

Revista
Médico
Científica
Red Dávila

VOLUMEN 2, NÚMERO 1,
Agosto, Edición 2025

Contenido

Comité Editorial.	4
• Misión.	
• Visión.	
• Conflictos de interés.	
Editorial.	5
Revisiones Temáticas.	6
• Endometriosis ¿Es posible un diagnóstico precoz?	6
• Estado de la Leucemia Linfoblástica Aguda.	14
• Shock Séptico en Pediatría “Desde una nueva definición hacia la Inmunoreanimación”	21
Artículos Originales.	34
• Estrategias de manejo ventilatorio de la falla respiratoria hipercápica con ventilación mecánica no invasiva: un scoping review.	34
Casos Clínicos.	42
• Enfermedad tromboembólica no provocada en sitio atípico y típico paralelamente, revisión de un caso	42
• Embolia aérea con afectación pulmonar y cerebral, presentación de un caso clínico	47
Journal Club.	52
• Dr. Sebastián Cabrera, nefrólogo Clínica Dávila	52
Análisis Crítico de la Literatura.	56
Open Access.	62
Docencia e Investigación en Red Dávila.	63
Políticas Editoriales.	64

Revista Médico Científica Red Dávila

Comité Editorial

Sergio Castillo Cienfuegos,

Editor en jefe

Alejandra Rivera Palma,

Directora Revista

Bernarda Miranda Reyes,

Miembro Comité Editorial

Gabriel Cavada Chacón.

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.

CIRUGÍA CARDIACA EN CLÍNICA DÁVILA: 22 años de desarrollo sostenido

El programa de cirugía cardíaca en Clínica Dávila se inició en marzo del 2003 debido a la necesidad del equipo cardiológico liderado por el doctor Marcos Gutiérrez quien fue el gestor del crecimiento y desarrollo del Departamento de Enfermedades Cardiovasculares de la clínica.

Desde entonces y durante algo más de 20 años, hemos desarrollado todas las áreas de la cirugía cardíaca incluyendo un exitoso programa de Trasplante Cardíaco, ECMO y Asistencia Ventricular Mecánica iniciado por el doctor Mauricio Villavicencio en el año 2008 y continuado por el doctor Andrés Kursbaum y que a la fecha ha realizado 58 trasplantes cardíacos, 91 asistencias ventriculares mecánicas y 68 ECMOs.

También debe destacarse el desarrollo del programa de cirugía cardíaca mínimamente invasiva, que a través de accesos mínimos en el tórax nos permite la reparación o reemplazo de válvulas cardíacas entre otras prestaciones.

Los avances experimentados a su vez por la anestesia cardiovascular y las máquinas de perfusión nos han permitido avanzar en cirugías cada vez más seguras y complejas y es así como los riesgos de cirugías electivas tan frecuentes como es la cirugía de revascularización miocárdica están por debajo de 1% y los de aorta torácica, que en ocasiones requieren de procedimientos técnicamente muy demandantes, están en el rango del 2%.

Desde el inicio de la cirugía cardíaca en Clínica Dávila se han operado varios miles de pacientes con buenos resultados al analizarlos por patologías, pero lo que realmente hace la diferencia es la calidad de los cuidados perioperatorios que se inician con la pericia de nuestro grupo de cirujanos y anestesistas pero también con el elevado nivel de cuidados en la Unidad Coronaria que incluye un numeroso grupo de cardiólogos, enfermeras/os y TENS a los que se suman un gran equipo de kinesiología que le proveen cuidados de primer nivel a nuestros pacientes, siempre con dedicación al buen servicio, al buen trato y la amabilidad.

Muchos médicos de Clínica Dávila y sus familiares han podido dar fe de lo anterior durante estos ya 22 años de desarrollo de la cirugía cardíaca en Clínica Dávila.

Dr. Ernesto Larraín R.

Cirugía Cardíaca
Clínica Dávila

“Endometriosis. ¿Es posible un diagnóstico precoz?”

Manuel Donoso^{1,2}, Javiera Yakcich^{2,3},
Cristián Varela⁴, Benjamín Bustos^{1,2},
Constanza Ortúzar⁵, Lara J. Monteiro⁶.

¹ Servicio de Obstetricia y Ginecología, Clínica Dávila

² Departamento de Obstetricia, Ginecología y Biología de la Reproducción, Universidad de los Andes

³ Unidad de Ultrasonografía, Universidad de los Andes

⁴ Unidad de Radiología de Cuerpo, Departamento de Imagenología, Clínica Dávila

⁵ Escuela de Medicina, Universidad de los Andes

⁶ Centro de Investigación e Innovación Biomédicas (CiiB), Universidad de los Andes

Resumen

La endometriosis es una enfermedad prevalente en la mujer en edad fértil. En las últimas décadas se han hecho grandes avances la mejoría de herramientas diagnósticas, especialmente de imágenes, como la ecografía transvaginal extendida y la resonancia magnética pelviana; también se ha progresado mucho en las técnicas quirúrgicas que permiten reseca esta patología. Sin embargo, es necesario seguir buscando biomarcadores que permitan un diagnóstico precoz y que incluso logren predecir la endometriosis para poder evitar su desarrollo y progresión en el futuro.

Al parecer, los candidatos a ocupar este papel de marcadores precoces de la enfermedad son las secuencias cortas y largas de RNA no codificante contenidas en las vesículas extracelulares, las cuales se expresarían de manera distinta en mujeres portadoras de endometriosis.

Palabras Clave

“endometriosis”, “diagnosis”, “extended transvaginal Ultrasound”, “magnetic resonance imaging”, “small extracellular vesicles”, “RNA”

Introducción

La endometriosis es la implantación de tejido endometrial fuera de la cavidad uterina. El lugar habitual de invasión del tejido endometrial es la cavidad pelviana, afectando a los ovarios, el peritoneo pélvico y/o el espacio rectovaginal.

También puede tener una ubicación extrapelviana en la cavidad abdominal y diafragma e, incluso, se han descrito localizaciones a distancia a nivel pulmonar o cerebral.

La prevalencia de la enfermedad se estima alrededor de un 5 a 10% de la población de mujeres en edad fértil, pudiendo llegar hasta a un 50% en las mujeres con dolor pelviano crónico^(1,2). La endometriosis pelviana puede comprometer además el rectosigmoide, los uréteres y la región vesical.

La llegada del tejido endometrial a la cavidad pelviana se produce por menstruación retrógrada, un fenómeno que se presenta en mayor o menor medida en todas las mujeres en edad reproductiva. Sin embargo, la razones por las cuales estas células endometriales se implantan sólo en algunas mujeres es aún motivo de debate. Dentro de las explicaciones más aceptadas hay evidencia que señala las células endometriales de mujeres con endometriosis se caracterizan por una mayor capacidad de invasión, adhesividad y angiogénesis que las células endometriales de mujeres sin endometriosis ⁽³⁾. El síntoma más frecuente de esta enfermedad es la

dismenorrea, sin embargo, dado que es un síntoma habitual en la población general y en muchos casos no tiene una causa subyacente, es que el tiempo entre el inicio de los síntomas y el diagnóstico de la enfermedad es muy largo, estimándose un intervalo promedio de 9 años ⁽⁴⁾.

El examen físico ginecológico orienta al diagnóstico y debe enfocarse en evaluar la movilidad uterina, la presencia de nódulos en el espacio rectovaginal y aumentos de volumen anexial sugerentes de endometriomas ováricos ⁽⁵⁾.

Los exámenes de imágenes más útiles para llegar al diagnóstico son la resonancia magnética (RM) de la pelvis y la ecografía transvaginal extendida, ambos exámenes tienen sus ventajas y limitaciones.

A pesar de los avances obtenidos en las últimas décadas en que se ha logrado mejorar la precisión diagnóstica, cada vez que vemos a una paciente con endometriosis, tenemos la sensación de haber llegado tarde.

Es por eso que se requieren nuevos métodos diagnósticos que permitan diagnosticar esta patología de manera precoz, e incluso, exámenes que permitan predecir aquellas mujeres que van a desarrollar la enfermedad en el futuro.

El objetivo de esta revisión es analizar los métodos diagnósticos no invasivos más usados en la actualidad y aquellos métodos que se plantean como promisorios para realizar un diagnóstico precoz, incluyendo los que puedan ser predictores de desarrollar esta enfermedad.

Metodología

Se realizó una revisión narrativa de la literatura mediante búsqueda en PubMed hasta marzo de 2025, utilizando términos MeSH relacionados con endometriosis, diagnóstico, ecografía transvaginal, resonancia magnética, vesículas extracelulares y RNA. Se priorizaron artículos originales, revisiones sistemáticas y estudios relevantes en inglés y español.

Métodos de Imágenes utilizados actualmente para diagnosticar la endometriosis

Los exámenes de imagen en la endometriosis son de vital importancia para su diagnóstico. Estas evaluaciones deben permitir detectar la ubicación, tamaño y grado de invasión de los implantes. Esta información es fundamental para planificar la cirugía en los casos en que sea necesario, especialmente cuando se requiere la intervención de un coloproctólogo y un urólogo para realizar una cirugía completamente resectiva.

Los exámenes utilizados son la resonancia magnética (RM) y la ecografía transvaginal extendida de la pelvis. Ambos exámenes son operador dependiente y requieren un radiólogo o ginecólogo especialmente capacitado para realizarlos e interpretarlos, además de tener en cuenta ciertas consideraciones técnicas que se detallarán a continuación ⁽⁶⁾.

1) Ecografía transvaginal extendida

El propósito de realizar una ecografía extendida en una mujer con sospecha de endometriosis consiste en confirmar la presencia de la enfermedad, logrando además mapear la ubicación de los implantes y predecir la gravedad de la enfermedad antes de iniciar la terapia médica o programar una intervención quirúrgica ⁽⁷⁾.

Esta ecografía busca evaluar principalmente cuatro aspectos ⁽⁸⁾:

- I) Movilidad uterina y anexial.
- II) Presencia de marcadores sutiles de endometriosis.
- III) Estado del cabo vesicouterino y fondo de saco de Douglas.
- IV) Los compartimientos anatómicos adyacentes al útero y los ovarios.

El primer paso es examinar el útero y anexos. Se debe evaluar la movilidad del mismo: normal, reducida o ausente, con un útero fijo a la pelvis.

Así mismo, se analiza la presencia de signos ecográficos de adenomatosis y la existencia o no de endometriomas ⁽⁹⁾.

Los endometriomas ováricos se asocian frecuentemente con otras lesiones endometriósicas profundas y adherencias pelvianas.

La presencia del signo de los ovarios en “kissing ovaries” sugiere que hay adherencias pélvicas importantes, ya que los ovarios se encuentran adheridos a la pared posterior uterina y por eso se ven adyacentes. Esto conlleva una distorsión importante de la anatomía anexial. (Ver figura 1) ⁽¹⁰⁾.

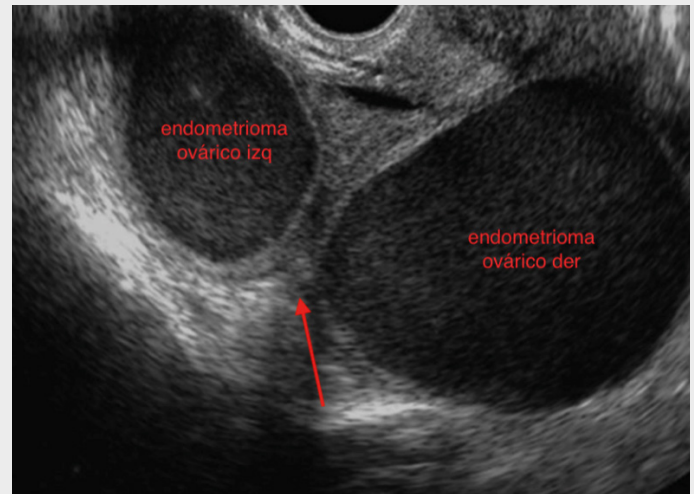


Fig. 1: Imagen de endometriomas ováricos bilaterales, con imagen en “kissing ovaries”. La flecha roja muestra la zona de adhesión entre el ovario derecho e izquierdo.

El siguiente paso, es evaluar el estado del receso vesicouterino y el fondo de saco rectovaginal. Se utiliza el signo de deslizamiento uterino en tiempo real durante la ecografía extendida, el cual consiste en comprimir el útero y ver cómo este se mueve de manera independiente de la vejiga o el recto, según evaluemos la pared anterior o posterior.

Esta evaluación dinámica no es posible con la resonancia de la pelvis de la manera en que se realiza actualmente ⁽⁷⁾.

Por último, se debe realizar la búsqueda de nódulos endometriósicos en los compartimientos anterior y posterior. El compartimiento anterior se compone de la vejiga y uréteres. El compartimiento posterior se compone de los ligamentos útero sacros, intestino, vagina y tabique recto vaginal. (Ver figura 2) ⁽⁹⁾.

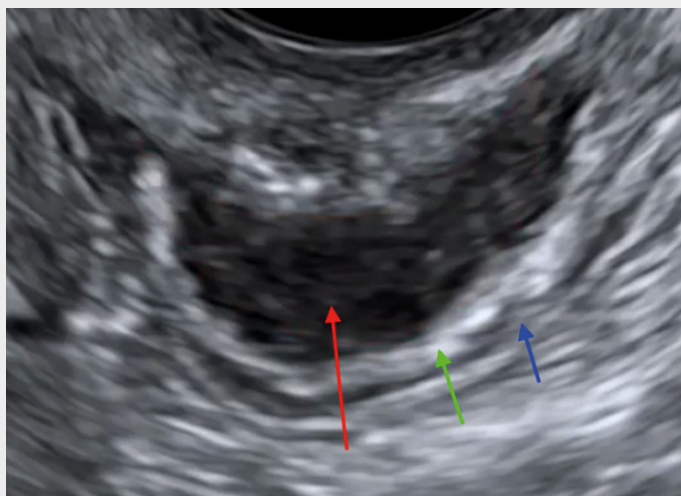


Fig. 2: Nódulo endometriósico con compromiso muscular intestinal (flecha roja). Este nódulo llega hasta la submucosa, que es la zona ecorrefringente marcada con una flecha verde. El lumen intestinal es lineal y se observa con claridad (flecha azul).

La ecografía tiene una sensibilidad y especificidad similares a la RM. Esta precisión diagnóstica depende de la zona anatómica evaluada y la experiencia del operador.

En operadores entrenados, la sensibilidad para el diagnóstico de nódulos intestinales es de 85% y especificidad de un 96%. La RM, por su parte, tiene una sensibilidad de un 85% y una especificidad de un 95%. A nivel de ligamentos uterosacros, la sensibilidad y especificidad de la ecografía es de un 67% y 86%.

Los valores de sensibilidad y especificidad para la RM son de 70% y 93% a este nivel ⁽¹¹⁾.

Una ventaja de la ecografía parece ser la evaluación de la profundidad de la invasión de los implantes, que sería de utilidad para planificar la cirugía, pero aún no se ha determinado si existen diferencias con la RM en relación con este punto.

La ecografía también nos permite predecir el compromiso ureteral y la hidroureteronefrosis asociada. Los ecografistas deben hacer una evaluación ecográfica alta para objetivar si hay dilatación de la pelvis renal ⁽⁶⁾.

Por último, hay algunos lugares anatómicos donde la ecografía tiene menor rendimiento que la RM. Estos son la región cecal, apendicular, la región sigmoidea y a nivel diafragmático. Para evaluar estos sectores lejanos, los ecografistas deben capacitarse en el uso de transductores lineales para la evaluación abdominal de la región cecal y sigmoidea ⁽¹¹⁾.

2) Resonancia Magnética de la pelvis (RM)

La RM de pelvis es un método no invasivo y seguro para mujeres en edad fértil ya que no utiliza radiación ionizante. Es un estudio de segunda línea en patología ginecológica benigna dado su mayor costo y menor disponibilidad en comparación con la ecografía transvaginal ⁽¹²⁾.

Sin embargo, creemos que es fundamental en la evaluación de pacientes con endometriosis y debería pedirse prácticamente de rutina, ya que complementa los hallazgos de la ecografía extendida. Su aporte puede dividirse en dos áreas, la primera y más general, es como una potente herramienta diagnóstica en el contexto de masa pelviana/anexial indeterminada o síndromes como hidronefrosis, hematuria, hematoquexia y dolor pelviano crónico de origen desconocido. La segunda, es como estudio para una adecuada planificación quirúrgica, donde es necesario determinar número, tamaño y localización precisa de las lesiones ⁽¹¹⁾.

Su campo de visión, más amplio que la ecografía transvaginal, permite detectar lesiones remotas en el peritoneo, polo cecal, apéndice y regiones subfrénicas debiendo usarse proyecciones especiales para visualizar dichas áreas. Es una técnica indispensable en casos de localizaciones ectópicas como las del canal inguinal, región umbilical, cicatriz de cesárea o de episiotomía, o compromiso de planos profundos del periné, incluyendo plexos nerviosos o nervio ciático ⁽¹²⁾.

No se ha observado diferencias significativas en el rendimiento diagnóstico entre equipos RM de 1,5 versus 3,0 Tesla ⁽¹³⁾.

Para una adecuada evaluación de lesiones profundas en el fornix vaginal posterior o en el tabique recto-vaginal, es fundamental el uso de gel intravaginal (figura 3).

El contraste endovenoso para RM (gadolinio) se utiliza cuando hay dudas diagnósticas o cuando una masa ovárica supera los 4 cm. y debe diferenciarse de una neoplasia maligna.

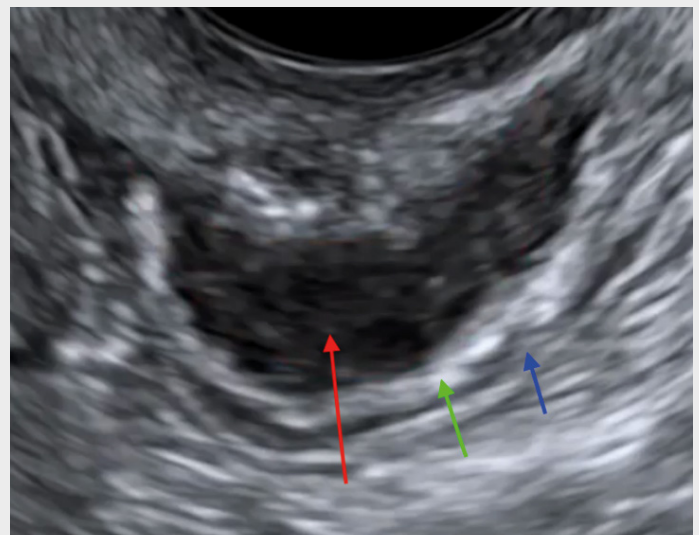


Fig. 3: Corte sagital en secuencia T2 con gel endovaginal. El gel distiende la vagina (flecha verde), permitiendo observar con mayor precisión un gran nódulo endometriósico del fornix vaginal posterior y tabique recto-vaginal (flecha roja), separándolo del cuello uterino (flecha azul).

Genética y marcadores moleculares de la enfermedad

La endometriosis tiene una base genética. Una mujer con familiares de primer grado que hayan tenido endometriosis tiene una probabilidad entre 6 y 10 veces superior que la población general de desarrollar la enfermedad. Hasta la fecha, se han identificado alteraciones genéticas en 29 genes de 9 cromosomas distintos en mujeres con endometriosis.

Estos genes se encuentran en regiones intrónicas que codifican segmentos de RNA de cadena larga no codificante que regulan procesos de migración, adhesión celular y angiogénesis ⁽¹⁴⁾.

Estos procesos biológicos celulares se han encontrado alterados en experimentos in vitro con células endometriales aisladas de implantes endometriósicos.

En los últimos años, ha existido interés en la comunidad científica en identificar biomarcadores que puedan predecir o diagnosticar más tempranamente la endometriosis. El primer acercamiento, fue la búsqueda de biomarcadores séricos. Es así como se identificó que marcadores como el CA19-9, CA-125, VEGF y citocinas (IL-6, IL-8, CCL5, CCL2) se encuentran elevados en las mujeres con endometriosis en comparación con mujeres sin patología, pero ninguno de ellos ha demostrado ser una herramienta clínica definitiva para el diagnóstico de endometriosis ⁽¹⁵⁾.

Las células liberan a la circulación vesículas extracelulares pequeñas (sEV) de entre 30 a 160 nm de diámetro que contienen segmentos de DNA, RNA de cadena larga no codificante (lncRNA), microRNA y proteínas. Inicialmente, se pensaba que estas sEV eran partículas de desecho celular, pero, actualmente, se sabe que son un eficaz mecanismo de comunicación intercelular ⁽¹⁶⁾.

Tanto los lncRNA como los miRNA que transportan estas sEV, son secuencias génicas que regulan la expresión de otros genes. Distintos estudios han demostrado que algunos de estos RNAs están sobre expresados y otros pobremente expresados en pacientes con endometriosis.

Los microRNAs (miRNAs) tienen entre hasta 40 nucleótidos de tamaño. En un estudio prospectivo se demostró que una combinación de miRNA, que se expresan de manera distinta en pacientes con endometriosis, y que fueron medidos en suero, fue eficaz en diferenciar estos pacientes de mujeres con otras patologías ginecológicas, logrando muy buena sensibilidad y especificidad ⁽¹⁷⁾.

Otros estudios han identificado también RNAs no codificantes largos (lncRNAs), que se caracterizan por tener más de 200 nucleótidos de longitud, en lesiones endometriales ectópicas como promisorios biomarcadores para el diagnóstico de endometriosis.

Uno de estos lncRNA denominado UCA1, se ha observado sobre-expresado en muestras de plasma periférico y en muestras de tejido endometrial ectópico de pacientes con endometriosis y otros lncRNA como MALAT1 y H19, se han reportado en niveles elevados en tejido endometrial obtenidos mediante biopsia de pacientes con endometriosis ^{(18), (19)}.

Aún es necesario realizar más estudios que certifiquen estos hallazgos, sin embargo, estos resultados promisorios muestran que, en el futuro, la medición de estos biomarcadores podría mejorar significativamente la detección oportuna de esta enfermedad que afecta a millones de mujeres en Chile y en todo el mundo.

Conclusión

La endometriosis es una enfermedad prevalente, que produce morbilidad significativa en las mujeres que la presentan.

Actualmente tenemos exámenes de imagen que nos permiten realizar un adecuado diagnóstico de la presencia y extensión de los implantes endometriósicos, sin embargo, la realización de estos exámenes es costosa y requiere la capacitación adecuada de los radiólogos y ginecólogos que los realizan.

Dado que la resolución quirúrgica de la enfermedad no mejora los fenómenos de base, es que debemos propender a tener exámenes que nos permitan predecir la enfermedad en el futuro para dar un adecuado consejo reproductivo a las pacientes y tomar medidas como la supresión menstrual farmacológica, que permitan evitar la llegada de células endometriales a la cavidad pélvica y el consiguiente desarrollo de los implantes endometriósicos.

Algunos componentes de las vesículas extracelulares (sEV), como los lncRNAs y miRNA, parecieran ser buenos candidatos para predecir molecularmente esta enfermedad.

No existen conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. Zondervan KT, Becker CM, Missmer SA. Endometriosis. *N Engl J Med*. 2020 Mar 26;382(13):1244-1256. doi: 10.1056/NEJMra1810764. PMID: 32212520.
2. Singh S, Soliman AM, Rahal Y, Robert C, Defoy I, Nisbet P, Leyland N. Prevalence, Symptomatic Burden, and Diagnosis of Endometriosis in Canada: Cross-Sectional Survey of 30 000 Women. *J Obstet Gynaecol Can*. 2020 Jul;42(7):829-838. doi: 10.1016/j.jogc.2019.10.038. Epub 2020 Jan 27. PMID: 32001176.
3. Gruber TM, Mechsner S. Pathogenesis of Endometriosis: The Origin of Pain and Subfertility. *Cells*. 2021 Jun 3;10(6):1381. doi: 10.3390/cells10061381. PMID: 34205040; PMCID: PMC8226491.
4. Greene R, Stratton P, Cleary SD, Ballweg ML, Sinaii N. Diagnostic experience among 4,334 women reporting surgically diagnosed endometriosis. *Fertil Steril*. 2009 Jan;91(1):32-9. doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.020. Epub 2008 Mar 25. PMID: 18367178.
5. Lin T, Allaire C, As-Sanie S, Stratton P, Vincent K, Adamson GD, Arendt-Nielsen L, Bush D, Jansen F, Longpre J, Rombauts L, Shah J, Toussaint A, Hummelshoj L, Missmer SA, Yong PJ; WERF EPHeCT Physical Examination Working Group. World Endometriosis Research Foundation Endometriosis Phenome and Biobanking Harmonization Project: V. Physical examination standards in endometriosis research. *Fertil Steril*. 2024 Aug;122(2):304-315. doi: 10.1016/j.fertnstert.2024.03.007. Epub 2024 Mar 19. PMID: 38508508.
6. Quesada J, Härmä K, Reid S, Rao T, Lo G, Yang N, Karia S, Lee E, Borok N. Endometriosis: A multimodal imaging review. *Eur J Radiol*. 2023 Jan;158:110610. doi: 10.1016/j.ejrad.2022.110610. Epub 2022 Nov 15. PMID: 36502625.
7. Guerriero, S., Condous, G., van den Bosch, T., Valentin, L., Leone, F.P.G., Van Schoubroeck, D., Exacoustos, C., Installé, A.J.F., Martins, W.P., Abrao, M.S., Hudelist, G., Bazot, M., Alcazar, J.L., Gonçalves, M.O., Pascual, M.A., Ajossa, S., Savelli, L., Dunham, R., Reid, S., Menakaya, U., Bourne, T., Ferrero, S.,

Leon, M., Bignardi, T., Holland, T., Jurkovic, D., Benacerraf, B., Osuga, Y., Somigliana, E. and Timmerman, D. (2016), Systematic approach to sonographic evaluation of the pelvis in women with suspected endometriosis, including terms, definitions and measurements: a consensus opinion from the International Deep Endometriosis Analysis (IDEA) group. *Ultrasound Obstet Gynecol*, 48: 318-332. <https://doi.org/10.1002/uog.15955>

8. Al-Arnawoot B, Chang S, Duigenan S, Kielar AZ, Leonardi M. CAR Practice Statement on Advanced Pelvic Ultrasound for Endometriosis. *Can Assoc Radiol J*. 2023 Nov;74(4):643-649. doi: 10.1177/08465371231165986. Epub 2023 Apr 12. PMID: 37042803.

9. Exacoustos C, Malzoni M, Di Giovanni A, Lazzeri L, Tosti C, Petraglia F, Zupi E. Ultrasound mapping system for the surgical management of deep infiltrating endometriosis. *Fertil Steril*. 2014 Jul;102(1):143-150.e2. doi: 10.1016/j.fertnstert.2014.03.043. Epub 2014 Apr 29. PMID: 24794315.

10. Ghezzi F, Raio L, Cromi A, Duwe DG, Beretta P, Buttarelli M, Mueller MD. "Kissing ovaries": a sonographic sign of moderate to severe endometriosis. *Fertil Steril*. 2005 Jan;83(1):143-7. doi: 10.1016/j.fertnstert.2004.05.094. PMID: 15652900.

11. Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Nakamoto Y. MRI in the Diagnosis of Endometriosis and Related Diseases. *Korean J Radiol*. 2022 Apr;23(4):426-445. doi: 10.3348/kjr.2021.0405. Epub 2022 Mar 8. PMID: 35289148; PMCID: PMC8961012.

12. Huete G, Álvaro; Craig V, José; Vial A, M. Catalina; Farías J, Marcelo; Tsunekawa, Harumi; Cuello F, Mauricio. Rol de la imagenología en el proceso diagnóstico de la patología ginecológica benigna. *Rev. chil. obstet. ginecol* ; 81(1): 63-85, feb. 2016.

13. Bazot, M., Bharwani, N., Huchon, C. et al. European society of urogenital radiology (ESUR) guidelines: MR imaging of pelvic endometriosis. *Eur Radiol* 27, 2765-2775 (2017). <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4673-z>

14. Zondervan KT, Becker CM, Koga K, Missmer SA, Taylor RN, Viganò P. Endometriosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018 Jul 19;4(1):9. doi: 10.1038/s41572-018-0008-5. PMID: 30026507.

15. LE KN, Nezhat C, Nezhat C, Benor A, Decherney A. An update on endometriosis biomarkers. *Minerva Obstet Gynecol*. 2024 Oct;76(5):458-469. doi: 10.23736/S2724-606X.23.05369-1. Epub 2024 Apr 10. PMID: 38602013.

16. Pathania AS, Challagundla KB. Exosomal Long Non-coding RNAs: Emerging Players in the Tumor Microenvironment. *Mol Ther Nucleic Acids*. 2020 Oct 4;23:1371-1383. doi: 10.1016/j.omtn.2020.09.039. PMID: 33738133; PMCID: PMC7940039.

17. Moustafa S, Burn M, Mamillapalli R, Nematian S, Flores V, Taylor HS. Accurate diagnosis of endometriosis using serum microRNAs. *Am J Obstet Gynecol*. 2020 Oct;223(4):557.e1-557.e11. doi: 10.1016/j.ajog.2020.02.050. Epub 2020 Mar 9. PMID: 32165186.

18. Ghafouri-Fard S, Shoorei H, Taheri M. Role of Non-coding RNAs in the Pathogenesis of Endometriosis. *Front Oncol*. 2020 Aug 4;10:1370. doi: 10.3389/fonc.2020.01370. PMID: 32850438; PMCID: PMC7417625.

19. Shan S, Yang Y, Jiang J, Yang B, Yang Y, Sun F, Zhang J, Lin Y, Xu H. Extracellular vesicle-derived long non-coding RNA as circulating biomarkers for endometriosis. *Reprod Biomed Online*. 2022 May;44(5):923-933. doi: 10.1016/j.rbmo.2021.11.019. Epub 2021 Dec 1. PMID: 35341703.

Estado de la Leucemia Linfoblástica Aguda

Dra. Marcela Espinoza¹

¹ Hematóloga Adulto, Clínica Dávila.

Resumen

A diferencia de la población pediátrica donde la leucemia linfoblástica Aguda (LLA) es el cáncer más frecuente, en la población adulta; cuenta con el 20% de los casos de Leucemia, con una incidencia aproximada de 1 en 100.000 habitantes al año. Biológicamente se dividen en LLA de precursor B y de precursor T. Con frecuencia de 80% y 20% respectivamente. La leucemia linfoblástica B actualmente ha tenido una revolución en el tratamiento de esta enfermedad con el advenimiento de nuevas drogas: Inotuzumab Ozogamicina, Blinatumomab y la Terapia CAR-T, donde incluso algunos centros de USA están omitiendo el trasplante Alogénico aumentando la sobrevida global de esta enfermedad.

Palabras Clave

Leucemia linfoblástica aguda, LLA-B, LLA-T, inmunoterapia, Inotuzumab ozogamicina, Blinatumomab, CAR-T, enfermedad mínima residual, Nelarabina, Bortezomib, terapia dirigida.

Introducción

La Leucemia Linfoblástica Aguda comprende el 20% de los casos de leucemia en adultos. Con los tratamientos actuales se llega al 90% de Remisión Completa (RC), sin embargo 10-20% tendrán resistencia primaria y 30-60% recaerá según factores de riesgos. Biológicamente se dividen en dos tipos distintos: LLA de precursor B y LLA de precursor T, contando con el 80% y 20% de los casos respectivamente.

La leucemia linfoblástica es una enfermedad altamente heterogénea, en algunos casos el riesgo puede ser clasificado como favorable, intermedia y adverso, basado en el perfil genético.

El tratamiento de la LLA consiste en 3 fases: Inducción a la remisión, Consolidación y Mantención a largo plazo, con profilaxis del SNC dado en intervalos durante el tratamiento. Por más de 4 décadas el tratamiento ha incluido poliquimioterapia en base a agentes citotóxicos y el uso de corticoides, esto inspirado en protocolos pediátricos combinados con Trasplante alogénico en los casos de alto riesgo. Con este tratamiento la remisión a largo plazo alcanza a 30-40%.

Objetivo

Revisión bibliográfica sobre LLA-B. Especialmente en relación con actualización en diagnóstico, las nuevas terapias y tratamientos en general.

Metodología

Se realiza análisis de revisiones desde año 2017 en adelante, revisión de Guía NCCN y europea.

Revisión de últimos tratamientos publicados con enfoque a estudios randomizados fase 3. Se incluyeron estudios en idioma inglés y español preferentemente.

Desarrollo

En la LLA se ha sido testigo en los últimos de una revolución en relación con los tratamientos, en especial de la LLA tipo B con el advenimiento de dos nuevas drogas: Inotuzumab Ozogamicina y Blinatumomab. La incorporación de los inhibidores de tirosín quinasa (Imatinib, Bosutinib, Dasatinib y Ponatinib) dentro del arsenal en las que portan el cromosoma Philadelphia (con la actual nomenclatura BCR: ABL1). La consolidación de la terapia CAR-T, aún no disponible en nuestro país, pero ya con estudios de Real World que muestran su eficacia.

En relación con el diagnóstico también hay notables avances. La incorporación de técnicas Next Generation Sequence (Secuenciación de nueva generación) y de la emergencia de una nueva entidad, la LLA BCR: ABL1-like o Leucemia Linfoblástica Philadelphia like, con el requerimiento de sofisticadas técnicas para su diagnóstico (perfil de expresión génica o análisis por FISH).

También se ha reportado mayor claridad con respecto a la Enfermedad Mínima Medible (EMM), antiguamente llamada residual. En la cual los expertos recomiendan NGS, pero en la realidad chilena aún se mide mediante citometría de flujo con una sensibilidad de 10^{-4} . En general se recomienda en los pacientes de alto riesgo, llegar a este umbral y de no ser posible usar drogas nuevas para negativizar EMR en pacientes luego de la inducción y para llegar a trasplante alogénico de médula ósea, ya que el trasplante con EMM positiva tiene mal pronóstico. Dentro de las nuevas drogas que pueden lograr negativizar la EMM, son Inotuzumab Ozogamicin (InO) y Blinatumomab. Se realizará una revisión sobre dos drogas que han revolucionado y mejorado el panorama de los pacientes con LLA

Refractaria/Recaída (LLA R/R).

Inotuzumab Ozogamicina: Es un anticuerpo monoclonal de tipo IgG que se une a CD 22 en las células malignas e induce rotura de las hebras del DNA. Fue aprobado por la EMA en junio 2017 y el julio 2019 por el Instituto de Salud Pública de Chile para pacientes con LLA-B recaída refractaria. El estudio que demostró su eficacia han sido el INNO-VATE con tasas de respuesta impresionantes de 80%. Aunque la crítica que se le hace a este estudio es que eran pacientes no tan severamente tratados, con máximo 2 líneas de tratamiento previas. Se han realizado estudios Real World de España e Inglaterra que han mostrado cifras más reales.

Además, en Chile existe una pequeña experiencia del Grupo de Estudio de Leucemia Linfoblástica en Adulto, GRELAL (pendiente de publicación). En los cuales se muestran tasas de respuestas de 74%. Sobrevida libre de progresión 6,9 meses y sobrevida global de 8,8 meses.

Dentro de los efectos adversos de esta droga el más relevante es el Síndrome de Obstrucción Sinusoidal, que corresponde a un daño en las células endoteliales y hepatocitos por metabolitos tóxicos del condicionamiento. Se debe al efecto de la calicheamicina del compuesto en dichas células.

En tratamiento con Inotuzumab Ozogamicina se da 1-8% de los casos. En el estudio INNO-VATE fue de un 14%. Las recomendaciones para evitarlo, sobre todo esta entidad en el trasplante son que la droga tenga máximo 2,7 mg/m² como dosis acumulada, usar ácido desoxidesoxicólico, distanciar el trasplante alogénico, consolidación con blinatumomab. Evitar alquilantes en trasplante y monitoreo constante de las pruebas hepáticas.

Blinatumomab

Es una droga que pertenece a la familia de los Anticuerpos Inespecíficos, mediante el cual un fragmento se une al CD 19 del blasto leucémico y el otro al CD3 del linfocito T citotóxico, atrayéndolo. El cual promueve la citotoxicidad de este sobre el blasto, eliminándolo.

Es aprobado el 2018 por la FDA y el Instituto de Salud Pública el 2021. El estudio que demostró su eficacia fue el Tower. Un fase 3 de 405 pacientes que comparó pacientes Recaídos Refractarios con Blinatumomab versus Quimioterapia convencional, el cual mostró tasas de respuesta de 34% versus 16%. Con sobrevividas globales de 7,7 versus 4 meses.

Dentro de los efectos adversos relevantes de esta droga se encuentran dos: el síndrome de liberación de citoquinas, el cual se manifiesta con fiebre e inflamación sistémica, se reporta en el orden de 15%.

El segundo efecto, es Síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras. Se observa en un 50% de las infusiones aproximadamente, pero fatal en 1%, incluyendo encefalopatía, convulsiones, desordenes del habla, compromiso de conciencia, confusión y desorientación, alteraciones de la marcha.

Cabe señalar que, aunque estas dos drogas encuentran su mayor uso en Recaída/Refractariedad, ya hay tendencia en los grupos internacionales (GIMEMA, GRALL, MDACC, GMALL, EWALL, SWOG) de incorporar estas drogas asociadas a las drogas convencionales en primera línea. Con resultados aún pendientes de publicación, pero tasas de sobrevividas globales de 50-60% a los 5 años. Se insiste que son resultados muy preliminares. Finalmente se procederá a revisar sobre CART en

Chile. Aunque no está disponible en Chile, está ganando impacto la terapia CAR-T en el tratamiento de la LLA R/R. Se trata una terapia celular avanzada que consiste en modificar genéticamente linfocitos T o NK policlonales, con proteínas de fusión que los llevan a localizar moléculas en la superficie tumoral (CD22/CD19). Los componentes del CAR T comprenden un dominio de reconocimiento del antígeno de la cadena scFv derivada de un anticuerpo, un dominio transmembrana y un dominio de señalización intracelular. CAR T identifica las células tumorales de acuerdo con el haplotipo de complejo mayor de histocompatibilidad. El CAR tiene un diseño modular consistente en ectodominio, una bisagra, un dominio transmembrana y un péptido señalizador. Han sido investigados en estudios clínicos y preclínicos, esperamos que pronto se incorpore esta técnica en Chile.

Leucemia Linfoblástica T

La leucemia linfoblástica T en general comprende un grupo heterogéneo de leucemias. Corresponden a 10-15% de los casos pediátricos y 25% de los adultos. Las células T que se desarrollan en el timo en una acumulación de mutaciones genéticas y aberrante proliferación se transforman en LLA-T.

En general el resultado es peor que en paciente pediátrico dada la toxicidad causada por el tratamiento (respuestas globales de 80% vs 50%). Las tasas de mortalidad siguen altas propia la enfermedad recaída, resistencia o toxicidad relacionada con tratamiento/ infección. Nuevos agentes se están investigando para pacientes de alto riesgo, Inmunoterapia para R/R. Nelarabina, Bortezomib y CDK4&6 inh. Anti PD1/PDL1 check point inh y CART.

Quimioterapia/terapia Target para T-ALL:

El estándar basado en la estratificación de riesgo y respuesta a terapia basada en MRD. Con intensificación precoz con 4 drogas (que incluya dexametasona y antraciclinas más IT). Consolidación con BFM (ciclofosfamida, citarabina, vincristina, Mercaptopurina y Pegasparginasa). Mas recientemente añadir Nelarabina.

Nelarabina:

Es un análogo de purina metabolizado en nucleótido trifosfato arabinosilguanina acumulado en los linfoblastos T que eliminan células de LLA-T. Alcanzando RC o RP luego de dos cursos. Ha mostrado 55% de respuesta en el fase III AALL0434. Riesgo intermedio o alto riesgo que reciben o no cursos de Nelarabina n BFM. OS mejor en pacientes que reciben nelarabina comparado con los que no 90.3 vs 87.9%. Pacientes con nelarabina tienen menor recaídas SNC. Nelarabina induce mielopatía en pacientes después del TMO.

Bortezomib:

Otro agente quimioterapéutico. Es un inhibidor del proteasoma que resulta en inh de factores proapoptóticos. COG completo el AALL12331 fase III que evaluó Bortezomib en LLA-T reciente diagnóstico.

BFM con o sin Borte durante la inducción e intensificación tardía. Más dos cursos de PEG asp más dexametasona y prednisona. Comparado con el uso de nelarabina, pacientes con Borte no tienen mejores outcomes. Borte EFS 90% y a 4 años OS de 93% comparado con Nelarabina EFS 86% (HD MTX) y 92% (C MTX). SG 90.1% (HD MTX) y 92,9% (c MTX). No parece beneficiar a bortezomib en LLA-T.

NOTCH: Señalización Altamente conservado en el reino animal y promueve la proliferación LLA-T. 50% ha sido identificado con activación de NOTCH1. Dar tratamiento target usando y secretasa inhibidoras tiene poco efecto anti leucémico.

Conclusión:

Se presenta una breve actualización de la Leucemia Linfoblástica B. Inotuzumab y Blinatumomab son drogas promisorias que han cambiado el curso de la LLA-B R/R. Se espera que al ser incorporados en terapia de primera línea también tengan buen resultado llevando a evitar trasplante o a la curación misma de este tipo de leucemia.

Declaraciones:

No existen conflictos de interés que declarar.

Referencias

1. Molina JC, Carraway HE. Treatment of relapsed acute lymphocytic leukemia in adult patients. *Curr Treat Options Oncol.* 2024; 25:993-1010. <https://doi.org/10.1007/s11864-024-01213-4>
2. Larson RA, Dodge RK, Linker CA, Stone RM, Powell BL, Lee EJ, et al. A randomized controlled trial of filgrastim during remission induction and consolidation chemotherapy for adults with acute lymphoblastic leukemia: CALGB study 9111. *Blood.* 1998; 92:1556-64. <https://doi.org/10.1182/blood.V92.5.1556>
3. Kantarjian H, Thomas D, O'Brien S, Cortes J, Giles F, Jeha S, et al. Long-term follow-up results of hyperfractionated cyclophosphamide, vincristine, doxorubicin, and dexamethasone (Hyper-CVAD), a dose-intensive regimen, in adult acute lymphocytic leukemia. *Cancer.* 2004; 101:2788-801. <https://doi.org/10.1002/cncr.20668>
4. AlMalki M, Abdulatif M, Altrabolsi H, Shubayr N. Outcomes of children treated for relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia: a single tertiary care center experience. *Cancer Rep (Hoboken).* 2024;7(7):e2117. <https://doi.org/10.1002/cnr.2117>

- 5.** Stock W, Luger SM, Advani AS, Yin J, Harvey RC, Mullighan CG, et al. A pediatric regimen for older adolescents and young adults with acute lymphoblastic leukemia: results of CALGB 10403. *Blood*. 2019;133:1548-59. <https://doi.org/10.1182/blood-2018-10-881961>
- 6.** Brown PA, Shah B, Advani A, Aoun P, Boyer MW, Burke PW, et al. Acute lymphoblastic leukemia, version 2.2021, NCCN clinical practice guidelines in oncology. *J Natl Compr Canc Netw*. 2021;19(9):1079-109. <https://doi.org/10.6004/jnccn.2021.0042>
- 7.** Frey NV, Luger SM. How I treat adults with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2015;126(5):589-96. <https://doi.org/10.1182/blood-2014-09-551937>
- 8.** Short NJ, Jabbour E, Jain N, Kantarjian H. Inotuzumab ozogamicin for the treatment of adult acute lymphoblastic leukemia: past progress, current research and future directions. *J Hematol Oncol*. 2024;17(1):32. <https://doi.org/10.1186/s13045-024-01552-7>
- 9.** Lecat CS, Besley C, Hough RE, Khwaja A, Furness C, Marks DI, et al. Inotuzumab ozogamicin versus FLAG-Ida in the treatment of relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia-real-world resource use data. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(2):491-3. <https://doi.org/10.1080/10428194.2019.1672057>
- 10.** Cox E, Wade R, Peron M, Dietz KC, Eastwood A, Palmer S, et al. The clinical and cost effectiveness of inotuzumab ozogamicin for the treatment of adult relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: an evidence review group evaluation of a NICE single technology appraisal. *Pharmacoeconomics*. 2019;37(9):1081-91. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00779-4>
- 11.** Comisión de Evaluación de Productos Farmacéuticos Nuevos. Instituto de Salud Pública. Ministerio de Salud, Gobierno de Chile. Acta N° 5/19. Available from: https://www.ispch.cl/sites/default/files/documento/2019/08/acta_5_comision_evaluadora_2019.pdf
- 12.** Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, Martinelli G, Liedtke M, Stock W, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375(8):740-53. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1509277>
- 13.** Aureli A, Marziani B, Venditti A, Sconocchia T, Sconocchia G. Acute lymphoblastic leukemia immunotherapy treatment: now, next, and beyond. *Cancers*. 2023 Jun 26;15(13):3346. doi: 10.3390/cancers15133346
- 14.** Jabbour E, Ravandi F, Kebriaei P, Huang X, Short NJ, Thomas D, Sasaki K, Rytting M, Jain N, Konopleva M, Garcia-Manero G. Salvage chemoimmunotherapy with inotuzumab ozogamicin combined with mini-hyper-CVD for patients with relapsed or refractory Philadelphia chromosome-negative acute lymphoblastic leukemia: a phase 2 clinical trial. *JAMA oncology*. 2018 Feb 1;4(2):230-4. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.2380>
- 15.** Torrent A, Morgades M, García-Calduch O, de Llano MP, Montesinos P, Navarro I, et al. Results of the compassionate program of inotuzumab ozogamicin for adult patients with relapsed or refractory acute lymphoblastic leukemia in Spain. *Eur J Haematol*. 2023;111(3):485-90. <https://doi.org/10.1111/ejh.14031>
- 16.** Badar T, Szabo A, Wadleigh M, Liedtke M, Arslan S, Siebenaller C, et al. Real-world outcomes of adult B-cell acute lymphocytic leukemia patients treated with inotuzumab ozogamicin. *Clin Lymphoma Myeloma Leuk*. 2020;20(8):556-60. <https://doi.org/10.1016/j.cml.2020.03.004>
- 17.** Park JH, Rivière I, Gonen M, Wang X, Sénéchal B, Curran KJ, et al. Long-term follow-up of CD19 CAR therapy in acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):449-59. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709919>
- 18.** Maude SL, Laetsch TW, Buechner J, Rives S, Boyer MW, Bittencourt H, et al. Tisagenlecleucel in children and young adults with B-cell lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2018;378(5):439-48. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1709866>
- 19.** DuVall AS, Sheade J, Anderson D, Yates SJ, Stock W. Updates in the management of relapsed and refractory acute lymphoblastic leukemia: an urgent plea for new treatments is being answered! *JCO Oncol Pract*. 2022;18(6):335-43. <https://doi.org/10.1200/OP.21.00843>
- 20.** Marks DI, Kebriaei P, Stelljes M, Gökbüget N, Kantarjian H, Advani AS, et al. Outcomes of allogeneic stem cell transplantation after inotuzumab ozogamicin treatment for relapsed or refrac

tory acute lymphoblastic leukemia. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2019;25(9):1720–9. <https://doi.org/10.1016/j.bbmt.2019.04.020>

21. Jabbour E, Short NJ, Jorgensen JL, Yilmaz M, Ravandi F, Wang SA, et al. Differential impact of minimal residual disease negativity according to the salvage status in patients with relapsed/refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2017;123(2):294–302. <https://doi.org/10.1002/cncr.30264>

22. Kantarjian H, Stein A, Gökbüget N, Fielding AK, Schuh AC, Ribera JM, et al. Blinatumomab versus chemotherapy for advanced acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2017;376(9):836–47. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1609783>

23. Gökbüget N, Dombret H, Ribera JM, Fielding AK, Bassan R, Stein EM, et al. Blinatumomab for minimal residual disease in adults with B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia. *Blood*. 2018;131(14):1522–31. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-08-798322>

24. Stock W, Martinelli G, Stelljes M, DeAngelo DJ, Gökbüget N, Advani AS, O'Brien S, Liedtke M, Merchant AA, Cassaday RD, Wang T. Efficacy of inotuzumab ozogamicin in patients with Philadelphia chromosome-positive relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2021 Mar 15;127(6):905–13. <https://doi.org/10.1002/cncr.33321>

25. Jabbour E, Gökbüget N, Advani A, Stelljes M, Stock W, Liedtke M, Martinelli G, O'Brien S, Wang T, Laird AD, Vandendries E. Impact of minimal residual disease status in patients with relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia treated with inotuzumab ozogamicin in the phase III INO-VATE trial. *Leukemia Research*. 2020 Jan 1;88:106283. <https://doi.org/10.1016/j.leukres.2019.106283>

26. Kopmar NE, Quach K, Gooley TA, Martino CH, Cherian S, Percival ME, Halpern AB, Ghiuzeli CM, Oehler VG, Abkowitz JL, Walter RB. Dose-Adjusted EPOCH Plus Inotuzumab Ozogamicin in Adults With Relapsed or Refractory B-Cell ALL: A Phase 1 Dose-Escalation Trial. *JAMA oncology*. 2024 Jul 1;10(7):961–5. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2024.0967>

27. Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Finke J, Brecht A, Schanz U, et al. Second allogeneic stem cell transplantation in patients with acute lymphoblastic leukemia: a study on behalf of the Acute

Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Br J Haematol*. 2019;186(5):767–76. <https://doi.org/10.1111/bjh.15973>

28. Metheny LL, Sobecks R, Cho C, Fu P, Margevicius S, Wang J, Ciarrone L, Kopp S, Convents RD, Majhail N, Caimi PF. A multicenter study of posttransplantation low-dose inotuzumab ozogamicin to prevent relapse of acute lymphoblastic leukemia. *Blood Advances*. 2024 Mar 26;8(6):1384–91. <https://doi.org/10.1182/bloodadvances.2023011514>

29. Marks DI, Cassaday RD, Ribera JM, Schuh AC, Park JH, Chiaretti S, Stelljes M. Characterizing the ideal patient for treatment with inotuzumab ozogamicin for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia: a systematic literature review. *Expert Review of Hematology*. 2025 Jan 8. <https://doi.org/10.1080/17474086.2025.2450223>

30. Jabbour E, Zugmaier G, Agrawal V, Martínez-Sánchez P, Rifón Roca JJ, Cassaday RD, Böll B, Rijneveld A, Abdul-Hay M, Huguet F, Cluzeau T. Single agent subcutaneous blinatumomab for advanced acute lymphoblastic leukemia. *American journal of hematology*. 2024 Apr;99(4):586–95. <https://doi.org/10.1002/ajh.27227>

31. Delea TE, Zhang X, Amdahl J, Boyko D, Dirnberger F, Campioni M, Cong Z. Cost effectiveness of blinatumomab versus inotuzumab ozogamicin in adult patients with relapsed or refractory B-cell precursor acute lymphoblastic leukemia in the United States. *Pharmacoeconomics*. 2019 Sep 1;37:1177–93. <https://doi.org/10.1007/s40273-019-00812-6>

32. Russell-Smith A, Murphy L, Nguyen A, Blauer-Peterson C, Terpenning M, Cao F, Li S, Bancroft T, Webb N, Dorman S, Shah R. Real-world use of inotuzumab ozogamicin is associated with lower health care costs than blinatumomab in patients with acute lymphoblastic leukemia in the first relapsed/refractory setting. *Journal of Comparative Effectiveness Research*. 2024 Feb;13(2):e230142. <https://doi.org/10.57264/ce-2023-0142>

33. Kantarjian H, Ravandi F, Short NJ, Huang X, Jain N, Sasaki K, et al. Inotuzumab ozogamicin in combination with low-intensity chemotherapy (mini-hyper-CVD) as frontline therapy for older patients with Philadelphia chromosome-negative acute

lymphoblastic leukemia: a single-arm, phase II study. *Lancet Oncol.* 2018;19(2):240. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(18\)30011-1](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(18)30011-1)

34. Jabbour E, Short NJ, Senapati J, Jain N, Huang X, Daver N, DiNardo CD, Pemmaraju N, Wierda W, Garcia-Manero G, Bravo GM. Mini-hyper-CVD plus inotuzumab ozogamicin, with or without blinatumomab, in the subgroup of older patients with newly diagnosed Philadelphia chromosome-negative B-cell acute lymphocytic leukaemia: long-term results of an open-label phase 2 trial. *The Lancet Haematology.* 2023 Jun 1;10(6):e433-44. [https://doi.org/10.1016/S2352-3026\(23\)00073-X](https://doi.org/10.1016/S2352-3026(23)00073-X)

35. Chevallier P, Leguay T, Kim R, et al. Fractionated inotuzumab ozogamicin combined with low-intensity chemotherapy in older patients with newly diagnosed CD22+ Philadelphia chromosome (Ph)-negative B-cell precursor (BCP) acute lymphoblastic leukemia (ALL): results of the EWALL-INO study. *Blood* 2022; 140 (suppl 1): 6114-16 (abstr). <https://doi.org/10.1182/blood.V124.21.964.964>

Shock Séptico en Pediatría “Desde una nueva definición hacia la Inmunoreanimación”

Dra. Stella Barbagelata G.^{1,2}

Dra. Sonia Reveco R.^{3,4}

Dr. Luis Mallea T.⁵

Dra. Dominique Martí C.¹

¹ Residente en UPC Pediatría, Clínica Dávila

² Residente en UPC Pediatría, Hospital San Juan de Dios

³ Jefe UPC Pediatría. Hospital San Juan de Dios

⁴ Residente en UPC Pediatría. Hospital El Carmen

⁵ Jefe Pediatría y Cirugía Pediatría. Clínica Dávila

Resumen

Se trata de una descripción breve de uno de los temas más desafiantes e interesantes del intensivo pediátrico, en base a la evidencia reciente, ésta destaca la gran brecha entre Latinoamérica en relación con Europa y EE UU. Se plantea una nueva definición realizada mediante un proceso metodológico que consiste en un enfoque triple, caracterizado por encuesta global, revisión sistemática, estudio de validación y revisión de datos con enfoque en disfunción multiorgánica.

Se realiza una comparación didáctica con los criterios anteriores de sepsis pediátrica, continuando con una revisión actualizada respecto a su manejo en base al diagnóstico precoz, antibioterapia oportuna, enfoque de fluidos basándose en la desreanimación, manejo de vasoactivos mediante ecocardiografía, prosiguiendo con corticoides y reanimación metabólica, finalizando con el criterio de la inmunoreanimación en base a fenotipos; éste es el gran desafío actual.

Palabras Clave

Sepsis pediátrica, shock séptico, Phoenix Sepsis Score, reanimación con fluidos, manejo hemodinámico, inmunoreanimación, fenotipos de sepsis.

Introducción

El año 2005 se publicaron los criterios de Sepsis Pediátrica, por la Conferencia Internacional de Consenso sobre la Sepsis Pediátrica (IPSCC). Basados en la opinión de expertos se caracterizó a la sepsis como la infección confirmada o sospechada en el contexto del síndrome inflamatorio sistémico (SIRS). Sepsis grave se definió como sepsis con disfunción del sistema cardiovascular o respiratorio o disfunción de al menos otros 2 sistemas de órganos. Shock séptico se definió como sepsis con hipotensión, necesidad de medicamentos vasoactivos o evidencia de alteración de la perfusión a pesar de la reanimación con bolos de líquidos endovenosos de 40 ml/kg o más.⁽¹⁾

Metodología

El presente artículo corresponde a una revisión narrativa de la literatura. Se realizó una búsqueda no sistemática en la base de datos PubMed hasta abril de 2025, utilizando las palabras clave "sepsis" y "shock séptico". La selección de los estudios incluidos se basó en el juicio clínico de los autores, priorizando

aquellos trabajos considerados más relevantes y utilizados con frecuencia en la práctica clínica pediátrica. Esta aproximación permitió contextualizar los principales avances en diagnóstico y manejo de la sepsis infantil, integrando la evidencia científica con la experiencia clínica.

Durante 2 décadas se sospechó que estos criterios no identificaban a niños con infección y riesgo de mortalidad ⁽²⁾.

En 2016 se realiza la Tercera Conferencia Internacional de Consenso sobre Sepsis y Shock Séptico (Sepsis 3) utilizando datos de 150.000 pacientes con sospecha de infección de EE UU y Alemania, donde, la presencia de disfunción orgánica potencialmente mortal debida a la respuesta desregulada del huésped a la infección es lo que diferencia sepsis de una infección controlada⁽³⁾.

Debido a las diferencias entre niños y adultos, caracterizada por variabilidad de los signos vitales específica de la edad, desarrollo de la función inmune dependiente de la edad y distinta comorbilidad ⁽⁴⁾, en la conferencia Sepsis 3 excluye al mundo pediátrico.

La Asociación Médica Estadounidense el año 2019 se organiza para actualizar los criterios de sepsis pediátrica. Se realizó una evaluación con 3 criterios distintos:

- Encuesta global de 2835 médicos
- Revisión sistemática y metaanálisis
- Estudio de derivación y validación de datos (realizado en EE UU, Bangladesh, China, Colombia y Kenia)

Sepsis en niños se identificó utilizando los criterios de sepsis de Phoenix (Tabla 1). El corte de Phoenix Sepsis Score de al menos 2 puntos tuvo un valor predictivo positivo más alto y una sensibilidad mayor para la mortalidad hospitalaria en niños con infección confirmada o sospechada en las primeras 24 horas en comparación con la definición de sepsis del IPSCC (SIRS con infección sospechada o confirmada) y sepsis grave (sepsis con criterios de disfunción orgánica basados en IPSCC). De los niños que cumplían con los criterios de sepsis de Phoenix se incluyeron, además, a aquellos con disfunción orgánica fuera del sitio primario de infección, este es un subconjunto especial, con mayores tasas de mortalidad.

Shock séptico pediátrico se definió como sepsis con al menos 1 punto en el componente cardiovascular del Phoenix Sepsis Score (hipotensión grave para la edad, nivel de lactato en sangre > 5 mmol/L, o inicio de vasoactivos).

Tabla 1: Comparación de los criterios de Phoenix de Sepsis Pediátrica con los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso sobre la Sepsis Pediátrica

¹ Adaptado de Carlton EF, Perry-Eaddy MA, Prescott HC. Context and Implications of the New Pediatric Sepsis Criteria. JAMA. Published online January 21, 2024. doi:10.1001/jama.2023.27979

Sepsis	IPSCC	Phoenix Score
Definición	SIRS en el contexto de una infección sospechada o confirmada >2 criterios de SIRS uno de los cuales es temperatura o recuento de blancos	Disfunción orgánica con compromiso vital en el contexto de una infección sospechada o confirmada definido >2 puntos de Criterios de Sepsis de Phoenix
Criterios	Temperatura corporal Recuento de blancos Frecuencia cardíaca Frecuencia respiratoria	Disfunción orgánica que incluye: compromiso respiratorio (PAFI / SAFI) Cardiovascular (vasoactivos, láctico, presión media) Coagulación (plaquetas, dímero D, INR, fibrinógeno) Neurológico (escala de coma de Glasgow)
Sepsis severa	Sepsis con compromiso cardiovascular o respiratorio o 2 disfunciones de otros órganos: Respiratorio (PAFI - Pa Co2, FI, ventilación mecánica). Neurológico (Escala de Glasgow) Hematológico (recuento de plaquetas, INR) Renal (creatinina sérica) Hepático (Bilirrubina - GPT)	Término no utilizado
Shock séptico	Sepsis + Disfunción cardiovascular hipotensión a pesar de 40 ml/kg fluido, necesidad de vasoactivo o al menos 2: acidosis metabólica láctico 2 veces el nivel normal oliguria relleno capilar prolongado Diferencia de temperatura central o periférica	Sepsis + 1 punto de sistema cardiovascular Hipotensión por edad Láctico mayor a 5 mmol/L Necesidad de vasoactivos

El modelo es sensible y tiene un valor predictivo positivo versus el Score Phoenix 8, un Score similar pero que añade a los sistemas endocrino, inmunológico, renal y hepático.

Se sugiere utilizar el Phoenix Sepsis Score en la práctica diaria, y utilizar Phoenix 8 en las investigaciones. En este estudio, el término SIRS ya no se usa para definir sepsis en niños, y el término sepsis severa es prescindible, debido a que la gravedad está

asociada con la mortalidad.

El objetivo de los criterios de Phoenix es identificar las disfunciones potencialmente mortales en niños con infección. Aún, sin resolver, se encuentra la identificación temprana de niños con sospecha de sepsis ⁽⁵⁾. Destaca en este score la incorporación de la “disfunción alejada del sitio de la infección”, con la intención de encontrar fenotipos que reconozcan a pacientes que se beneficiarán de inmunoterapias.

Epidemiología

El año 2015 se publicó el primer estudio epidemiológico de sepsis pediátrica grave (SPROUT)⁶ realizado como punto de prevalencia en 5 días a través de 2013 -2014 en 128 sitios de 26 países, de los que destacan EE.UU., Europa, América del Sur (incluido Chile), Nueva Zelanda y África. Se obtuvo una prevalencia de 8,6% con una mortalidad intrahospitalaria de un 25%. El foco de infección más común fue respiratorio en un 40%. La presencia de comorbilidad no afecta la mortalidad, sin embargo, ésta fue más frecuente en pacientes con trasplante de órganos sólidos, precursores hematopoyéticos (42,8%), cáncer (41,3%), enfermedad renal (38%) y condiciones hematológicas - inmunológicas (37,7%). No existió variación en la mortalidad según edad (25%).

Se informa una gran variación de la mortalidad según región: Estados Unidos presenta un 21%, Europa 29%, 32% en Australia, 40% Asia, 11% América del Sur y 40% en África. Se señalan como limitaciones la transversalidad de la naturaleza de la recolección de datos, ya que la codificación epidemiológica la subestima; la causa de muerte se ingresa como “debida a infección subyacente”, sin darle la importancia epidemiológica que esto conlleva y el sesgo en el ingreso a una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, presente aún en Latinoamérica.

En esta vía de análisis se realiza el estudio de Rudd y colaboradores ⁽⁷⁾ donde se revisa en base a los datos de defunción, destacando la desproporción en la tasa de mortalidad en África, América del Sur e India comparado con Estados Unidos y Europa.

En un estudio que abarca desde 1990 al 2017, los datos extraídos de 195 locaciones, incluyendo

Austria, Brasil, Canadá, Chile, Estados Unidos, México, se estimó que existieron 60 millones de casos de sepsis en 1990 comparativamente con 48 millones de casos de sepsis en el año 2017. Se calculó una incidencia de 20,3 millones casos de sepsis en menores de 5 años, 4,9 millones de casos en el rango etario de 5 a 19 años. Respecto a la mortalidad se describen 2,9 millones de muertes en menores de 5 años, 454.0000 en niños y adolescentes entre los 5 y 19 años. Destaca la gran diferencia de mortalidad según la localidad, incluso en cifras estandarizadas según edad, 31,7% en países de bajos y medianos ingresos versus 19% en países de altos ingresos. Esto sigue planteando a nivel latinoamericano un gran desafío: resolver la mortalidad asociada a la sepsis.

Manejo

La Campaña Sobreviviendo a la Sepsis⁸ recomienda seis pasos claves en el manejo inicial para niños con sospecha de sepsis o shock séptico: (1) obtener acceso intravenoso/intraóseo, (2) recolectar un hemocultivo (y otras pruebas de diagnóstico para los sitios más probables de infección), (3) iniciar antibióticos empíricos de amplio espectro, (4) medir lactato en sangre, (5) administrar bolos de líquido si hay shock e (6) iniciar agentes vasoactivos si el shock persiste.

Estas intervenciones deben completarse lo más rápido posible, idealmente dentro de 1 hora del reconocimiento inicial en niños con shock séptico y dentro de las 3 horas posteriores a la sospecha inicial de sepsis en ausencia de shock.

Detallaremos los pasos en el manejo del shock séptico a la luz de la evidencia actual.

1. Diagnóstico precoz

El reconocimiento de la infección es un gran desafío. Es en la sospecha precoz donde los criterios de SIRS, no incorporados en los criterios Phoenix, siguen siendo útiles⁹; también se reconoce la importancia de la percepción clínica de los médicos, donde la “corazonada” y la sensación de los padres “no se ve bien mi hijo” tienen evidencia en la presencia de sepsis ⁽¹⁰⁾.

La sospecha de sepsis recomendada por el Colegio Americano de Medicina Crítica se describe en la tabla 211:

Hay que considerar que los niños con alteración del llene capilar o hipotensión presentan una mortalidad

de hasta un 7%, la cual se incrementa a un 30% cuando existen ambas alteraciones. No hay que esperar la hipotensión para el diagnóstico de shock⁽¹²⁾.

El tiempo de relleno capilar, herramienta clínica que se asocia con la gravedad de la enfermedad y el estado de hipoperfusión, ha demostrado ser un target desde el punto de vista de la reanimación ⁽¹³⁾; se ha correlacionado con la medición de saturación venosa central ⁽¹⁴⁾. y en relación con la disfunción tisular ⁽¹⁵⁾. Los signos clínicos van a determinar el patrón hemodinámico del paciente, donde se distinguen 2 patrones: Shock frío y Shock caliente (Tabla 3).

Tabla 2: Sospecha de Sepsis Pediátrica según Colegio Americano de Medicina Crítica

• Hipotermia o Hipertermia	• Disminución de los pulsos, extremidades
• Disminución del estado mental	moteadas o frías o llene capilar aumentado
• Llone capilar mayor 2 segundos	con pulsos saltones
	• Débito urinario menor 1 ml/kg/hora

Tabla 3: Diferencias entre Shock Frío y Shock Caliente

	Shock Frío	Shock Caliente
Tiempo de llene capilar	Mayor a 3 segundos	Menor a 2 segundos
Pulsos periféricos	Débiles	Amplios
Extremidades	Frías	Calientes
Presión de pulso	Angosta	Amplia

2. Antibióticos: La “hora de oro”

En un 78% de los casos las bacterias son la etiología más probable, estos datos ofrecen una sólida justificación para la administración rápida y oportuna de terapia antibiótica dirigida a todos los patógenos probables. Kumar y colaboradores, demostraron un aumento de la mortalidad en un 7% por cada hora transcurrida sin uso de antibiótico ⁽¹⁶⁾. En pediatría, Moonjo, de naturaleza descriptiva observacional, unicéntrico en Filadelfia ⁽¹⁷⁾, plantea una ventana de 3 horas para sepsis pediátrica en relación con la mortalidad. La recomendación es iniciar antibioticoterapia lo más precoz, idealmente dentro de la primera hora de sospechado el diagnóstico.

En la mayoría de los casos es suficiente un único antibiótico de amplio espectro, como, por ejemplo, una cefalosporina de tercera generación en niños previamente sanos. Para niños con inmunocompromiso o sepsis adquirida en relación con atención de salud se debe utilizar un antibiótico con cobertura anti-pseudomonas. Se sugiere ampliar este rango de cobertura para pacientes con riesgo de patógenos con resistencia antibiótica, para limitar la producción de toxinas en el síndrome de shock tóxico o fascitis necrotizante ⁽¹⁸⁾.

3. Fluidos de resucitación: “Enfoque en la desreanimación”

Actualmente la reanimación con fluidos es un eslabón básico en la cadena de supervivencia de la sepsis. No obstante, desde el estudio FEAST, se obtienen evidencias claras de que los fluidos pueden producir daño, especialmente en países de bajos ingresos y/o sin Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos ⁽¹⁹⁾. Estudios observacionales plantean que el daño puede ser tanto dosis como velocidad dependiente, por lo tanto, un volumen menor de fluidos con una

velocidad lenta, es decir, 10 ml/kg durante 10 a 20 minutos, pueden ser un manejo razonable ⁽²⁰⁾. Se plantean diferencias entre las recomendaciones de la Campaña Sobreviviendo a la Sepsis y las Guías de manejo de la Sociedad Latinoamericana de Cuidados Intensivos (SLACIP) donde el primero sugiere, en contexto de un shock descompensado con hipotensión, un aporte máximo de 40 ml/kg con búsqueda frecuente de parámetros de mejoría de perfusión, así como de parámetros clínicos de congestión; versus el enfoque de SLACIP quienes recomiendan un enfoque “individualizado” de 10 ml/kg hasta 40 - 60 ml/kg dependiendo de la existencia de unidad de Cuidados Intensivos. Cabe destacar que los niños con shock séptico e hipotensión o colapso cardiovascular presentan complicaciones impredecibles de disfunción miocárdica, disminución del tono vascular, permeabilidad capilar y déficit de fluidos, donde una estrategia de resucitación basada sólo en fluidos puede no ser beneficiosa para todos los pacientes e incluso puede causar daño.

Es aquí donde aparecen las estrategias de “desreanimación”. Ha ido en aumento un uso precoz de fármacos vasopresores e inotrópicos, donde su inicio se ha asociado a disminución de hipotensión, aumento de gasto cardíaco por mejoría del retorno venoso y mejoría de la contractilidad cardíaca. Este enfoque aún está en revisión ⁽²¹⁾.

Hay evidencia que los bolos de fluidos pueden deteriorar la hemodinamia, empeorar la función cardíaca, producir vasodilatación arterial y aumentar la injuria del glicocálx con mayor leak endotelial ⁽²²⁾. Estos fenómenos son explicados por nuevos conceptos tales como la congestión venosa e intolerancia a fluidos.

Se define la tolerancia a fluidos como la respuesta a fluidos sin disfunción orgánica.

Existe un continuo entre la respuesta a fluidos y la sobrecarga a estos. Destacan reportes en los cuales de 50% de los pacientes respondedores a fluido, solo el 10% de estos persisten con una mejoría en el gasto cardíaco durante un período superior a 60 minutos ⁽²³⁾, generando, en los pacientes restantes, sobrecarga de fluidos. Esta sobrecarga de fluidos se puede explicar por una parte como congestión venosa y por otra parte como un “leak capilar” que se manifiesta como aumento del agua intersticial pulmonar, hipertensión abdominal y deterioro de la perfusión orgánica. Existen estrategias que permiten cuantificar la congestión venosa, una de ellas es el protocolo VExUS, donde mediante el uso del Doppler espectral para estudiar los patrones de flujo de la vena porta, las venas hepáticas y los vasos renales, permite graduar la congestión venosa, siendo manejada con un retiro agresivo de fluidos, pero, hasta el momento, no presenta validación en niños.

Por otra parte, con respecto al “leak capilar” una publicación latinoamericana plantea la correlación entre hipoalbuminemia (incluso con valores menor a 3 g/dl), deterioro de la microcirculación, endotelio y glicocalix y mayor número de días de ventilación mecánica ⁽²⁴⁾, la cual esboza a albúmina plasmática como una unidad de medición, pero en cuanto al manejo, el tema aún no está del todo aclarado.

Respecto a la naturaleza de estos fluidos, la recomendación de la Sociedad Latinoamericana de cuidados intensivos pediátricos recomienda soluciones balanceadas, las cuales son soluciones cuya

concentración de electrolitos se parecen al plasma y tienen capacidad buffer. En estos fluidos se incluyen Ringer lactato, Plasmalyte y Stereofundin. Respecto a la evidencia, en un estudio de 42 niños con shock séptico, no existieron diferencias significativas entre fluidos balanceados y no balanceados, sin embargo, en un volumen superior a 30 ml/kg, Ringer lactato se asoció con una reducción de la lipocalina asociada a gelatinasa de neutrófilos urinaria (uNGAL), un marcador precoz de detección de injuria renal aguda ⁽²⁵⁾. Otro estudio analítico de cohortes de emparejamiento de propensión de pacientes con sepsis o shock séptico, Fernández Sarmiento y colaboradores asoció las soluciones no balanceadas con un aumento de lesión renal aguda. (20,3% versus 25,7%; $p=0,006$) ⁽²⁶⁾.

Estos análisis se repiten en otro estudio donde se incluyeron 708 pacientes menores de 17 años con shock séptico bajo resucitación aleatorizada con fluidos, Plasmalyte versus solución fisiológica, y se plantea la disminución de injuria renal (20% versus 33%; RR 0,62; $p=0,0001$) y requerimiento de terapia de reemplazo renal (10% versus 20%; RR 0,50; $p=0,0002$) en el grupo de Plasmalyte.

En espera del estudio Pragmatic Pediatric Trial of Balanced versus Normal Saline Fluid in Sepsis (PRoMPT BOLUS) la recomendación es realizar la reanimación con soluciones balanceadas a dosis 10 - 20 ml/kg en un rango de 20 a 30 minutos con reevaluación posterior.

4. Manejo Vasoactivo:

“En búsqueda de la coherencia hemodinámica”

El inicio precoz de vasoactivos se ha relacionado con menos días de ventilación mecánica, mejoría en el flujo urinario y mayor rapidez de clearance de lactato ⁽²⁷⁾. Con respecto a la mortalidad cabe destacar estudios comparativos:

- El estudio de Ventura y colaboradores realizado en Brasil, en pacientes de 1 mes hasta 15 años, se comparó dopamina (5 - 10 gamas/kg/minuto) en relación con epinefrina (0.1 - 0.3 ug/kg/minuto). Se observó mayor mortalidad con dopamina (20.6 % versus 7% $p = 0.033$ con mayor asociación a infecciones con relación a atención en salud) ⁽²⁸⁾.
- El estudio de Ramswamy y colaboradores, realizado en niños de 3 meses hasta 12 años, logró reclutar 60 pacientes, doble ciego, comparó dopamina versus epinefrina. Mostró que en pacientes con epinefrina se resuelve en mayor proporción el shock en la primera hora, mayor número de días libres sin falla de órganos, sin diferencias significativas en la mortalidad ⁽²⁹⁾.

Debido a estos estudios, la dopamina ya no se encuentra recomendada como un agente de primera línea.

Por otro lado, tenemos a las **catecolaminas**:

• **Epinefrina**, ampliamente disponible, actúa tanto en la disfunción ventricular izquierda como en la vasoplejía. Una publicación reciente, realizada en Australia con 40 pacientes, abierta, se plantea el manejo de infusión precoz de adrenalina 0.05 - 0.1mcg/kg/minuto hasta 0.3 mcg/kg/minuto versus 40 - 60 ml/kg de fluidos. Si bien no denota una

diferencia respecto a la presencia de disfunción orgánica o sobrevida, tampoco muestra efectos adversos ⁽³⁰⁾.

• **Norepinefrina**, considerada como “ahorradora de fluidos” y vasopresor con propiedades inotrópicas, dentro de las cuales destaca el efecto anrep, recientemente explicado como la respuesta del ventrículo a un aumento de poscarga, que involucra un aumento de fosforilación de los canales de calcio entre los túbulos transversales y el sarcolema dando como resultado un aumento de la contractilidad intrínseca ⁽³¹⁾. La recomendación es el inicio precoz por vía periférica, los datos de extravasación es un 2% sin complicaciones mayores ⁽³²⁾.

Uno de los grandes aportes en la búsqueda de la coherencia hemodinámica, que se refiere al equilibrio entre lo macro y lo microcirculatorio, es la ecocardiografía.

Un estudio randomizado en India en el cual, en niños con shock frío refractario se reporta una resolución más rápida mediante una asociación entre norepinefrina y dobutamina como primera línea comparados con epinefrina ⁽³³⁾. En este estudio la titulación de vasoactivos se realiza mediante ecocardiografía al pie de cama, con medición seriada cada 6 horas de función sistólica, sin embargo, no se evalúa la diástole cardiaca. La importancia de la función diastólica es el llenado y la distensibilidad ventricular, determinantes de la precarga, por ende, de la función sistólica ventricular y del gasto cardíaco. Las propiedades diastólicas del ventrículo son complejas y multifactoriales, determinadas por la sincronía de la relajación miocárdica e inactivación, condiciones viscoelásticas,

frecuencia cardíaca, función e interacción auricular y ventricular ⁽³⁴⁾. Un estudio randomizado, prospectivo realizado entre 2013 - 2019 en Alejandría con 99 pacientes pediátricos, mediante un protocolo ecocardiográfico que mide función diastólica a través de las ondas E/A, repetido en el tiempo y en la titulación de vasoactivos, muestra una reversión del shock más rápida en pacientes manejados con ecocardiografía, menor sobrecarga de fluidos, inicio precoz y más frecuente de vasoactivos, teniendo un menor score inotrópico y con menor estadía en UCI ⁽³⁵⁾. Destaca un aumento en el uso de milrinona en pacientes manejados con ecocardiografía, esta se caracteriza por tener una función de aumento de la contractibilidad miocárdica con mejoría de la relajación diastólica del ventrículo izquierdo. Por otra parte, se encuentra en la literatura, como reporte de casos de manejo de shock séptico, el uso de levosimendan ⁽³⁶⁾, especialmente en la población oncológica, que muestra un subconjunto de pacientes con cardiotoxicidad secundaria a la quimioterapia, donde tanto la diástole como la sístole se encuentran comprometidas, este aumenta la contracción sin alterar la relajación, es decir, respeta la diástole.

Fármacos como la milrinona y el levosimendan asociados a protocolos ecocardiográficos al pie de la cama, que incorporen mediciones diastólicas precoces e independientes de la precarga es el desafío actual.

5. Corticoides y Reanimación metabólica: “En espera de más”

Aún no está claro el corticoide ideal. Un metaanálisis reciente de 42 ensayos clínicos que incluyeron 9969 adultos y 225 niños con sepsis encontró que el uso de corticosteroides posiblemente resulte en una pequeña reducción de la mortalidad ⁽³⁷⁾ y se encuentran incluidos tanto en las Guías de Sobreviviendo a la sepsis como en las guías latinoamericanas de Cuidados intensivos Pediátricos.

Aún en espera de mayores estudios randomizados que demuestren su evidencia clínica, tales como Stress Hydrocortisone in Pediatric Septic Shock, donde se está probando activamente si la hidrocortisona complementaria, para niños con shock séptico dependiente de líquidos y vasoactivos, mejora la mortalidad y la calidad de vida. La sugerencia, por el momento, en caso de shock séptico refractario a fluidos y resistente a catecolaminas, o con evidencia de alteración del eje pituitario adrenal, es tomar cortisol basal, y administrar una dosis de carga de 100 mg/m² ⁽³⁸⁾ y posteriormente disminuirlo de forma progresiva ⁽³⁹⁾. Se espera aún más evidencia para enfoque y recomendaciones de terapia metabólica.

6. Subfenotipos de sepsis: “Hacia la inmunoreanimación”

Si bien la sepsis es un síndrome clínico, la variabilidad de patógenos, huéspedes e interacciones huésped patógeno da como resultado una heterogeneidad en la evolución clínica y su respuesta ⁽⁴⁰⁾. Carcillo describe, en el año 2019, tres fenotipos de inflamación asociados a síndrome de activación macrofágica y mortalidad en falla multiorgánica:

- **(IPMOF)** Inmunoparálisis asociado a falla multiorgánica: Depresión prolongada de la inmunidad innata y adaptativa. Contribuye a infecciones secundarias. El manejo sugerido es Filgastrim y/o interferón gamma.

- **(TAMOF)** Trombocitopenia asociado a falla multiorgánica: Caracterizado por hallazgos clínicos de trombocitopenia diseminada, trombosis microvasculares, injuria renal aguda, disminución de una desintegrina y metaloproteína 13 con inhabilidad de resolver trombos de FvW. Su manejo recomendado es plasmaféresis y/o eculizumab.

- **(ISMOF)** Falla hepática secuencial: Ligando de apoptosis FAS, contribuye a injuria hepática. Se maneja con Anti CD20.

Estos 3 fenotipos confluyen en un fenotipo central que conlleva a falla multiorgánica profunda, con mayor mortalidad:

- **Superposición Sepsis Hiperferritinémica / SAM - HLH:** Caracterizada por hiperferritinemia, hipofibrinogemia, disfunción hepatobiliar, coagulopatía y niveles elevados de citocinas proinflamatorias. Su manejo es considerar las alternativas mediante modulación inmunitaria con metilprednisolona, inmunoglobulina, anakinra.

En esta línea de investigación, el ensayo clínico MODS, Inmunomodulación personalizada en sepsis pediátrica inducida por sepsis, está probando la hipótesis de que los niños críticamente enfermos con sepsis, que tengan evidencia en el laboratorio de

hiperinflamación, mejorarían con terapias inmunomoduladoras dirigidas.

Distintos fenotipos se encuentran en constante investigación, tales como, la trayectoria clínica de datos de rutina, donde diferencias relacionadas a la temperatura corporal, muestran distintas tasas de mortalidad, la trayectoria de la disfunción orgánica y el perfilado de la expresión génica de receptores de glucocorticoides; estas prometen líneas investigativas futuras ⁽⁴¹⁾.

Conclusión:

Postulamos que el diagnóstico precoz, el tratamiento antibiótico de amplio espectro, una reanimación hídrica balanceada y medida; sumado a la búsqueda de coherencia hemodinámica por medio de ecocardiografía, son los pilares para disminuir la brecha de supervivencia a la sepsis pediátrica en Latinoamérica, manteniendo el desafío de realizar nuevas investigaciones que planteen fenotipos inflamatorios para poder lograr una terapia inmunomoduladora específica y dirigida.

Declaraciones:

- Conflictos de interés: No se poseen conflictos de interés.
- “Este trabajo no recibió aporte de fondos de ninguna institución, publica, privada, comercial ni sin fines de lucro”.

Referencias

1. Goldstein, Brahm MD; Giroir, Brett MD; Randolph, Adrienne MD Members of the International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus

conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics*. *Pediatric Critical Care Medicine* 6(1):p 2-8, January 2005.

2. Weiss, S.L., Fitzgerald, J.C., Maffei, F.A. et al. Discordant identification of pediatric severe sepsis by research and clinical definitions in the SPROUT international point prevalence study. *Crit Care* 19, 325 (2015)

3. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):775-787.

4. Schlapbach LJ, Straney L, Alexander J, MacLaren G, Festa M, Schibler A, Slater A; ANZICS Paediatric Study Group. Mortality related to invasive infections, sepsis, and septic shock in critically ill children in Australia and New Zealand, 2002-13: a multicentre retrospective cohort study. *Lancet Infect Dis*. 2015 Jan;15(1):46-54. doi: 10.1016/S1473-3099(14)71003-5.

5. Schlapbach LJ, Watson RS, Sorce LR, et al. International Consensus Criteria for Pediatric Sepsis and Septic Shock. *JAMA*. Published online January 21, 2024. doi:10.1001/jama.2024.0179

6. Weiss SL, Fitzgerald JC, Pappachan J, Wheeler D, Jaramillo-Bustamante JC, Salloo A, Singhi SC, Erickson S, Roy JA, Bush JL, Nadkarni VM, Thomas NJ; Sepsis Prevalence, Outcomes, and Therapies (SPROUT) Study Investigators and Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators (PALISI) Network. Global epidemiology of pediatric severe sepsis: the sepsis prevalence, outcomes, and therapies study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2015 May 15;191(10):1147-57.

7. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, Colombara DV, Ikuta KS, Kissoon N, Finfer S, Fleischmann-Struzek C, Machado FR, Reinhart KK, Rowan K, Seymour CW, Watson RS, West TE, Marinho F, Hay SI, Lozano R, Lopez AD, Angus DC, Murray CJL, Naghavi M. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990-2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200-211.

8. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Guías internacionales de la campaña sobre supervivencia a la sepsis para el tratamiento del shock séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis en niños. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e10

9. Carlton EF, Perry-Eaddy MA, Prescott HC. Context and Implications of the New Pediatric Sepsis Criteria. *JAMA*. 2024 Jan 21

10. Urbane UN, Gaidule-Logina D, Gardovska D, Pavare J. Value of parenteral concern and clinician's gut feeling in recognition of serious bacterial infections: a prospective observational study. *BMC Pediatr*. 2019;19:1-8.

11. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazusta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon N, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Arams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-1093. doi: 10.1097/CCM.0000000000002425. Erratum in: *Crit Care Med*. 2017 Sep;45(9):e993. Kissoon, Niranjana Tex [corrected to Kissoon, Niranjana]; Weingarten-Arams, Jacki [corrected to Weingarten-Arams, Jacki].

12. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, Day S, Greenwald BM, McCloskey KA, Pearson-Shaver AL, Orr RA. Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics*. 2009.

13. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, Gottschald AF, Moura JD, Shibata AR, Troster EJ, Vaz FA, Carcillo JA. Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: barriers to the implementation of the American

College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care*. 2008 Dec;24(12):810-5.

14. Bustos B, Padilla O. El tiempo de llene capilar prolongado es predictor de una saturación venosa central de oxígeno disminuida. *Rev. chil. pediatr.* [online]. 2014, vol.85, n.5.

15. Fernández-Sarmiento J, Lamprea S, Barrera S, Acevedo L, Duque C, Trujillo M, Aguirre V, Jimenez C. The association between prolonged capillary refill time and microcirculation changes in children with sepsis. *BMC Pediatr*. 2024 Jan 20;24(1):68.

16. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006 Jun;34(6):1589-96

17. Han M, Fitzgerald JC, Balamuth F, Keele L, Alpern ER, Lavelle J, Chilutti M, Grundmeier RW, Nadkarni VM, Thomas NJ, Weiss SL. Association of Delayed Antimicrobial Therapy with One-Year Mortality in Pediatric Sepsis. *Shock*. 2017 Jul;48(1):29-35.

18. Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W, et al. Guías internacionales de la campaña sobre supervivencia a la sepsis para el tratamiento del shock séptico y la disfunción orgánica asociada a la sepsis en niños. *Pediatr Crit Care Med*. 2020;21(2):e52-e10.

19. Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011; 364: 2483-95.

21. Obonyo NG, Olupot-Olupot P, Mpoya A, et al. A clinical and physiological prospective observational study on the management of pediatric shock in the post-fluid expansion as supportive therapy trial era. *Pediatr Crit Care Med* 2022; 23: 502-13.

21. Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early use of norepinephrine in septic shock resuscitation (CENSER): a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2019; 199: 1097-105

22. Hippensteel JA, Uchimido R, Tyler PD, et al. Intravenous fluid resuscitation is associated with septic endothelial glycocalyx degradation. *Crit Care* 2019; 23: 259.

23. Long E, Babl FE, Oakley E, Sheridan B, Duke T. Cardiac index changes with fluid bolus therapy in children with sepsis—an observational study. *Pediatr Crit Care Med* 2018; 19: 513-18.

24. Fernández-Sarmiento J, Hernández-Sarmiento R, Salazar MP, Barrera S, Castilla V, Duque C. The association between hypoalbuminemia and microcirculation, endothelium, and glycocalyx disorders in children with sepsis. *Microcirculation*. 2023 Nov;30(8):e12829.

25. Trepachayakorn S, Sakunpunphuk M, Samransamruajkit R. Balanced Salt Solution Versus Normal Saline in Resuscitation of Pediatric Sepsis: A Randomized, Controlled Trial. *Indian J Pediatric*. Septiembre de 2021.

26. Fernández-Sarmiento J, Alcalá-Lozano C, Barrera PA, Erazo Vargas SC, Gómez Cortes LB, Reyes C M. Association Between Unbalanced Solutions and Acute Kidney Injury During Fluid Resuscitation in Children With Sepsis. *J Intensive Care Med* [Internet]

27. Hamzaoui O, Shi R. Early norepinephrine use in septic shock. *J Thorac Dis* 2020; 12 (suppl 1): S72-77.

28. Ventura AM, Shieh HH, Bousso A, Góes PF, de Cássia F O Fernandes I, de Souza DC, Paulo RL, Chagas F, Gilio AE. Double-Blind Prospective Randomized Controlled Trial of Dopamine Versus Epinephrine as First-Line Vasoactive Drugs in Pediatric Septic Shock. *Crit Care Med*. 2015 Nov;43(11):2292-302.

29. Ramaswamy, Karthik Narayanan MD, DM; Singhi, Sunit MD; Jayashree, Muralidharan MD; Bansal, Arun MD; Nallasamy, Karthi MD, DM. Double-Blind Randomized Clinical Trial Comparing Dopamine and Epinephrine in Pediatric Fluid-Refractory Hypotensive Septic Shock*. *Pediatric Critical Care Medicine* 17(11):p e502-e512, November 2016.

30. Harley A, George S, Phillips N, King M, Long D, Keijzers G,

Lister P, Raman S, Bellomo R, Gibbons K, Schlapbach LJ; Resuscitation in Paediatric Sepsis Randomized Controlled Pilot Platform Study in the Emergency Department (RESPOND ED) Study Group. Resuscitation With Early Adrenaline Infusion for Children With Septic Shock: A Randomized Pilot Trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2024 Feb 1;25(2):106-117.

31. De Backer D, Pinsky M. Norepinephrine improves cardiac function during septic shock, but why? *Br J Anaesth*. 2018 Mar;120(3):421-424. doi: 10.1016/j.bja.2017.11.069. Epub 2017 Nov 26. PMID: 29452794.

32. Patregnani JT, Sochet AA, Klugman D. Short-Term Peripheral Vasoactive Infusions in Pediatrics: Where Is the Harm? *Pediatr Crit Care Med*. 2017 Aug;18(8):e378-e381.

33. Banothu KK, Sankar J, Kumar UV, et al. A randomized controlled trial of norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine as first-line vasoactive agents in children with fluid refractory cold septic shock. *Crit Care Explor* 2023; 5: e0815.

34. Hoit BD. Left ventricular diastolic function. *Crit Care Med*. 2007 Aug;35(8 Suppl):S340-7.

35. El-Nawawy AA, Abdelmohsen AM, Hassouna HM. Role of echocardiography in reducing shock reversal time in pediatric septic shock: a randomized controlled trial. *J Pediatr (Rio J)*. 2018 Jan-Feb;94(1):31-39.

36. E. Monteverde, P Neira, J Farías. Uso de Levosimendan en el shock séptico. *Notas al Editor. Anales de Pediatría*. Volumen 68 Número 5 (2008).

37. Rochwerg B, Oczkowski SJ, Siemieniuk RAC, et al. Corticosteroides en la sepsis: una revisión sistemática actualizada y un metaanálisis. *Medicina de cuidados críticos*. 2018;46(9):1411-1420

38. Morabito LA, Corica D, Pepe G, Li Pomi A, Aversa T, Wasniewska MG. Critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in pediatric patients: a diagnostic and therapeutic challenge. *Ital J Pediatr*. 2024 Mar 11;50(1):46. doi: 10.1186/s13052-024-01616-x. PMID: 38462639; PMCID: PMC10926569.

39. Davis AL, Carcillo JA, Aneja RK, Deymann AJ, Lin JC, Nguyen TC, Okhuysen-Cawley RS, Relvas MS, Rozenfeld RA, Skippen PW, Stojadinovic BJ, Williams EA, Yeh TS, Balamuth F, Brierley J, de Caen AR, Cheifetz IM, Choong K, Conway E Jr, Cornell T, Doctor A, Dugas MA, Feldman JD, Fitzgerald JC, Flori HR, Fortenberry JD, Graciano AL, Greenwald BM, Hall MW, Han YY, Hernan LJ, Irazusta JE, Iselin E, van der Jagt EW, Jeffries HE, Kache S, Katyal C, Kissoon N, Kon AA, Kutko MC, MacLaren G, Maul T, Mehta R, Odetola F, Parbuoni K, Paul R, Peters MJ, Ranjit S, Reuter-Rice KE, Schnitzler EJ, Scott HF, Torres A Jr, Weingarten-Arams J, Weiss SL, Zimmerman JJ, Zuckerberg AL. American College of Critical Care Medicine Clinical Practice Parameters for Hemodynamic Support of Pediatric and Neonatal Septic Shock. *Crit Care Med*. 2017 Jun;45(6):1061-1093.

40. 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.

41. Weiss SL, Fitzgerald JC. Pediatric Sepsis Diagnosis, Management, and Sub-phenotypes. *Pediatrics*. 2024 Jan 1;153(1):e2023062967. doi: 10.1542/peds.2023-062967. PMID: 38084084; PMCID: PMC11058732.

Estrategias de manejo ventilatorio de la falla respiratoria hipercápnica con ventilación mecánica no invasiva: un scoping review

Arianne Barzaga¹,
Patricio Mesina²,
Alison Oliva²,
Iván Tapia³.

¹ Kinesióloga UPC, Clínica Dávila Vespucio, docente UDD.

² Kinesiólogo UPC, Clínica Dávila Vespucio.

³ Kinesiólogo UPC, Clínica Dávila Vespucio, docente USS.

Resumen

Introducción: La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es efectiva en el tratamiento de la insuficiencia respiratoria hipercápnica, disminuyendo la morbilidad, los tiempos de hospitalización y complicaciones asociadas a la ventilación mecánica invasiva (VMI). Sin embargo, persisten dificultades en la selección e implementación de modalidades ventilatorias según las necesidades específicas de los pacientes. Por ello, es relevante describir estrategias basadas en evidencia científica actual.

Metodología: Se realizó una revisión exploratoria de la literatura en las bases de datos PubMed, Scielo y Google Académico, utilizando términos como "Positive-Pressure Respiration", "Noninvasive Ventilation" y "Hypercapnic Failure". Se incluyeron estudios que evaluaron resultados clínicos asociados al uso de VMNI en patologías respiratorias. No fue necesaria la aprobación de un Comité de Ética, ya que no se trabajó con datos de pacientes.

Resultados: De 208 artículos identificados, se incluyeron 13. El 69,2% (n=9) fue publicado en español, principalmente en Latinoamérica (54%, n=7). Las patologías respiratorias representaron el 77% (n=10), y el 69,2% (n=9) mencionó comorbilidades. Los modos ventilatorios más utilizados fueron CPAP (46,2%, n=6) y binivel (62%, n=8), junto con oxigenoterapia suplementaria en el 77% (n=10). La duración de la VMNI osciló entre 1 y 144 horas, con fallas en el 77% (n=10) de los casos. El modo binivel mostró mejores resultados en el manejo de la hipercapnia en el 38,5% (n=5), con una mejoría en el 60% (n=3).

Conclusiones: Las patologías respiratorias predominaron, siendo el modo binivel el más efectivo. Factores como las interfaces, características del paciente y la experiencia clínica influyeron en los resultados.

Palabras clave: Presión Positiva, Hipercapnia, Ventilación Mecánica no Invasiva, Presión Positiva Continua en la Vía Aérea, Terapia Ventilatoria, Unidad de Paciente Crítico.

Introducción

La VMNI ofrece ventajas respecto a la invasiva, tales como la preservación de la tos, mejor equilibrio ventilación/ perfusión⁽¹⁾, y menor riesgo de complicaciones asociadas a sedantes⁽²⁾, además, la VMNI exitosa reduce estancia en Unidades de cuidados intensivos (UCI), hospitalizaciones y reingresos⁽³⁾.

En el tratamiento de la falla respiratoria hipercápnica, su uso depende de diversos factores; desde los años 80, se ha evidenciado que la VMNI reduce la necesidad de intubación en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC)⁽³⁾, y a su vez, se ha visto mejora en la Presión arterial de dióxido de carbono (PaCO_2) en insuficiencia respiratoria aguda (IRA) hipercápnica y Presión arterial de oxígeno (PaO_2) en IRA no hipercápnica, sin mostrar complicaciones⁽⁴⁾.

Existen diversas formas de aplicar la VMNI, así como variadas modalidades de entrega de la presión positiva, y diversos resultados clínicos asociados a su uso; en EAPC, reduce la intubación, siendo más efectiva en usuarios con hipercapnia. Además, se ha estudiado que la modalidad “presión de soporte con volumen promedio asegurado” (AVAPS) desciende la PaCO_2 más rápido que bi-nivel (S/T) en la primera hora⁽⁴⁾.

Las necesidades de cada paciente varían en base a sus características como comorbilidades, edad y gravedad, entre otros, pero a su vez, es clave poder generar un compilado de estrategias de VMNI para mejorar la remoción de CO_2 en falla respiratoria hipercápnica, facilitando la toma de decisiones clínicas.

Pregunta de investigación:

¿Cuáles son las estrategias ventilatorias en VMNI, utilizadas para lograr remoción de CO_2 en pacientes con falla respiratoria hipercápnica?

Tipo y diseño de investigación:

Estudio de tipo observacional secundario, diseño de Revisión Exploratoria.

Propósito:

Obtener una síntesis de la literatura, que sirva como guía para el quehacer de los terapeutas respiratorios y profesionales de la salud que atienden pacientes críticos con necesidades de ventilación mecánica no invasiva. La información que se obtendrá será de relevancia para la toma de decisiones en el ámbito clínico.

Objetivos de investigación:

Objetivo general:

Describir cuáles son las estrategias ventilatorias en VMNI, utilizadas para lograr remoción de CO_2 en pacientes con falla respiratoria hipercápnica.

Objetivos específicos:

Describir variables bibliométricas de los artículos seleccionados (año de publicación, diseño de estudio, idioma de publicación).

Describir las características clínicas de las poblaciones incorporadas en los artículos incluidos en la revisión (tipo de patología principal, edad de los participantes, presencia de comorbilidades).

Describir estrategias ventilatorias utilizadas para

contrarrestar la hipercapnia en las poblaciones estudiadas (modo ventilatorio utilizado, suplemento de oxigenoterapia, tiempo de duración VMNI, falla en la VMNI).

Describir outcomes reportados en los artículos seleccionados.

Estrategia de búsqueda: se realizó una estrategia de búsqueda para cada fuente de información (PubMed, Scielo y Google Scholar).

Método de selección de estudios

Los artículos obtenidos de la estrategia de búsqueda en cada una de las bases de datos fueron exportados al software Rayyan, donde se eliminaron los artículos duplicados. Posteriormente, se aplicaron los criterios de inclusión y exclusión previamente definidos, con el fin de realizar una revisión en tres etapas: por título, resumen y texto completo, la cual fue llevada a cabo por 4 investigadores (AB, IT, AO, PM). Los artículos que finalmente quedaron seleccionados según el filtro por texto completo fueron exportados a una matriz de extracción de datos.

Durante el proceso de filtrado, paralelamente, al finalizar la etapa de revisión por resumen, se realizó un control de calidad, seleccionando el 50% de los artículos descartados para una segunda revisión por el investigador principal, con la finalidad de evitar excluir información que pudiese ser relevante para darle sustento a la presente revisión exploratoria.

Criterios de inclusión: artículos cuyo idioma

estaban en inglés y/o español, que mencionaban al menos un tipo de modo ventilatorio en ventilación mecánica no invasiva, estudios cuya población de estudio eran pacientes con algún grado de hipercapnia, estudios observacionales, estudios experimentales.

Criterios de exclusión: artículos cuya población de estudio fueron pacientes con falla respiratoria hipercápnica crónica.

Procedimiento de extracción de datos

La extracción de datos de los artículos finalmente seleccionados posterior a la realización del filtrado se realizó con apoyo de una matriz de extracción de datos en Excel®, en donde fueron descritas las variables de interés, donde finalmente se concretó un reporte narrativo que agrupó la información extraída de todos los artículos.

Variables del estudio y plan de análisis

Variables: se analizaron variables relacionadas con las características bibliométricas de los artículos incluidos como país de publicación, año de publicación, diseño de estudio e Idioma de publicación, variables respecto a las características de la población de estudio como tipo de patología principal, presencia de comorbilidades y edad de los participantes, y por último, variables referentes a Estrategias ventilatorias utilizadas para contrarrestar la hipercapnia como Modo ventilatorio utilizado, Suplemento de oxigenoterapia, Duración VMNI, Falla en la VMN.

Plan de análisis: Se realizó un análisis descriptivo y narrativo de la información contenida en los documentos seleccionados luego del proceso de filtrado. Para la representación numérica de los éstos, se utilizó frecuencia absoluta y relativa, y se representó mediante tablas y gráficos la síntesis de la información relevante contenida en los artículos revisados.

Resultados

Se identificaron 208 artículos en las 3 bases de datos, y tras el proceso de filtrado por título, resumen y texto completo, fueron incluidos en esta revisión

13 estudios (Ver Figura 1). Del total de los artículos incluidos, el 69,2% (n=9) fueron publicados en idioma español y procedentes principalmente de Latinoamérica (54%, n=7) (Ver Tabla 1). La patología mayormente reportada fue la de origen respiratorio con un 77% (n=10), además se mencionan comorbilidades de los usuarios en el 69,2% (n=9) de los artículos. Respecto al manejo ventilatorio, se utilizaron diversas modalidades en VMNI, de las cuales, las más frecuentemente reportadas fueron CPAP y binivel, con un 46,2% (n=6) y 62% (n=8) respectivamente, y se menciona suplementación con oxigenoterapia en el 77% (n=10) de los estudios.

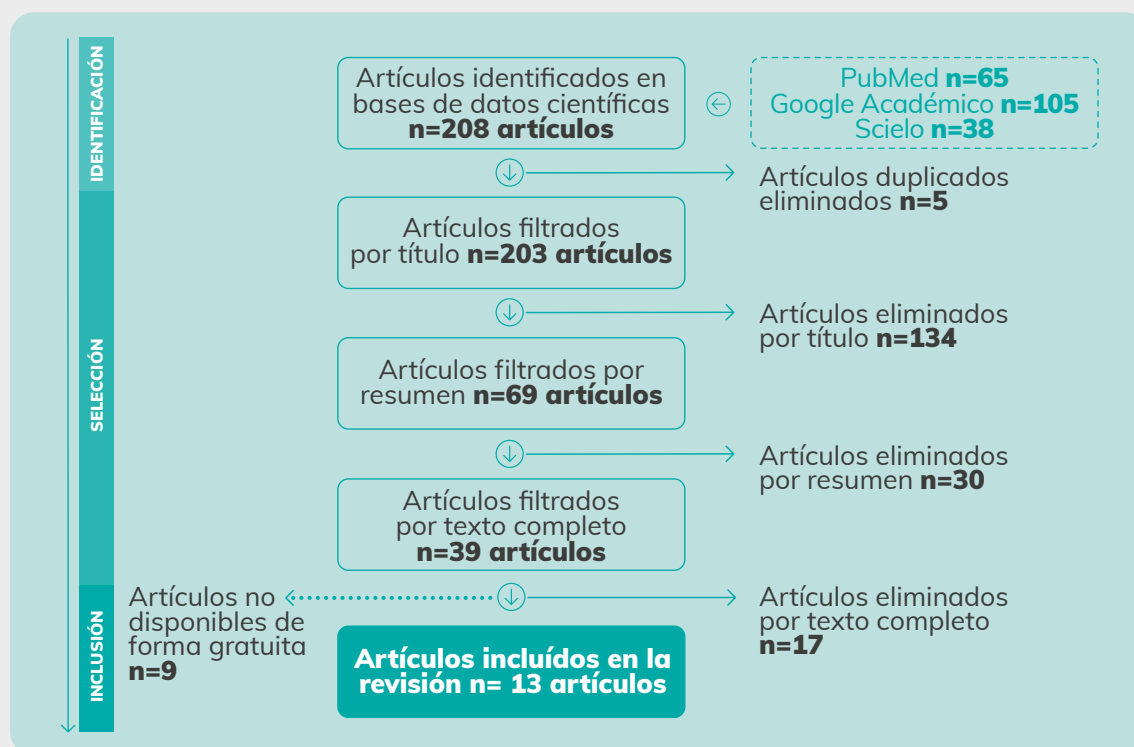


Fig. 1:
Flujograma de selección de artículos

De acuerdo con la duración de la VMNI fluctuó entre 1 y 144 hora, y el 77% (n=10) de los artículos reporta la falla en la VMNI. Según lo extraído, el modo ventilatorio reportado con mayor frecuencia con mejores resultados

en la resolución de la hipercapnia fue binivel con un 38,5% (n=5), reportándose una mejoría en la hipercapnia en el 60% (n=3) de los artículos que reflejan mejores resultados con esta modalidad (Ver tabla 2).

Tabla 1: Variables bibliométricas

CARACTERÍSTICAS	NÚMERO	PORCENTAJE
Año de publicación		
1999	1	7.69%
2008	2	15.28%
2013	1	7.69%
2014	1	7.69%
2015	2	15.28%
2016	2	15.28%
2017	2	15.28%
2018	1	7.69%
2022	1	7.69%
Idioma del estudio		
Inglés	4	30.76%
Español	9	69.23%
Tipo de estudio		
Primario	13	100%
Secundario	0	0%
Lugar de Publicación		
Argentina	1	7.69%
Brasil	1	7.69%
Colombia	3	23.07%
Ecuador	4	30.76%
España	1	7.69%
Francia	1	7.69%
India	1	7.69%
Italia	1	7.69%

Tabla 2: Manejo ventilatorio de la hipercapnia con ventilación mecánica no invasiva.
Variables ventilatorias extraídas de los artículos seleccionados n=13

AUTORES	MODOS VENTILATORIOS REPORTADOS	MODO VENTILATORIO QUE PRODUJO MEJORES RESULTADOS	REPORTE DE MEJORÍA EN LA HIPERCAPNIA
Yamauchi L. y cols	Binivel	Binivel	N/R
Beltrame F. y cols	PSV	N/R	Disminuye
Agarwal R. y cols	CPAP	CPAP/ Binivel	Disminuye
Fauroux B. y cols	Modalidades controladas por volumen, Modalidades controladas por presión	Depende de la elección del paciente e interfase	N/R
Mora-Madero A. y cols	CPAP, Binivel, S, Asistida proporcional, NAVA	Depende en gran medida de la interfase	Disminuye
Aroca Y. y cols	CPAP, CPAP+PS, Binivel, Binivel+AVAPS	Binivel	Disminuye
Pinargote M. y cols	N/R	N/R	N/R
Cánovas J.	CPAP, Binivel	N/R	N/R
Romero A.	Binivel, AVAPS	N/R	N/R
Bernabé L.	Binivel	Binivel	Disminuye
Mendieta C.	CPAP	CPAP	N/R
Borsini E. y cols	CPAP, AVAPS, Binivel, Ventilación controlada por volumen	Depende del paciente, la interfase y su tolerancia	N/R
González G.	Binivel	Binivel	N/R

PSV= ventilación por presión de soporte / **CPAP**= "continuous positive airway pressure" (presión positiva continua en la vía aérea) / **S**= "spontaneous" (espontáneo) / **NAVA**= "neurally adjusted ventilatory assist" (ventilación asistida ajustada neuronalmente) / **PS**= presión de soporte / **N/R**= no reportado / **AVAPS**= "average volume-assured pressure support ventilation" (presión de soporte con volumen promedio asegurado).

Discusión

La presente revisión mostró que la concentración de publicaciones se da mayormente en Latinoamérica (LATAM), lo cual se condice con la mayor cantidad de artículos revisados en idioma español. Esto podría influir en las conclusiones del presente estudio, puesto que, se carece de universalidad en la información, al no estar la información disponible en el idioma inglés. Además, se evidenció que la patología mayormente reportada era de origen respiratorio, lo que refuerza la posibilidad de que

la causa más prevalente de la falla respiratoria hipercápnica es de origen respiratorio. Así mismo, un análisis bibliométrico de revistas dedicadas al análisis de enfermedades respiratorias entregó información relevante y significativa llegando a la conclusión de que muchos artículos relacionados con el sistema respiratorio se publican en revistas de habla hispana, lo que indica una alta concentración de investigaciones en países de habla hispana, principalmente LATAM ⁽⁵⁾.

El reporte de las comorbilidades de los usuarios de VMNI se hace relevante para el manejo de la patología y la aplicación de intervenciones atinentes a la fisiopatología de cada cuadro y paciente en particular. Lo anterior favorece las intervenciones centradas en la individualidad de cada persona a diferencia de la aplicación de “recetas” estándar que no se acoplan perfectamente a todos los usuarios ⁽⁶⁾.

Respecto al manejo de la hipercapnia, se identificó principalmente el uso de CPAP y binivel, siendo esta última modalidad la más utilizada en los artículos revisados, lo cual se condice con la literatura revisada previamente, y coincide con lo extraído de los artículos en esta revisión, respecto a los mejores resultados clínicos asociados a esta modalidad ⁽⁷⁾.

Respecto a las limitaciones de la presente revisión, se puede mencionar la amplitud en las estrategias de búsqueda, que entregó como resultado, artículos que, si bien relatan parte del manejo de la hipercapnia, no son específicos en dosificaciones y tiempos de intervención, lo cual deja una brecha para futuras investigaciones que se puedan centrar en los aspectos mencionados. Así mismo, se recomienda para futuras investigaciones, la realización de estudios de seguimiento que aporten una visión de los pacientes más específica de su evolución en el tiempo ⁽⁸⁾, y, además, que consideren como punto relevante a evaluar el aspecto clínico y de confort del usuario, dado que es un punto que puede generar diferencias en los resultados de la terapia con VMNI⁹.

Conclusión:

La mayoría de los artículos hace referencia al tratamiento de patologías de origen respiratorio y la terapia más frecuentemente reportada como beneficiosa para esta población cuya causa de descompensación fue la hipercapnia, es la modalidad binivel, sin embargo, existen variadas modalidades y otros factores que pueden influir en los resultados, como lo son las interfaces seleccionadas, las características de los pacientes y la expertise del equipo, entre otras.

Referencias

1. Sassoon CSH, Zhu E, Caiozzo VJ. Assist-control mechanical ventilation attenuates ventilator-induced diaphragmatic dysfunction. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(6):626–32.
2. Chanques G, Constantin JM, Devlin JW, Ely EW, Fraser GL, Gélinas C, et al. Analgesia and sedation in patients with ARDS. *Intensive Care Med* [Internet]. 2020;46(12):2342–56. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00134-020-06307-9>
3. Analizan el uso de ventilación no invasiva en las exacerbaciones de la EPOC [Internet]. [cited 2022 Sep 8]. Available from: <https://www.siicsalud.com/des/expertoimpreso.php/113133>
4. Gören NZ, Şancı E, Coşkun FFE, Gürsoylu D, Bayram B. Comparison of BiPAP S/T and average volume-assured pressure support modes for hypercapnic respiratory failure in the emergency department: a randomized controlled trial. *Balkan Med J*. 2021;38(5):265–71.
5. Torres-Díaz J, Rodríguez-Morales AJ, Castro-Rodríguez JA. Análisis bibliométrico de las revistas de enfermedades respiratorias de América Latina. *Rev Chil Enferm Respir*. 2016.

6. Sicras-Mainar A, Velasco-Velasco S, Navarro-Artieda R. Perfil de comorbilidad, grado de control, uso de recursos sanitarios y calidad de vida en pacientes hipertensos. *Hipertens Riesgo Vasc.* 2009;26(5):201–8.

7. Rialp Cervera G, del Castillo Blanco A, Pérez Aizcorreta O, Parra Morais L. Ventilación mecánica no invasiva en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y en el edema agudo de pulmón cardiogénico. 2014.

8. Bosch-Alcaraz A. La ventilación no invasiva mejora el confort al paciente paliativo pediátrico. *Enfermedad Intensiva.* 2014;25(3):91–9

9. González Barcala FJ, Zamarrón Sanz C, Salgueiro Rodríguez M, Rodríguez Suárez JR. Ventilación no invasiva en pacientes con enfermedad pulmonar obstructiva crónica e insuficiencia respiratoria aguda hipercápnica en una sala de hospitalización convencional. *An Med Interna.* 2004;21(8):373–7.

Enfermedad tromboembólica no provocada en sitio atípico y típico paralelamente, revisión de un caso

Esteban Le-Fort
Carmen Rain
Nicole Claramunt

¹Unidad de Tratamiento Intermedio Piso 9,
Clínica Dávila Vespucio.

Resumen

El tromboembolismo venoso (TEV) es un gran problema a nivel mundial, con alrededor de 10 millones de casos que se presentan cada año, representando la tercera causa de enfermedad cardiovascular después del infarto al miocardio y accidente cerebrovascular. El TEV se asocia con una sustancial morbilidad y mortalidad ⁽¹⁾.

Las entidades más frecuentes a las que nos enfrentamos en la práctica clínica son la trombosis venosa profunda (TVP) en extremidades inferiores y la embolia pulmonar (TEP), a éstas las denominamos sitios típicos. Sin embargo, hay sitios anatómicos a los que llamamos atípicos, que son aquellos sistemas venosos en los que habitualmente no se generan trombos, algunos de estos sistemas son: venas cerebrales, esplácnicas, extremidades superiores, venas renales y ováricas entre otras ⁽²⁾.

Las trombosis en sitios atípicos se asocian a ciertos factores de riesgo, los cuales pueden ser adquiridos o congénitos ⁽²⁾.

El término provocado o no provocado se utiliza para clasificar a los pacientes que sufren un evento tromboembólico en aquellos en los que es “evidente” la causa de trombosis, a estos pacientes los agrupamos en evento provocado. En ellos ocurre que hay hipercoagulabilidad derivada de una noxa evidente, como politraumatismo, cirugías mayores, etc. A su vez, los no provocados, son aquellos que no tienen factor de riesgo evidente y también desarrollan tromboembolia, éstos últimos pueden tener relación con los mismos factores de riesgo de las trombosis de sitios atípicos ^{(3),(4)}.

A continuación, presentamos el caso de un paciente con trombosis en dos sitios paralelamente, un sitio típico y otro atípico, sin evento provocado.

Palabras clave: Enfermedad tromboembólica, embolia pulmonar, trombosis cerebral, trombofilias, Factor V Leiden.

Introducción

Las trombosis de sitios atípicos son menos frecuentes que TVP en extremidades inferiores y TEP, pero su morbimortalidad puede ser significativa. ^{(9), (10), (11)}.

Ante trombosis de sitio atípico por lo general pensamos en fenómenos trombofílicos hereditarios o en causas farmacológicas, como uso de anticonceptivos

orales, sin embargo, muchas veces hay factores patogénicos locales, como infecciones o procesos neoplásicos (más frecuente en trombosis venosa cerebral y trombosis portal). En TVP de extremidades superiores también hay factores locales, como el uso de catéteres ⁽¹²⁾.

Respecto a trombofilias hereditarias: son de herencia autosómica dominante, por tanto, la mayoría de los pacientes son heterocigotos ⁽⁷⁾. Las dos trombofilias congénitas más frecuentes, son el factor V Leiden y la mutación G20210A en el gen de la protrombina. Las menos frecuentes son: déficit de anti trombina y de proteínas S y C ⁽⁵⁾.

Los heterocigotos para factor V Leiden presentan 4 a 8 veces más riesgo de un primer episodio de TEV, sin embargo, en su mayoría se mantienen asintomáticos. Alrededor de un 50% de individuos con trombosis recurrente, tienen presente el factor V Leiden ^{(5), (6), (7)}.

Descripción del caso

Se trata de un hombre de 29 años, con antecedentes de obesidad mórbida, síndrome de Apnea e Hipoapnea del sueño (usuario de CPAP con mala adherencia) y tabaquismo activo (10 cigarrillos al día). Sin antecedentes familiares de enfermedad tromboembólica, ni cáncer.

Consulta en servicio de urgencias por cuadro de 72 horas de evolución de cervicgia izquierda de tipo opresiva que se irradia a la hemicara ipsilateral. Relata que dolor no cede a analgésicos (paracetamol y antiinflamatorios no esteroideos) y se exacerba

con maniobra de Valsalva. Al interrogatorio, sin síntomas visuales, sin síntomas de fosa posterior ni tampoco vértigo.

Examen físico general: Consciente, lúcido, orientado en tiempo y espacio. Cardíaco: ritmo regular en 2 tiempos sin lograr auscultar soplos. Pulmonar: Murmullo pulmonar, sin ruidos agregados. Abdomen globoso, por panículo adiposo, RHA (+), blando, depresible, indoloro, sin hallazgos a la percusión abdominal. Extremidades inferiores: Pulsos simétricos, sin edema, sin dilatación de cordones venosos, sin empastamiento.

Examen neurológico: examen mental sin alteraciones, pares craneanos sin disfunciones, signos meníngeos negativos, sin alteraciones sensoriomotoras significativas. Meníngeo sin alteración.

Se solicitan exámenes complementarios:

Bioquímica y Perfil Hepático:	
Albúmina	4,33 g/dl
Bilirrubina Total	0,44 mg/dl
Calcio	9,5 mg/dl
Colesterol Total	252 mg/dl
LDH	199 U/l
Fosfatasa Alcalinas	104 U/l
Fósforo	1,7 mg/dl
Glucosa	130 mg/dl
Proteínas totales	7,26 g/dl
Transaminasa GOT	30 U/l
T. Protrombina	11,30 seg
Protrombina	100,0 %
INR 0,92	TTPA 28,2 seg
Proteína C Reactiva	0,54 mg/dl

Hematológicos:

Hemoglobina	16,6 g/dl
Recuento de Leucocitos	$9,06 \times 10^3/\mu\text{L}$
Recuento de Neutrófilos	$8,3 \times 10^3/\mu\text{L}$
Recuento de Linfocitos	$0,72 \times 10^3/\mu\text{L}$
Plaquetas	$275 \times 10^3/\mu\text{L}$
VHS	16 mm/Hr

Función renal y electrolitos:

Nitrógeno Ureico	6,8 mg/dl
Creatinina	1,05 mg/dl
Cloro	100 mEq/L
Potasio	4,4 mEq/L
Sodio	131 mEq/L

AngioTC de cuello y cerebro: trombosis del seno venoso transverso, sigmoideo y bulbo yugular izquierdo y pequeña trombosis venosa en vena vertebral izquierda a nivel de C1 (Fig 1).

Se indica hospitalización en Unidad de Tratamiento Intermedio. Inicia se anticoagulación con enoxaparina a dosis de 1 mg/kg c/12 horas sc, con medición de antiXa para lograr dosis terapéutica.

Evoluciona con taquicardia persistente, por lo que se complementa estudio con:

AngioTC de tórax: Tromboembolismo pulmonar confinado a ramas segmentarias y subsegmentarias a izquierda. No hay signos de sobrecarga ventricular derecha (Fig.2).

Dado dos eventos trombóticos sincrónicos, uno de ellos en sitio atípico, en paciente joven, se solicitan exámenes en búsqueda de neoplasia oculta:

- **Ecotomografía testicular:** Examen sin hallazgos patológicos.

- **TC de abdomen y pelvis con contraste,** que informa: Incipiente enfermedad diverticular del colon descendente y sigmoides, no complicada. Cambios inflamatorios de la pared abdominal anterolateral izquierda asociado a enfisema subcutáneo.

Además, se solicita **estudio de trombofilias:**

- Factor V de Leiden: positivo heterocigoto, Mutación del gen de la protrombina negativo

- Anticardiolipinas IgM/IgG negativo, anti-B-2 glicoproteínas negativas, complemento C3 131 y C4 29,2, ANA negativo.

Durante su estadía en UTI evoluciona de manera satisfactoria, sin mayor compromiso neurológico, ni compromiso perfusional. Sin alteraciones hemodinámicas ni ventilatorias.

Alrededor del sexto día de hospitalización y posterior a discutir el caso con hematología se decide rotar a rivaroxaban, con buena respuesta. Se otorga alta a domicilio, con sugerencia de mejorar adherencia a CPAP y abandonar hábitos tóxicos descritos al inicio.

Realizamos seguimiento ambulatorio a 3 y 6 meses, con consulta ambulatoria de Medicina Interna Clínica Dávila Vespucio, evidenciando que el paciente se mantenía asintomático y en tratamiento anticoagulante efectivo, con retorno a vida laboral.

Fig. 1:

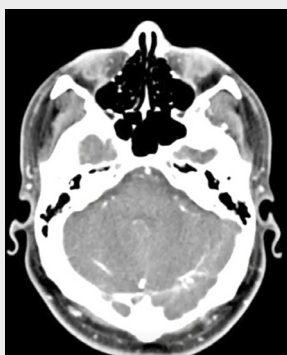


Fig. 2:



Discusión del caso

Luego de una revisión bibliográfica respecto del caso presentado, podemos afirmar que, para la embolia pulmonar, el factor de V de Leiden es un factor ampliamente conocido en la patogenia de la enfermedad.

En un estudio multicéntrico que agrupó a 1144 pacientes con trombosis venosa cerebral, en un 26,4% se detectaron afecciones protrombóticas, algunos de ellos presentando más de una. El factor V de Leiden se encontró en un 5,1% ⁽¹³⁾. Al indagar sobre el posible riesgo que confiere la patología, un metaanálisis reportó un odd ratio de 2.7.

Por otro lado, la relación entre trombosis de seno venoso cerebral/TEP ha sido estudiada y se ha encontrado que el riesgo de desarrollar TEP luego de una trombosis venosa cerebral es significativamente menor que después de una TVP ⁽⁸⁾. Diversos mecanismos posibles podrían explicar el menor riesgo de TEP en pacientes con TVC que en pacientes con TVP. En un estudio de cohorte de Liberman y cols, se observó que los pacientes con TVP presentaban con mayor frecuencia factores de riesgo tromboembólico venoso conocidos, como edad avanzada y sexo

masculino, en comparación con los pacientes con TVC. Alternativamente, además, podrían existir importantes diferencias fisiopatológicas entre la formación de coágulos venosos sistémicos e intracraneales, por ejemplo, en las venas profundas de las extremidades inferiores, los trombos se originan en la cavidad valvular, la zona entre la valva valvular y la pared vascular; mientras que los senos venosos cerebrales carecen de válvulas.

En la práctica habitual en nuestra unidad ha sido poco frecuente la ocurrencia de dos eventos trombóticos en sitio típico y atípico. Al realizar revisión bibliográfica, se observa que la incidencia de tromboembolismo pulmonar después de un episodio de trombosis venosa cerebral se reporta con una frecuencia de 0,6 a 1,8%, en estudios con duración de seguimiento variables, siendo el periodo de mayor riesgo el de la hospitalización ⁽⁸⁾.

Se planteó además en el curso del manejo la importancia pronóstica de la ocurrencia de un TEP en un paciente con TVC. Al respecto, se reporta que en pacientes con TVC, la mortalidad en el mundo occidental es actualmente inferior al 5% y alrededor del 80% de los pacientes se recuperan completamente. La muerte se debe principalmente a hernia cerebral fatal, secundaria a grandes infartos hemorrágicos hemisféricos. Otras muertes se relacionan con la enfermedad subyacente, estado epiléptico, infección y, muy raramente, embolia pulmonar ⁽¹⁴⁾.

Finalmente, si bien en la práctica habitualmente buscamos activamente la presencia de trombofilias al enfrentarnos a un paciente con trombosis en sitios atípicos y/o eventos no provocados, es importante aclarar que no cambian el manejo agudo.

Conclusiones

La enfermedad tromboembólica es una entidad clínica multifactorial, que depende tanto de factores ambientales como también genéticos, todos ellos se agrupan en la conocida triada de Virchow. Las trombofilias hereditarias pueden provocar trombosis por si solas con cierta frecuencia dependiendo de si son homocigotas o heterocigotas, sin embargo, en otras ocasiones pueden servir de sustrato para el desarrollo de la enfermedad si hay interacción con factores “ambientales”, como es el caso del paciente expuesto.

El diagnóstico de las trombofilias tiene poco impacto en el manejo clínico agudo, ya que no difiere del manejo habitual si no hubiere una trombofilia hereditaria ⁽⁷⁾.

Respecto del caso y luego de la revisión bibliográfica, podemos concluir que la concomitancia de TEP y trombosis cerebral en revisión de serie de casos es poco frecuente. En caso de presentarse un TEP, en general TEP se manifiesta durante la hospitalización por lo que es importante considerarlo como una posible complicación. Pese a esto, el TEP no representa una causa relevante de mortalidad en pacientes con TVC.

Bibliografía

1. Khan, Trischler T, Kahn SR, Rodger MA. Venous Tromboembolism: Lancet 2021 (London, England).
2. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood. 2020 Jan 30 [cited 2021 Mar 2];135(5):326–34.
3. Unprovoked Venous Thromboembolism: The Search for the Cause. Medical Clinics of North America. 2023 Sep 1;107(5):861–82.
4. Stevens SM, Woller SC, Baumann Kreuziger L, Bounameaux H, Doerschug K, Geersing GJ, et al. Antithrombotic Therapy for VTE Disease: Second Update of the CHEST Guideline and Expert Panel Report. Chest. 2021 Aug;160(6).

5. Saposnik G, Barinagarrementeria F, Brown RD, Bushnell CD, Cucchiara B, Cushman M, et al. Diagnosis and Management of Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2011 Apr.
6. Li X, Cui L, Li Y, Zhu L, Wang C, Liu J, et al. Prevalence and geographical variation of Factor V Leiden in patients with cerebral venous thrombosis: A meta-analysis. PloS one. 2018;13(8):e0203309.
7. Kujovich JL. Factor V Leiden Thrombophilia [Internet]. Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, et al., editors. PubMed. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993.
8. Liberman AL, Merkler AE, Gialdini G, Messé SR, Lerario MP, Murthy SB, et al. Risk of Pulmonary Embolism After Cerebral Venous Thrombosis. Stroke. 2017 Mar;48(3):563–7.
9. Abbattista M, Capecchi M, Martinelli I. Treatment of unusual thrombotic manifestations. Blood [Internet]. 2020 Jan 30;135(5):326–34.
10. Mathew C, Zumberg M. Clots in unusual places: lots of stress, limited data, critical decisions. Hematology [Internet]. 2021 Dec 10 [cited 2022 Apr 30];2021(1):92–9.
11. Shatzel JJ, O'Donnell M, Olson SR, Kearney MR, Daugherty MM, Hum J, et al. Venous thrombosis in unusual sites: A practical review for the hematologist. European Journal of Haematology. 2018 Oct 29;102(1):53–62.
12. Riva N, Ageno W. Approach to thrombosis at unusual sites: Splanchnic and cerebral vein thrombosis. Vascular Medicine. 2017 Dec;22(6):529–40.
13. Duman T, Uluduz D, Midi I, Bektas H, Kablan Y, Goksel BK, Milanlioglu A, Necioglu Orken D, Aluclu U; VENOST Study Group. A Multicenter Study of 1144 Patients with Cerebral Venous Thrombosis: The VENOST Study. J Stroke Cerebrovasc Dis. 2017 Aug;26(8):1848–1857. doi: 10.1016/j.jstrokecerebrovasdis.2017.04.020. Epub 2017 Jun 2. PMID: 28583818.
14. Ferro JM, Boussier M-G, Canhão P, et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis - Endorsed by the European Academy of Neurology. European Stroke Journal. 2017;2(3):195–221. doi:10.1177/2396987317719364.

Embolia aérea con afectación pulmonar y cerebral, presentación de un caso clínico.

Nicole Claramunt T.¹
Carmen Rain M.¹
Laura Reyes M.¹
Esteban Lefort R.¹
Matías Martínez S.²

¹Unidad de tratamiento intermedio, Clínica Dávila Vespucio. ²universidad Diego Portales. Santiago de Chile.

Resumen

La embolia aérea vascular ocurre con la entrada de aire al sistema circulatorio del paciente, con posibles consecuencias fatales. Sus causas más comunes son la cirugía, trauma, barotrauma o intervención vascular. Dentro de sus complicaciones destacan la embolia pulmonar y la embolia cerebrovascular, ambas potencialmente fatales. Su diagnóstico en general es clínico y retrospectivo. El tratamiento se basa en mantener la estabilidad hemodinámica, eliminar la fuente de aire y reducir el tamaño de la burbuja. Mantener la vía aérea, una adecuada ventilación y circulación del paciente es fundamental. El oxígeno a FiO₂ elevada y el oxígeno hiperbárico son tratamientos de elección en estos pacientes de acuerdo con indicaciones específicas.

Se presenta un caso de una paciente con historia de trauma torácico por caída de nivel que durante su hospitalización presenta embolia aérea pulmonar y múltiples embolias cerebrales arteriales. Analizaremos este caso clínico con el fin de exponer el tema en forma aplicada.

Palabras Clave

Embolia aérea, embolia vascular, embolia pulmonar, embolias cerebrales, complicaciones post-traumáticas.

Introducción

La embolia aérea ocurre cuando aire o gas entra a la circulación venosa o arterial, lo que puede tener consecuencias graves, dependiendo de la cantidad y velocidad de ingreso ⁽¹⁾. Sus causas más comunes son la cirugía, traumatismos, barotrauma e intervenciones vasculares. El aire entra en la circulación venosa cuando hay una presión negativa transitoria o cuando una vena está por encima del nivel del corazón o por un procedimiento intravascular ⁽²⁾, mientras que en la circulación arterial suele ser por traumatismos, cirugías o barotrauma ⁽¹⁾.

Las complicaciones más frecuentes son la embolia pulmonar, asociada a la embolia venosa y la embolia cerebrovascular, asociada a la embolia arterial, ambas con un mal pronóstico si no se diagnostican y tratan adecuadamente ⁽³⁾. El diagnóstico de la embolia aérea arterial se basa en los síntomas y la historia clínica del paciente, aunque las imágenes, como el ecocardiograma transesofágico, son útiles ⁽¹⁾. El tratamiento debe centrarse en tres objetivos: mantener la estabilidad hemodinámica, eliminar la fuente de aire y reducir el tamaño de las burbujas de gas. En pacientes inestables, la prioridad es estabilizar la vía aérea, asegurar la respiración y mantener la circulación. El tratamiento con oxígeno a alta fracción de oxígeno es crucial para eliminar

las burbujas de gas y el oxígeno hiperbárico es la opción principal, especialmente en embolias cerebrales, ya que reduce el tamaño de los émbolos aéreos (1), (4).

Presentaremos un caso clínico de paciente con trauma torácico, embolia aérea pulmonar y múltiples embolias cerebrales.

Descripción del caso

Paciente mujer de 86 años con antecedentes de hipertensión arterial, diabetes mellitus tipo 2, hipotiroidismo, gastrectomía total por cáncer gástrico, quimioterapia y radioterapia (2008), alérgica a la penicilina.

Consulta por caída de nivel con pérdida de control de esfínter miccional, precedido por cuadro de mareos, no recuerda pródromos ni otros detalles. Evoluciona con dolor torácico tipo pleurítico de predominio en zona esternal, además de aumento de volumen y equimosis en zona mandibular derecha.

Se solicita electrocardiograma que muestra bradicardia sinusal, frecuencia cardíaca 54 lpm, PR normal, eje QRS -60° y progresión lenta de R en precordiales. Tomografía axial computada (TAC) de tórax sin contraste informa: Imagen de posible fisura en cara anterior del esternón, burbujas de gas en aurícula derecha (Fig.1), vena braquiocéfálica derecha y arteria pulmonar principal (Fig.2). TAC de cerebro sin contraste con ventana ósea es informada sin evidencia de complicación traumática craneoencefálica, con signos de proceso inflamatorio en el antro maxilar derecho. Resonancia nuclear magnética con

protocolo de stroke sin evidencia de accidente cerebrovascular. Se solicita evaluación por cardiólogo, que indica complementar estudio con TAC de tórax contrastado, el cual no evidenció burbujas de aire ni tromboembolismo pulmonar. Ecocardiograma transtorácico informa ventrículo izquierdo hipertrófico con motilidad global y segmentaria conservada, fracción de eyección 55%, disfunción diastólica tipo II, aurícula izquierda ligeramente dilatada, sin valvulopatías significativas y cavidades derechas normales.

Se indica hospitalización en unidad monitorizada por trauma torácico con fractura esternal.

Ingresa a Cuidados Intermedios en buenas condiciones generales, destacando al examen físico ingurgitación yugular bilateral, enfisema subcutáneo leve en relación con esternón, sin otros hallazgos destacables.

Evoluciona el día de su ingreso con disnea súbita, polipneica, saturando 70%. Se indica mascarilla de recirculación a FiO₂ 100%, logrando saturación de 90%. Se realiza ecografía bedside protocolo BLUE sin evidencia de neumotórax, congestión pulmonar, condensación ni derrame pleural, con alteraciones inespecíficas sugerentes de contusión pulmonar y enfermedad intersticial en base derecha. Se solicita control con exámenes donde destacan Gases Arteriales: pH 7.47, PCO₂ 29 mmHg, PO₂ 65 mmHg, BIC 21.1 meq/L, PaFi 65; lactato normal, electrolitos normales, perfil bioquímico normal, troponinas en rango. Se diagnostica Insuficiencia Respiratoria Aguda grave en contexto de embolia aérea traumática. Paciente se encuentra vigil, consciente y orientada, rechaza intubación orotraqueal y en conjunto con familiares

deciden manejo proporcionado. Se maneja con mascarilla Venturi con FiO₂ al 100%, con mejora paulatina de función respiratoria y del control de gases arteriales. En su quinto día de hospitalización se solicita AngioTAC de tórax que descarta tromboembolia pulmonar (TEP). Al sexto día de hospitalización presenta cuadro de disartria, por lo que se solicita Resonancia nuclear magnética (RMN) protocolo Stroke que informa: Múltiples infartos agudos en cerebelo del lado derecho, corticales y subcorticales fronto-parieto-occipital bilateral y la corteza precentral del lado izquierdo (Fig. 3 y 4), sugerente de naturaleza tromboembólica. En evaluación por Neurología sin otra focalidad, se indica neuroprotección y mantención de oxigenoterapia a FiO₂ alta. Se plantea accidente cerebrovascular isquémico por embolia aérea y se propone manejo con cámara hiperbárica, sin embargo, se desestima dado contexto de manejo proporcionado. El estudio etiológico de accidente cerebrovascular (ACV) embólico con Ecografía carotídea y holter de ritmo no evidencian hallazgos patológicos.

En su décimo día de hospitalización, se solicita control con nueva RMN protocolo Stroke que informa: Nuevas lesiones subcorticales precentrales izquierdas, con el resto de las lesiones isquémicas conocidas con evolución esperable. Se solicita nueva evaluación por Neurología, quienes evidencian sólo disartria leve sin nuevas focalidades, manteniendo tratamiento.

Durante el treceavo día de hospitalización evoluciona sin evidencia de nuevas focalidades ni deterioro de conciencia, deambulando sin complicaciones, es controlada por Neurología indicando alta por especialidad. Se inicia destete progresivo de

oxigenoterapia. Recibió apoyo de kinesioterapia respiratoria y motora desde su ingreso. Con evolución favorable, por lo que el día 18 de hospitalización se logra alta a domicilio en buenas condiciones generales, sin requerimientos de oxígeno suplementario ni síntomas neurológicos.

Fig. 1:

Se observan burbujas de gas en aurícula derecha



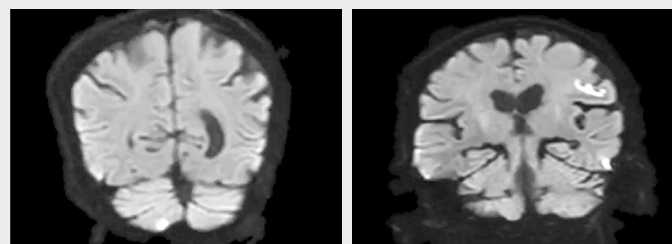
Fig. 2:

Se observa burbuja de gas en arteria pulmonar principal



Fig. 3 y 4:

Múltiples infartos agudos en cerebelo del lado derecho, corticales y subcorticales fronto-parieto-occipital bilateral y la corteza precentral del lado izquierdo.



Discusión

La embolia aérea es una entidad que requiere un alto nivel de sospecha, especialmente en pacientes con antecedente de trauma, barotrauma, intervenciones intravasculares y/o cirugía reciente, que presenten deterioro de la función respiratoria y/o aparición de focalidades neurológicas ⁽⁵⁾.

Es importante recalcar que los exámenes de imágenes tienen una baja sensibilidad, debido a que el aire se reabsorbe rápidamente ⁽¹⁾, sin embargo, en este caso el primer TAC de tórax evidencia burbujas de aire en el sistema vascular, lo que permite tener el antecedente y orientar la etiología de las complicaciones de la paciente durante su hospitalización, lo que a su vez permitió un manejo adecuado y oportuno. Si bien el mecanismo de la entrada de aire al sistema arterial no queda completamente claro, posiblemente se debe a un shunt intrapulmonar o a entrada postraumática directa al mismo.

Se han identificado factores de mal pronóstico en la embolia aérea arterial, como lo son la prueba de Babinski positiva en la presentación, déficits neurológicos focales, insuficiencia renal aguda, paro cardíaco en la presentación, edad avanzada y ventilación mecánica por más de 5 días ⁽⁴⁾. Nuestra paciente presentaba dos de estos factores y su pronóstico inicial era ominoso.

El manejo de la paciente se vio limitado por la decisión de manejo proporcionado, dado que tenía indicación de ventilación mecánica en un principio y luego de manejo en cámara hiperbárica, pese a esta limitación, la paciente tuvo muy buenos resultados sólo con oxigenoterapia a

FiO2 elevada por mascarilla Venturi en forma prolongada. La administración de oxígeno hiperbárico es el tratamiento indicado en pacientes con embolia aérea y evidencia de compromiso hemodinámico o cardiopulmonar, déficit neurológico o daño de órgano diana, siendo sus contraindicaciones más importantes el neumotórax no tratado y la presencia de bulas pulmonares ⁽⁶⁾. De todas maneras, se ha visto una elevada morbilidad incluso con este tratamiento, siendo mayor dentro de las primeras 30 horas posteriores al evento ⁽⁵⁾. Su uso sigue siendo controversial en la embolia aérea arterial dado que algunos estudios no muestran beneficios significativos en tiempos de recuperación, las secuelas o la mortalidad, mientras que estudios retrospectivos han documentado casos en los que los pacientes lograron una recuperación neurológica completa después del tratamiento ⁽⁴⁾.

En este caso cobra importancia la anamnesis, el examen físico y la toma oportuna de exámenes de imágenes para identificar las complicaciones de trauma torácico en una paciente añosa, ampliando el diagnóstico diferencial tanto de insuficiencia respiratoria aguda como de accidente cerebro vascular y logrando identificar la embolia aérea como una etiología probable en ambos casos. Además, nos sirve para comprender de mejor forma el tratamiento de esta patología, sobre todo tomando en cuenta los factores de mal pronóstico y las limitaciones terapéuticas mencionadas, logrando tener resultados favorables con regresión completa de la sintomatología a pesar de utilizar un tratamiento conservador con oxigenoterapia a FiO2 elevada.

Conclusiones

Mediante el caso clínico presentado pudimos revisar la importancia del diagnóstico temprano y manejo adecuado de la embolia aérea. Aunque sea una patología poco frecuente, debe ser considerada en pacientes con antecedentes de trauma, cirugía o intervenciones vasculares, especialmente si presentan deterioro respiratorio o neurológico. Pese a los factores de mal pronóstico como la edad avanzada y déficit neurológico, asociado a las complicaciones graves que presentaba nuestra paciente y la decisión de manejo proporcionado, ella mostró una evolución favorable con tratamiento conservador centrado en oxigenoterapia a FiO2 elevada en forma prolongada.

Lo que subraya la importancia de un manejo oportuno y el uso adecuado de oxígeno a alta concentración en estos casos. Se debe considerar en casos similares donde no exista manejo proporcionado el manejo con ventilación mecánica invasiva y/o terapia hiperbárica.

Bibliografía

- Brull SJ, Prielipp RC. Vascular air embolism: A silent hazard to patient safety. J Crit Care [Internet]. 2017;42:255–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.08.010>
2. Souders JE. Pulmonary air embolism. J Clin Monit Comput [Internet]. 2000;16(5–6):375–83. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1023/a:1011455701892>
3. Muth CM, Shank ES. Gas embolism. N Engl J Med [Internet]. 2000;342(7):476–82. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJM200002173420706>

4. Alexander AM, Sankari A, Martin N. Arterial Gas Embolism. StatPearls Publishing; 2024. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK546599/>

5. Mellado T P, Constanzo P F, Miquel P JF, Ibáñez L P. Infarto encefálico por embolia aérea: Caso clínico. Rev Med Chil [Internet]. 2005;133(4):453–6. Disponible en: https://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-98872005000400009

6. Kirby JP, Snyder J, Schuerer DJE, Peters JS, Bochicchio GV. Essentials of hyperbaric oxygen therapy: 2019 review. Missouri Medicine. 2019;116(3):176. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31527935/>

Declaración conflictos de interés:

Ningún autor cuenta con conflictos de interés.

Agradecimientos:

A todo el equipo de UTI Dávila Vespuccio por su compromiso y dedicación.

Fuentes de financiamiento:

No contamos con fuentes de financiamiento.

Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults

Dr. Sebastián Cabrera, nefrólogo
Clínica Dávila.

Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER, et al. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. JAMA Internal Medicine. 2023 Jul 1;183(7):715-23

Introducción

La presión arterial (PA) elevada en pacientes hospitalizados, incluso en ausencia de síntomas, es una situación frecuente en la práctica médica. En la Clínica Dávila Recoleta, donde se atiende a una población mayoritariamente de adultos mayores, es habitual que se indique tratamiento antihipertensivo frente a cifras elevadas de PA detectadas durante hospitalización por causas no cardiovasculares. Sin embargo, esta práctica se realiza muchas veces sin una guía clara y extrapolando objetivos de PA definidos para el paciente ambulatorio.

Actualmente, no existe un consenso establecido en las guías clínicas respecto de los objetivos tensionales para pacientes hospitalizados. Una revisión sistemática reciente mostró que ninguna de las 14 guías clínicas internacionales sobre hipertensión revisadas establece metas de presión arterial o recomendaciones específicas para el entorno hospitalario no crítico ⁽¹⁾. Esta falta de lineamientos genera prácticas clínicas variables,

muchas veces guiadas por criterios subjetivos o extrapolaciones desde el manejo ambulatorio.

En esta línea, un reciente comunicado de la American Heart Association (AHA) enfatiza que el tratamiento de cifras elevadas de PA en el hospital debe centrarse exclusivamente en situaciones donde exista daño a órgano blanco o síntomas relacionados ⁽²⁾.

Considerando lo anteriormente expuesto, seleccionamos el estudio de Anderson que evaluó si la estrategia de tratamiento intensivo de la presión arterial en adultos mayores hospitalizados, sin síntomas ni signos de daño de órgano blanco, se asocia con mejores o peores desenlaces clínicos ⁽³⁾.

Resumen del artículo

En la Tabla 1 se resume las características del estudio.

- **Diseño del estudio:** Cohorte retrospectiva utilizando datos de la Veterans Health Administration entre octubre de 2015 y diciembre de 2017.

- **Población:** 66.140 pacientes de ≥ 65 años hospitalizados por condiciones no cardiovasculares, con elevaciones de PA en las primeras 48 horas de hospitalización.

- **Intervención:** Tratamiento intensivo de la PA, definido como la administración de antihipertensivos intravenosos o clases orales no utilizadas previamente.

- **Comparador:** Pacientes que no recibieron tratamiento intensivo.

- **Resultados principales:** El tratamiento intensivo se asoció con un mayor riesgo del desenlace compuesto (mortalidad hospitalaria, transferencia a UCI, accidente cerebrovascular, lesión renal aguda, elevación de BNP o troponina) con una OR ajustada de 1.28 (IC 95%, 1.18–1.39). El riesgo fue mayor en pacientes que recibieron antihipertensivos intravenosos (OR ajustada 1.90; IC 95%, 1.65–2.19).

Fortalezas:

- Gran tamaño muestral.
- Uso de métodos estadísticos robustos para ajustar por factores de confusión.
- Análisis de subgrupos por edad, fragilidad y antecedentes cardiovasculares.

II. Debilidades:

- Diseño observacional que limita la inferencia causal.
- Población predominantemente masculina y veterana, lo que puede limitar la generalización.
- Falta de información sobre la adherencia a tratamientos previos y causas específicas de elevación de PA.

Discusión crítica y comparación con literatura previa

La reducción intensiva de PA en pacientes hospitalizados con hipertensión asintomática es una práctica común, pero su fundamento en evidencia es limitado. Como se mencionó, no existen recomendaciones específicas en las principales guías clínicas para el manejo de estas situaciones en pacientes hospitalizados, lo que ha generado una práctica altamente variable.

Este estudio refuerza observaciones previas que sugieren que tratar cifras elevadas de PA sin síntomas claros puede ser no solo innecesario, sino potencialmente perjudicial (4,5). En particular, el uso de antihipertensivos intravenosos se asoció con un riesgo significativamente mayor de eventos adversos, incluyendo lesión renal aguda, transferencia a UCI y mortalidad.

La reciente declaración de la AHA entrega un respaldo importante a este enfoque ⁽²⁾. El documento establece con claridad la diferencia entre dos entidades: la presión arterial marcadamente elevada asintomática, que no requiere tratamiento inmediato, y la emergencia hipertensiva, en la que sí existe daño agudo a órgano blanco y, por ende, se justifica la intervención inmediata.

Esta distinción refuerza el argumento de que muchas intervenciones farmacológicas en el hospital podrían ser evitables si no hay daño evidente, coincidiendo plenamente con los hallazgos del presente estudio.

Aplicabilidad a nuestra realidad clínica

En la Clínica Dávila Recoleta, donde existe un sistema de emergencia médica para el manejo de hipertensión aguda, es habitual intervenir farmacológicamente frente a cifras elevadas de PA, incluso en pacientes hospitalizados por causas no cardiovascular. Sin embargo, este estudio sugiere que dicha conducta debería ser reevaluada, especialmente en adultos mayores y en ausencia de síntomas o daño a órgano blanco.

Dado el perfil de nuestros pacientes - mayores, con alta prevalencia de comorbilidades y polifarmacia, la posibilidad de inducir eventos adversos mediante una

reducción agresiva de la PA debe considerarse cuidadosamente. Este estudio, junto con el comunicado de la AHA, apoya una aproximación más conservadora, centrada en la reevaluación clínica, ajustes de largo plazo y evitando el uso innecesario de fármacos intravenosos.

Conclusión y mensaje para llevar

El tratamiento intensivo de elevaciones asintomáticas de la PA en pacientes hospitalizados mayores se asocia con un mayor riesgo de eventos adversos. En ausencia de síntomas o daño a órganos diana, debe evitarse el tratamiento agresivo y priorizarse un enfoque individualizado. La falta de lineamientos específicos en las guías clínicas y las recomendaciones de la AHA refuerzan la necesidad de juicio clínico y prudencia terapéutica en estos escenarios.

Tabla 1:

Característica	Detalle
Diseño del estudio	Cohorte retrospectiva
Fuente de datos	Veterans Health Administration (VHA), EE. UU.
Periodo del estudio	Octubre 2015 - diciembre 2017
Número de pacientes	66.140 adultos mayores
Edad promedio (DE)	74,4 años (DE 8,1)
Sexo	97,5% hombres; 2,6% mujeres
Raza/Etnia	75,9% blancos; 17,4% afroamericanos; 1,7% hispanos
Diagnóstico de ingreso	Condiciones no cardiovasculares
Criterios de inclusión	≥2 mediciones de PA sistólica ≥140 mmHg en las primeras 48 h de ingreso
Exclusiones	Enfermedad cardiovascular, ESKD, ingreso a UCI, cirugía, psiquiatría, etc.
Porcentaje con tratamiento intensivo	21,3% (14.084 pacientes)
Tratamiento intensivo definido como	Uso de antihipertensivos endovenosos o clases orales nuevas post ingreso
Causa de hospitalización	Variada; se excluyeron causas cardiovasculares

Referencias

Wilson LM, Herzig SJ, Steinman MA, Schonberg MA, Cluett JL, Marcantonio ER, et al. Management of Inpatient Elevated Blood Pressures. *Ann Intern Med*. 2024 Apr 16;177(4):497–506.

2. Bress AP, Anderson TS, Flack JM, Ghazi L, Hall ME, Laffer CL, et al. The Management of Elevated Blood Pressure in the Acute Care Setting: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Hypertension*. 2024 Aug;81(8):e94–106.

3. Anderson TS, Herzig SJ, Jing B, Boscardin WJ, Fung K, Marcantonio ER, et al. Clinical Outcomes of Intensive Inpatient Blood Pressure Management in Hospitalized Older Adults. *JAMA Internal Medicine*. 2023 Jul 1;183(7):715–23.

4. Rastogi R, Sheehan MM, Hu B, Shaker V, Kojima L, Rothberg MB. Treatment and Outcomes of Inpatient Hypertension Among Adults With Noncardiac Admissions. *JAMA Internal Medicine*. 2021 Mar 1;181(3):345–52.

5. Anderson TS, Jing B, Auerbach A, Wray CM, Lee S, Boscardin WJ, et al. Clinical Outcomes After Intensifying Antihypertensive Medication Regimens Among Older Adults at Hospital Discharge. *JAMA Internal Medicine*. 2019 Nov 1;179(11):1528–36.

Importancia de aplicar pautas de análisis crítico en la evaluación de artículos científicos.

Autores:

Alejandra Rivera - Tomás Pablos,
Unidad de Investigación Clínica
Clínica Dávila

Validez interna y externa en la investigación científica

Al momento de evaluar un artículo científico, uno de los primeros aspectos que debemos considerar es la validez del estudio. Esto se traduce en dos dimensiones fundamentales: la validez interna y la validez externa.

La primera hace referencia a qué tan bien se ha realizado el estudio, es decir, si los resultados obtenidos son atribuibles a la intervención evaluada y no a errores sistemáticos o aleatorios en su diseño o ejecución ⁽¹⁾.

Una alta validez interna implica que se tomaron medidas adecuadas para minimizar sesgos, como el uso de aleatorización, el cegamiento de evaluadores, o el control de variables de confusión.

Por su parte, la validez externa se refiere al grado en que los resultados pueden generalizarse a otras poblaciones o contextos fuera del estudio. En otras palabras, responde a la pregunta: “¿podemos aplicar estos resultados a mis pacientes o en mi entorno clínico?” ⁽²⁾. Esta capacidad de generalización dependerá de factores como la representatividad de la muestra y la similitud entre el contexto del estudio y la realidad a la cual se desea aplicar la evidencia ⁽³⁾.

Es importante subrayar que no puede haber validez externa si no existe primero una adecuada validez interna. Un estudio con errores metodológicos graves no producirá conclusiones confiables, sin importar cuán representativa haya sido su muestra. En contraste, un estudio internamente robusto podría tener limitada validez externa si se ha realizado en una población o situación poco común. En cualquier caso, la validez interna es la base sobre la cual se construye la utilidad práctica de la evidencia.

Todo lo anterior refuerza la necesidad de realizar investigación de forma adecuada y sistemática, para contribuir al conocimiento, esta es la razón del desarrollo de directrices y estándares claros desde fines de la década del noventa, perfeccionándose para cada tipo de estudio a lo largo de los años, debemos destacar que actualmente existen más de 250 directrices para diversos tipos de investigación médica, publicadas por la red EQUATOR4. Este documento pretende revisar brevemente 5 de estas guías ⁽⁵⁾.

Guía CONSORT

Considerando la relevancia de la validez interna, especialmente en los ensayos clínicos aleatorizados (ECA), surgió la necesidad de estandarizar cómo se reportan estos estudios. La guía CONSORT (Consolidated Standards of Reporting Trials) fue creada precisamente con ese objetivo: mejorar la transparencia y calidad en la publicación de ECA ⁽⁶⁾.

La versión CONSORT 2010, ampliamente utilizada en los últimos tiempos, incluye una lista de 25 ítems que todo artículo debe reportar, junto a un diagrama de flujo que muestra el camino recorrido por los participantes desde el reclutamiento hasta el análisis final. Estos ítems cubren todas las secciones del artículo científico: desde el título y el resumen, hasta la discusión y la información adicional ⁽⁷⁾.

Al momento de elaborar este escrito, esta pauta se actualizó en abril a la versión 2025, que reemplaza a la versión 2010 y se convierte en el nuevo estándar para el reporte de ensayos clínicos aleatorizados.

A diferencia de la versión anterior, la guía CONSORT 2025 incluye cambios que fueron definidos a través de un proceso de consenso internacional, que contempló una revisión tipo Delphi y una reunión con expertos en investigación clínica, metodología, editores, revisores y representantes de pacientes ⁽⁸⁾.

Entre los principales cambios destacan:

- Se amplía la lista de ítems de 25 a 30. Se incorporan 7 ítems nuevos, 3 fueron modificados, y uno se eliminó por considerarse redundante. Esto permite una descripción más completa del diseño y desarrollo del estudio.
- Se introduce una sección específica sobre ciencia abierta, donde se solicita declarar si el protocolo y el plan de análisis estadístico están disponibles públicamente, así como la disponibilidad de los datos del estudio. Esto responde al creciente énfasis en la transparencia y el acceso a la información en investigación.
- Se incorpora la participación de pacientes y comunidad como un nuevo ítem. Por primera vez, se sugiere reportar

si los pacientes o usuarios estuvieron involucrados en el diseño, ejecución o difusión del estudio. Esto es especialmente importante si buscamos hacer investigaciones más relevantes y aplicables en la práctica clínica real.

- Mayor detalle en el reporte de eventos adversos y daños, promoviendo una descripción más clara y útil para la toma de decisiones clínicas.
- Más precisión en la descripción de las intervenciones, incluyendo cómo fueron administradas, por quién y en qué contexto. Este cambio facilita que otros equipos puedan replicar el estudio de forma adecuada.
- Se integran aspectos clave de extensiones previas, como las que aplican a ensayos de no inferioridad, intervenciones no farmacológicas o estudios por conglomerados, lo que permite un enfoque más completo y adaptado a distintos diseños.

Esta nueva versión fue publicada de manera simultánea en revistas médicas de alto impacto como BMJ, JAMA, The Lancet, Nature Medicine y PLOS Medicine, lo que refuerza su legitimidad y relevancia para la comunidad científica ⁽⁹⁾.

Esta actualización marca un avance importante para quienes trabajamos en investigación clínica. No solo promueve mejores prácticas en la redacción de artículos científicos, sino que también facilita que los lectores podamos evaluar con mayor claridad la validez de los estudios y su aplicabilidad en contextos reales. Conocer y aplicar esta nueva guía es fundamental si queremos seguir fortaleciendo una investigación de calidad, transparente y útil para las personas.

Guía STROBE

En el caso de los estudios observacionales (como los de cohorte, casos y controles o transversales), históricamente se ha observado una gran variabilidad en la calidad de los reportes. Dado que una gran parte de la evidencia biomédica proviene de estos diseños, se hizo evidente la necesidad de establecer un estándar mínimo. Así nació la declaración STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology), desarrollada en 2007 por un grupo internacional de expertos ⁽¹⁰⁾.

STROBE propone una lista de 22 ítems esenciales que debe contener todo reporte de estudio observacional. Esta lista se adapta a los distintos diseños, ya que, aunque muchos ítems son comunes, algunos son específicos para estudios de cohorte, casos y controles o transversales. Su objetivo principal es asegurar que la información clave esté claramente descrita, permitiendo así una lectura crítica rigurosa del artículo ⁽¹¹⁾.

Entre los aspectos fundamentales que STROBE recomienda incluir están: la identificación del tipo de diseño en el título, una introducción con antecedentes sólidos y objetivos claros, y una sección de métodos bien desarrollada que detalle la selección de participantes, las definiciones de las variables, el tratamiento de posibles sesgos y los análisis estadísticos realizados.

También se debe describir adecuadamente la sección de resultados, incluyendo las características de la muestra, los resultados principales con sus respectivas estimaciones, y cualquier análisis adicional. Finalmente, la discusión debe integrar las limitaciones del estudio, la interpretación crítica de los resultados y su aplicabilidad en otros contextos ⁽¹²⁾.

Guía PRISMA

En el número anterior de la Revista Médico Científica se presentó la pauta PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses) en la sección de análisis crítico de la literatura como una guía para la redacción de revisiones sistemáticas y metaanálisis. El origen de esta guía proviene de otra guía conocida como la declaración de QUOROM (Quality Of Reporting Of Meta-analyses) que tenía como objetivo mejorar la calidad de los metaanálisis de ensayos clínicos aleatorizados ⁽¹³⁾. Para lograr este objetivo propusieron una lista estructurada por 18 ítems que los autores de metaanálisis y revisiones sistemáticas debían considerar a la hora de publicar su trabajo en una revista biomédica, por tanto el enfoque fue dirigido a investigadores, autores y revisores, sin embargo QUOROM no logró el impacto que se esperaba, tampoco vino a resolver las controversias asociadas a los metaanálisis, porque posterior a la declaración no se realizaron las mediciones del impacto de QUOROM en la calidad de las publicaciones de este tipo. Considerando el creciente aumento en número de publicaciones de metaanálisis y revisiones sistemáticas, se debía cuantificar el impacto de las directrices, el uso por parte de editores de revista e investigadores, junto a la necesidad de emitir constantes actualizaciones dieron como resultado la declaración PRISMA 2009 ⁽¹³⁾, ⁽¹⁴⁾.

PRISMA está orientada a ayudar a los autores a informar detalladamente la motivación de la revisión sistemática, los métodos utilizados y los resultados encontrados por medio de una lista, la que puede ser usada por el lector para evaluar la calidad de los artículos de su interés, para esto es necesario tener a la vista o presente la lista, la cual se encuentra

disponible sin costo alguno en el sitio <https://www.prisma-statement.org/>, PRISMA evalúa título, antecedentes, métodos, resultados, discusión y otros. Considera 27 ítems y se entiende que de cumplir con la totalidad de ellos el artículo ha seguido rigurosamente las directrices internacionales para la presentación transparente y completa de revisiones sistemáticas y metaanálisis. Esto garantiza que el estudio es metodológicamente sólido, reproducible y transparente ^{(15), (16)}.

Guía CARE

El número anterior de nuestra revista no considero una pauta para casos clínicos, considerando el número de publicaciones de este tipo en la comunidad médico científico es oportuno proveer a dicha comunidad de una guía, que oriente la redacción rigurosa o para realizar una lectura crítica de casos clínicos. Las guías CARE (Case Report) son una alternativa para esto, ya que cuenta con una lista de 13 ítems en ella se consideran elementos principales desde el título, palabras clave, resumen, introducción, información del paciente, hallazgos clínicos, cronología, evaluación diagnóstica, intervenciones terapéuticas, seguimiento y resultados, discusión, perspectiva del paciente y consentimiento informado ⁽¹⁷⁾. Énfasis en que el listado incluye explícitamente el consentimiento informado lo que le entrega un valor bioético al caso que muchas veces es obviado.

Esta guía se generó en 2013 con un grupo de 27 expertos que se propusieron la tarea de desarrollar una guía de reporte estandarizada para informes de casos clínicos mediante un proceso de consenso internacional ⁽¹⁷⁾. Las guías CARE que se enfocan

precisamente en dar directrices sistemáticas para aumentar la calidad, reducir los sesgos, facilitar la medición de los resultados evaluados por los profesionales de la salud, como por los propios pacientes y la eficacia de las guías de prácticas clínicas (Clinical Practice Guidelines) ⁽¹⁸⁾. La lista puede ser descargada directamente desde el sitio <https://www.care-statement.org/>, que puede ser utilizado por el lector para realizar la revisión del caso clínico.

Los reportes de caso pueden ser interesantes para diversos grupos desde los mismos pacientes en búsqueda de alternativas terapéuticas u otras, médicos con fines educativos o pedagógicos, divulgación científica en conferencias entre pares o dirigidas a la comunidad en general, investigadores quienes pueden desarrollar hipótesis a partir de casos clínicos o derivado de su búsqueda bibliográfica generar una pregunta de investigación que derive en una revisión sistemática. Para los autores de casos clínicos CARE es una herramienta de organización y simplificación del proceso de redacción. Las revistas médicas han adoptado esta guía al momento de realizar la revisión entre pares ⁽¹⁸⁾.

Guía STARD

La calidad del reporte en estudios de exactitud diagnóstica es difícil de armonizar debido a la variabilidad inherente de la determinación propia del test, además las propiedades de especificidad y sensibilidad no son constantes dependen de múltiples factores. Esto ha limitado la utilidad clínica de estos estudios y su integración en revisiones sistemáticas y guías de práctica clínica. En respuesta a esta problemática, se desarrolló la declaración STARD (Standards for Reporting of Diagnostic Accuracy Studies), la cual tiene una versión actualizada en 2015 representa un avance sustancial en la estandarización del reporte de estos estudios ⁽¹⁹⁾. Bossuyt et al. presenta la versión revisada de STARD 2015, compuesta por 30 ítems esenciales organizados según la estructura IMRAD (Introducción, Métodos, Resultados y Discusión). Esta actualización armoniza su contenido con otras guías como CONSORT y TRIPOD. Pero tiene ítems que están enfocados para análisis o metodologías diagnósticas. ⁽²⁰⁾, ⁽²¹⁾, ⁽²²⁾.

Por su parte, Cohen et al. proporciona una justificación detallada para cada ítem, acompañada de ejemplos concretos de buena práctica. Entrega claridad conceptual en torno a términos clave como “test índice”, “condición objetivo” y “estándar de referencia” contribuye a reducir ambigüedades metodológicas frecuentes en estudios diagnósticos ⁽²³⁾.

Aunque la adherencia a STARD no tiene los niveles de PRISMA o CONSORT u otra mencionada en este artículo. Estudios de seguimiento han mostrado mejoras modestas en la calidad del reporte en estudios de exactitud diagnóstica. En este sentido, nos permitimos proponer

esta herramienta de verificación, para el análisis crítico de distintos artículos de pruebas diagnósticas. Al igual que otras iniciativas similares STARD representa un estándar robusto y adaptable, pero con un impacto incierto dependiendo de la integración en el ecosistema editorial y académico. En resumen, STARD constituye una herramienta para mejorar la transparencia, reproducibilidad y aplicabilidad de los estudios de exactitud diagnóstica.

El uso sistemático de las guías descritas en este artículo u otra que se ajuste al diseño específico de su estudio o artículo a revisar que pudiésemos encontrar en el repositorio EQUATOR mencionado al inicio de este documento debería ser considerado un requisito ético y metodológico en la investigación clínica contemporánea ⁽²³⁾.

Bibliografía

1. Sala Serra M, Domingo Torrell L. Validez de un estudio: validez interna y externa. *Cir Esp* [Internet]. 2022;100(10):649–51. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ciresp.2021.12.008>
2. Jung A, Balzer J, Braun T, Luedtke K. Identification of tools used to assess the external validity of randomized controlled trials in reviews: a systematic review of measurement properties. *BMC Med Res Methodol* [Internet]. 2022;22(1):100. Available from: <http://dx.doi.org/10.1186/s12874-022-01561-5>
3. Fletcher GS. Validez interna y externa. In: *Clinical epidemiology: The essentials* 6th ed. MD: Wolters Kluwer Health; 2019. p. 11.
4. EQUATOR network [Internet]. Equator-network.org. [citado el 25 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.equator-network.org/>
5. Grech V, Eldawlatly AA. STROBE, CONSORT, PRISMA, MOOSE, STARD, SPIRIT, and other guidelines - Overview and application. *Saudi J Anaesth* [Internet]. 2024;18(1):137–41. Disponible en: http://dx.doi.org/10.4103/sja.sja_545_23

- 6.** Cuschieri S. The CONSORT statement. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl1):S27–30. doi:10.4103/sja.SJA_559_18. PMID:30930716; PMCID:PMC6398298
- 7.** Cobos-Carbó A, Augustovski F. Declaración CONSORT 2010: actualización de la lista de comprobación para informar ensayos clínicos aleatorizados de grupos paralelos. *Med Clin (Barc)*. 2011. doi:10.1016/j.medcli.2010.09.034.
- 8.** Hopewell S, Chan AW, Collins GS, Hróbjartsson A, Moher D, Schulz KF, et al. CONSORT 2025 explanation and elaboration: updated guideline for reporting randomised trials. *BMJ*. 2025; 388:e081124. <https://dx.doi.org/10.1136/bmj-2024-081124>
- 9.** SPIRIT-CONSORT Group. SPIRIT and CONSORT guidelines [Internet]. Oxford: SPIRIT-CONSORT Group; c2025 [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.consort-spirit.org/>
- 10.** Von Elm Erik, Altman Douglas G., Egger Matthias, Pocock Stuart J., Gøtzsche Peter C., Vandenbroucke Jan P.. Declaración de la iniciativa STROBE (Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology): directrices para la comunicación de estudios observacionales. *Rev. Esp. Salud Publica* [Internet]. 2008 Jun [citado 2025 Jul 12]; 82(3): 251-259. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272008000300002&lng=es.
- 11.** STROBE Statement [Internet]. Strengthening the Reporting of Observational Studies in Epidemiology. [place unknown]: STROBE Initiative; [cited 2025 Jul 12]. Available from: <https://www.strobe-statement.org/>
- 12.** Cuschieri S. The STROBE guidelines. *Saudi J Anaesth*. 2019 Apr;13(Suppl1):S31–34. doi:10.4103/sja.SJA_543_18. PMID:30930717; PMCID:PMC6398292.
- 13.** 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. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.medcli.2010.01.015>
- 14.** Nabzo S, Fau C. Metaanálisis: bases conceptuales, análisis e interpretación estadística. *Rev Mex Oftalmol* [Internet]. 2020 [citado el 4 de julio de 2025];94(6S):260–73. Disponible en: https://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2604-12272020000600260
- 15.** Systematic reviews/meta-analyses/reviews/HTA/overviews [Internet]. Equator-network.org. [citado el 4 de julio de 2025]. Disponible en: https://www.equator-network.org/reporting-guidelines-study-design/systematic-reviews-and-meta-analyses/?post_type=eq_guidelines
- 16.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas. *Rev Esp Cardiol* [Internet]. 2021;74(9):790–9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016>
- 17.** Gagnier JJ, Kienle G, Altman DG, Moher D, Sox H, Riley D, et al. The CARE guidelines: consensus-based clinical case reporting guideline development. *J Med Case Rep* [Internet]. 2013;7(1):223. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1186/1752-1947-7-223>.
- 18.** CARE case report guidelines [Internet]. CARE Case Report Guidelines. [citado el 4 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.care-statement.org/>
- 19.** STARD 2015: An updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies [Internet]. Equator-network.org. [citado el 22 de julio de 2025]. Disponible en: <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/stard/>
- 20.** Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Radiology* [Internet]. 2015;277(3):826–32. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1148/radiol.2015151516>
- 21.** Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: An updated list of essential items for reporting Diagnostic Accuracy Studies. *Clin Chem* [Internet]. 2015;61(12):1446–52. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1373/clinchem.2015.246280>
- 22.** Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, et al. STARD 2015: an updated list of essential items for reporting diagnostic accuracy studies. *BMJ* [Internet]. 2015;351:h5527. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmj.h5527>
- 23.** Cohen JF, Korevaar DA, Altman DG, Bruns DE, Gatsonis CA, Hooft L, et al. STARD 2015 guidelines for reporting diagnostic accuracy studies: explanation and elaboration. *BMJ Open* [Internet]. 2016;6(11):e012799. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2016-012799>.

Las plataformas de acceso abierto, conocidas como Open Access,

proporcionan artículos científicos de forma gratuita, lo que garantiza el acceso libre al conocimiento científico.

Autora:

Alejandra Rivera,
Unidad de Investigación Clínica
Clínica Dávila

Continuando con el volumen y número anterior, se presentan las siguientes plataformas de acceso libre

1. Frontiers es una editorial con una visión a largo plazo: lograr que toda la ciencia sea de acceso abierto. Su objetivo es acelerar la generación de conocimiento, la innovación y el bienestar global. Gracias al compromiso de sus equipos y comunidades científicas, Frontiers promueve un modelo de publicación donde el acceso abierto sea el estándar, facilitando soluciones para una vida más saludable en un planeta más sostenible.

Enlace: <https://www.frontiersin.org/>

2. Epistemonikos es una base de datos colaborativa y multilingüe que reúne evidencia científica relevante para la toma de decisiones en salud. Fundada por Gabriel Rada y Daniel Pérez, y gestionada por una fundación sin fines de lucro con sede en Santiago de Chile, Epistemonikos es hoy la mayor fuente de revisiones sistemáticas en el área. Su nombre, inspirado en un término usado por Aristóteles que significa "lo que vale la pena conocer", refleja su misión de destacar el conocimiento científico de mayor valor. La plataforma busca eliminar barreras idiomáticas y promover el acceso universal a la mejor evidencia

disponible, involucrando activamente a profesionales de la salud, investigadores y tomadores de decisiones en el proceso de generación y difusión del conocimiento.

Enlace: <https://www.epistemonikos.org/es/>

3. ClinicalKey es una plataforma de información médica desarrollada por Elsevier, diseñada para brindar acceso rápido y confiable a literatura científica, libros de texto, guías clínicas, imágenes y videos. Esta herramienta permite a los profesionales de la salud tomar decisiones informadas basadas en evidencia actualizada, optimizando el diagnóstico y tratamiento de los pacientes. En Clínica Dávila, el acceso gratuito a ClinicalKey a través de la biblioteca médica de Lyra representa una ventaja significativa para el aprendizaje continuo, la educación médica y la mejora de la calidad asistencial.

Enlace: <https://www.clinicalkey.com/>

4. UpToDate es una herramienta de apoyo a la toma de decisiones clínicas basada en evidencia, reconocida a nivel mundial por su rigor, actualización constante y enfoque práctico. Elaborada por expertos en distintas especialidades, UpToDate ofrece respuestas clínicas confiables en tiempo real, integrando recomendaciones, algoritmos diagnósticos y niveles de evidencia. Su disponibilidad gratuita en Clínica Dávila, mediante la biblioteca médica de Lyra, facilita una práctica clínica más segura, eficiente y alineada con las mejores prácticas internacionales.

Enlace: <https://www.uptodate.com/>

Sección VIII Docencia e investigación en Red Dávila



El Fellowship en Medicina Neuromuscular y Electrofisiología del Sistema Nervioso Periférico de la Universidad de los Andes es un programa de postítulo dirigido a neurólogos y fisiatras, orientado a la formación avanzada en el diagnóstico y manejo de enfermedades neuromusculares, dolor crónico y patologías de columna. **Clínica Dávila** es uno de los principales campos clínicos, dirigido por el **Neurólogo Dr. Nicholas Earle**.



Tomás López, kinesiólogo, desarrolló su tesis en Clínica Dávila, con el cual se adjudicó un proyecto FONIS. Publicó dos estudios relevantes sobre mucositis oral en pacientes con trasplante hematopoyético, uno en BMJ Open (2024) y otro en Supportive Care in Cancer (2025). Además, en el mes de mayo asistió al congreso “World Physiotherapy Congress 2025” en Tokio. Actualmente participa en el programa PPCR y colabora activamente en la revista científica y jornadas de investigación de la institución.



Actualmente, contamos con un grupo de profesionales que se encuentran participando en el curso **Principles and Practice of Clinical Research (PPCR)**, impartido por la Universidad de Harvard. A través de esta formación, están fortaleciendo sus competencias en investigación clínica, con el objetivo de promover y consolidar una cultura investigativa dentro de nuestra institución y en sus respectivas áreas de trabajo.

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, 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.

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 retrataciones

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.

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.

