase randomizada contra placebo no logró demostrar mejoría en los outcomes primarios, pero la fase de extensión abierta muestra que los pacientes tuvieron menor progresión que contra controles históricos, y los que comenzaron antes el tratamiento tenían mejores resultados.<sup>(17)</sup> El estudio ATLAS está revisando en portadores asintomáticos los niveles de neurofilamentos. El objetivo es comenzar reclutamiento cuando sobrepasan un umbral y revisar si tofersen puede retrasar o prevenir el inicio de la enfermedad.

#### 4. Influencias de células no neuronales

Los estudios en modelos murinos y en células humanas pluripotenciales inducidas sugieren que las células gliales juegan un rol metabólico o inflamatorio. Hay activación de la microglia y astrocitos, infiltración de células T, monocitos y natural killer. La microglia puede producir factores como el óxido nítrico, radicales libres, citoquinas y glutamato, entre otros, que pueden causar o perpetuar la muerte neuronal.<sup>(18)</sup>

#### 5. Exitotoxicidad

Esta hipótesis postula que el nivel excesivo del neurotransmisor excitatorio glutamato inicia una cascada que resulta en la muerte neuronal,

principalmente a través de la entrada excesiva de calcio, llevando a disfunción mitocondrial, peroxidación de lípidos y muerte neuronal. El hallazgo de aumento del glutamato en el líquido cefalorraquídeo de pacientes con ELA y el aumento de glutamato intracelular en el 80% de los pacientes apoyan esta teoría. Una variante del transportador de glutamato glial EAAT2b, que traduce una proteína menos funcional, favorecería la acumulación de este neurotransmisor. También hay evidencia de alteraciones del receptor de glutamato tipo AMPA, produciendo un aumento de permeabilidad al calcio. Esta línea de investigación es parcialmente apoyada porque el medicamento antiglutamatérgico riluzole mejora la supervivencia y fue el primer medicamento aprobado por la FDA en 1995.<sup>(19-20)</sup>

#### 6. Alteraciones citoesqueléticas

Las inclusiones de neurofilamentos en las motoneuronas pueden estar involucradas en la patogénesis. Se forman de cadenas livianas, medias y pesadas. Estas mantienen la forma, el calibre celular y proporcionan el andamiaje para el transporte axonal. La alteración del transporte axonal produce estrangulación axonal. La dinámica de los microtúbulos se ve alterada en varias enfermedades neurodegenerativas. La disrupción de TDP-43 altera el RNA de stathmin-2, una proteína que liga tubulina.<sup>(21)</sup>

Disfunción mitocondrial:

En los modelos transgénicos de SOD1, la entrada excesiva de calcio puede producir disfunción mitocondrial.<sup>(22)</sup>

## 7. Infecciones virales

No se ha logrado vincular directamente la asociación de infecciones virales con la ELA. Estudios interesantes han propuesto que los retrovirus endógenos (secuencias retrovirales transmisibles en el DNA humano) pueden generar daño neuronal. Algunos casos de HIV ocasionalmente se han encontrado en pacientes con síndromes de la motoneurona. <sup>(23-24)</sup>

## 8. Factores de crecimiento

El factor de crecimiento derivado cerebral (BDNF), el factor neurotrófico ciliar (CNTF), el factor de crecimiento de tipo insulínico (IGF-1) y el endotelial vascular (VEGF) han sido estudiados tanto como potenciales factores etiológicos como terapéuticos. <sup>(25)</sup>

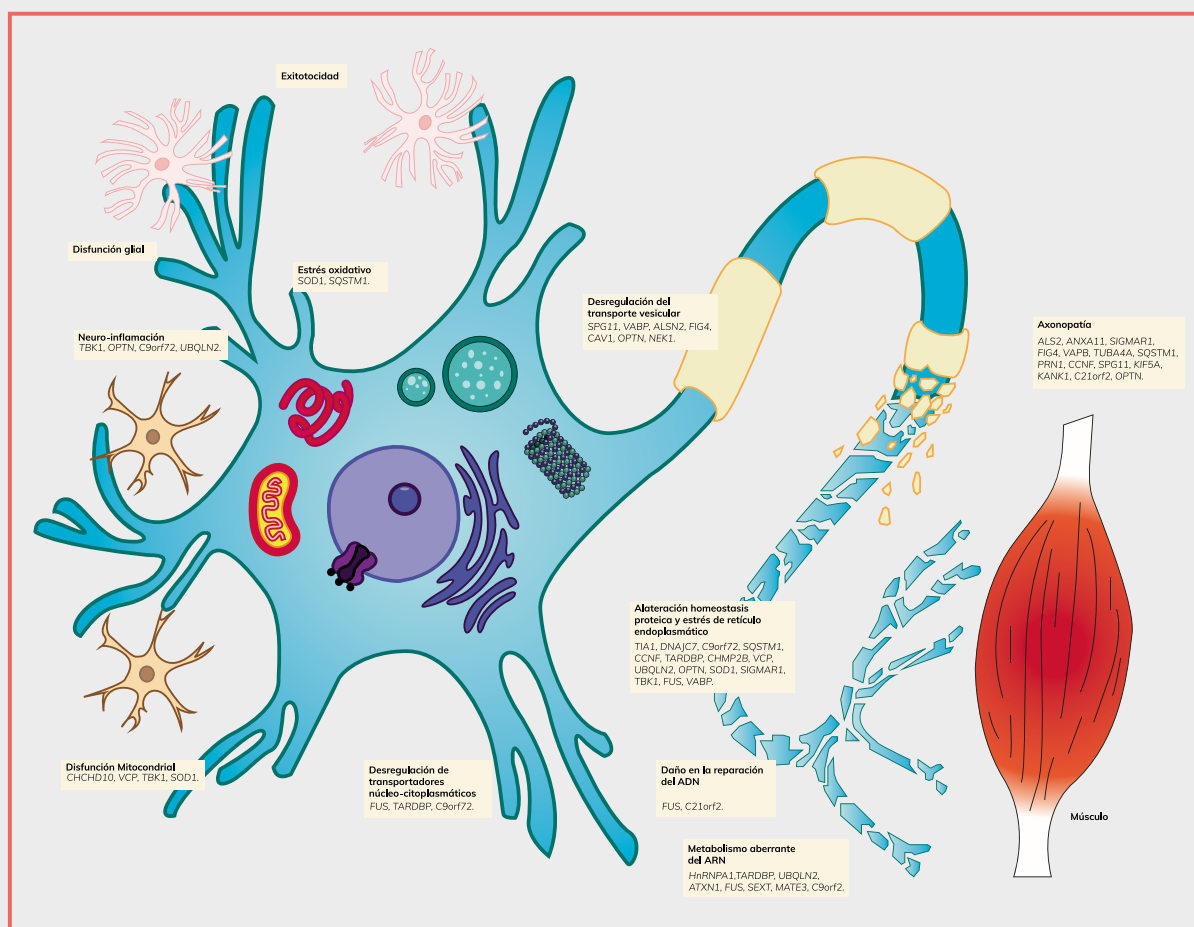


Fig. 3. Diferentes mecanismos asociados a la génesis de la esclerosis lateral amiotrófica.

## Discusión y comentario final

Como se puede apreciar en esta revisión, la esclerosis lateral amiotrófica es un síndrome complejo con múltiples posibles factores causales. La figura 3 resume estos factores. En los casos con mutaciones patogénicas de alta penetrancia, se está esclareciendo el mecanismo y ha habido un rápido desarrollo terapéutico, en particular para SOD1 y FUS. El gran desafío son los casos aparentemente esporádicos en los que no se encuentran mutaciones conocidas. Es muy probable que polimorfismos en múltiples genes de susceptibilidad, junto con factores ambientales, se junten para llevar a la degeneración temprana de las motoneuronas. Son necesarios biomarcadores para poder realizar un diagnóstico oportuno y específico y comenzar terapias en estadios tempranos o presintomáticos. El futuro vislumbra que las ciencias interdisciplinarias, incluyendo la genómica, transcriptómica, el exposoma, el metaboloma y el análisis de la microbiota sean analizadas para generar ensayos en células pluripotenciales inducidas de cada individuo. El análisis de toda esta información por poderosos algoritmos podría generar estrategias personalizadas a la fisiopatología de cada paciente en particular, para poder cambiar el pronóstico de esta devastadora enfermedad.

## Referencias

1. Rowland LP. How amyotrophic lateral sclerosis got its name: the clinical-pathologic genius of Jean-Martin Charcot. *Arch Neurol* 2001; 58:512.
2. Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191:3.
3. Logroscino G, Traynor BJ, Hardiman O, et al. Incidence of amyotrophic lateral sclerosis in Europe. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2010; 81:385.
4. Valenzuela D, Zitko P, Lillo P. Amyotrophic lateral sclerosis mortality rates in Chile: A population based study (1994-2010). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015;16(5-6):372-7. doi: 10.3109/21678421.2015.1026827. Epub 2015 Apr 10. PMID: 25859694.
5. Hardiman O, Heverin M, Rooney J, Lillo P et. al. The Latin American Epidemiology Network for ALS (Laenals). *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2022 Aug;23(5-6):372-377. doi: 10.1080/21678421.2022.2028168. Epub 2022 Jan 21. PMID: 35060421.
6. Vélez-GÓMEZ B, Perna A, Vazquez C, Ketzoian C, Lillo P et. al. LAENALS: epidemiological and clinical features of amyotrophic lateral sclerosis in Latin America. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2024 Feb;25(1-2):119-127. doi: 10.1080/21678421.2023.2271517. Epub 2024 Jan 23. PMID: 37865869.
7. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 2007; 69:1508.
8. Bandres-Ciga S, Noyce AJ, Hemani G, et al. Shared polygenic risk and causal inferences in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 2019; 85:470.

- 9.** Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991; 41:1077.
- 10.** Cirulli ET, Lasseigne BN, Petrovski S, et al. Exome sequencing in amyotrophic lateral sclerosis identifies risk genes and pathways. *Science* 2015; 347:1436.
- 11.** Spencer PS, Nunn PB, Hugon J, et al. Guam amyotrophic lateral sclerosis-parkinsonism-dementia linked to a plant excitant neurotoxin. *Science* 1987; 237:517.
- 12.** Sumi H, Kato S, Mochimaru Y, et al. Nuclear TAR DNA binding protein 43 expression in spinal cord neurons correlates with the clinical course in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neuropathol Exp Neurol* 2009; 68:37.
- 13.** Ling JP, Pletnikova O, Troncoso JC, Wong PC. TDP-43 repression of nonconserved cryptic exons is compromised in ALS-FTD. *Science* 2015; 349:650.
- 14.** Heutink P, Jansen IE, Lynes EM. C9orf72; abnormal RNA expression is the key. *Exp Neurol* 2014; 262 Pt B:102.
- 15.** Haeusler AR, Donnelly CJ, Periz G, et al. C9orf72 nucleotide repeat structures initiate molecular cascades of disease. *Nature* 2014; 507:195.
- 16.** Rosen DR, Siddique T, Patterson D, et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362:59.
- 17.** Miller TM, Cudkowicz ME, Genge A et al. VALOR and OLE Working Group. Trial of Antisense Oligonucleotide Tofersen for SOD1 ALS. *N Engl J Med*. 2022 Sep 22;387(12):1099-1110. doi: 10.1056/NEJMoa2204705. PMID: 36129998. Neusch C, Bähr M, Schneider-Gold C. Glia cells in amyotrophic lateral sclerosis: new clues to understanding an old disease? *Muscle Nerve* 2007; 35:712.
- 18.** Borchelt DR. Amyotrophic lateral sclerosis--are microglia killing motor neurons? *N Engl J Med* 2006; 355:1611.
- 19.** Rothstein JD, Tsai G, Kuncl RW, et al. Abnormal excitatory amino acid metabolism in amyotrophic lateral sclerosis. *Ann Neurol* 1990; 28:18.
- 20.** Maragakis NJ, Dykes-Hoberg M, Rothstein JD. Altered expression of the glutamate transporter EAAT2b in neurological disease. *Ann Neurol* 2004; 55:469.
- 21.** Lin H, Schlaepfer WW. Role of neurofilament aggregation in motor neuron disease. *Ann Neurol* 2006; 60:399.
- 22.** Kong J, Xu Z. Massive mitochondrial degeneration in motor neurons triggers the onset of amyotrophic lateral sclerosis in mice expressing a mutant SOD1. *J Neurosci* 1998; 18:3241.
- 23.** Steele AJ, Al-Chalabi A, Ferrante K, et al. Detection of serum reverse transcriptase activity in patients with ALS and unaffected blood relatives. *Neurology* 2005; 64:454.
- 24.** Moulignier A, Moulouquet A, Pialoux G, Rozenbaum W. Reversible ALS-like disorder in HIV infection. *Neurology* 2001; 57:995.
- 25.** Miller RG, Petajan JH, Bryan WW, et al. A placebo-controlled trial of recombinant human ciliary neurotrophic (rhCNTF) factor in amyotrophic lateral sclerosis. rhCNTF ALS Study Group. *Ann Neurol* 1996; 39:256.

# Nuevas Aplicaciones para Inteligencia Artificial en la Práctica Clínica

Nicolás Skarmeta Silva <sup>1</sup>

<sup>1</sup> Residente Anestesiología 3er año, Universidad de Los Andes.

Conflictos de interés. Nada que declarar.

## Introducción

La inteligencia artificial (IA) en medicina se refiere al uso de algoritmos complejos y softwares para realizar funciones del pensamiento, en otras palabras, la habilidad de una máquina de replicar funciones humanas cognitivas con el objetivo de emular las habilidades de la mente de tomar decisiones, específicamente en el análisis, interpretación y comprensión de información médica compleja. El término fue acuñado inicialmente por John McCarthy en 1956 y desde entonces esto ha evolucionado de forma significativa lo que ha permitido cálculos al instante y evaluación de información en tiempo real <sup>(1)</sup>.

Actualmente si uno realizara una búsqueda en motores tipo Pubmed que incluya los términos inteligencia artificial, aprendizaje profundo, medicina clínica entre otros se daría cuenta que para el año 2018 sólo existían 26 trabajos publicados y para el año 2023 dicha lista llega a los 188 trabajos. Esto da cuenta como este campo se encuentra en un constante y exponencial crecimiento, en todos los rubros relacionados con la salud.

Dentro de esta revisión, se describió la Inteligencia Artificial y algunos de los subtipos más utilizados dentro del mundo de la medicina, además se revisará de una forma esquemática las aplicaciones más novedosas y promisorias a la fecha y, por último, se realizará un análisis de los problemas éticos que conlleva la aplicación de este tipo de tecnologías.

La inteligencia artificial no es una tecnología, sino más bien una colección de ellas. Muchas de estas tienen una inmediata relevancia en el rubro de la salud, pero los procesos específicos y tareas varían de forma significativa <sup>(2)</sup>.

Dentro de la misma existen múltiples subtipos que incluyen una variedad de tecnologías y metodologías, uno de los principales se conoce como Machine Learning (ML) el cual involucra el uso de algoritmos que permite realizar tareas específicas sin instrucciones explícitas basándose en patrones e inferencia de estos. El principio fundamental en que se basa el ML es aprender de la información con el objetivo de prever o tomar decisiones basadas en la información entregada <sup>(3)</sup>. La clave del éxito de este tipo de modelos se basa en

la diversidad y volumen de datos disponibles, lo que requiere un alto nivel de digitalización y capacidad de almacenamiento de datos.

Existe una amplia gama de modelos basados en ML. Este repertorio de modelos abarca desde modelos simples recomendados para datos de baja complejidad, hasta modelos sofisticados capaces de aprender a partir de datos de alta complejidad.

Los algoritmos de ML se clasifican en diferentes categorías, algunos de los comúnmente usados son:

- **Aprendizaje supervisado (Supervised Learning):** se basa en entrenar un modelo en un set de datos etiquetados permitiendo clasificar y predecir resultados basado en la información entregada. Un ejemplo es la detección de la enfermedad de Alzheimer mediante patrones de habla para identificar signos precoces de alteración cognitiva.
- **Aprendizaje no supervisado:** a diferencia del anterior los datos no se encuentran etiquetados, por lo que el modelo intenta reconocer patrones y estructuras de la información entregada. Esto permite agrupar datos con información compleja, lo que provee diversas perspectivas que puede adecuar diversas intervenciones a grupos específicos.
- **Aprendizaje profundo (Deep Learning, DL):** se basa principalmente en redes neuronales artificiales, analizando importantes volúmenes de datos incluyendo imágenes, sonidos entre otros. Este sistema utiliza múltiples capas, las cuales

extraen cierto grado de información hasta que los niveles más avanzados permiten reconocer imágenes y patrones, entre otras cosas, con la información extraída de los niveles inferiores. Esto permite que el mismo modelo aprenda de sí mismo, mejorándose continuamente y siendo cada vez más sensible y específico en clasificar y predecir diferentes resultados con la información entregada. Se podría decir que es el patrón de elección actualmente en ML <sup>(4)</sup>.

En la base de datos entregada al sistema de red neuronal, reconoce ciertos patrones acordes al objetivo planteado, después se empieza a entrenar el algoritmo de forma repetitiva hasta poder predecir los resultados deseados con buena sensibilidad.

Son múltiples las aplicaciones que la inteligencia artificial ha logrado y sigue logrando en el campo de la medicina, a continuación, se muestra un resumen de las principales aplicaciones en la práctica clínica de hoy en día:

### 1) Diagnóstico

El objetivo fundamental del diagnóstico se basa en determinar si un paciente es afectado por una enfermedad o no. El hombre tiene una tendencia a equivocarse, no es de sorprenderse muchas veces que los pacientes dentro del estudio de sus patologías se encuentran sobrediagnosticados, lo que genera tratamientos innecesarios aumentando los costos. Según la Academia Nacional de Ciencias, Ingeniería y Medicina, en un reporte del año 2015, informó que la mayoría de las personas tendrán al menos un diagnóstico erróneo durante su vida <sup>(5)</sup>.

La aplicación de IA en el diagnóstico involucra el uso de algoritmos de aprendizaje supervisado o aprendizaje profundo para analizar información médica, tales como imágenes, información genética y archivos clínicos, con el fin de identificar la presencia de enfermedades y/o condiciones predisponentes. Estos son entrenados mediante una base de datos y posteriormente puestos a pruebas. Los sistemas de IA pueden potencialmente mejorar la certeza y velocidad diagnóstica, llevando a mejoría en los resultados.

Existen modelos mediante DL que permiten analizar una importante cantidad de datos de múltiples fuentes. Dentro de sus usos se ha utilizado en detección de Fibrilación auricular y hallazgos dermatológicos. Esto propone que la información disponible se puede dividir en sets de entrenamiento para el algoritmo y a posterior utilizar parte de la base de datos como prueba de este <sup>(6)</sup>.

La mayoría de las aproximaciones desarrollan algoritmos basados en IA, entre los ejemplos destaca el diagnóstico de patologías dermatológicas mediante imágenes, interfaces para el diagnóstico de hepatitis o la detección de embarazos ectópicos mediante estudio de imágenes de ecografía o la detección precoz de enfermedad de Parkinson. Dentro de los campos que los avances han sido más promisorios es en el campo tanto de la radiología como la anatomía patológica. Dentro de las aplicaciones de DL con el objetivo del diagnóstico de enfermedades destaca:

- **Patologías cardíacas:** el 2011 Ansari et al desarrolló un sistema de diagnóstico de enfermedad coronaria basado en diversas características clínicas del

paciente (edad, tabaquismo, presencia de diabetes, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, peso, actividad física entre otros) logrando obtener hasta un 89% de certeza <sup>(7)</sup>. Rubin et al el 2017 generó una base de datos grabando ruidos cardíacos de diversos pacientes y usó un sistema de redes neuronales artificiales para detectar cuales eran normales y cuales anómalos llegando a una especificidad de un 95% <sup>(8)</sup>. Esto demuestra que dentro de la información provista no solo se basa en fichas clínicas o imágenes para crear estos algoritmos, sino que el tipo de inputs que se le puede proveer a un algoritmo involucra otras formas de datos tales como sonidos.

- **Patologías Renales:** se han creado modelos basados en redes neuronales artificiales para la detección de la enfermedad renal crónica y cálculos renales utilizando un conjunto de datos, específicamente el análisis de imágenes, tanto de ultrasonido como tomografías axiales computarizadas, en 640 pacientes. El grupo de Ma et al. (2020) indican haber obtenido una exactitud de un 87-99% <sup>(9)</sup>.
- **Cáncer de Mama :** mediante el análisis de imágenes el uso de DL y redes neuronales permite el potencial diagnóstico de cáncer de mama en etapas precoces. Algunos modelos lograron una exactitud cercana al 98%, sin embargo, este estudio en conjunto con otros carece de interpretabilidad ya que no se especifica que características son más relevantes en la fase predictiva.



Otros campos beneficiados con este modelo de diagnóstico son diabetes, el Parkinson, el COVID-19, el Alzheimer, etc.

Dentro de las debilidades encontradas en muchos estudios destaca la inconsistencia en termino de las medidas utilizadas en los trabajos respectivos, ya que algunos trabajos emplean el termino de exactitud y solo algunos pocos estudios usan términos como sensibilidad, especificidad <sup>(10-11)</sup>.

### 2) Recomendaciones de tratamiento

Involucra sistemas que pueden analizar datos del paciente, permitiendo sugerir un tratamiento personalizado. El objetivo es optimizar los resultados considerando características individuales de las personas. Distintos trabajos se han propuesto crear herramientas de soporte, con el objetivo de explorar la posibilidad de mejorar la práctica clínica al presentar un sistema que recomiende distintas alternativas a los clínicos.

En un trabajo, un grupo de 220 profesionales de la salud tuvieron que interactuar con un sistema de ML el cual, basado en características de los pacientes, ofrecían distintas recomendaciones en cuanto a la elección de antidepresivos, sin embargo, dicho modelo no contribuyó a una mejoría en la exactitud de la elección, esta última fue determinada en concordancia con expertos en psicofarmacología <sup>(12)</sup>.

Otra de las aplicaciones que se repite es el manejo en el cáncer de Mama, en un principio lo vimos desde el punto de vista de diagnóstico, pero otros grupos se han enfocado en el manejo de esto, no exclusivamente

desde el tratamiento quirúrgico sino que en cuanto a la quimio, hormono y/o radioterapia entre otros, donde la elección puede ser más compleja, en este caso se tomó una base de datos que incluía más de 10.000 paciente que incluía información detallada con respecto a sus patologías, tratamiento y estadísticas de sobrevida <sup>(13)</sup>.

Dentro de los conflictos que mencionan varios trabajo en cuanto a la aplicación de este tipo de modelos es la poca confianza que muchos médicos han demostrado con estos tipo de herramienta, además muchos sistemas no se han logrado perfeccionar en cuanto a la justificación de porqué utilizar una terapia por sobre otra, sin embargo, con el perfeccionamiento y el paso del tiempo este tipo de tecnologías se podrán eventualmente ir incorporando en la práctica del día a día, especialmente en sistemas de salud con gran volumen de pacientes o que se encuentran sobrepasados.

### 3) Predicción de riesgo

La predicción de riesgos como estrategia primaria ha traído múltiples beneficios en países desarrollados mediante el perfeccionamiento de las intervenciones de la vida diaria, logrando un impacto tanto del punto de vista de la salud pública como los costos asociados <sup>(14)</sup>.

En el campo de la IA, esto involucra el uso de algoritmos para evaluar la posibilidad de eventos clínicos futuros tales como el inicio o progresión de una enfermedad o la probabilidad de que ocurra una situación específica acorde a los datos entregados, esto permite optimizar y mejorar procesos de prevención mediante la intervención precoz.

Este año se publicó una revisión que buscaba mostrar los estudios que involucraban distintos algoritmos de IA con el objetivo de prever distintas patologías cardiovasculares en la población general, encontrándose al menos 29 guías clínicas o herramientas, la gran mayoría publicada en los últimos 5 años. Lamentablemente muchos de estos modelos eran de altísima heterogeneidad y con escasa validación externa, por lo que actualmente no se cuenta con una herramienta validada para este tipo de predicción, pero sin duda al ritmo creciente de información y el interés que esto genera tanto del punto de vista de salud y economía es probable que pronto se adquiera este tipo de sistemas <sup>(15)</sup>.

Otras de las potenciales ventajas dentro de este campo es la predicción de potenciales eventos dentro de la práctica clínica lo que permite la correcta preparación con el fin de evitar desenlaces de mayor complejidad. Dentro de esto, nuestro grupo de estudio se encuentra desarrollando, en Clínica Dávila, una herramienta en el campo de la Anestesiología que lograría predecir la necesidad del uso del videolaringoscopio. Mediante el uso del DL entrenaremos un modelo de red neuronal que permitirá predecir una potencial vía aérea difícil, permitiendo tanto en personal experto o no en el manejo de la vía aérea la correcta preparación, evitando potenciales complicaciones.

En este sentido, un área que ha mostrado trabajos promisorios es la de cuidados intensivos al predecir eventos, desde el punto de vista hemodinámico, necesidad de antibioterapia o predecir un potencial delirio de pacientes hospitalizados. Un grupo estudió

a 22 paciente de la Universidad de Florida en donde un equipo clínico, basado en modelos de inteligencia artificial analiza de forma continua diversos datos, tanto hemodinámicos como expresiones faciales, grado de ruido, número de visitas, intensidad de la luz entre otros factores permitiendo detectar pacientes que pueden, acorde a toda esta información, iniciar un cuadro de delirio <sup>(16)</sup>. Esto permitiría generar herramientas de prevención, antes de desencadenar dicho cuadro.

#### **4) Análisis de Imágenes**

Se dice que desde el 2000, hay más de 8000 publicaciones que relaciona la inteligencia artificial con la radiología <sup>(17)</sup>. La IA en el análisis de imágenes involucra el aprendizaje profundo y otras técnicas de ML con el objetivo de interpretar imágenes médicas tales como Rayos X, tomografías axial computarizada y resonancia magnética entre otros. Esto permite asistir al médico radiólogo en detectar anomalías y diagnosticar condiciones de forma más rápida y precisa.

Uno de los ejemplos es en el campo de la neurorradiología donde la IA ha demostrado ser útil en la detección de tumores cerebrales detectando metástasis cerebrales con gran precisión, logrando la determinación de forma muy precisa, lo que no sólo es un aporte en el diagnóstico, sino que también podría determinar la eficiencia en la planificación de la radioterapia entre otras, con niveles de sensibilidad comparables a especialistas en la materia. Esto sería particularmente útil en lugares donde no siempre se cuentan con expertos en la detección de este tipo de lesiones <sup>(18-19)</sup>.

El DL se basa en una gran cantidad de información, por lo que usar dicha aplicación en tamaños muestrales pequeños puede ser un gran desafío. Una de las herramientas que se utilizan en este campo es el aumento de datos. Esto consiste en aumentar el tamaño del set de entrenamiento del algoritmo mediante la creación artificial de nuevas muestras. Para ello, existen diferentes técnicas siendo el objetivo último generar de forma artificial una base de datos mayor con la información provista.

Otro de los campos prominentes con el uso del reconocimiento de imágenes es la dermatología<sup>(20)</sup>. La detección de diversas lesiones sin duda constituye un desafío importante, por lo que la aplicación de sistemas de identificación de lesiones presenta potencial tanto para el diagnóstico como su clasificación. Actualmente, se han creado algoritmos que permiten categorizar diversos tipos de lesiones dérmicas dando el diagnóstico con mayor probabilidad<sup>(21)</sup> u otros que permiten diferenciar entre melanomas o nevus<sup>(22)</sup>. Hasta ahora algunos de los trabajos no han demostrado del todo ser más precisos en comparación con personal médico especializado, sin embargo, nuevamente se muestra como los sistemas de reconocimiento están progresando a velocidades inusitadas lo que sin duda demuestra que en los años venideros veremos grandes avances.

### **Consideraciones éticas en el uso de la IA aplicada a la medicina**

La integración de la inteligencia artificial en la práctica clínica, dentro de las que se incluyen los conceptos de ML y DL, han sido objeto de interés y

de un rápido desarrollo. Estas tecnologías prometen revolucionar nuestra práctica diaria tanto mejorando nuestra capacidad de diagnóstico, personalizar tratamientos y optimizar recursos. Sin embargo, esto conlleva también profundos debates éticos dada sus consideraciones que deben ser evaluadas.

Dentro de esto destaca ciertos conceptos como el sesgo o la equidad. Con esto uno se refiere a que los algoritmos pueden perpetuar o exacerbar sesgos presentes en la información en salud, generando recomendaciones de tratamientos que no son justas, lo que podría afectar grupos específicos dentro de la población. La privacidad y la seguridad de la información son aspectos fundamentales, como hemos visto, parte de estos algoritmos se basan en grandes bases de datos; asegurar la privacidad de estos sistemas es fundamental, así como que se utilicen con otros objetivos distintos a los expuestos. Uno de los problemas que constantemente se someten los sistemas de IA es su naturaleza de “caja negra”, especialmente aquellos de aprendizaje profundo ya que la mayoría de los clínicos no entienden cómo funcionan o como este sistema llega a las conclusiones que llega o toma las decisiones, básicamente no comprendemos cual fue el raciocinio que utilizó el sistema por lo que conlleva un cierto grado de desconfianza en este tipo de programas.

Hay que hacer la diferencia también en que estos sistemas son de apoyo y no debe dejarse de lado el rol que juega el médico al momento de tomar una decisión o hacer un diagnóstico, se cree también que el utilizar estas herramientas en exceso o basarse solamente en ellas podría alterar tanto nuestro propio

juicio clínico como las relaciones que tenemos con el paciente <sup>(23-24)</sup>.

A medida que se van desarrollando nuevas funciones y aplicaciones dentro del mundo de la Inteligencia Artificial en medicina, nuevos desafíos y cuestiones de índole ética irán apareciendo y es imperativo que estemos al tanto de los dilemas y cuestionamientos con los que uno se puede encontrar en esta materia, por muy prometedor que se vea.

## Conclusión

La inteligencia artificial es una de las herramientas de la ciencia con mayor crecimiento en los últimos años, en este contexto la medicina no es ajena a esta revolución, generando un exponencial aumento de diversos trabajos que se han enfocado en múltiples aplicaciones con el objetivo de facilitar los procesos diagnósticos, toma de decisiones o predicción de eventos entre otros.

Durante esta revisión se ha intentado profundizar en ciertos avances del aprendizaje profundo como herramienta de la inteligencia artificial de una forma esquemática, más allá de hablar de cada una de las ramas de la medicina, explicar de forma somera los tipos de Inteligencia Artificial que se aplican en medicina y en qué tipo de situaciones clínicas estas nuevas tecnologías están logrando diversos avances.

Impresiona que los médicos somos escépticos a este tipo de cambios, ya sea por desconocimiento o por no saber el porqué dichos algoritmos toman las decisiones que toman. Es por ello que resulta de suma importancia que nos vayamos familiarizando con estas tecnologías, ya que al ritmo de crecimiento impresiona que cada

vez más estarán presentes en nuestra práctica diaria, independiente del campo clínico que ejerzamos. Ahora, tan importante como conocerlas también hay que tener claro los dilemas que se presentan y no olvidar que si bien muchas de estas herramientas suenan prometedoras son sistemas de apoyo que en principio no vienen a reemplazar el juicio clínico ni la relación médico paciente que se genera durante la atención. Nunca olvidar que al final del día, el que toma las decisiones clínicas, con los beneficios y consecuencias que esto significa, somos nosotros, los médicos.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Mints et al. (2019). Introduction to artificial intelligence in medicine. *Journal of Medical Systems*, 43(10), 1-8. doi: 10.1080/13645706.2019.1575882.
2. Davenport, T., & Kalakota, R. (2019). The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthcare Journal*, 6(2), 94-98.
3. Rebala, G., Ravi, A., & Churiwala, S. (2019). Machine Learning Definition and Basics. In *An Introduction to Machine Learning* (pp. 1-15). Springer, Cham. doi: 10.1007/978-3-030-15729-6\_1.
4. Alzubaidi, L., Zhang, J., Humaidi, A. J., et al. (2021). Review of deep learning: Concepts, CNN architectures, challenges, applications, future directions. *Journal of Big Data*, 8(1), 53. doi: 10.1186/s40537-021-00444-8
5. Balogh, E. P., Miller, B. T., & Ball, J. R. (2015). *Improving Diagnosis in Health Care*. National Academic Press: Washington, DC, USA.
6. Mirbabaie, M., Stieglitz, S., & Frick, N. R. J. (2021). Artificial intelligence in disease diagnostics: A critical review and classification on the current state of research guiding future direction. *Health Technology*, 11, 693-731. doi: 10.1007/s12553-021-00555-5.
7. Ansari, A. Q., & Gupta, N. K. (2011). Automated diagnosis of coronary heart disease using neuro-fuzzy integrated system. In *Proceedings of the 2011 World Congress on Information and*

Communication Technologies, Mumbai, India, 11-14 December 2011, pp. 1379-1384.

**8.** Rubin, J., Abreu, R., Ganguli, A., Nelaturi, S., Matei, I., Sricharan, K. (2017). Recognizing abnormal heart sounds using deep learning. arXiv, arXiv:1707.04642.

**9.** Ma, F., Sun, T., Liu, L., Jing, H. (2020). Detection and diagnosis of chronic kidney disease using deep learning-based heterogeneous modified artificial neural network. *Future Gener. Comput. Syst.*, 111, 17-26.

**10.** Ahsan, M. M., Luna, S. A., & Siddique, Z. (2022). Machine-Learning-Based Disease Diagnosis: A Comprehensive Review. *Healthcare*, 10(3), 541. doi: 10.3390/healthcare10030541.

**11.** Karalis, V. D. (2024). The Integration of Artificial Intelligence into Clinical Practice. *Appl. Biosci.*, 3(1), 14-44. doi: 10.3390/applbiosci3010002.

**12.** Jacobs, M., Pradier, M. F., McCoy, T. H., et al. (2021). How machine-learning recommendations influence clinician treatment selections: the example of antidepressant selection. *Transl Psychiatry*, 11, 108. doi: 10.1038/s41398-021-01224-x.

**13.** Dubey, S., Tiwari, G., Singh, S., Goldberg, S., & Pinsky, E. (2023). Using machine learning for healthcare treatment planning. *Front. Artif. Intell.*, 6:1124182. doi: 10.3389/frai.2023.1124182.

**14.** Usher-Smith, J. A., Silarova, B., Schuit, E., Moons, K. G., Griffin, S. J. (2015). Impact of provision of cardiovascular disease risk estimates to healthcare professionals and patients: a systematic review. *BMJ Open*, 5(10), e008717.

**15.** Tang, L. Y., et al. (2024). Artificial intelligence in the risk prediction models of cardiovascular disease and development of an independent a systematic review. *BMC Med.*, 22, 56. doi: 10.1186/s12916-024-03273-7.

**16.** Davoudi, A., Malhotra, K. R., Shickel, B., Siegel, S., Williams, S., Ruppert, M., Bihorac, E., Ozrazgat-Baslanti, T., Tighe, P. J., Bihorac, A., et al. (2019). Intelligent ICU for Autonomous Patient Monitoring Using Pervasive Sensing and Deep Learning. *Sci. Rep.*, 9, 8020.

**17.** Journal of Digital Imaging (2023). Reproducibility of Deep Learning Algorithms Developed for Medical Imaging Analysis: A Systematic Review. doi: 10.1007/s10278-023-00870-5.

**18.** Laukamp, K. R., Thiele, F., Shakirin, G., Zopfs, D., Faymonville, A., Timmer, M., Maintz, D., Perkuhn, M., Borggreffe, J. (2018). Fully Automated Detection and Segmentation of Meningiomas Using Deep Learning on Routine Multiparametric MRI. *Eur. Radiol.*, 29, 124-132.

**19.** Kang, H., Witanto, J. N., Pratama, K., Lee, D., Choi, K., Choi, S., Kim, K., Kim, M., Kim, J., Kim, Y., et al. (2022). P13.02.B Fully Automated Segmentation and Volumetric Measurement of Intracranial Meningioma Using Deep Learning. *Neuro-Oncology*, 24 (Suppl. S2), ii80-ii81.

**20.** Olsen, T. G., Jackson, B. H., Feeser, T. A., Kent, M. N., Moad, J. C., Krishnamurthy, S., Lunsford, D. D., Soans, R. E. (2018). Diagnostic Performance of Deep Learning Algorithms Applied to Three Common Diagnoses in Dermatopathology. *J. Pathol. Inform.*, 9, 32.

**21.** Ianni, J. D., Soans, R. E., Sankarapandian, S., Chamarthi, R. V., Ayyagari, D., Olsen, T. G., Bonham, M. J., Stavish, C. C., Motaparathi, K., Cockerell, C. J., et al. (2020). Tailored for Real-World: A Whole Slide Image Classification System Validated on Uncurated Multi-Site Data Emulating the Prospective Pathology Workload. *Sci. Rep.*, 10, 3217.

**22.** Hekler, A., Utikal, J. S., Enk, A. H., Berking, C., Klode, J., Schadendorf, D., Jansen, P., Franklin, C., Holland-Letz, T., Krah, D., et al. (2019). Pathologist-Level Classification of Histopathological Melanoma Images with Deep Neural Networks. *Eur. J. Cancer*, 115, 79-83.

**23.** Vayena, E., Blasimme, A., & Cohen, I. G. (2018). Machine learning in medicine: Addressing ethical challenges. *PLoS Medicine*, 15(11), e1002689.

**24.** Char, D. S., Shah, N. H., & Magnus, D. (2018). Implementing machine learning in health care — Addressing ethical challenges. *The New England Journal of Medicine*, 378(11), 981-983.

# Función Física en Adultos con Cáncer Hematológico previo a un Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos: Serie de Casos

López-Espinoza. Tomas<sup>1-2</sup>, Sacomori. Cinara<sup>2</sup>,  
López-Vidal. Hernán<sup>1</sup>, Roldán. Paola<sup>1</sup>, Peña. Mónica<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea Clínica Dávila, Santiago, Chile.

<sup>2</sup> Facultad de Medicina Clínica Alemana Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

## Abstract

**Propósito:** Describir las características clínicas y funcionales de pacientes con cáncer hematológico sometidos a trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea de Clínica Dávila-Recoleta.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de serie de casos entre septiembre y octubre de 2023. Se incluyeron participantes de 18 a 65 años con cáncer hematológico derivados a trasplante alogénico o autólogo. Se excluyeron aquellos con discapacidades físicas o cognitivas que limitaran la capacidad para realizar pruebas físicas o para otorgar su consentimiento. La función física basal fue evaluada al ingreso mediante pruebas de fuerza de agarre, marcha de 2 minutos (2MWT) y Sit-to-Stand de 30 segundos (30'SST). Se registraron variables clínicas como tipo de trasplante, comorbilidades, y estado funcional según la escala ECOG-PS. Los datos fueron analizados con software JASP®.

**Resultados:** Diez participantes fueron incluidos, con una edad media de 51.6 años y un IMC promedio de 29. La mitad eran hombres y el diagnóstico más

frecuente fue leucemia linfoblástica aguda. Dos pacientes tenían hipertensión, uno diabetes y uno asma. Todos presentaron ECOG-PS de 0 y recibieron quimioterapia antes del TPH. El promedio de fuerza de agarre fue 32.5 kgF en el brazo derecho y 28.4 kgF en el izquierdo. Los participantes realizaron una media de 13.2 repeticiones en el test 30'SST y 83.8 pasos en el 2MWT.

**Discusión:** Los pacientes presentaron una función física reducida, por lo que se recomienda implementar programas de rehabilitación kinésica antes del trasplante para mejorar los resultados funcionales.

**Palabras claves:** Physical fitness, cancer, hematopoietic stem cell transplantation.

## Introducción

Al año 2022, se reportaron 59.876 nuevos casos de cáncer y murieron 31.440 personas por cáncer en Chile<sup>(1)</sup>. De estos, 3.929 fueron nuevos casos de cáncer hematológico. A su vez, las neoplasias hematológicas, como las Leucemias, Linfomas (Hodgkin y no Hodgkin) y Mieloma Múltiple, fueron responsables del 7.1% de las muertes globales por cáncer en 2020<sup>(2)</sup>. El tratamiento incluye quimioterapia, radioterapia y/o



trasplante de progenitores hematopoyéticos (TPH). Éste último, es un tratamiento con potencial curativo para las enfermedades hematológicas. La tasa de sobrevida a los 100 días post trasplante autólogo alcanza el 98% (IC 95%, 98%-99%) y de trasplantes alogénicos el 92% (IC 95%, 92%-93%)<sup>(3)</sup>. Sin embargo, pese a que la tasa de sobrevida sea alta a los 100 días post trasplante, hay varios factores que pueden afectar la sobrevida de los pacientes y aumentar la mortalidad no relacionada (MNR) en pacientes que reciben TPH.

### Marco teórico

Los pacientes derivados a un TPH pueden presentar, antes del trasplante, baja masa muscular esquelética, la cual está asociada a una edad avanzada, al sexo masculino y tener un IMC más bajo<sup>(4)</sup>. La baja masa muscular se ha propuesto como un nuevo predictor de los resultados post trasplante en sujetos sometido a TPH alogénico. Un bajo índice musculo esquelético (SMI) está asociado con una alta mortalidad general y con un mayor riesgo de mortalidad no relacionada (MNR)<sup>(5)</sup>. Por otro lado, la sarcopenia es un factor de riesgo independiente para la MNR y está asociada con una sobrevida global (SG) más corta después de un TPH<sup>(6)</sup>.

La prevalencia de sarcopenia en pacientes con Mieloma Múltiple (MM) sometidos a TPH autólogo se ha reportado en un 51%<sup>(7)</sup>, mientras que en pacientes derivados a TPH alogénico el 50,6% tiene sarcopenia antes de recibir un trasplante<sup>(8)</sup>. Por lo tanto, la mitad de los pacientes sometidos a TPH, independiente del tipo de trasplante, podrían tener sarcopenia antes de un TPH con una disminución de su función física. Respecto al estado nutricional, se ha reportado que

un 48.6% de individuos autodeclarados como bien nutridos eran sarcopénicos en una muestra de 72 pacientes elegibles para TPH<sup>(9)</sup>.

La función física de pacientes hematológicos previo a un TPH puede verse afectada después de recibir el trasplante de medula, afectando la calidad de vida y los resultados post trasplante<sup>(10,11)</sup>. Sin embargo, los programas de entrenamiento son seguros en pacientes adultos con cáncer que reciben TPH, mejorando el fitness cardiorrespiratorio, fuerza y potencia muscular, movilidad y estado funcional<sup>(12)</sup>. Un ejercicio supervisado a intensidad moderada (>30 min/ejercicio, duración >120 min/semana, duración total >12 semanas) durante la quimioterapia puede ser eficaz para mejorar el fitness cardiorrespiratorio en pacientes con neoplasias hematológicas que no reciben TPH<sup>(13)</sup>.

Conocer la función física basal de pacientes con neoplasias hematológicas antes de recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos permite tener un punto de comparación post trasplante, identificar tempranamente cualquier pérdida de la funcionalidad y categorizar a los pacientes con alto riesgo de deficiencias musculoesqueléticas que requieran necesidades de rehabilitación mayor durante y después del TPH<sup>(14)</sup>.

### Objetivos

Describir las características clínicas y funcionales de pacientes con cáncer hematológico que son derivados para un trasplante de progenitores hematopoyéticos en la Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea de Clínica Dávila-Recoleta.



## Metodología

Se llevó a cabo un estudio de tipo serie de casos, centrado en pacientes con cáncer hematológico sometidos a Trasplante de Progenitores Hematopoyéticos en la Unidad de Hematología y Trasplante de Médula Ósea de Clínica Dávila entre septiembre y octubre de 2023. El muestreo se realizó por conveniencia, invitando a participantes que cumplieran con criterios de elegibilidad. Se incluyeron pacientes entre 18 y 65 años con diagnóstico de cáncer hematológico derivados a la Unidad de Trasplante de Médula Ósea de Clínica Dávila para recibir un trasplante de tipo alogénico o autólogo. Se excluyeron pacientes que posean alguna discapacidad física para realizar pruebas de rendimiento físico y cognitiva que limite la capacidad para consentir. Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética Científico de Clínica Dávila-Recoleta. Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito antes de participar.

Se evaluó la función física basal al momento de admisión previo al inicio del acondicionamiento y de la instalación de un catéter de inserción periférica (PICC) utilizando indicadores de la función física como la fuerza de agarre, la prueba de marcha de 2 minutos y la prueba 30-Second Sit to Stand. Se registró en la ficha clínica las siguientes variables: tipo de acondicionamiento, tipo de trasplante, comorbilidades, peso, talla, diagnóstico clínico, tratamientos oncológicos previos y el ECOG-PS (Eastern Cooperative Oncology Group-Performance status).

Los datos se registraron en planilla Excel y se analizaron con el software JASP® v.0.18.3 empleando distribuciones de frecuencias, medidas de tendencia central y de dispersión para análisis descriptivos. Los datos se presentan como media ( $\pm$  desviación

estándar) si distribuyeron normal o mediana (rango intercuartil) si no distribuyeron normal. Se utilizó la prueba de Shapiro-Wilk para determinar la normalidad de los datos.

## Resultados

### Características de los participantes

Diez participantes cumplieron con los criterios de inclusión y fueron incluidos en este estudio. La mediana de edad fue de 51.6 ( $sd=9.3$ ) años y el promedio de IMC fue 29 ( $sd=4.1$ ). La mitad eran hombres y el diagnóstico más frecuente fue Leucemia Linfoblástica Aguda ( $n=5$ ) (Tabla 1). Respecto de las enfermedades autodeclaradas, 2.

Tienen hipertensión arterial, 1 diabetes mellitus y 1 enfermedad respiratoria (asma). Todos los pacientes tenían un ECOG-PS 0 al inicio. Además, todos los participantes recibieron quimioterapia como tratamiento previo al TPH y 4 participantes recibieron inmunoterapia como tratamiento coadyuvante. El tipo de trasplante más frecuente fue el trasplante alogénico ( $n=7$ ). Entre los participantes que recibieron un trasplante alogénico, 6 (85.7%) fueron acondicionados con el protocolo de intensidad reducida (RIC) y un participante (14.3%) recibió acondicionamiento mieloablativo (MAC).

## Función Física

Se evaluó la función física de los participantes el día de admisión a la unidad previo al inicio del acondicionamiento. El promedio de fuerza de agarre del brazo derecho fue de  $32.5 \pm 13$  kgF y del brazo izquierdo  $28.4 \pm 12.8$  kgF para toda la muestra. La media de repeticiones del 30'SST fue de  $13.2 \pm 3.2$  y el promedio de pasos del 2MWT para toda la muestra fue de  $83.8 \pm 15.1$  (Tabla 2).

**Tabla 1.** Características clínicas y demográficas de participantes previos a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos (n=10)

VARIABLE	(N=10)	MUJERES (N=5)	HOMBRES (N=5)
Edad (años), media ± DE	51.6 ± 9.3	50.4 ± 13.3	52.8 ± 3.7
Sexo, n			
Femenino	5	-	-
Masculino	5		
Peso (kg), media ± DE	78 ± 12.5	70.6 ± 7.1	85.4 ± 12.8
IMC (kg/m <sup>2</sup> ), media ± DE	29 ± 4.1	29.5 ± 2.3	28.6 ± 5.6
Diagnóstico, n			
Leucemia Linfoblástica Aguda	5	2	3
Mieloma Múltiple	2	2	-
Leucemia Mieloide Aguda	1	-	1
Linfoma No Hodgkin	1	-	1
Otro*	1	1	-
ECOG PS, n			
0	10	-	-
Comorbilidades, n			
Enfermedad respiratoria	1	1	-
Diabetes Mellitus	1	1	-
Hipertensión Arterial	2	2	-
Tabaco, n			
No	5	2	3
Ex-fumador	5	3	2
Alcohol, n			
No	10	-	-
Tratamiento previo a TPH, n			
Quimioterapia	10	-	-
Inmunoterapia	4	2	2
Tipo de TPH, n			
Alogénico	7	3	4
Autólogo	3	2	1
Régimen Acondicionamiento, n			
RIC	6	2	4
MAC	1	1	-
Autólogo	3	2	1

**Nota:** \*Otros como Sarcoma Mielode, ECOG escala del estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group, RIC acondicionamiento de intensidad reducida, MAC acondicionamiento mieloablativo, TPH trasplante de células madre hematopoyéticas, DE= desviación estándar.

**Tabla 2.** Pruebas del fitness físicoprevio al trasplante de progenitores hematopoyéticos (n=10)

PARTICIPANTE	HANDGRIP BRAZO DERECHO (KGF)	HANDGRIP BRAZO IZQUIERDO (KGF)	<sup>a</sup> 30'SST (REPETICIONES)	<sup>b</sup> 2MWT (PASOS)
1 (56 a, mujer)	17 (↓)	13 (↓)	10 (↓)	76 (↓)
2 (59 a, mujer)	20 (↓)	20 (↓)	16 (↓)	116 (↑)
3 (27 a, mujer)	17 (↓)	16 (↓)	11 (↓)	68 (↓)
4 (53 a, mujer)	24 (↓)	20 (↓)	10 (↓)	87 (↓)
5 (57 a, mujer)	27 (↓)	20 (↓)	14 (↓)	62 (↓)
6 (48 a, hombre)	49 (↑)	44 (↓)	19 (↓)	85 (↓)
7 (58 a, hombre)	50 (↑)	38 (↓)	15 (↓)	96 (↓)
8 (54 a, hombre)	36 (↓)	30 (↓)	16 (↓)	79 (↓)
9 (451 a, hombre)	43 (↓)	51 (↑)	10 (↓)	89 (↓)
10 (53 a, hombre)	42 (↓)	32 (↓)	11 (↓)	80 (↓)
<b>Promedio</b>	<b>32.5 ± 13</b>	<b>28.4 ± 12.8</b>	<b>13.2 ± 3.2</b>	<b>83.8 ± 15.1</b>
<b>Promedio mujeres</b>	<b>21 ± 4.4</b>	<b>17.8 ± 3.2</b>	<b>12.2 ± 2.7</b>	<b>81.8 ± 21.3</b>
<b>Promedio hombres</b>	<b>44 ± 5.7</b>	<b>39 ± 8.7</b>	<b>14.2 ± 3.7</b>	<b>85.8 ± 6.9</b>

**Nota:** Valores expresados como media± desviación estándar. <sup>a</sup>30'SST', test pararse y sentarse en 30 segundos, <sup>b</sup>2MWT, 2-minute walking test, a = años. ↓ = reducción respecto a la edad y sexo, ↑ = normal respecto a edad y sexo.

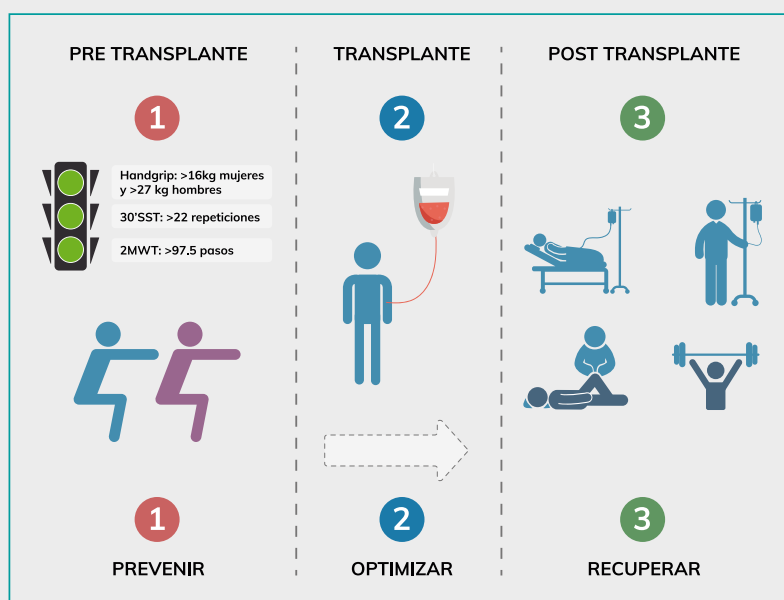


Fig. 1 Etapas y objetivos de la rehabilitación.

## Discusión

En este estudio de serie de casos se describen las características clínicas y funcionales de 10 participantes que fueron admitidos a la Unidad de Trasplante de Medula Ósea de Clínica Dávila-Recoleta previo a recibir un trasplante de progenitores hematopoyéticos. Se realizaron pruebas de función física como la fuerza de agarre, la prueba 30'SST y el 2MWT antes de un TPH.

Respecto a la fuerza de agarre, más del 80% de los participantes se encontró bajo lo esperado para personas adultas sanas, según sexo y edad <sup>(15)</sup>. La fuerza de agarre es un predictor de mortalidad en adultos con diferentes tipos de cáncer y cáncer avanzado <sup>(16,17)</sup>. En el estudio de Tribolet et al. se analizó la fuerza de agarre en 628 pacientes con

cáncer según edad y tipo de tumor. En pacientes con tumores hematológicos (n=124), el promedio de fuerza de agarre para hombres (n=71) y mujeres (n=53), fue de 26.7 kg y 18.3 kg, respectivamente <sup>(17)</sup>. Comparado con nuestra muestra, tanto los hombres como las mujeres se encontraron por sobre el promedio del estudio de Tribolet et. al. Sin embargo, las mujeres con cáncer hematológico suelen tener menor función física antes y después de un TPH comparado con los hombres <sup>(18)</sup> y están más cerca de los puntos de corte de disminución de fuerza muscular como criterio de sarcopenia del grupo EWGSOP2 (<16 kg mujeres y <27 kg hombres) <sup>(19)</sup>.

La pérdida de fuerza muscular, como criterio de sarcopenia, es un factor de riesgo para una menor sobrevivida global <sup>(6)</sup>. El ejercicio físico y soporte

nutricional es factible y seguro como intervención de prehabilitación previo a un TPH para mejorar la función física y el estado nutricional <sup>(20,21)</sup>. Además, el ejercicio físico intrahospitalario es factible y mejora la capacidad funcional y fuerza muscular <sup>(22)</sup>.

La capacidad aeróbica, evaluada con la prueba 2MWT, estaba disminuida en el 90% de los participantes. Esta prueba se utilizó previamente para diferenciar a jóvenes activos y sanos de sedentarios. Según Nogueira et. al, el punto de corte está en 97.5 pasos para diferenciar entre jóvenes activos ( $\geq 97.5$  pasos) o sedentarios ( $<97.5$  pasos) <sup>(23)</sup>. Según estos valores, el 90% de los participantes sería considerado sedentario. Sin embargo, la edad promedio era de 21.7 años, mientras que la edad promedio de nuestra muestra fue de 51.6 años.

Para la prueba 30'SST, McKay et. al entrega valores de referencia de 1000 niños y adultos a lo largo de la vida. Mujeres y hombres entre 20-59 años deberían realizar en promedio 22.6 y 24.2 repeticiones, respectivamente <sup>(24)</sup>. Según McKay et. al, todos los participantes estarían por debajo de los valores referenciales, lo que implica una disminución en la resistencia de las extremidades inferiores.

Considerando la disminución de la función física previo al trasplante, el ejercicio físico juega un rol preventivo sobre la capacidad muscular durante las fases más agresivas del tratamiento, manteniendo los valores de fuerza inicial en pacientes con cáncer que reciben TPH y realizan intervenciones de ejercicio físico <sup>(12)</sup> (ver Figura 1).

## Conclusión

Este estudio de serie de casos con personas derivadas a trasplante de progenitores hematopoyéticos pudo identificar que los indicadores de función física evaluados (fuerza de agarre, capacidad aeróbica y resistencia de las extremidades inferiores) estuvieron bajo lo esperado respecto a la población sana. Por lo tanto, se podría recomendar que los pacientes tuvieran acceso a la prehabilitación kinésica pre-trasplante a fin de mejorar sus parámetros funcionales y objetivar una mejor recuperación post trasplante.

Declaración de conflictos de interés.

No se declaran conflictos de interés por parte de los autores.

## Referencias

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. r. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>. 2024. Global Cancer Observatory: Cancer Today, Chile.
2. C A A Cancer J Clinicians - 2021 - Sung - Global Cancer Statistics 2020 GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality.
3. D'Souza A, Fretham C, Lee SJ, Arora M, Brunner J, Chhabra S, et al. Current Use of and Trends in Hematopoietic Cell Transplantation in the United States. Vol. 26, *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. Elsevier Inc.; 2020. p. e177-82.
4. Yoshida S, Sakurai G, Yahata T. Prevalence of low skeletal muscle quantity and quality and their associated factors in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Intern Emerg Med*. 2022 Mar 1;17(2):451-6.

**5.** Sakatoku K, Ito A, Tajima K, Yamaguchi K, Kuno M, Aoki N, et al. Prognostic significance of low pre-transplant skeletal muscle mass on survival outcomes in patients undergoing hematopoietic stem cell transplantation. *Int J Hematol*. 2020 Feb 1;111(2):267-77.

**6.** Jia S, Qiao R, Xiao Y, Qin D, Zhao W, Zhao Y, et al. Prognostic value of sarcopenia in survivors of hematological malignancies undergoing a hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Supportive Care in Cancer* [Internet]. 2020;28:3533-42. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00520-020-05359-3>

**7.** Williams A, Baruah D, Patel J, Szabo A, Chhabra S, Dhakal B, et al. Prevalence and significance of sarcopenia in multiple myeloma patients undergoing autologous hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2021 Jan 1;56(1):225-31.

**8.** Morishita S, Kaida K, Tanaka T, Itani Y, Ikegame K, Okada M, et al. Prevalence of sarcopenia and relevance of body composition, physiological function, fatigue, and health-related quality of life in patients before allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Supportive Care in Cancer*. 2012 Dec;20(12):3161-8.

**9.** Viana ACC, Aguiar APN, Rodrigues BC, Mendonça P da S, Maia FMM. Evaluation of nutritional risk factors in hematopoietic stem cell transplantation-eligible patients. *Einstein (Sao Paulo)*. 2020;18:eAO5075.

**10.** Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Ikegame K, Ogawa H, et al. Relationship of physical activity with physical function and health-related quality of life in patients having undergone allogeneic haematopoietic stem-cell transplantation. *Eur J Cancer Care (Engl)*. 2017 Jul 1;26(4).

**11.** Jones LW, Devlin SM, Maloy MA, Wood WA, Tuohy S, Espiritu N, et al. Prognostic Importance of Pretransplant Functional Capacity After Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation.

*Oncologist*. 2015 Nov 1;20(11):1290-7.

**12.** Morales-Rodriguez E, Pérez-Bilbao T, San Juan AF, Calvo JL. Effects of Exercise Programs on Physical Factors and Safety in Adult Patients with Cancer and Haematopoietic Stem Cell Transplantation: A Systematic Review. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.

**13.** Xu W, Yang L, Wang Y, Wu X, Wu Y, Hu R. Effects of exercise interventions for physical fitness, fatigue, and quality of life in adult hematologic malignancy patients without receiving hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. Vol. 30, *Supportive Care in Cancer*. Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2022. p. 7099-118.

**14.** Mohammed J, Smith SR, Burns L, Basak G, Aljurf M, Savani BN, et al. Role of Physical Therapy before and after Hematopoietic Stem Cell Transplantation: White Paper Report. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2019 Jun 1;25(6):e191-8.

**15.** Massy-Westropp NM, Gill TK, Taylor AW, Bohannon RW, Hill CL. Hand Grip Strength: Age and gender stratified normative data in a population-based study. *BMC Res Notes*. 2011;4.

**16.** Kilgour RD, Vigano A, Trutschnigg B, Lucar E, Borod M, Morais JA. Handgrip strength predicts survival and is associated with markers of clinical and functional outcomes in advanced cancer patients. *Supportive Care in Cancer*. 2013 Dec;21(12):3261-70.

**17.** Tribolet P, Kaegi-Braun N, Gressies C, Baumgartner A, Wagner KH, Stanga Z, et al. Handgrip Strength Values Depend on Tumor Entity and Predict 180-Day Mortality in Malnourished Cancer Patients. *Nutrients*. 2022 May 1;14(10).

**18.** Morishita S, Kaida K, Yamauchi S, Wakasugi T, Yoshihara S,

Taniguchi K, et al. Gender differences in health-related quality of life, physical function and psychological status among patients in the early phase following allogeneic haematopoietic stem cell transplantation. *Psychooncology*. 2013 May;22(5):1159–66.

**19.** Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, Boirie Y, Bruyère O, Cederholm T, et al. Sarcopenia: Revised European consensus on definition and diagnosis. Vol. 48, *Age and Ageing*. Oxford University Press; 2019. p. 16–31.

**20.** Rupnik E, Skerget M, Sever M, Zupan IP, Ogrinec M, Ursic B, et al. Feasibility and safety of exercise training and nutritional support prior to haematopoietic stem cell transplantation in patients with haematologic malignancies. *BMC Cancer*. 2020 Dec 1;20(1).

**21.** Van Haren IEP, Staal JB, Potting CM, Atsma F, Hoogeboom TJ, Blijlevens NMA, et al. Physical exercise prior to hematopoietic stem cell transplantation: A feasibility study. *Physiother Theory*

*Pract*. 2018 Oct 3;34(10):747–56.

**22.** Fioritto AP, Oliveira CC, Albuquerque VS, Almeida LB, Granger CL, Denehy L, et al. Individualized in-hospital exercise training program for people undergoing hematopoietic stem cell transplantation: a feasibility study. *Disabil Rehabil*. 2021;43(3):386–92.

**23.** Nogueira MA, Almeida TDN, Andrade GS, Ribeiro AS, Rêgo AS, Dias R da S, et al. Reliability and Accuracy of 2-Minute Step Test in Active and Sedentary Lean Adults. *J Manipulative Physiol Ther*. 2021 Feb 1;44(2):120–7.

**24.** McKay MJ, Baldwin JN, Ferreira P, Simic M, Vanicek N, Burns J, et al. Reference values for developing responsive functional outcome measures across the lifespan. *Neurology*. 2017 Apr 18;88(16):1512–9.



# Prevalencia y genotipificación de virus papiloma humano de alto riesgo en hombres y mujeres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana, Chile.

Cecilia Tapia<sup>1</sup>, Marcia Campos<sup>2</sup>, Nadia Pozas<sup>3</sup>, Antonia Sardá<sup>2</sup>, Kenneth Walker<sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Laboratorio Clínico Bionet,

<sup>2</sup> Laboratorio de especialidad Omesa-Dávila,

<sup>3</sup> Clínica Dávila

<sup>4</sup> Alatheia Medical.

## Resumen

**Propósito:** El estudio tuvo como objetivo evaluar la prevalencia y genotipificación del virus del papiloma humano (VPH) de alto riesgo en hombres y mujeres atendidos en una red asistencial privada en la Región Metropolitana de Chile, y analizar el impacto de la vacunación en la prevalencia de estos genotipos.

**Materiales y Métodos:** Se realizó un estudio de prevalencia utilizando muestras de cuello uterino en mujeres y uretrales/anales en hombres, recolectadas de 3,920 pacientes. Las muestras fueron analizadas mediante PCR en tiempo real para identificar 19 genotipos de VPH de alto riesgo. Se emplearon herramientas de software para el análisis de datos.

**Resultados:** El genotipo 16 fue el más prevalente en ambos sexos. Se observó una disminución significativa en la prevalencia del VPH-16 entre 2013 y 2021, atribuida a la vacunación. Otros genotipos de alto riesgo también mostraron variaciones en su prevalencia.

**Conclusiones:** La vacunación contra el VPH parece tener un impacto positivo en la reducción de la prevalencia de genotipos de alto riesgo, destacando la importancia de la vacunación y la detección temprana en la prevención del cáncer cervicouterino. La vigilancia molecular es fundamental para evaluar las tendencias a largo plazo y guiar las políticas de salud pública en la lucha contra el VPH y sus consecuencias.

## Introducción

La infección por el virus del papiloma humano (VPH) es determinante en el desarrollo del cáncer cervical, siendo la precursora del cáncer cérvico uterino. Los genotipos de VPH de alto riesgo, como el 16 y 18, están vinculados a neoplasias cervicales graves y pueden progresar a cáncer invasivo. Estos genotipos son predominantes en el cáncer cervical, representando casi la mitad de los casos <sup>(1-3)</sup>.

En mujeres chilenas, la alta prevalencia de genotipos de VPH de alto riesgo (VPH-AR), como 16, 56, 58, 31, 59, 52 y 39, constituye el 77.4% (proporción de

infecciones por VPH-AR en mujeres chilenas). La distribución por edad muestra mayor prevalencia en menores de 20 años y mayores de 50 años, con el número de parejas sexuales como factor de riesgo. La geografía chilena refleja mayor prevalencia en zonas norte y sur. La persistencia de la infección por VPH aumenta con la edad, y los genotipos 16, 18, 31 y 45 son comunes en cáncer de cuello uterino, respaldando el cambio al tamizaje primario de VPH <sup>(4-7)</sup>.

Desde el año 2015, se incorporó al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) la vacuna tetravalente en niñas escolares y en 2018 en niños, que incluye los genotipos del VPH tipos 6, 11, 16 y 18. Las cepas 16 y 18 son las que más se asocian con el cáncer cervicouterino (CaCu) mientras que las cepas 6 y 11 están relacionadas con la aparición de verrugas genitales <sup>(8)</sup>.

## Marco teórico

El VPH es un virus de ADN que infecta células de la piel y mucosas con más de 100 tipos. En Chile, la prevalencia de VPH en mujeres es del 14%, siendo el 71%, de estos genotipos, de alto riesgo. Se transmite principalmente por contacto sexual y puede provocar cambios premalignos. Su genoma codifica proteínas que regulan la replicación y transmisión viral. La infección es común y puede resolverse espontáneamente, pero la persistencia puede llevar a cáncer. La prevención y detección temprana son cruciales para reducir la morbilidad y mortalidad asociadas al VPH <sup>(1,8,9)</sup>.

## Cáncer cervicouterino (CaCu) un problema en salud pública

El CaCu es un importante problema de salud a

nivel mundial, siendo el cuarto cáncer más común en mujeres, con una mayor incidencia en países en desarrollo. En Chile, representa el 6,6% de los cánceres en mujeres y es la tercera causa más frecuente. El tamizaje con detección de VPH es crucial para detectar lesiones premalignas, siendo más efectivo que el Papanicolaou solo. Estudios en mujeres chilenas han revelado una alta prevalencia de VPH-AR, y estos hallazgos respaldan la recomendación de cambiar al examen de detección de VPH como método primario de tamizaje <sup>(2,3,9)</sup>.

## Prevalencia de VPH en hombres

La prevalencia del VPH en hombres varía según la región anatómica muestreada. Muestras de uretra y semen suelen tener menor positividad que otras áreas. Por ejemplo, un estudio mostró mayor prevalencia en el eje del pene (49,9%) y glande/surco coronal (35,8%), y menor en uretra (10,1%) y semen (5,3%). Muestras perianales y anales de hombres que tienen sexo con hombres tienen el doble de positividad que hombres heterosexuales. La detección en múltiples sitios destaca la importancia de considerar diversas áreas para estimar la prevalencia precisa del VPH en hombres <sup>(10)</sup>.

## Vacunas para VPH y su eficacia

Existen varias vacunas contra el VPH en el mercado, cada una protegiendo contra diferentes tipos de VPH. La vacuna bivalente protege contra los tipos 16 y 18, mostrando alta eficacia en prevenir lesiones premalignas. La vacuna tetravalente protege contra los tipos 6, 11, 16 y 18, previniendo verrugas genitales y lesiones premalignas. La vacuna nonavalente protege contra nueve tipos de VPH, con eficacia del 90% en prevenir infecciones persistentes.

Todas las vacunas han demostrado seguridad en ensayos clínicos, con efectos secundarios leves. No se han encontrado asociaciones con enfermedades autoinmunes u otros problemas de salud <sup>(8,11)</sup>.

Palabras clave: VPH, prevalencia, genotipos, vacunas, cáncer cervicouterino

### Metodología

El presente estudio del tipo de prevalencia, tomo muestras de cuello uterino en mujeres, y uretrales/anales en hombres, siendo los totales correspondientes a 3.920 pacientes, divididos en 2.729 mujeres y 1.391 hombres. Las muestras se conservaron en medio Stuart líquido a 2-8°C antes de ser procesadas en un plazo de 7 días. El análisis, realizado con PCR en tiempo real utilizando el kit Anyplex II HPV28TM®, permitió identificar 19 genotipos de VPH-AR y otros de bajo riesgo. Se emplearon software como Seegene Viewer, Microsoft Excel y GraphPad Prism 9.0 para el análisis y representación de los datos. El estudio fue aprobado por el Comité de Ético Científico de Clínica Dávila.

### Objetivo

El objetivo de este estudio fue identificar cambios en los genotipos de VPH a lo largo de casi una década mediante PCR en tiempo real (2013-2021).

### Resultados

Respecto a la distribución de genotipos de VPH-AR el genotipo 16 fue el más prevalente tanto en mujeres como en hombres. En las mujeres, el genotipo 16

representó el 14,34% de los casos, seguido por los genotipos 31 (6,20%) y 39 (5,94%). En los hombres, el genotipo 16 también fue el más frecuente, con un 8,52%, seguido por los genotipos 51 (8,44%) y 58 (4,39%) (Figura 1).

Además de la prevalencia del genotipo 16, el estudio reveló que otros genotipos de VPH-AR también presentan una alta frecuencia en la población estudiada. En las mujeres, los genotipos 58, 39, 51, 52, 53, 68, 56, 66, 18, 59, 73, 35, 45, 33, 82, 26 y 69 fueron detectados con porcentajes variables, destacando que la distribución acumulada de estos otros genotipos de alto riesgo es superior al 75% para ambos sexos (Figura 2).

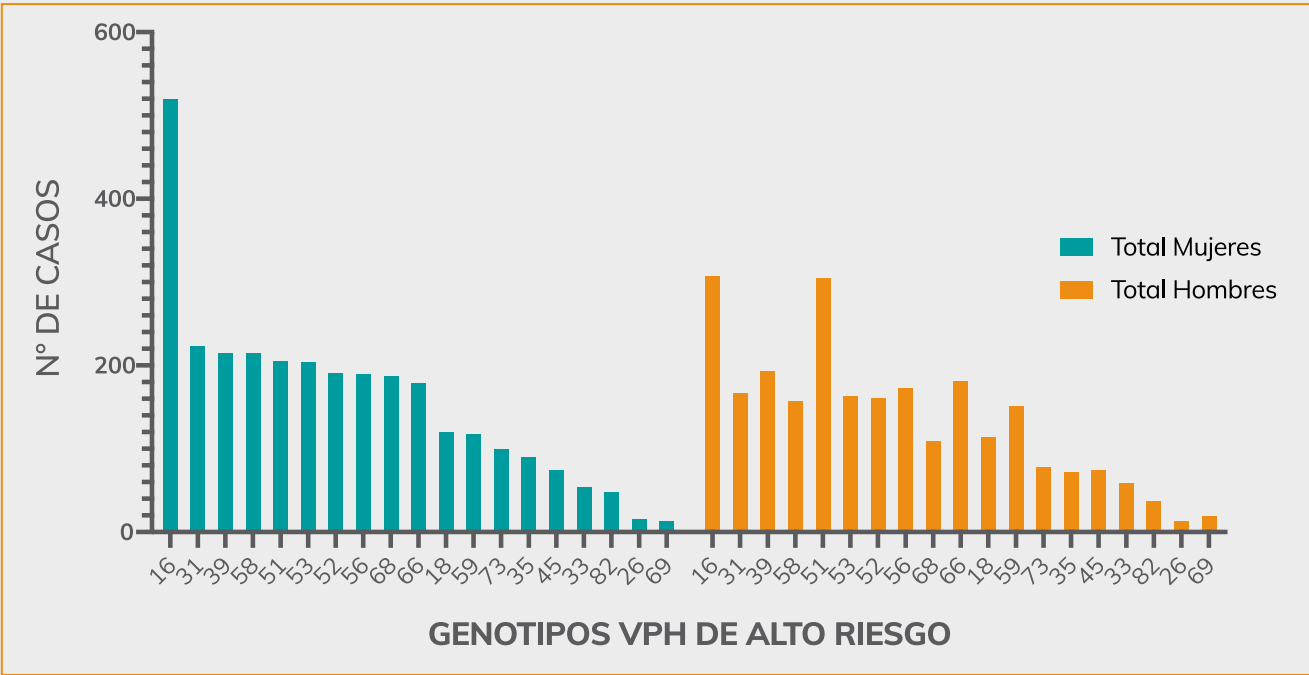
Al evaluar los datos entre 2013 y 2021 sobre los cambios en la prevalencia de genotipos de VPH en Chile se observaron tendencias en la distribución de los genotipos de alto y bajo riesgo, constatándose una disminución en la prevalencia del genotipo VPH-16, pasando de 18,2% en 2013 a 9,6% en 2021 (valor  $p < 0,0003$ ). Aunque no estadísticamente significativa, se observó una ligera tendencia a la reducción en la prevalencia del VPH-18 (de 7,2% en 2013 a 3,0% en 2021) y del VPH-11 (de 3,2% en 2013 a 1,7% en 2021). Además, se observó un aumento en la prevalencia del VPH-6, aunque no significativa, pasando de 7,3% en 2013 a 9,2% en 2021 (Figuras 3 y 4).

Otro hallazgo del estudio es que se detectaron coinfecciones en ambos sexos, con un número máximo de genotipos infectantes simultáneos

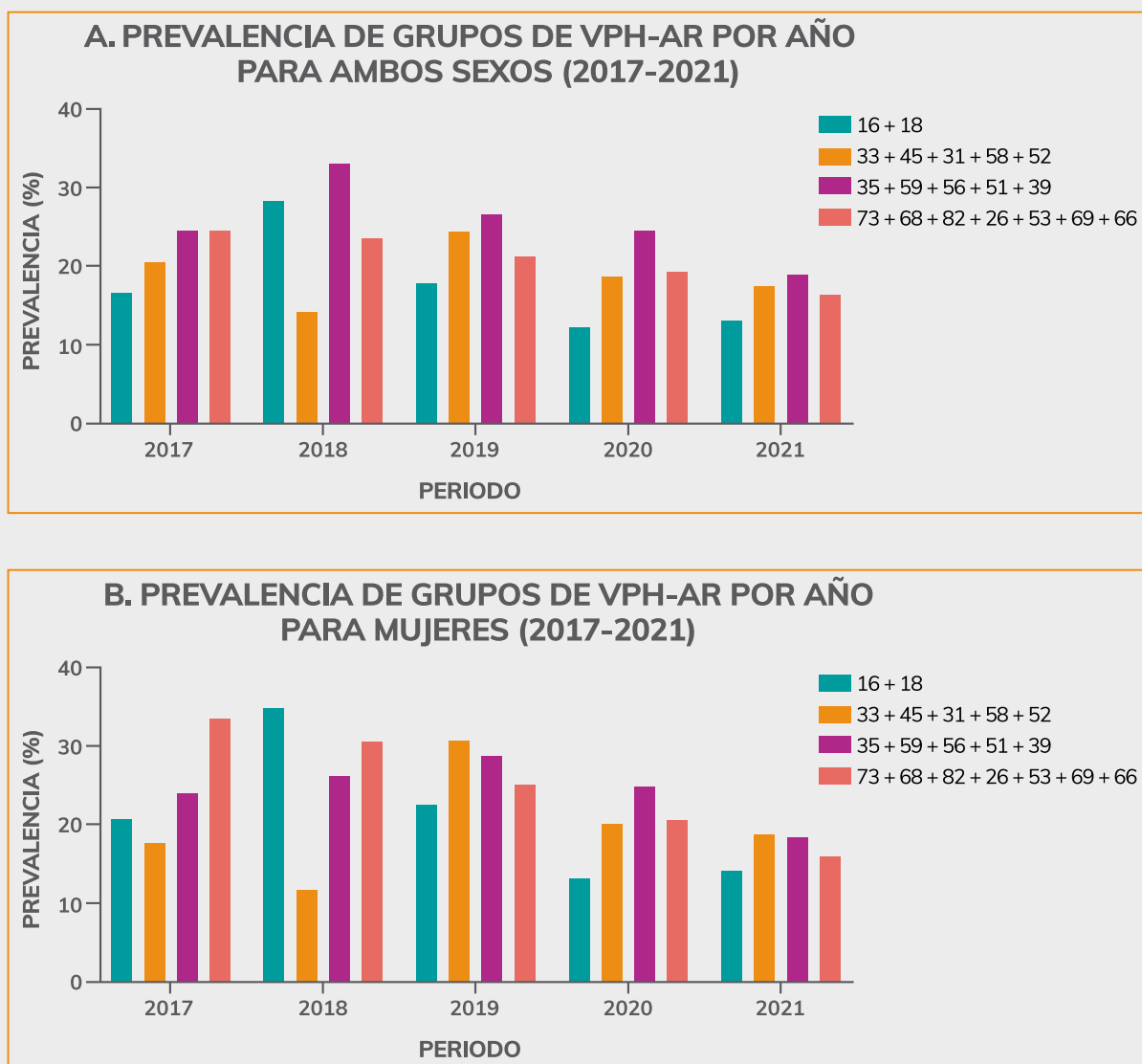
de hasta 7. Esto significa que algunos pacientes presentaron infecciones por múltiples tipos de VPH-AR al mismo tiempo (Figura 5).

de las infecciones persistieron, es decir, volvieron a aparecer en los mismos pacientes en una toma de muestra posterior.

Al analizar la persistencia del virus en las pacientes mujeres, se observó que aproximadamente el 10%

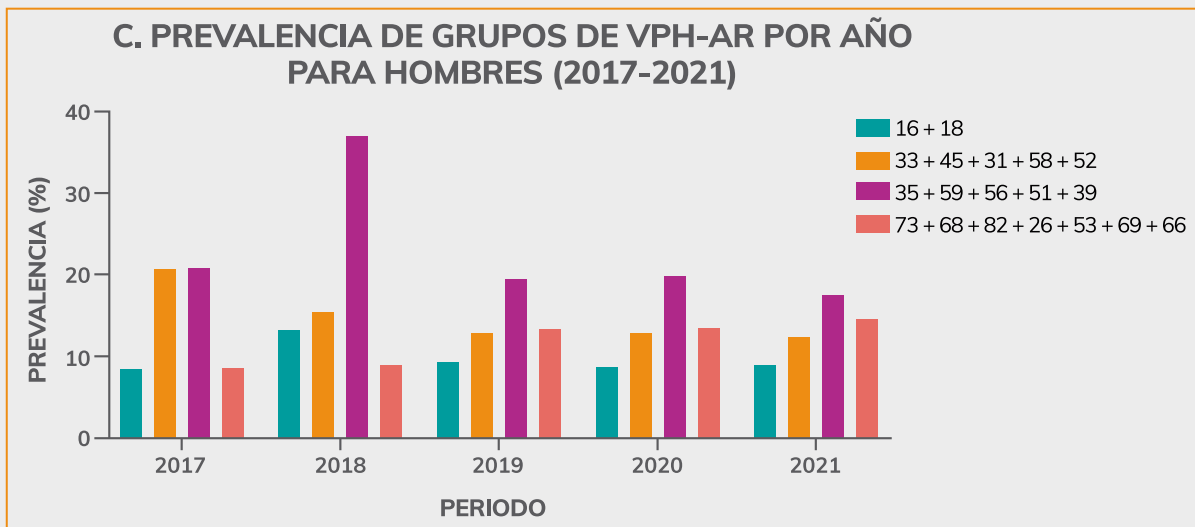


**Fig. 1** Prevalencia de genotipos en hombres y mujeres en el período 2013-2021.

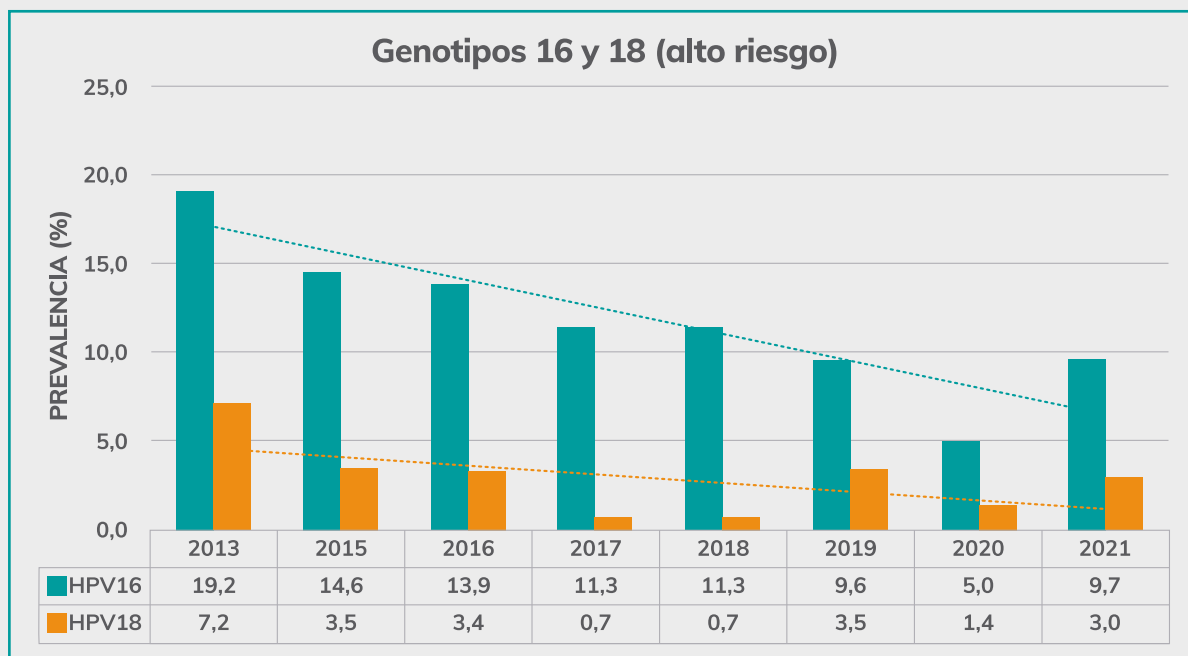


**Fig. 2 Prevalencia de genotipos de alto riesgo en el período 2017-2021.**

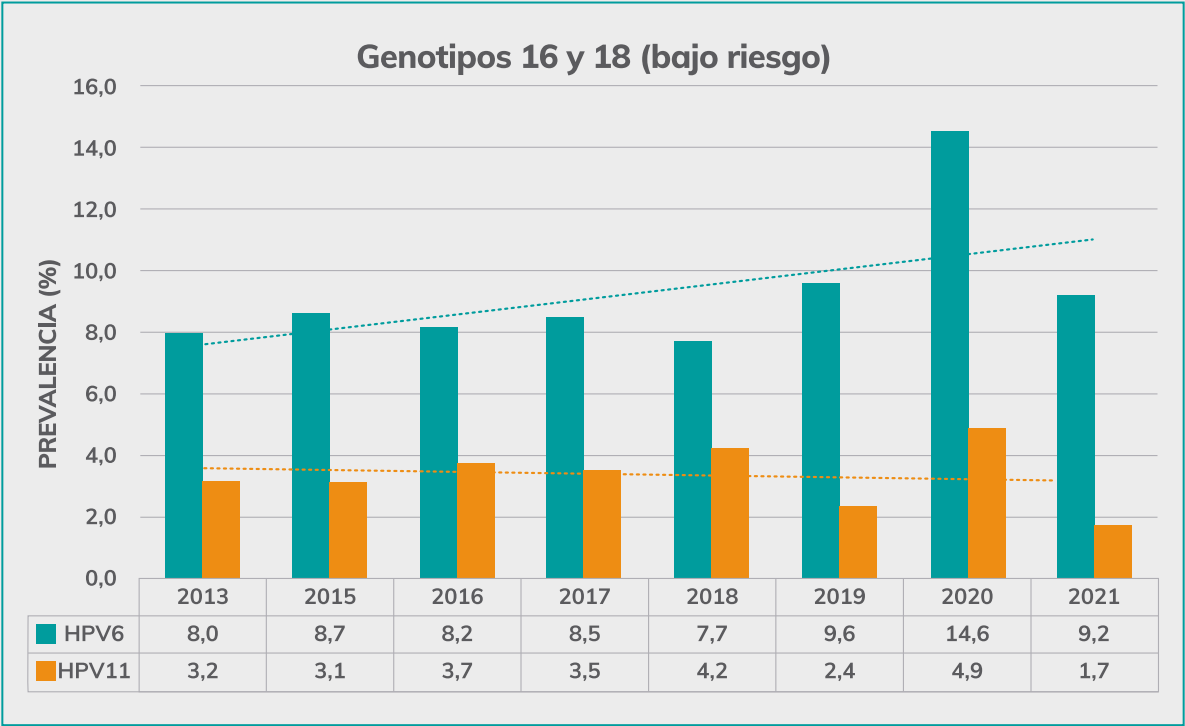
A) En ambos sexos, B) En población femenina, C) En población masculina.



**Fig. 2**

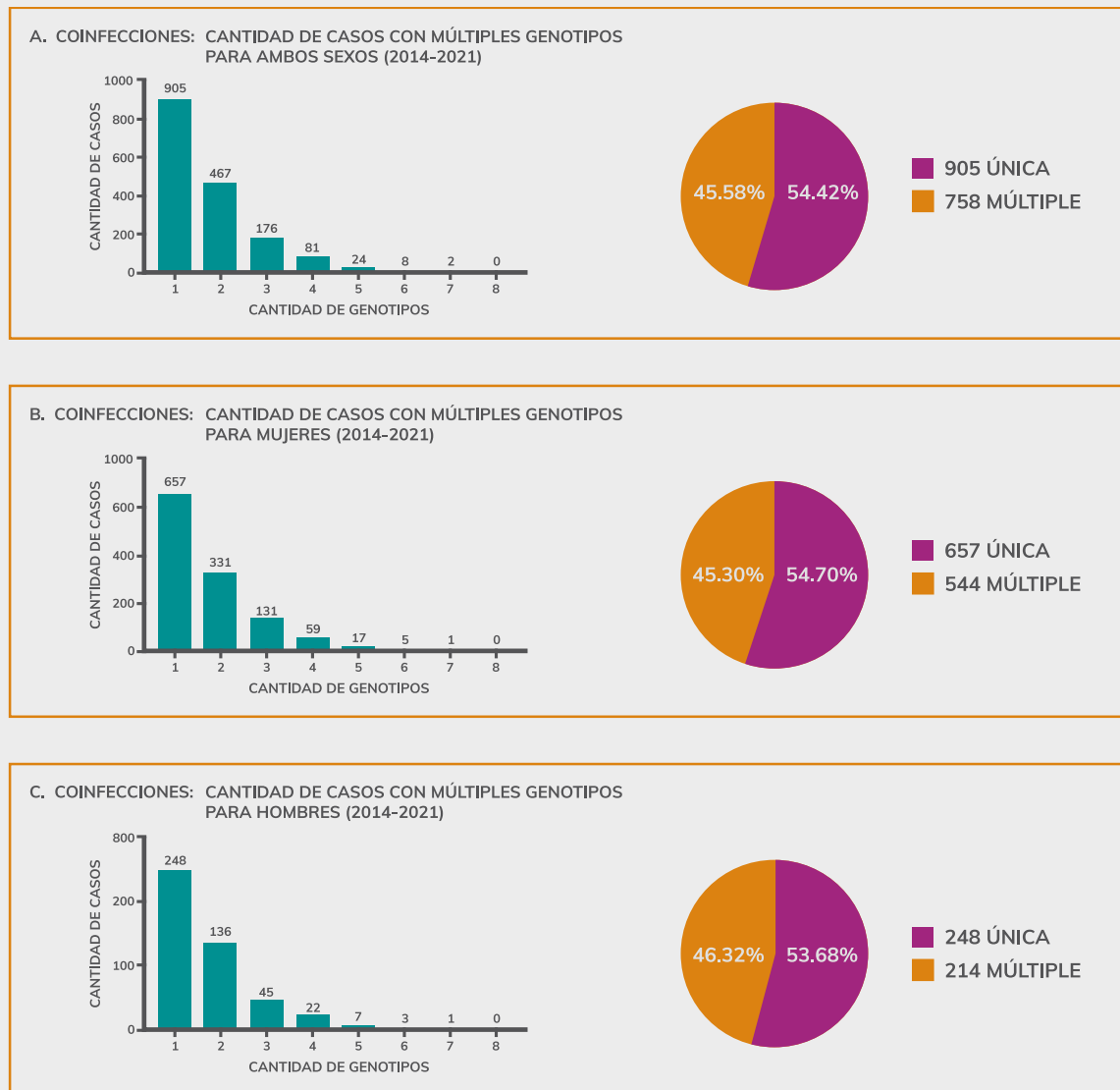


**Fig. 3** Ilustra la reducción en la prevalencia de los genotipos de alto riesgo, con el VPH-16 disminuyendo de manera notable y el VPH-18 mostrando una tendencia descendente.



**Fig. 4** Muestra la prevalencia de los genotipos de bajo riesgo, con el VPH-6 presentando un ligero aumento y el VPH-11 una disminución.





**Fig. 5 Casos con múltiples genotipos en el período 2014-2021** A) Ambos sexos, B) Población femenina, C) Población masculina. Además, se grafica el porcentaje de pacientes con infección única o múltiple.

### Conclusión

Los resultados de este estudio sugieren que la vacunación contra el VPH pudo tener un impacto positivo en la reducción de la prevalencia de los genotipos de alto riesgo, y consecuentemente en la prevalencia de las lesiones precursoras.

La vigilancia molecular debe mantenerse para evaluar las tendencias a largo plazo y guiar las políticas de salud pública en la lucha contra el VPH y sus consecuencias.

### Discusión

La distribución de genotipos de VPH-A en la población estudiada reveló una alta prevalencia del genotipo 16 tanto en mujeres como en hombres. Sin embargo, además del genotipo 16, se observó que otros genotipos de VPH-AR también presentan una frecuencia significativa en la población estudiada. Se detectaron varios genotipos adicionales con porcentajes variables, lo que destaca la diversidad de genotipos de alto riesgo presentes. Estos hallazgos han sido descritos previamente <sup>(12)</sup>, y sugieren la importancia de considerar la amplia gama de genotipos de VPH-AR al evaluar el riesgo y la prevención de enfermedades asociadas al VPH.

Por otra parte, los resultados obtenidos en este estudio proporcionan evidencia de los cambios en la prevalencia de los genotipos de VPH en Chile durante un período de ocho años, desde 2013 hasta 2021. La reducción significativa en la prevalencia del VPH-16, el genotipo más cancerígeno, podría atribuirse en parte a la implementación de la vacunación contra el VPH en el Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI). La

vacunación ha sido ampliamente reconocida como una estrategia efectiva para prevenir la infección por los genotipos de VPH que están incluidos en las vacunas, particularmente el VPH-16 y el VPH-18 <sup>(4,13)</sup>.

La tendencia a la reducción, aunque no significativa, en la prevalencia del VPH-18 y del VPH-11 también podría ser un reflejo de la vacunación, ya que ambos genotipos están incluidos en las vacunas tetravalentes y nonavalentes. Sin embargo, es importante considerar que la eficacia de la vacunación puede variar según la cobertura de la población y la adherencia al programa de vacunación. Además, la vacunación no protege contra todos los genotipos de VPH, lo que podría explicar el ligero aumento, no significativo, en la prevalencia del VPH-6, un genotipo de bajo riesgo.

El aumento en la prevalencia del VPH-6 podría estar relacionado con el aumento de estudios en pacientes masculinos, ya que este genotipo está asociado con las verrugas genitales, una condición más común en hombres. Esto sugiere que la expansión de los estudios de VPH para incluir a ambos sexos es crucial para una comprensión completa de la epidemiología del VPH <sup>(10)</sup>.

La vigilancia molecular continua es una herramienta fundamental para monitorear las tendencias de los genotipos circulantes y adaptar las estrategias de salud pública. A medida que la vacunación se vuelve más accesible y se amplía la cobertura, es probable que se observen cambios adicionales en la prevalencia de los genotipos de VPH.

Es importante seguir evaluando el impacto de la vacunación y otros factores en la epidemiología del VPH, para así garantizar la efectividad de las medidas preventivas y de control <sup>(8,9)</sup>.

### Referencias

1. Choi, S., et al., HPV and Cervical Cancer: A Review of Epidemiology and Screening Uptake in the UK. *Pathogens*, 2023. 12(2).
2. Burd, E.M., Human papillomavirus and cervical cancer. *Clin Microbiol Rev*, 2003. 16(1): p. 1-17.
3. Ferreccio, C., et al., High-risk HPV infection after five years in a population-based cohort of Chilean women. *Infect Agent Cancer*, 2011. 6(1): p. 21.
4. Ferreccio, C., Nuevas estrategias de prevención y control de cáncer de cuello uterino en Chile. . *Salud Publica Mex*, 2018. 60.
5. Melo A, G., Capurro., Guzmán P, Brebi P, Ili C, López J, Roa JC, Human papillomavirus genotyping in cervical adenocarcinoma in the Region of La Araucanía-Chile. *Rev Chil Infect*, 2010. 27(4): p. 297-301.
6. Melo, A., et al., [Human papilloma virus (HPV) typing in preneoplastic and neoplastic lesions of the uterine cervix in the IX region-Chile]. *Rev Med Chil*, 2003. 131(12): p. 1382-90.
7. Valdivia I, A.F., Pruyas M, Snijders JF, Corvalán A, Ferreccio C, Human papillomavirus (HPV) genotypes in cervix uterine cancer patients in a public hospital and private clinic from Santiago, Chile. *Rev Chil Infect* 2010, 2010. 27: p. 11-16.
8. MF., A., Vacuna virus papiloma humano. Beneficios y seguridad en su uso. *Boletín de farmacovigilancia vacunas*, 2019.
9. Parra R, G.T., Neumann T, Salinas H, Screening virus papiloma humano en cáncer cervicouterino. *Rev Hosp Clín Univ Chile*, 2021. 32: p. 85 - 92.
10. Silva, R., et al., [Detection of human papilloma virus infection in men]. *Rev Chilena Infectol*, 2013. 30(2): p. 186-92.
11. Basu, P., et al., Vaccine efficacy against persistent human papillomavirus (HPV) 16/18 infection at 10 years after one, two, and three doses of quadrivalent HPV vaccine in girls in India: a multicentre, prospective, cohort study. *Lancet Oncol*, 2021. 22(11): p. 1518-1529.
12. Del Rio-Ospina, L., et al., Multiple high-risk HPV genotypes are grouped by type and are associated with viral load and risk factors. *Epidemiol Infect*, 2017. 145(7): p. 1479-1490.
13. Illah, O. and A. Olaitan, Updates on HPV Vaccination. *Diagnostics (Basel)*, 2023. 13(2).

Declaración de conflictos de interés.

Kenneth Walker, uno de los autores es Asesor Médico-Científico de la empresa Alatheia SPA, representante exclusivo en Chile de la marca Seegene (Seúl, Korea). El resto de los autores no declaran conflictos de interés.

## Impacto farmacocinético en el tratamiento de tuberculosis en paciente hiperfiltrador y metabolizador rápido: Reporte de caso.

Camila Silva Alfaro<sup>1</sup>, Tomás Pablos Aros<sup>1</sup>, Claudia López Muñoz<sup>1</sup>, Emilio Feres Sanhueza<sup>2</sup>, Anneliese Sepúlveda Rojas<sup>3</sup>, Roberto Olivares Castillo<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Servicio de farmacia, Clínica Dávila.

<sup>2</sup> Broncopulmonar, Clínica Dávila.

<sup>3</sup> Infectólogo, Clínica Dávila.

<sup>4</sup> Unidad de tratamiento intensivo, Clínica Dávila.

### Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado en 1.5 millones de personas muertas por tuberculosis el año 2020 y estima que los contagios ese mismo año alcanzaron los 9.9 millones de personas <sup>(1,2)</sup>. Además, estimó para América una tasa de incidencia de 28 por cada 100.000 habitantes en 2017, pero la tasa más elevada se encontraba en el caribe 61,2 por cada 100.000 habitantes <sup>(3)</sup>. En Haití en 2018 se reportó una incidencia de 176 casos por cada 100.000 habitantes <sup>(4)</sup> y en Chile, el Instituto Nacional de Estadística estimó el 2022 <sup>(5)</sup> que el 12% de los extranjeros que ingresaron a Chile venían de Haití, por lo tanto, estamos frente a una problemática en salud por la alta incidencia de TB en esa población pese a contar con un Programa de Control y Eliminación de la Tuberculosis (PROCET) del Ministerio de Salud (MINSAL) que tiene como ejes centrales la prevención, diagnóstico, tratamiento y detección oportuna de la resistencia a fármacos, pero estas guías no abordan a esta población que tiene diferencias metabólicas y determinantes sociales que pueden requerir un esquema de tratamiento individualizado <sup>(1)</sup>.

### Metodología

Análisis cualitativo de un caso, a través de la ficha clínica y su evolución, también se consideró el factor farmacocinético del tratamiento y la hipótesis de ser metabolizador rápido.

Se informó al paciente del objetivo del estudio, junto con su derecho a participar o no de esta investigación, garantizando la confidencialidad, anonimización de sus datos y solicitando su autorización mediante la firma de consentimiento informado que fue aprobado por el comité ético-científico de Clínica Dávila Recoleta.

### Presentación del caso

Paciente de 23 años, de sexo masculino, nacionalidad haitiana con antecedentes de policonsumo de drogas, desnutrición, en situación de calle, actualmente vive en Chile hace 5 años. Ingresa al servicio de urgencias por un cuadro de aproximadamente 2 meses de sintomatología respiratoria, baja de peso y malestar general. Ingresa a la Unidad de Tratamiento Intermedio (UTI) Adulto, se solicitó una tomografía axial computarizada (TAC) de Tórax donde se observaron extensas condensaciones cavitadas

en ambos lóbulos compatibles con enfermedad por micobacterias y reacción de polimerasa en cadena (PCR) en tiempo real automatizado (GenExpert) resultando positivo para Mycobacterium tuberculosis sin gen de resistencia. Se inició tratamiento con esquema primario de dosis combinada que consistió en comprimidos con cuatro principios activos: Rifampicina (R) 150 mg + isoniazida (H) 75 mg +

Pirazinamida (P) 400 mg + Etambutol (E) 275 mg (tabla 1). Se administraron 4 comprimidos diarios en una sola toma, junto con ellos se administró un comprimido de Piridoxina 50 mg indicado como profilaxis por diagnóstico de desnutrición asociada al policonsumo de sustancias ilícitas y su condición de situación de calle.

**Tabla 1.** Tratamiento farmacológico de tuberculosis.

Día de TTO	Observación	Tratamiento Tuberculosis
1	Inicio tratamiento / UTI	R 600mg + H 300mg + P 1600mg + E 110 mg + Piridoxina 50mg
11	Ingreso UCI	R 600mg + H 300mg + <b>↑ P 1500mg + ↑ E 1200mg</b> + Piridoxina 50mg
21	Ingreso UTI	R 600mg + H 300 mg + P 1500mg + E 1200mg + Piridoxina 50mg
23	Ingreso UCI	R 600mg + H 300mg + P 1500mg + E 1200mg + Piridoxina 50mg
38	Presentación comité	R 600mg + H 300mg + P 1500mg + E 1200mg + Piridoxina 50mg
42	Autorización comité	R 600mg + H 300mg + <b>↑ P 2000mg + ↑ E 1600mg</b> + Piridoxina 50mg
43	Ingreso UTI	R 600mg + H 300mg + P 2000mg + E 1600mg + Piridoxina 50mg
49	Aumento dosis	R 600mg + H 300mg + <b>↑ P 2500mg + ↑ E 2000mg</b> + Piridoxina 50mg
58	Aumento dosis EV/Ingreso UCI	<b>↑ R 1000mg + ↑ H 600mg</b> + P 2500mg + E 2000mg + Piridoxina 50mg
63	Aumento dosis EV	<b>↑ R 1200mg</b> + H 600mg + P 2500mg + E 2000mg + Piridoxina 50mg
67	Ingreso UTI	R 1200mg + H 600mg + P 2500mg + E 2000mg + Piridoxina 50mg

Fuente: Lyra

Rifampicina (R) + Isoniazida (H) + Pirazinamida (P) + Etambutol (E)

El paciente evolucionó con mala mecánica ventilatoria, ingresa a UCI y se conecta a ventilación mecánica invasiva (VMI). Se iniciaron antibióticos de amplio espectro, mientras continuaba con su tratamiento para TB (TTB). El paciente recibió H y R por vía endovenosa, mientras que P y E por medio de sonda nasogástrica (Tabla 1). Durante la estadía en UCI se descartaron otras infecciones y evolucionó adecuadamente, se retiran las drogas vasoactivas y también el apoyo ventilatorio. El usuario es trasladado a UTI donde evoluciona de manera desfavorable, febril, vuelve a presentar dificultad respiratoria. Se solicita un TAC con el cual se diagnosticó tromboembolismo pulmonar pese a que recibió trombopprofilaxis y se inició tratamiento anticoagulante con enoxaparina.

El paciente persistió con deterioro clínico, entonces el equipo clínico tratante decidió iniciar esquema antibiótico empírico con meropenem y vancomicina, para otros cuadros infecciosos. Luego se realizó cambio a linezolid-amikacina como parte del TTB de segunda línea por sospecha de resistencia a R, pues aún estaba pendiente el resultado del Instituto de Salud Pública (ISP) para identificación de resistencia. Otro aspecto por destacar es que mientras se administró vancomicina y amikacina se tomaron niveles plasmáticos, los cuales fueron sub-terapéuticos pese a varios aumentos de dosis. Mientras esto ocurrió, el paciente reingresa por segunda vez a UCI, donde se evidenció un control anti-factor Xa sub-terapéutico para enoxaparina que es excretada por el riñón. Estos continuos

niveles sub-terapéuticos y la respuesta clínica desfavorable, provocaron sospecha de una condición de hiperfiltrador, lo que fue confirmado a través de un clearance de creatinina 24 horas que entregó un valor de 309 mL/minutos. Esta información sustenta el aumento de dosis de enoxaparina, el ajuste de dosis de amikacina a 1,5 g cada 12 horas y linezolid en infusión continua.

Paralelamente, se presentó el caso al Comité Terapéutico PROCET, debido a las constantes fluctuaciones en la respuesta clínica del paciente y con la certeza sobre un parámetro farmacocinético del tipo hiperfiltrador. Se sugirió aumentar las dosis de P y E por sobre la dosis máxima que indica la Norma Técnica para el control y la eliminación de la TB debido a que, ambos se eliminan por vía renal en un 50% y 70% respectivamente como se observa en la tabla 2 <sup>(6,7)</sup>.

**Tabla 2.** Tasas de excreción renal de los fármacos para TTB.

Medicamento	Excreción renal
Rifampicina	30%
Isoniazida	Acetiladores lentos 25-66% Acetiladores rápidos 5-37%
Pirazinamida	70%
Etambutol	50%

Fuente: Micromedex

Paciente continuaba en UCI por sospecha de una TB resistente, se agregó: moxifloxacino, meropenem, linezolid y amikacina, los cuales se mantuvieron por 10 días asociado al TTB y significaron un costo de \$4.262 (USD) para el paciente. Luego de 4 días del tratamiento asociado (día 42, ver tabla 1) el PROCET autorizó la solicitud de aumento de dosis de los fármacos con excreción renal P y E. Además, otorgar libertad al equipo clínico en el manejo farmacológico para realizar los ajustes de dosis que sean necesarios para lograr la eficacia terapéutica.

El paciente evolucionó favorablemente en UCI, se extuba y traslada a UTI, en donde persiste febril, taquicárdico y taquipneico. Se realizan estudios imagenológicos, microbiológicos y sólo se observan imágenes pulmonares consistentes con TB. Ante la persistencia del foco infeccioso y sin nuevos hallazgos, se comunicó al PROCET otro aumento de dosis en fármacos con eliminación renal (tabla 1).

Luego de 15 días reingresó por tercera vez a UCI, se obtuvo el resultado del ISP, el cual descarta resistencia a H y R. Al mismo tiempo, todos sus cultivos seguían negativos. A causa de esto, se concluyó que la falla de tratamiento era debida a dosis subterapéuticas de H y R, pues, a pesar de estar con 8 antibióticos contra la TB, presentó falla de tratamiento. En ese momento se decidió aumentar la dosis de los fármacos que se metabolizaban por vía hepática, tales como H y R, por sospecha de un metabolismo aumentado.

Una vez aumentadas las dosis al doble de los antibióticos con metabolismo hepático (ver tabla 1), se suspenden linezolid, amikacina y meropenem,

quedando moxifloxacino por 6 días más. Posteriormente el paciente evolucionó favorablemente, se extubó y reingresa a UTI donde se realizó el último ajuste correspondiente a la suspensión de moxifloxacino y el aumento de dosis de R a 1200mg, esto a causa de un problema de solubilidad en la presentación parenteral, optimizando la preparación.

El paciente se mantuvo afebril, con mejoría en su cuadro respiratorio, retiro de ventilación no invasiva y sin elevación de sus parámetros hepáticos. Egresando vivo desde la institución con un enlace a la atención primaria donde continuó su TTB.

## Discusión

El reporte de caso presentado otorga un enfoque novedoso sobre el análisis del TTB, basado en la farmacocinética (PK) del paciente, observándose condiciones tales como hiperfiltrador y una posible influencia farmacogenética particular relacionada con el metabolismo ultrarápido.

La PK se divide en cuatro etapas: absorción, distribución, metabolismo y excreción. Los medicamentos del TTB dependen principalmente de sus dosis por sus características PK y farmacodinámicas, por ejemplo, H y R dependen del área bajo la curva (AUC) en un gráfico de concentración versus tiempo (AUC 0-24 h) <sup>(8,9)</sup>, los cambios en alguna de las etapas de la farmacocinética pueden modificar la concentración de estos medicamentos con impacto en la respuesta clínica de los pacientes.

En este caso hay sospecha de cambios en el metabolismo y excreción de los TTB. El principal



hallazgo de este caso fue la persistencia de niveles sub-terapéuticos de fármacos de excreción renal, sustenta la sospecha de fracaso en el TTB en varias ocasiones, a pesar del uso a dosis habituales <sup>(10,11)</sup>. La sospecha de hiperfiltración renal, confirmada por el clearance de creatinina elevado <sup>(12)</sup>, subrayó la importancia de ajustar las dosis de fármacos para TTB eliminados principalmente por vía renal (E, P). Por la mala evolución del paciente, además, se sospechó de un posible polimorfismo en la ruta de metabolización de R y H. Los polimorfismos, son mutaciones de alelos que codifican un gen <sup>(13)</sup>. Los polimorfismos genéticos en enzimas que metabolizan fármacos como citocromo (CYP), UDP-glucuronosiltransferasa (UGT) y glutatión S-transferasa (GST), afectan el metabolismo de los medicamentos lo cual puede desencadenar en metabolizadores lento, rápido o ultrarrápido, lo cual tiene impacto en la concentración plasmática del medicamento y por este motivo, en la respuesta clínica <sup>(14,15)</sup>.

Para evaluar cambios farmacogenéticos (PGx) se puede recurrir al sitio web PharmGKB pero sólo hay información disponible para H, ya que es conocida su acetilación medida por la enzima arilamina N-acetiltransferasa (NAT2), responsable del 88% del metabolismo de la H y existen variantes de NAT2 que pueden predecir fenotipos para acetiladores lentos o rápidos <sup>(8,16)</sup>. Un estudio japonés demostró que el ajuste de dosis de acuerdo a estos tipos de fenotipos redujo el riesgo de falla renal en acetiladores lentos y mejoró la eficacia en acetiladores rápido sin impactar en el aumento de reacciones adversas debido al aumento de dosis de este grupo <sup>(17)</sup>. Respecto a R, es conocida su extensa metabolización

hepática, además su absorción está mediada en gran medida por un polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP1B1) codificado por el gen SLCO1B1. Los pocos estudios de un polimorfismo en este gen u otros asociados a R han generado evidencia contrapuesta, por consiguiente, es necesario desarrollar una revisión sistemática con esta problemática <sup>(9,18,19)</sup>. Otro fármaco del TTB que presenta polimorfismos en CYP, GST, UGT entre otros es E <sup>(20,21)</sup>. Por lo tanto, la condición de hiperfiltración y metabolismo puede afectar las concentraciones de los medicamentos, provocando toxicidad o falla terapéutica <sup>(22)</sup>. Toda esta evidencia refuerza la idea de considerar el rol de los polimorfismos genéticos y los cambios farmacocinéticos en la farmacoterapia de los pacientes, más aún cuando afectan la respuesta clínica, pues en ausencia de resistencia se logró el éxito al individualizar la terapia <sup>(23-28)</sup>. En resumen, este caso deja en evidencia la creciente necesidad de desarrollar estudios o revisión de la literatura científica de los polimorfismos asociados al TTB incluidos en el PROCET para evaluar el comportamiento farmacocinético en la población con esta patología.

En este caso, vemos que las intervenciones realizadas fueron costo efectivas, ya que el aumento de dosis del TTB permitió suspender medicamentos adicionales evaluados en \$4.262 (USD) y probablemente, realizadas antes, se habrían evitado estos costos y otros asociados, como el día cama UCI, junto con todas las co-morbilidades que eso significa. La respuesta favorable del paciente al aumento de dosis sugiere que el TTB en pacientes con estas características debe ser individualizado para evitar el

fracaso del tratamiento y la posible resistencia a los antimicrobianos.

## Conclusión

El presente reporte de caso aborda pacientes con características farmacocinéticas especiales que no están contemplados en el PROCET, permitiendo una oportunidad para actualizar nuestra Norma Técnica, considerando que los beneficios de los ajustes radican en la disminución de la resistencia, eficacia y costo efectividad del tratamiento.

## Bibliografía

1. División de Prevención y Control de Enfermedades, Ministerio de Salud de Chile. (2022). Norma Técnica para el Control y la eliminación de la tuberculosis, programa nacional de control y eliminación de la tuberculosis.
2. Tuberculosis. (s/f). Who.int. Recuperado el 27 de septiembre de 2023, de <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/tuberculosis>.
3. OPS (2018). Tuberculosis en las Américas 2018. Washington, D.C. OPS, recuperado el 27 de septiembre de 2023 de [https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036\\_spa](https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/49510/OPSCDE18036_spa).
4. Cajachagua Castro, Mayela, Chávez Sosa, Janett, Chilón Huamán, Aileen, & Camposano Ninahuanca, Angela. (2022). Apoyo social y autocuidado en pacientes con Tuberculosis Pulmonar Hospital Lima Este, 2020, Perú. Revista Cuidarte, 13(2), e7. Epub October 16, 2022. <https://doi.org/10.15649/cuidarte.2083>.
5. Instituto Nacional de Estadísticas (2022). Informe de resultados de la estimación de personas extranjeras residentes en Chile al 31 de diciembre de 2021. Desagregación nacional regional y principales comunas. Recuperado el 27 de septiembre de 2023 desde [https://www.inec.cl/docs/default-source/demografia-y-migracion/publicaciones-y-anuarios/migraci%C3%B3n-internacional/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2018/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2021-resultados.pdf?sfvrsn=d4fd5706\\_6](https://www.inec.cl/docs/default-source/demografia-y-migracion/publicaciones-y-anuarios/migraci%C3%B3n-internacional/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2018/estimaci%C3%B3n-poblaci%C3%B3n-extranjera-en-chile-2021-resultados.pdf?sfvrsn=d4fd5706_6).
6. Drug Result Page - MICROMEDEX. (s/f). Micromedexsolutions.com. Recuperado el 27 de septiembre de 2023, de <https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/deeplinkaccess?source=deeplink&institution=04765cfb-b340-4e94-a1ee-52df33a6434c%5Ews98k%5EHg56132&SearchTerm=isoniazid/pyrazinamide/rifampin>.
7. Drug Result Page - MICROMEDEX. (s/f-b). Micromedexsolutions.com. Recuperado el 27 de septiembre de 2023, de [https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/4041D6/ND\\_PR/evidencexpert/ND\\_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/418BEC/ND\\_PG/evidencexpert/ND\\_B/evidencexpert/ND\\_AppProduct/evidencexpert/ND\\_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?SearchTerm=ethambutol&UserSearchTerm=ethambutol&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL](https://www.micromedexsolutions.com/micromedex2/librarian/CS/4041D6/ND_PR/evidencexpert/ND_P/evidencexpert/DUPLICATIONSHIELDSYNC/418BEC/ND_PG/evidencexpert/ND_B/evidencexpert/ND_AppProduct/evidencexpert/ND_T/evidencexpert/PFActionId/evidencexpert.DolntegratedSearch?SearchTerm=ethambutol&UserSearchTerm=ethambutol&SearchFilter=filterNone&navitem=searchALL).
8. Oelofse, C., Ndong Sima, C. A. A., Möller, M., & Uren, C. (2023). Pharmacogenetics as part of recommended precision medicine for tuberculosis treatment in African populations: Could it be a reality? Clinical and translational science, 16(7), 1101–1112. <https://doi.org/10.1111/cts.13520>.
9. Abulfathi AA, Decloedt EH, Svensson EM, Diacon AH, Donald P, Reuters H. (2019). Farmacocinética clínica y farmacodinamia de la rifampicina en la tuberculosis humana. Farmacocineta Clin. 58 (9) : 1103-1129 . doi: 10.1007/s40262-019-00764-2.

- 10.** PÉREZ C., CARLOS. (2002). Medición de niveles plasmáticos. Revista chilena de infectología, 19(Supl. 1), S33-S37. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182002019100006>.
- 11.** Vancomicina. (s/f). Labtestsonline.es. Recuperado el 27 de septiembre de 2023, de <https://www.labtestsonline.es/tests/vancomicina>.
- 12.** T.M. Tomasa Irriguible (2018). Augmented renal clearance: Much more is better?. Med Intensiva 42(8). doi 10.1016/j.medin.2018.02.004.
- 13.** Isaza, Carlos, Sepúlveda-Arias, Juan C., & Henao, Julieta. (2009). La farmacogenómica en medicina. Colombia Médica, 40(3), 327-346. Retrieved May 28, 2024, from [http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1657-95342009000300010&lng=en&tlng=es](http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95342009000300010&lng=en&tlng=es).
- 14.** Soedarsono, S., Mertaniasih, N. M., Kusmiati, T., Permatasari, A., Ilahi, W. K., & Anggraeni, A. T. (2023). Characteristics of Previous Tuberculosis Treatment History in Patients with Treatment Failure and the Impact on Acquired Drug-Resistant Tuberculosis. Antibiotics (Basel, Switzerland), 12(3), 598. <https://doi.org/10.3390/antibiotics12030598>.
- 15.** Beraldi-Magalhaes, F., Parker, S. L., Sanches, C., Sousa Garcia, L., Souza Carvalho, B. K., Fachí, M. M., de Liz, M. V., Pontarolo, R., Lipman, J., Cordeiro-Santos, M., & Roberts, J. A. (2021). Is dosing of ethambutol as part of a fixed-dose combination product optimal for mechanically ventilated ICU patients with tuberculosis? A population pharmacokinetic study. Antibiotics (Basel, Switzerland), 10(12), 1559. <https://doi.org/10.3390/antibiotics10121559>.
- 16.** Masiphephethu MV , Sariko M , Walongo T , et al. (2022) "Pruebas farmacogenéticas para genotipos NAT2 en una población de Tanzania a lo largo de la vida para guiar la dosificación personalizada de isoniazida en el futuro" . Tuberculosis . 2022 ; 136 :102246. doi: 10.1016/j.tube.2022.102246.
- 17.** Sileshi T , Mekonen G , Makonnen E , Aklillu E. (2022). Efecto de las variaciones genéticas en las enzimas metabolizadoras de fármacos y los transportadores de fármacos sobre la farmacocinética de las rifamicinas: una revisión sistemática . Farmogenómica Pers Med. 15 : 561-571 . doi: 10.2147/pgpm.s363058.
- 18.** Mukonzo JK , Kengo A , Kutesa B , et al. (2020). "Papel de la farmacogenética en la farmacocinética de la rifampicina y el efecto potencial sobre la sensibilidad a la TB-rifampicina entre pacientes ugandeses" . Trans R Soc Trop Med Hyg . 114 ( 2 ) : 107-114 . doi: 10.1093/trstmh/trz108.
- 19.** Ghimire, S., Molinas, G., Battaglia, A., Martinez, N., Gómez Paciello, L., Aguirre, S., Alffenaar, J. C., Sturkenboom, M. G. G., & Magis-Escurra, C. (2023). Dried Blood Spot Sampling to Assess Rifampicin Exposure and Treatment Outcomes among Native and Non-Native Tuberculosis Patients in Paraguay: An Exploratory Study. Pharmaceutics, 15(4), 1089. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041089>.
- 20.** Denti, P., Jeremiah, K., Chigutsa, E., Faurholt-Jepsen, D., PrayGod, G., Range, N., Castel, S., Wiesner, L., Hagen, C. M., Christiansen, M., Changalucha, J., McIlleron, H., Friis, H., & Andersen, A. B. (2015). Pharmacokinetics of Isoniazid, Pyrazinamide, and Ethambutol in Newly Diagnosed Pulmonary TB Patients in Tanzania. PloS one, 10(10), e0141002. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0141002>.

- 21.** Barliana MI, Afifah NN, Yunivita V and Ruslami R (2023) Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity. *Front. Genet.* 14:1118102. doi: 10.3389/fgene.2023.1118102.
- 22.** Barliana MI, Afifah NN, Yunivita V and Ruslami R (2023) Genetic polymorphism related to ethambutol outcomes and susceptibility to toxicity. *Front. Genet.* 14:1118102. doi: 10.3389/fgene.2023.1118102.
- 23.** Chirehwa, M. T., McIlleron, H., Rustonjee, R., Mthiyane, T., Onyebujoh, P., Smith, P., & Denti, P. (2017). Pharmacokinetics of pyrazinamide and optimal dosing regimens for drug-sensitive and -resistant tuberculosis. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 61(8). <https://doi.org/10.1128/aac.00490-17>.
- 24.** Sturkenboom, M.G.G., Märtson, AG., Svensson, E.M. et al. (2021). Population Pharmacokinetics and Bayesian Dose Adjustment to Advance TDM of Anti-TB Drugs. *Clin Pharmacokinet* 60, 685–710. <https://doi.org/10.1007/s40262-021-00997-0>.
- 25.** Rao, P. S., Modi, N., Nguyen, N. T., Vu, D. H., Xie, Y. L., Gandhi, M., Gerona, R., Metcalfe, J., Heysell, S. K., & Alffenaar, J. C. (2023). Alternative Methods for Therapeutic Drug Monitoring and Dose Adjustment of Tuberculosis Treatment in Clinical Settings: A Systematic Review. *Clinical pharmacokinetics*, 62(3), 375–398. <https://doi.org/10.1007/s40262-023-01220-y>.
- 26.** Abolhassani-Chimeh, R., Akkerman, O. W., Saktiawati, A. M. I., Punt, N. C., Bolhuis, M. S., Subronto, Y. W., Sumardi, van der Werf, T. S., Kosterink, J. G. W., Alffenaar, J. C., & Sturkenboom, M. G. G. (2022). Population Pharmacokinetic Modelling and Limited Sampling Strategies for Therapeutic Drug Monitoring of Pyrazinamide in Patients with Tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 66(7), e0000322. <https://doi.org/10.1128/aac.00003-22>.
- 27.** Chigutsa, E., Pasipanodya, J. G., Visser, M. E., van Helden, P. D., Smith, P. J., Sirgel, F. A., Gumbo, T., & McIlleron, H. (2015). Impact of nonlinear interactions of pharmacokinetics and MICs on sputum bacillary kill rates as a marker of sterilizing effect in tuberculosis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*, 59(1), 38–45. <https://doi.org/10.1128/AAC.03931-14>.
- 28.** Del Valle-Moreno, P., Suarez-Casillas, P., Mejías-Trueba, M., Ciudad-Gutiérrez, P., Guisado-Gil, A. B., Gil-Navarro, M. V., & Herrera-Hidalgo, L. (2023). Model-Informed Precision Dosing Software Tools for Dosage Regimen Individualization: A Scoping Review. *Pharmaceutics*, 15(7), 1859. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15071859>.

# Manejo Personalizado del Shock Séptico en paciente con trasplante de precursores hematopoyéticos con énfasis en monitorización ecocardiográfica mediante Strain Longitudinal Global y uso de Levosimendán.

Dra. Stella Barbagelata G.<sup>1</sup>, Dr. Luis Mallea T.<sup>1</sup>, Dra. Dominique Martí C.<sup>1</sup>,  
Dra. Maritza Glasinovic<sup>1</sup>, Dr. Alejandro Gayan<sup>2</sup>, Dr. Stanley Barahona<sup>2</sup>,  
Dr. Nicolás Rojas<sup>3</sup>, Dr. José Santander<sup>3</sup>, Dr. José Martínez<sup>3</sup>.

<sup>1</sup> Unidad Paciente Crítico Clínica Dávila

<sup>2</sup> Cardiología Clínica Dávila

<sup>3</sup> Oncología Clínica Dávila

## Resumen

Presentamos nuestra experiencia en el manejo individualizado del shock séptico, mediante monitorización no invasiva ecocardiográfica con Strain Longitudinal Global asociada al uso de Levosimendán fármaco vasoactivo con seguridad comprobada, utilizado de forma extraordinaria en un paciente con cardiomiopatía séptica, cuyo resultado fue exitoso.

## Introducción

Se ha definido recientemente la sepsis como la disfunción multiorgánica secundaria a la respuesta a una infección <sup>(1)</sup>. De las disfunciones multiorgánicas una de las más severas tiene relación con el compromiso cardíaco, donde su manifestación clínica es la cardiomiopatía séptica, cuyos mecanismos se encuentran aún en investigación <sup>(2)</sup>. El shock séptico que no revierte progresa a falla multiorgánica aumentando la mortalidad en un 54% <sup>(3)</sup>.

En la población pediátrica, los pacientes oncológicos sometidos a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH), tienen una mayor mortalidad al asociarse la toxicidad cardíaca de algunos quimioterápicos con el mayor riesgo de infecciones secundario a los inmunosupresores <sup>(4,5,6)</sup>. En este contexto directrices como la sospecha precoz, el inicio de terapia antibiótica oportuna y el soporte vasoactivo son claves en la supervivencia.

Avances en el monitoreo hemodinámico no invasivo han consolidado, como una herramienta esencial la ecocardiografía al pie de la cama del enfermo <sup>(7)</sup>. De los parámetros ecográficos, el strain Longitudinal Global se presenta como una herramienta de monitorización no invasiva, sensible y reproducible.

El strain se define como el cambio fraccional en longitud de un segmento del miocardio, normalmente relacionado con la longitud al final de la diástole, y generalmente se expresa en porcentaje (%). Este

parámetro puede ser evaluado en cada región del ventrículo estudiado (strain regional) y el promedio de estos valores representa el strain global, lo que refleja la función ventricular global. El strain longitudinal, mide la deformación en el sentido base-ápex de la cavidad, es decir, el acortamiento de la cámara, y como la longitud final de la cavidad (sistólica) es menor que la longitud inicial (diastólica), el porcentaje de la deformación es negativo. El strain longitudinal global se considera como un parámetro eficaz para la cuantificación de la función ventricular izquierda, más sensible que la Fracción Eyección del Ventrículo Izquierdo (FEVI) medido por ecocardiografía bidimensional<sup>(8)</sup>. Es importante destacar que la técnica de strain se puede realizar utilizando diferentes ecógrafos.

El objetivo final del monitoreo es lograr la coherencia hemodinámica, es decir la correlación entre macro hemodinamia (Frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica, diastólica y media) y micro perfusión (que se puede medir con el ácido láctico, tiempo de llene capilar, saturación venosa central).

El Levosimendán, es una droga que se ha utilizado en adultos en el contexto de shock cardiogénico desde el año 2005 como un reporte de caso<sup>(8)</sup>. Desde ahí han existido estudios y reportes de casos donde se han descritos sus beneficios:

- **Aumento de la contractilidad miocárdica:**

Levosimendán aumenta la sensibilidad del miocito al calcio alterando la configuración de la troponina C. Esta alteración aumenta la contractibilidad del cardiomiocito sin aumentar la concentración

intracelular de calcio, lo que significa que no evoca cambios en los requerimientos de oxígeno. Se plantea que aumenta el gasto cardíaco, el índice cardíaco, disminuye las presiones de llenado, la resistencia pulmonar vascular y la resistencia vascular sistémico, sería entonces, efectivo en la reversión del síndrome de hipo débito, sin aumentar los requerimientos de catecolaminas<sup>(9)</sup>.

- **Aumento de la función diastólica:**

Comparativamente con las drogas inotrópicas tradicionales, Levosimendán no causa disfunción diastólica debido a una sobrecarga de calcio, mejora la velocidad y función de la diástole. Existe una mejoría neuro humoral que se ve reflejada en disminución de valores de Pro-BNP<sup>(10)</sup>.

- **Mejoría de microcirculación y biomarcadores:**

En pacientes con shock séptico Levosimendán reduce los biomarcadores como troponina I, proteína fijadora de ácidos grasos, péptido natriurético cerebral, comparativamente con dobutamina<sup>(11)</sup>.

Por esas distintas razones, se plantea Levosimendán como una alternativa eficaz y segura.

Presentamos nuestra experiencia en el caso de un paciente pediátrico receptor de TPH en shock séptico.

## Caso Clínico

Adolescente de 12 años, portadora de Leucemia mieloide aguda (LMA) M2. Recibe quimioterapia según protocolo siendo candidata a trasplante de precursores hematopoyéticos (TPH). La ecocardiografía realizada 2 meses previo a TPH

informó una FEVI biplano 60%, y una medición de Strain longitudinal global de - 22%.

A las 48 h de recibir la infusión de precursores hematopoyéticos presenta fiebre y neutropenia severa agregándose insuficiencia respiratoria aguda e insuficiencia renal que requieren manejo con ventilación mecánica invasiva (VMI) y terapia de reemplazo renal (TRR). La ecocardiografía muestra una FEVI de un 32% y Strain Longitudinal Global - 6 %. Se inicia norepinefrina 0.1mcg/kg/minuto y milrinona 0.3 mcg/kg/minutos. En las 24 horas siguientes evoluciona grave con aumento de marcadores inflamatorios: proteína C Reactiva 41.36 mg/dl Valor Normal (VN): <0.5 mg/dl) y procalcitonina 38.95 ng/ml (VN: <0.5 ng/ml), se toman cultivos y se escala a meropenem y vancomicina, se agregan corticoides en dosis de estrés.

Se evidencia compromiso de la macro hemodinamia con hipotensión sostenida pese a soporte vasoactivo con PAM 45 mmHg se titulan dosis de norepinefrina hasta 0.2 mcg/kg/minuto, epinefrina 0.15 mcg/kg/minuto y milrinona 0.6 mcg/kg/minuto.

En los parámetros micro hemodinámicos la saturación venosa central es de 51%, el ácido láctico arterial 13 mg/dl y el Delta CO<sub>2</sub> 6.7 mmHg.

En el ecocardiograma se observa caída de la FEVI a un 24% con un Strain longitudinal global -7%.

Se analiza el caso en equipo multidisciplinario que incluyó a Cardiología, Oncología e Infectología y dado falla ventricular severa con FEVI menor a un

35% se decide usar Levosimendán. El que se inicia según las recomendaciones en forma escalonada, en infusión continua a una dosis de 0.02 mcg/kg/minuto titulando hasta la dosis máxima de 0,2 mcg/kg/minuto para completar la infusión en 24 horas habiendo suspendido la milrinona 6 horas antes.

En las siguientes 72 horas la evolución fue favorable mejorando la saturación venosa de oxígeno (SVO<sub>2</sub> al)76%, el Delta CO<sub>2</sub> cae a 2.6 mmHg y el láctico arterial a 7 mg/dl. Se suspenden epinefrina y norepinefrina secuencialmente.

El control ecocardiográfico a las 168 horas mostro una FEVI de 30%, un Strain longitudinal global de 9.7% aunque la función sisto-diastólica esta globalmente disminuida. Los reactantes de fase aguda disminuyeron, y posteriormente se retiró a la paciente del TRR y de la VMI.

Se catalogó como un shock séptico en el contexto clínico de una paciente inmunosuprimida, febril, con elevación de parámetros inflamatorios con compromiso de macro y micro hemodinamia con falla miocárdica. Si bien los cultivos fueron negativos la paciente ya estaba recibiendo terapia antibiótica de amplio espectro.

En los siguientes tres meses la paciente desarrolla una enfermedad de Injerto contra huésped y fallece de complicaciones asociadas a ella y a la Inmunosupresión con una infección fúngica invasora por *Aspergillus* spp. y sepsis por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente.



## Discusión

La Sepsis es un síndrome cuya evolución puede ser mortal. Recientemente, se ha definido como una disfunción de órganos secundaria a la respuesta inflamatoria sistémica no controlada. Asimismo, se han descrito diferentes fenotipos en la expresión clínica del shock séptico a saber, disfunción sisto - diastólica de ventrículo izquierdo, disfunción sisto - diastólica de ventrículo derecho, hiperdinamia, hipovolemia y bien reanimado <sup>(12)</sup>.

Si bien la cardiomiopatía asociada a la sepsis ha sido descrita desde el siglo pasado, no existe una definición formal. Los autores Shvilkin y Shapiro lo plantean como un proceso agudo, no causado por un síndrome coronario agudo siendo reversible entre los 7 y 10 días de evolución y se manifiesta como una disfunción sistólica y/o diastólica, con escasa respuesta a fluidos y catecolaminas <sup>(13)</sup>.

Desde el punto de vista fisiopatológico los mediadores de la inflamación producen un daño directo a los miocardiocitos, comprometen la función mitocondrial, la función de los receptores adrenérgicos y el transporte de calcio.

Se han descrito diferentes mecanismos fisiopatológicos en la génesis de la cardiomiopatía séptica tales como:

- **Isquemia miocárdica:** En la sepsis severa se ha observado una alteración de flujo, y depósito de glucógeno y calcio a nivel de las arterias coronarias <sup>(14)</sup>.

- **Factores de depresión miocárdica:** Las toxinas bacterianas estimulan a los macrófagos y linfocitos. Los macrófagos secretan la Interleucina -1 (IL-1), Interleucina - 6 (IL-6) e Interleucina 8 (IL-8), factor de necrosis tumoral alfa (TNF alfa). El TNF alfa y la IL- 1 disminuyen la concentración de calcio en el retículo sarcoplásmico de las células miocárdicas durante la sístole produciendo disfunción sistólica. Los receptores tipo Toll estimulan al TNF alfa y a la liberación de IL 1 activando el Factor nuclear Kappa B (NFkB) para que se transloque al núcleo celular, afectando la concentración celular de calcio, importante para la contracción miocárdica <sup>(15)</sup>.

- **Daño mitocondrial y óxido nítrico:** Durante la sepsis, la función de la mitocondria miocárdica es disruptiva y la fosforilación oxidativa se encuentra dañada dando paso a una disminución de la síntesis de ATP y un aumento de las especies reactivas de oxígeno. Las especies reactivas de oxígeno pueden cambiar las proteínas, las membranas celulares y finalmente producir una necrosis de miocardiocitos. Por otra parte, el óxido nítrico que es producido por el óxido nítrico sintasa juega un rol importante en la mantención de la estabilidad cardiovascular, la cual deteriora la función de los miocardiocitos <sup>(16)</sup>.

- **Apoptosis:** La sepsis afecta la vía de las caspasas e induce el factor de crecimiento plaquetario, su acción conjunta produce daño endotelial conllevando a la apoptosis de cardiomiocitos <sup>(17)</sup>.

- **Autofagia:** Se postula que la isquemia/reperfusión miocárdica y la hipoxia pueden producir disfunción

miocárdica. El factor 1 alfa inducible por hipoxia es una proteína que se une al DNA, la cual puede producir autofagia y muerte celular de cardiomiocitos <sup>(18)</sup>.

Para el diagnóstico de la miocardiopatía el ecocardiograma al lado de la cama del enfermo es una herramienta rápida y no invasiva.

Durante la sepsis los parámetros convencionales utilizados para la evaluación cardíaca global podrían no ser los más fidedignos para el diagnóstico, debido a la amplia variabilidad en la pre y postcarga. Parámetros como el índice de Tei, Doppler tisular dependen del ángulo de evaluación y son menos reproducibles.

La ecocardiografía con speckle tracking se describió el año 2004 como una medición que no es secundaria al Doppler y es independiente del ángulo de medición siendo utilizada para estimar la función ventricular izquierda mediante un algoritmo semiautomático que mide las emisiones acústicas y evalúa la función de acortamiento miocárdica, este parámetro es menos dependiente de otras variables hemodinámicas tales como la precarga, poscarga y la compliance miocárdica. El parámetro más común es el “strain” definido como la variación en los largos de las fibras miocárdicas al fin de la sístole comparadas con el fin de diástole, expresado como un porcentaje. El “strain” puede ser medido longitudinal, radial y circunferencialmente. Valores normales en adultos se describen en valores negativos alrededor de menos 20%. Se han realizado estudios comparativos entre “strain” y resonancia magnética que han sido válidos siendo el strain considerado el “estándar de oro” en la

contractibilidad, en adultos. Recientemente se publicó un z score de strain en pacientes pediátricos <sup>(22)</sup>.

Con respecto al uso de levosimendan como inotrópico en shock séptico en la literatura se describe en pequeños estudios. En el año 2016 en el estudio LeoPARDS (Levosimendan for the Prevention of Acute Organ Dysfunction in Sepsis) <sup>(19)</sup> ensayo clínico de 516 pacientes adultos donde se asignaron 259 a Levosimendan y 257 a placebo concluye que los pacientes con Levosimendan requirieron más norepinefrina, tuvieron frecuencias cardíacas más altas, y mayores tasas de arritmia. Las observaciones realizadas a este trabajo se señalan que carece de una evaluación de los efectos hemodinámicos mediante ecocardiograma y no entrega un manejo personalizado de la cardiomiopatía relacionada a la sepsis/ shock séptico. Considerando estos aspectos, un grupo italiano plantea un protocolo de monitorización ecocardiográfica con “strain” y termodilución que permite estimar momento a momento el gasto cardíaco, así como las resistencias vasculares cuya intervención inicial es la administración de dobutamina seguida de una infusión de levosimendan a las 24 horas <sup>(20)</sup>.

En la población pediátrica, varios estudios de pequeño tamaño han demostrado su eficacia y seguridad. Una revisión sistemática de 44 estudios publicados entre 2004 y 2020 evalúa el uso de levosimendan para la disfunción cardíaca en cardiocirugía, se analiza un total 1.131 pacientes observando una mejoría significativa de la saturación venosa central con un láctico que tiende a mejorar. No se describieron efectos secundarios importantes finalmente, aluden

a la necesidad de realizar más estudios de mejor calidad <sup>(21)</sup>.

Es un desafío en el intensivo actual la monitorización con tecnología no invasiva que permita diagnosticar de forma oportuna la cardiomiopatía asociada a la sepsis, para entregar el soporte hemodinámico personalizado, especialmente con fármacos como el Levosimendan que presenten seguridad y beneficios tanto a nivel hemodinámico como a nivel de la microcirculación y de biomarcadores en los pacientes más susceptibles de mortalidad en shock séptico.

## Referencias

- Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, Argent AC, Menon K, Hall MW, Akech S, Albers DJ, Alpern ER, Balamuth F, Bembea M, Biban P, Carrol ED, Chiotos K, Chisti MJ, DeWitt PE, Evans I, Flauzino de Oliveira C, Horvat CM, Inwald D, Ishimine P, Jaramillo-Bustamante JC, Levin M, Lodha R, Martin B, Nadel S, Nakagawa S, Peters MJ, Randolph AG, Ranjit S, Rebull MN, Russell S, Scott HF, de Souza DC, Tissieres P, Weiss SL, Wiens MO, Wynn JL, Kissoon N, Zimmerman JJ, Sanchez-Pinto LN, Bennett TD; Society of Critical Care Medicine Pediatric Sepsis Definition Task Force. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. 2024 Feb 27;331(8):665-674. doi: 10.1001/jama.2024.0179. PMID: 38245889; PMCID: PMC10900966.
- Shvilkina T, Shapiro N. Sepsis-Induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 14;10:1200441. doi: 10.3389/fcvm.2023.1200441. PMID: 37522079; PMCID: PMC10375025.
- Carcillo JA, Berg RA, Wessel D, et al. A Multicenter Network Assessment of Three Inflammation Phenotypes in Pediatric Sepsis-Induced Multiple Organ Failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2019;20(12):1137-1146. doi:10.1097/PCC.0000000000002105.
- Kutko MC, Calarco MP, Flaherty MB, Helmrich RF, Ushay HM, Pon S, Greenwald BM. Mortality rates in pediatric septic shock with and without multiple organ system failure. *Pediatr Crit Care Med*. 2003 Jul;4(3):333-7. doi: 10.1097/01.PCC.0000074266.10576.9B. PMID: 12831416.
- Velazquez, C, Gonzalez M; Berrouet M, Jaramillo N;. Cardiotoxicidad inducida por la quimioterapia desde las bases moleculares hasta la perspectiva clínica. *Rev. Colomb. Cardiol*. [online]. 2016, vol.23, n.2 [cited 2024-05-27], pp.104-111.
- Michel CS, Teschner D, Schmidtman I, Theobald M, Hauptrock B, Wagner-Drouet EM, Radsak MP. Prognostic factors and outcome of adult allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients admitted to intensive care unit during transplant hospitalization. *Sci Rep*. 2019 Dec 27;9(1):19911. doi: 10.1038/s41598-019-56322-0. PMID: 31882648; PMCID: PMC6934707.
- Watkins LA, Dial SP, Koenig SJ, Kurepa DN, Mayo PH. The Utility of Point-of-Care Ultrasound in the Pediatric Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2022 Aug;37(8):1029-1036. doi: 10.1177/08850666211047824. Epub 2021 Oct 9. PMID: 34632837.
- S. Mondillo, M. Galderisi, D. Mele, M. Cameli, V.S. Lomoriello, V. Zacà, et al. Speckle-tracking echocardiography: a new technique for assessing myocardial function. *J Ultrasound Med.*, 30 (2011), pp. 71-83.
- Matejovic M, Krouzecky A, Radej J, Novak I. Successful reversal of resistant hypodynamic septic shock with levosimendan. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005 Jan;49(1):127-8. doi: 10.1111/j.1399-6576.2005.00541.x. PMID: 15676005.
- Rincón VJA, Martínez MJ, Monteón BI, et al. Levosimendan treatment of myocardial depression in sepsis: A case series and review of the literature. *Med Int Mex*. 2010;26(4):324-336.

**11.** Branzi G, Malfatto G, Villani A, Ciambellotti F, Revera M, Giglio A, Rosa FD, Facchini M, Parati G. Acute effects of levosimendan on mitral regurgitation and diastolic function in patients with advanced chronic heart failure. *J Cardiovasc Med (Hagerstown)*. 2010 Sep;11(9):662-8. doi: 10.2459/JCM.0b013e32833832f6. PMID: 20613551.

**12.** Meng JB, Hu MH, Lai ZZ, Ji CL, Xu XJ, Zhang G, Tian S. Levosimendan Versus Dobutamine in Myocardial Injury Patients with Septic Shock: A Randomized Controlled Trial. *Med Sci Monit*. 2016 May 3;22:1486-96. doi: 10.12659/msm.898457. PMID: 27138236; PMCID: PMC4861009.

**13.** Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, Repessé X, Vieillard-Baron A. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019 May;45(5):657-667. doi:10.1007/s00134-019-05596-z. Pub 2019 Mar 19. PMID: 30888443.

**14.** Shvilkina T, Shapiro N. Sepsis-Induced myocardial dysfunction: heterogeneity of functional effects and clinical significance. *Front Cardiovasc Med*. 2023 Jul 14;10:1200441. doi:10.3389/fcvm.2023.1200441. PMID: 37522079; PMCID: PMC10375025.

**15.** Kan H, Failing CF, Fang Q, Finkel MS. Reversible myocardial dysfunction in sepsis and ischemia. *Crit Care Med*. 2005 Dec;33(12):2845-7. doi: 10.1097/01.ccm.0000190906.89407.36. PMID: 16352971.

**16.** Garrabou G, Morén C, López S, Tobías E, Cardellach F, Miró O, Casademont J. The effects of sepsis on mitochondria. *J Infect Dis*. 2012 Feb 1;205(3):392-400. doi: 10.1093/infdis/jir764. Epub 2011 Dec 16. PMID: 22180620.

**17.** Dal-Secco D, DalBó S, Lautherbach NES, Gava FN, Celes MRN, Benedet PO, Souza AH, Akinaga J, Lima V, Silva KP, Kiguti LRA, Rossi MA, Kettelhut IC, Pupo AS, Cunha FQ, Assreuy J. Cardiac hyporesponsiveness in severe sepsis is associated with

nitric oxide-dependent activation of G protein receptor kinase. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2017 Jul 1;313(1):H149-H163. doi: 10.1152/ajpheart.00052.2016. Epub 2017 May 19. PMID: 28526706.

**18.** Dong M, Hu N, Hua Y, Xu X, Kandadi MR, Guo R, Jiang S, Nair S, Hu D, Ren J. Chronic Akt activation attenuated lipopolysaccharide-induced cardiac dysfunction via Akt/GSK3 $\beta$ -dependent inhibition of apoptosis and ER stress. *Biochim Biophys Acta*. 2013 Jun;1832(6):848-63. doi: 10.1016/j.bbdis.2013.02.023. Epub 2013 Mar 6. Erratum in: *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 2023 Jan 1;1869(1):166567. PMID: 23474308; PMCID: PMC3653446.

**19.** Godar RJ, Ma X, Liu H, Murphy JT, Weinheimer CJ, Kovacs A, Crosby SD, Saftig P, Diwan A. Repetitive stimulation of autophagy-lysosome machinery by intermittent fasting preconditions the myocardium to ischemia-reperfusion injury. *Autophagy*. 2015;11(9):1537-60. doi: 10.1080/15548627.2015.1063768. PMID: 26103523; PMCID: PMC4590628.

**20.** Cappellini I, Melai A, Zamidei L, Parise M, Cipani S, Consales G. Levosimendan and Global Longitudinal Strain Assessment in Sepsis (GLASSES 1): a study protocol for an observational study. *BMJ Open*. 2020 Sep 25;10(9):e037188. doi: 10.1136/bmjopen-2020-037188. PMID: 32978191; PMCID: PMC7520838.

**21.** Silvetti S, Belletti A, Bianzina S, Momeni M. Effect of Levosimendan Treatment in Pediatric Patients With Cardiac Dysfunction: An Update of a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Cardiothorac Vasc Anesth*. 2022 Mar;36(3):657-664. doi: 10.1053/j.jvca.2021.09.018. Epub 2021 Sep 17. PMID: 34656399.

**22.** Romanowicz J, Ferraro AM, Harrington JK, Sleeper LA, Adar A, Levy PT, Powell AJ, Harrild DM. Pediatric Normal Values and Z Score Equations for Left and Right Ventricular Strain by Two-Dimensional Speckle-Tracking Echocardiography Derived from a Large Cohort of Healthy Children. *J Am Soc Echocardiogr*. 2023 Mar;36(3):310-323. doi: 10.1016/j.echo.2022.11.006. Epub 2022 Nov 19. PMID: 36414123.

**Elaborado por: Dr. Gonzalo Rubio.**  
**Servicio de urología, Clínica Dávila.**  
**The Lancet Commission on prostate cancer: planning for the surge in case.**  
**Lancet Vol 403, 27 abril 2024.**

En este artículo se solicita a una comisión de expertos realizar una investigación y responder proyecciones del cáncer de próstata en 4 áreas: Epidemiología y estimación de crecimiento, Proceso diagnóstico, Tratamiento y Manejo de la enfermedad avanzada. Los análisis y resultados fueron efectuados diferenciando la realidad de los países de altos ingresos versus aquellos de ingreso medio o bajo.

**Sus principales conclusiones fueron:**  
**Epidemiología y proyecciones de crecimiento del cáncer de próstata.**

Según registros desde el año 1975 del Observatorio Mundial del Cáncer, se efectuó una proyección de la incidencia y mortalidad al año 2040. Se registraron 1.4 millones de nuevos casos el 2020. La incidencia registrada es mayor en el norte y oeste de Europa, Australia, el Caribe, Nueva Zelanda y América del Norte. Con respecto a la mortalidad, el año 2020, se registraron 375.000 muertes por cáncer de próstata, siendo la quinta causa de muerte por cáncer en hombres. En análisis se puede ver el incremento del diagnóstico en Estados Unidos, Canadá y Australia a fines de los 80 y comienzos de los 90 con la introducción del Antígeno prostático. Posteriormente, en estos mismos países se registró un descenso de la mortalidad, probablemente debido a un diagnóstico precoz y a mejoría en el tratamiento. De acuerdo con

las proyecciones de crecimiento de la población, su envejecimiento, y cambio de estructura, se estimó que la incidencia anual aumentará de 1,4 a 2.9 millones de nuevos casos al año 2040, mientras que la mortalidad aumentará en un 85% pasando de 375 mil a 700 mil casos para el mismo año.

**Proceso de Diagnóstico**

La realidad mundial descrita es muy dispar, a menor ingreso mayor diagnóstico de enfermedad metastásica, mientras que en los países de mayor ingreso hay un diagnóstico más precoz y una preocupación por el sobretratamiento. En relación al screening masivo sigue siendo un tema de discusión, pero hay estudios en que se demuestra su impacto en la mejoría cáncer específica. Debido a las limitaciones del antígeno prostático, es necesario seguir avanzando en distintos marcadores que permitan optimizar el diagnóstico y el riesgo de cada paciente. (como por ejemplo PCA3, índice 4 k, prostate Heat Index), pero hasta ahora ninguno ha logrado un resultado satisfactorio para su uso masivo. También se recalca la utilidad de la Resonancia en el diagnóstico precoz, ya que tiene una alta sensibilidad, y estudios como el PROMIS y PRECISIÓN, demostraron que la biopsia sistemática, sin uso de resonancia, generan un sobrediagnóstico de cánceres clínicamente no significativos. Además, evita la biopsia en un 37% de los casos. Los alcances que podría tener la incorporación del uso Inteligencia Artificial (IA), son enormes, ya que podrían disminuir la variabilidad de interpretación entre radiólogos, simplificar estudios y bajar los costos. Lo mismo podría ocurrir con el uso de IA en el proceso de biopsias, siendo de especial ayuda en países de bajos ingresos.

## Manejo de la enfermedad localizada

Han existido enormes avances en fármacos y en la tecnología asociada a la cirugía y a la radioterapia. Recalca los beneficios de la Vigilancia activa, en cáncer de bajo riesgo, con sobrevida equivalente a largo plazo al compararla con pacientes con terapia con intención curativa inmediata (ProtecT trial). Los avances tecnológicos en cirugía y radioterapia no son universales, planteando que en países de menores ingresos se debería privilegiar la castración quirúrgica por sobre la farmacológica para optimizar recursos.

## Manejo de la enfermedad Avanzada

En este punto es donde han existido grandes avances, permitiendo aumentar la sobrevida de la enfermedad metastásica de 2,5 a 5 años, gracias al avance de terapias de deprivación hormonal de segunda línea, quimioterapia, Radium e inhibidores PARP, pero esto se logra solo en países de mayores ingresos. Para que estos resultados sean más universales, son importantes los estudios de Intervención farmacoeconómica, que buscan bajar costos de terapias, reduciendo sus dosis, frecuencias o duración, manteniendo la efectividad.

Se menciona los estudios y proyecciones relevantes con respecto a la medicina de precisión, que nos permita terapias ajustadas a cada individuo, como aquellas enfocadas según la mutación de genes como BRCA2, BRCA 1, Check 2, ATM. Sobre el uso del PET CT PSMA, he demostrado beneficios tanto en la etapificación de pacientes con riesgo intermedio y alto, (asociado a un cambio en el manejo terapéutico

en hasta un 27%) y además ha mejorado la detección en la recidiva bioquímica. También se ha desarrollado los radiofármacos como el Lutecio, en cáncer de próstata avanzado.

Finalmente destaca la relevancia de la educación de la población a nivel mundial, que debería enfocarse principalmente a través de medios y plataformas digitales, debido al uso masivo de teléfonos celulares, y a la importancia de seguir creando programas que hagan partícipe a los pacientes en la educación y toma de decisiones.

Con respecto a los resultados del estudio, lo más relevante es la proyección de crecimiento de incidencia y mortalidad del cáncer de próstata a nivel mundial. Si bien estas proyecciones tienen limitaciones, debido a la mala calidad de registros, especialmente en países de menores ingresos, sus valores pueden estar incluso subestimados, y como se señala a diferencia de otras enfermedades, como las cardiovasculares, los cambios en estilo de vida no tienen un impacto significativo en su incidencia, y los esfuerzos se deben enfocar en un diagnóstico precoz, y una terapia ajustada al riesgo de la enfermedad.

Según lo expuesto, se debe destacar que a nivel local tenemos equipo multidisciplinario capacitado para el estudio de estos pacientes (Resonancia, PET, biopsia por fusión) y experiencia en drogas de segunda línea en cáncer de próstata avanzado, y es necesario avanzar en otras tecnologías en el manejo menos invasivo de la enfermedad localizada.



## Análisis crítico de la literatura

**Autora:** Alejandra Rivera.  
**Colaboración:** Bernarda Miranda.  
**Unidad de investigación Clínica-Clínica**  
**Dávila**

En la práctica clínica, la lectura e interpretación de los artículos de investigación está a la orden de que hacer diario de todo profesional de la salud, desde por qué iniciar una determinada terapia para un germen en específico, como la importancia de aplicar las mejores pautas en rehabilitación para que se beneficie un paciente, y recuperar su estado de salud, pero ¿qué tan familiarizados estamos con esta práctica? ¿es una actividad consciente o más bien automática? ¿nos dirigimos a resultados y si nos parece pertinente lo replicamos a nuestros pacientes? ¿Analizamos el artículo o solo nos contentamos con el resumen?

En este primer número de la revista médica científica, queremos abordar rápida y sencillamente los principales aspectos a considerar al hacer un análisis crítico de la literatura.

### 1. Pregunta clínica

La generación de la pregunta clínica es relevante antes de iniciar la búsqueda de evidencia y su posterior análisis, y es la que nos permitirá encausar y responder nuestros cuestionamientos ante un determinado escenario clínico.

Cabello <sup>(1)</sup>, en su libro “Lectura crítica de la evidencia clínica”, identifica los distintos tipos de preguntas clínicas que se pueden formular, los cuales son los siguientes:

**Tratamiento:** quizás una de las más comunes dentro

de nuestro ámbito clínico. Este tipo de pregunta está relacionada con la selección del tratamiento adecuado para un paciente y patología, el cual busca superar el beneficio por sobre el perjuicio.

**Diagnóstico:** este tipo de pregunta busca analizar los posibles diagnósticos, test diagnósticos a utilizar, diagnósticos diferenciales, entre otros, y las consecuencias clínicas de realizarlas o no.

**Pronóstico:** está directamente relacionada a conocer los determinados escenarios del curso de la enfermedad para un determinado paciente, considerando todas sus características.

**Etiología:** busca identificar las causas para el desarrollo de una determinada enfermedad.

**Prevención:** estas preguntas buscan evitar el desarrollo de una enfermedad o evitar desenlaces de estas que puedan deteriorar aún más la salud de nuestro paciente.

La importancia de identificar el tipo de pregunta que nos estamos planteando, es porque podemos identificar que diseño epidemiológico es el más adecuado para contestar a la pregunta clínica o de investigación.

PubMed, Cochrane Library, Embase o Google Scholar

### 2. Estrategia PICOT

Una vez identificado el tipo de pregunta, debemos dar paso a la formulación de la pregunta de investigación, y hoy en día se utiliza la estrategia PICOT.

Tipo de pregunta clínica	Diseño epidemiológico adecuado
Tratamiento	Ensayo clínico aleatorio
Diagnóstico	Estudios transversales, cohortes, ensayos clínicos aleatorizados
Pronóstico	Estudios de cohorte
Etiología	Cohortes, casos y controles
Prevención	Ensayo clínico aleatorio

Richardson <sup>(2)</sup>, en 1995 estableció esta estrategia como una forma de estructurar y organizar la pregunta de investigación. Los componentes del acrónimo son:

- **Paciente o Población**
- **Intervención/exposición.**
- **Comparador**
- **Outcome o resultado de interés**
- **Tiempo o Sample size.**

El componente T fue añadido posteriormente con la intención de situar la pregunta de investigación.

Si al momento de establecer nuestra estrategia PICOT, y solo tenemos los componentes P y O, estamos buscando estudios descriptivos, como, por ejemplo: estudio de prevalencia, incidencia o serie de casos.

En el caso que tengamos los componentes P, I/E y O, estamos buscando estudios cuasi experimentales o

de intervención sin control.

Por último, si tenemos todos los componentes de la estrategia, nos enfrentamos a estudios observacionales analíticos o a un ensayo clínico. Dentro de los estudios observacionales analíticos podemos encontrar a los estudios de casos y controles, cohortes retrospectiva y prospectiva.

Por lo tanto, definir nuestra pregunta de investigación utilizando la estrategia planteada por Richardson, no solo permite organizar y estructurar la búsqueda, sino que además permite identificar el tipo de diseño epidemiológico adecuado para contestar la pregunta de investigación.

### 3. Búsqueda de la evidencia.

Para efectos de este primer número, no es un objetivo desarrollar a cabalidad este punto, quizás para un futuro podemos dedicar un artículo completo a ello.

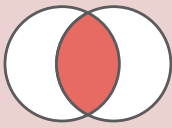
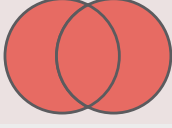
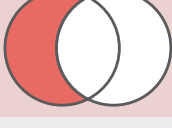


Pero una vez formulada la pregunta de investigación y establecida la estrategia debemos realizar una búsqueda de la evidencia. En este punto, a modo de recomendación es importante llevar un orden y familiarizarse con los motores de búsquedas disponibles.

Dentro de las bases de datos más conocidas encontramos: PubMed, Cochrane Library, Embase o Google Scholar. En estas bases de datos se pueden realizar búsqueda de la evidencia de forma

avanzada, utilizando los operadores boléanos, y en el caso de Cochrane Library puedes guiar la búsqueda utilizando la estrategia PICO.

En el siglo XIX, el matemático Georje Booles (3) describió los operadores lógicos boléanos o como lo conocemos actualmente operadores boléanos, los cuales son conceptos o descriptores que permiten recuperar información, y con ello realizar una búsqueda más acotada de la evidencia científica. Estos operadores son:

Operador booleano	Descripción	Recupera
AND	Combina dos términos, por ejemplo: infarto AND vitamina D	
OR	Busca artículos que contenga uno de los dos términos, por ejemplo: Cáncer OR neoplasia	
NOT	Excluye un término de la búsqueda, en este caso el que se encuentre en segunda posición, por ejemplo: Cirugía cardiaca NOT bypass	

Fuente: Elaboración propia.

Los operadores AND, OR y NOT, son ampliamente conocidos y utilizados, pero también podemos encontrar comillas (""), los cuales buscan frases exactas como, por ejemplo: "Síndrome de apnea obstructiva del sueño". También se pueden usar los paréntesis (), el cual permite agrupar los términos al momento de utilizar los operadores booleanos, como, por ejemplo: ("síndrome de apnea obstructiva del sueño" OR "SAO") AND ("tratamiento" OR "terapia"). Es importante destacar que los operadores booleanos deben ser escritos en mayúsculas al momento de realizar la búsqueda.

#### 4. Evaluación crítica de la evidencia

Una vez recuperados los artículos que nos ayudaran a contestar nuestra pregunta de investigación, debemos ser capaces de identificar si estos son permitidos o no, y para ello existen pautas que permiten analizar su calidad metodológica. Además, estas pautas son una guía para la redacción, evaluación y reporte de los estudios de investigación.

A continuación, se detallan las 3 principales pautas utilizadas.

#### **PRISMA** <sup>(4)</sup>

Es una pauta o guía utilizada para realización y reporte de las revisiones sistemáticas y metaanálisis. Se encuentra compuesta por 27 ítems, evaluando entre ellos las fuentes de información utilizadas, proceso de extracción de datos, riesgo de sesgos, medidas de resumen, resultado, fuentes de financiación, entre otros.

#### **CONSORT** <sup>(5)</sup>

En cuanto a los ensayos clínicos aleatorizados, denominados el estándar de oro en cuanto a diseños epidemiológicos, la guía "The Consolidated Standards of Reporting Trials" (CONSORT), es utilizada para orientar la redacción de este tipo de estudios, como también es utilizado para la evaluación de sus reportes. Esta guía cuenta con 25 ítems, y en el año 2022 se adiciona una extensión CONSORT-Outcomes 2022, la cual proporciona 17 ítems específicos para evaluar los resultados de estos estudios.

#### **STROBE** <sup>(6)</sup>

*Strengthening the Reporting of Observational studies in Epidemiology* (STROBE), es una pauta o guía utilizada ampliamente en estudios observacionales, y su principal objetivo es orientar a los autores a redactar un manuscrito de calidad para luego ser presentado en las distintas revistas. Esta pauta cuenta con 22 ítems, de los cuales 18 son comunes para los estudios de cohortes, casos y controles y transversales. Los cuatro ítems restantes varían según el diseño del estudio.

#### 5. Aplicabilidad de los resultados

Una vez recuperado los artículos, y analizados por medio de las pautas presentadas, el clínico puede tomar varias decisiones:

- I. Se siente satisfecho y puede contestar la pregunta clínica planteada.
- II. Determina que los artículos recuperados de la búsqueda no son adecuados para responder la

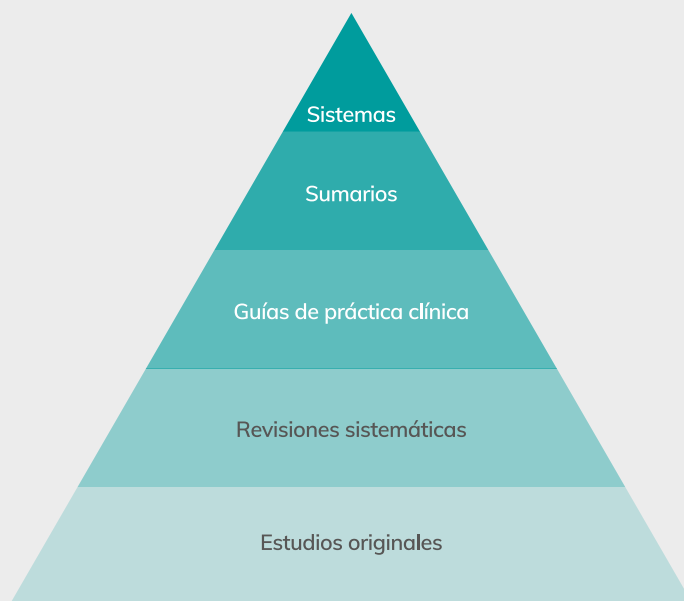
pregunta de investigación, y decide cambiar la estrategia de búsqueda.

**III.** A pesar de realizar una búsqueda profunda de la información y aplicar las pautas, determina que no hay una respuesta basada en evidencia, por lo tanto, se embarca en la generación de un protocolo de investigación (siempre y cuando tenga tiempo).

En cualquiera de los escenarios, el clínico debe ser capaz al momento de interpretar los resultados, identificar si estos se encuentran comprometidos por temas de diseño, metodología, análisis estadístico, reporte de estos, entre otros puntos, con el fin de evaluar la validez interna y externa del estudio. Esto incluye analizar si el estudio presenta sesgos, si se ha utilizado un tamaño muestral adecuado, si los métodos de análisis estadístico son apropiados para las variables estudiadas, y si los resultados han sido reportados de manera completa y transparente. Solo así se podrá determinar si los hallazgos son confiables y aplicables a la práctica clínica, garantizando que las decisiones médicas se basen en la mejor evidencia disponible.

## 6. Nivel y certeza de la evidencia

La primera de evidencia permite jerarquizar y organizar los tipos de estudios según el nivel de confiabilidad y calidad. En la actualidad, la pirámide 5.0, sitúa en su cúspide los estudios robustos y fiables, y en la base se ubican los estudios básicos o con mayor sesgo <sup>(1)</sup>.



Fuente: Mateos, Antonio Jesús Martín, Lectura crítica de la evidencia clínica, Capítulo 4, 25-35. Copyright © 2022 Elsevier España, S.L.U.

De esta forma visual, el clínico puede rápidamente identificar la calidad de la evidencia de los estudios recuperados.

En relación con la certeza de la evidencia, The Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) categoriza la evidencia científica en cuatro grados por medio de una escala ordinal <sup>(7)</sup>

### Escala GRADE para la certeza en la evidencia

#### Certeza en la evidencia

- Alta certeza ( $\oplus\oplus\oplus\oplus$  A). Estamos seguros de que el efecto mostrado en los estudios refleja el efecto real existente.
- Moderada certeza ( $\oplus\oplus\oplus\circ$  B). Estamos bastante seguros de que el efecto mostrado en los estudios está cerca del auténtico efecto real.
- Baja certeza ( $\oplus\oplus\circ\circ$  C). Creemos que el auténtico efecto puede diferir significativamente del estimado en estos estudios.
- Muy baja certeza ( $\oplus\circ\circ\circ$  D). Es casi seguro que el auténtico efecto difiere del que ofrecen estos estudios.

Fuente: Tomado de Mateos, Antonio Jesús Martín, Lectura crítica de la evidencia clínica, Capítulo 17, 213-224.  
Copyright © 2022. Elsevier España, S.L.U.

En conclusión, el análisis crítico de la literatura científica es un proceso clave, ya que permite evaluar la validez, calidad y aplicabilidad de los estudios para la toma de decisiones clínicas. A través de herramientas como la estrategia PICO(T) y guías estandarizadas como PRISMA, CONSORT y STROBE, los profesionales clínicos pueden estructurar sus búsquedas de manera eficiente y evaluar la evidencia de manera rigurosa. Este proceso incluye no solo la correcta formulación de la pregunta de investigación, sino también la selección adecuada de las bases de datos, el uso de operadores booleanos y el análisis minucioso de la metodología de los estudios recuperados.

Sin embargo, en la práctica clínica, a menudo contamos con tiempo limitado para llevar a cabo un análisis exhaustivo de la literatura. Por ello, es esencial familiarizarse con las herramientas y metodologías que faciliten este proceso de manera rápida y efectiva. Solo a través de un análisis crítico bien estructurado podemos asegurar que nuestras decisiones clínicas estén basadas en la mejor evidencia disponible, contribuyendo a mejorar la calidad del cuidado de nuestros pacientes. En nuestra institución contamos con herramientas como Clinical Key de Elsevier y UpToDate de Wolters Kluwer, que permiten acceder de forma rápida y sencilla a información confiable.

## Referencias

1. López JBC. Lectura crítica de la evidencia clínica. 2021.
2. Richardson, W. S., Wilson, M. C., Nishikawa, J., & Hayward, R. S. (1995). The well-built clinical question: a key to evidence-based decisions. *ACP journal club*, 123(3), A12–A13.
3. Arevalo Barea Raúl. BÚSQUEDA SISTEMÁTICA DE LA LITERATURA CIENTÍFICA [Segunda parte]. *Rev. Méd. La Paz*. 2009; 15 ( 2 ): 67-74. Disponible en: [http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1726-89582009000200011&lng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582009000200011&lng=es).
4. Urrútia G, Bonfill X. Declaración PRISMA: una propuesta para mejorar la publicación de revisiones sistemáticas y metaanálisis. *Med Clin (Barc)* [Internet]. 2010;135(11):507–11. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>.
5. Butcher NJ, Monsour A, Mew EJ, Chan A-W, Moher D, Mayo-Wilson E, et al. Guidelines for reporting outcomes in trial reports: The CONSORT-outcomes 2022 extension. *JAMA* [Internet]. 2022;328(22):2252. Available from: <http://dx.doi.org/10.1001/jama.2022.21022>.
6. Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2019;13(5):31. Available from: [http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja\\_543\\_18](http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_543_18).
7. GRADE home [Internet]. [Gradeworkinggroup.org](http://gradeworkinggroup.org). [cited 2024 Sep 27]. Available from: <https://www.gradeworkinggroup.org/>.

**Autora: Alejandra Rivera, Unidad de investigación Clínica- Clínica Dávila.**

Las plataformas de acceso abierto, conocidas como Open Access, proporcionan artículos científicos de forma gratuita, lo que garantiza el acceso libre al conocimiento científico.

Esto no solo amplía la visibilidad de los autores, sino que también facilita que sus trabajos sean citados en múltiples fuentes, contribuyendo al avance de la investigación.

Las plataformas más conocidas y de amplio acceso son:

**PubMed Central (PMC)**

Es un repositorio que archiva y proporciona acceso a publicaciones de revistas científicas de forma gratuita.

En este repositorio se encuentra integrado PubMed, plataforma que permite realizar búsqueda de literatura científica de impacto, como también acceder a textos completos.

**Link PMC:** <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/>

**Link PubMed:** <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>

**SciELO**

Scientific Electronic Library Online o más bien reconocido como SciELO.

Fundada en 1998, esta biblioteca visibiliza y permite el acceso a artículos científicos de América Latina, el Caribe, España y Portugal.

**Link:** <https://www.scielo.org/es/>

**DOAJ**

Directory of Open Access Journals, es una plataforma que almacena y proporciona un gran número de revistas de alta calidad con acceso abierto. Puedes buscar por revista o artículo.

**Link:** <https://doaj.org/>

**Cochrane Library:**

Es una plataforma conocida que da acceso a revisiones sistemáticas de alto impacto y calidad. Aunque no se considera totalmente de acceso abierto, tiene muchos artículos disponibles gratuitamente. Actualmente, se espera que para el año 2025 toda la plataforma sea de acceso abierto.

**Link:** <https://www.cochranelibrary.com/>

**BIREME**

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) crearon el Centro Latinoamericano y del Caribe de Información en Ciencias de la Salud, conocido como BIREME. Este centro ofrece a la comunidad científica acceso gratuito a información y publicaciones, incluyendo diversos repositorios especializados.

**Link:** <https://bvsalud.org/es/>

Existen más plataformas, pero aquí te presentamos las más conocidas, algunas como PubMed y Cochrane la búsqueda de los artículos es más específica, ya que utilizan los operadores booleanos, y otras como SciELO y DOAJ, la búsqueda es de texto libre.

## Docencia e investigación en Red Dávila

### Programa de Actualización y Desarrollo para Ejecutivos en Salud (PADE)

La Escuela de Salud Pública de la Universidad de Chile, parte de la Facultad de Medicina, tiene una tradición destacada en la formación de gestores hospitalarios, tanto en Chile como en América Latina. Clínica Dávila, desde el 2023 es un campo clínico para la formación de médicos especialistas en Salud Pública de esta escuela. Parte significativa de los servicios de la clínica se dirigen a beneficiarios de Fonasa, que a veces también acuden a hospitales públicos, lo que da a Clínica Dávila una perspectiva única sobre los problemas de estos hospitales.

### Principles and Practice of Clinical Research (PPCR)

Desde el año 2023 Clínica Dávila es parte de PPCR, programa que ayuda a los investigadores a mejorar sus habilidades en investigación clínica en un entorno altamente interactivo, promoviendo el crecimiento personal y profesional de los participantes, haciéndolos más efectivos en su trabajo. Además, el entorno interactivo del programa fomenta conexiones entre los participantes, favoreciendo la colaboración en futuros proyectos multicéntricos.

### Becas

Dávila otorga cupos elegibles para becas institucionales, correspondientes al 100% del arancel universitario más una remuneración o estipendio. Los cupos son concursables y, una vez otorgados, se suscribe un Convenio mediante el cual

el Becario adquiere el compromiso de desempeñarse profesionalmente en la institución, una vez finalizada la formación. Las especialidades que ofrece Red Dávila son: cardiología adulto e infantil, gastroenterología, traumatología, medicina interna, radiología, urgencia, entre otras.

### Segunda Jornada de investigación- Red Dávila

El propósito de la Segunda Jornada anual de Investigación de Red Dávila es incentivar y valorar el trabajo investigativo realizado por nuestros profesionales, subrayando nuestro compromiso con el progreso científico para el bienestar de nuestros pacientes. Este evento busca crear un espacio colaborativo en el que se puedan compartir conocimientos, ideas y experiencias, fomentando una cultura de excelencia que impulse la investigación como un pilar fundamental en nuestra institución.

Con esta jornada, no solo celebramos el esfuerzo y la dedicación de quienes se han comprometido con la investigación científica, sino que también reafirmamos nuestro rol como líderes en el ámbito de la salud. Nuestro objetivo es fortalecer una comunidad de profesionales que trabajen conjuntamente para enfrentar los desafíos de la medicina moderna, siempre guiados por altos estándares de calidad, ética y compromiso con la mejora continua de la atención de salud.

### Revisión por pares

Los manuscritos recepcionados en la revista médico científico de Red Dávila, son revisados por pares y en ciego. Esto significa que los revisores no tendrán acceso a la información de los autores, con la finalidad de evitar sesgo en la revisión del artículo.

En cuanto a la comunicación del proceso de revisión por parte de los revisores, esta se llevará a cabo bajo un sistema de revisión ciega.

Las instrucciones de evaluación para los trabajos de investigación y casos clínicos son:

- 1. Introducción y Marco Teórico:** Determinar si existe coherencia con el tema a tratar.
- 2. Discusión:** Se debe identificar que se interpreten adecuadamente los resultados, discutiendo su relevancia y comparándolos con la literatura existente.
- 3. Extensión Total del Artículo:** El artículo completo no debe superar las 2000 palabras.
- 4. Referencias:** Las referencias no deben exceder máximo de 35, deben ser lo más actualizada posible (menor a 5 años) y que estas estén adecuadamente citadas según el estilo Vancouver.
- 5. Figuras y Tablas:** El número de figuras y tablas no debe ser superior a 5. Se deben verificar que estas sean claras, relevantes y correctamente referenciadas en el texto.

**6. Conflictos de Interés y Agradecimientos:** Deben estar contenidas dentro del manuscrito.

### 7. Cumplimiento de las normas éticas.

Plazos:

Proceso de revisión: 3 a 4 semanas.

Respuesta a las observaciones por parte de los autores: 2 semanas.

### Ética de publicación

Todos los trabajos científicos y casos clínicos presentados en esta revista cuentan con la aprobación del Comité Ético Científico de Clínica Dávila Recoleta. Los artículos provenientes de otras instituciones deben incluir una carta de aprobación de su respectivo comité ético científico acreditado. Es obligatorio cumplir con los estándares éticos tanto internacionales como nacionales.

### Plagio, originalidad y uso de datos

Todos los manuscritos enviados a la revista pasarán por un riguroso proceso de revisión, que incluye la detección de plagio. Además, los artículos de investigación, revisiones y casos clínicos deben ser originales y no haber sido presentados en otras revistas.

En cuanto al uso de datos, los autores deben declarar que estos son precisos y auténticos. Si se les solicita, deben estar dispuestos a proporcionar los datos brutos para su revisión o para garantizar la reproducibilidad de los resultados.



## Autoría

En la presentación de cada manuscrito (trabajo de investigación, caso clínico y/o revisión de tema) se debe identificar los autores que contribuyeron en el mismo, y su orden debe ser en función del nivel de contribución en el manuscrito.

Una vez que se cierra el proceso editorial, no se aceptarán cambios en los autores y/o en su orden. En el caso de requerirlo se debe enviar una carta formal a [revistamedica@davila.cl](mailto:revistamedica@davila.cl), para realizar dicha solicitud, explicando y otorgando los argumentos válidos para solicitar el cambio.

El comité editorial, una vez recibida la solicitud, tiene 6 semanas para entregar un veredicto.

## Directrices para presentación de artículos científicos

Trabajos de investigación y casos clínicos

1. Resumen o abstract:  
Debe contener el propósito, materiales y métodos, resultados y discusión. Máximo 250 palabras.  
Contenido del artículo de investigación.
2. Introducción y marco teórico.
3. Palabras claves.
4. Objetivos.
5. Metodología.
6. Resultados (tablas y figuras). En el caso que aplique.
7. Conclusión.
8. Discusión.
9. Referencias en norma vancouver.
10. Declaración conflictos de interés

11. Agradecimiento: en el caso que el autor lo estime pertinente.

12. Fuentes de financiamiento.

### Instrucciones

Introducción máx. 250 palabras, discusión máx. 500 palabras. El artículo en total no debe exceder las 2000 palabras

Referencias: máx. 35.

Figuras y tablas máximo 5.

## Directrices para presentación de revisión de temas

1. Título.
2. Resumen: máximo 250 palabras. Debe contener introducción al tema, objetivos, método de selección de las fuentes y conclusión.
3. Palabras claves.
4. Definir el objetivo de la revisión (por ejemplo, identificar brechas de conocimiento, comparar distintos enfoques, actualizar la información en un campo específico).
5. Metodología: Detallar los criterios de búsqueda y selección, incorporar las bases de datos consultadas, términos utilizados, y filtros. Describir los criterios de inclusión y exclusión de los artículos.
6. Desarrollo del Tema.
7. Discusión.
8. Conclusión.
9. Referencias.
10. Declaración de Conflicto de Intereses.
11. Agradecimientos: en el caso que el autor lo desee.
12. Fuentes de financiamiento.

### **Instrucciones**

Se aceptará un máximo de 4000 a 6000 palabras.

Referencias: máx. 35.

Figuras y tablas máximo 8.

### **Financiamiento**

Los autores deben declarar en sus artículos las fuentes de financiamiento en el caso que aplique. Estas fuentes pueden ser fondos públicos y/o privados.

### **Correcciones y retractaciones**

Correcciones: En el caso que el artículo sea publicado en la revista médico-científica de Red Dávila y se detecte un error posterior, sus correcciones serán publicadas en el siguiente número.

Retractaciones: En el caso que posterior a la publicación de artículo en la revista médico-científica de Red Dávila, se detecte una violación a las normas editoriales como también a las normas éticas, se procederá al retiro de la publicación dentro de la revista en el formato online, publicada en [www.davila.cl](http://www.davila.cl).

### **Open Access**

La revista médico-científica de Red Dávila, es de acceso abierto, lo que permite que los artículos publicados estén disponibles de forma gratuita.

Al momento de este número, no existe cobro monetario por publicación.



