

EDITORIAL

MetroCiencia a 35 años de su primera publicación

Santiago Campos-Miño

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6-12 Evaluación retrospectiva de herramientas clínicas en apendicitis aguda durante el embarazo en el Hospital Metropolitano 2018-2024**
Alexis Mauricio Flores Gaiboor, Johann Sebastian Díaz Padilla, Jaime Enrique Manzano Pesántez, Sofía Zárate León

REVISIONES SISTEMÁTICAS

- 13-27 Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP). Revisión Sistemática**
Camila Ponce Berrú, Pablo Sebastián Basantes Suárez, Fernando Israel Narváez Vásquez, Isabella Ponce Berrú
- 28-37 Investigación quirúrgica en Ecuador: Un análisis bibliométrico de la calidad de producción científica (2015-2025)**
Lorena Valdivieso-Vázquez, Dayanna Vélez-Calle, Doris Sarmiento-Altamirano
- 38-46 Uso de dispositivos vibratorios y fríos como analgesia en venopunción pediátrica: revisión sistemática**
Juan David Carrillo, Sofía Doménica Cuichan Cueva

RELATOS Y RESEÑAS MÉDICAS

- 47-60 "Defender a la población infantil": profesionalización de la pediatría en el Ecuador, 1900-1945**
Enma Chilig Caiza

CONSENSO

- 61-135 Consenso de cardio-oncología: Prevención, diagnóstico y tratamiento de toxicidad cardiovascular**
Karla Mera Sacoto, Tanya Padilla, Adriana Elisa Viñas Mendieta, Andrea Leticia Gallardo Grajeda, Lenny Abad, Sonia Acuña, Ingrid Hidalgo, Marlon Aguirre, Luis Bravo, Sol Calero, Alvaro Cangas, Liliana Cardenas, Jeanette Cedeño, Roberto Delgado, Giovanni Escorza, Andrea Galarza, Laura García, Jissela Gualan, María Guadalupe, Edgar López, Ximena Mor, Andrea Moreno, Mariana Morocho, Alexander Ruales, Tania Soria, Elias Vasquez, Vicente Villacreses, Stephanie Vinuesa

CASOS CLÍNICOS

- 136-140 Síncope y reflejo de Bezold - Jarisch en paciente deshidratado bajo anestesia espinal para reparación de hernia. Reporte de caso**
Miguel Ángel Ozaeta Macías, Edison Javier Medina-Guajala, Guido Yuniór García-Loor, Tatiana Lisbeth Rengel-Pinzon
- 141-147 Neumonía adquirida en la comunidad por Legionella pneumophila, una entidad infrecuente en Ecuador. Revisión bibliográfica y reporte de caso**
Miguel Eduardo Jarrín Estupiñán, Zanny Daniela Bastidas Arévalo, Ana Cristina Chiliquinga Carvajal, Stephany Michele Cuenca Hidalgo
- 148-154 Los síntomas respiratorios agudos no siempre corresponden a enfermedades pediátricas habituales: reporte de caso clínico**
María Teresa Ferri Navarrete, Abigail Lima Moncayo, Andrea Ordóñez Paz, Santiago Campos-Miño
- 155-162 Manejo expectante de la ruptura prematura de membranas lejos de término con resultado neonatal favorable: reporte de caso clínico**
Melissa Abigail Hidalgo Valencia, Alejandra Elizabeth Calero Tipantuña, Doménica Isabel Campoverde Verdugo, Vanessa Michelle García Gudiño, Juan Sebastián Sandoval León

h Metro
Ciencia

REVISTA MÉDICO CIENTÍFICA DEL HOSPITAL METROPOLITANO

DOI: [10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025](https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025)

EDITORIAL

MetroCiencia a 35 años de su primera publicación

Santiago Campos-Miño

ARTÍCULOS ORIGINALES

- 6-12** **Evaluación retrospectiva de herramientas clínicas en apendicitis aguda durante el embarazo en el Hospital Metropolitano 2018-2024**

Alexis Mauricio Flores Gaiboor, Johann Sebastian Díaz Padilla, Jaime Enrique Manzano Pesántez, Sofía Zárate León

REVISIONES SISTEMÁTICAS

- 13-27** **Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP). Revisión Sistemática**

Camila Ponce Berrú, Pablo Sebastián Basantes Suárez, Fernando Israel Narváez Vásquez, Isabella Ponce Berrú

- 28-37** **Investigación quirúrgica en Ecuador: Un análisis bibliométrico de la calidad de producción científica (2015-2025)**

Lorena Valdivieso-Vázquez, Dayanna Vélez-Calle, Doris Sarmiento-Altamirano

- 38-46** **Uso de dispositivos vibratorios y fríos como analgesia en venopunción pediátrica: revisión sistemática**

Juan David Carrillo, Sofía Doménica Cuichan Cueva

RELATOS Y RESEÑAS MÉDICAS

- 47-60** **“Defender a la población infantil”: profesionalización de la pediatría en el Ecuador, 1900-1945**

Enma Chilig Caiza

CONSENSO

- 61-135** **Consenso de cardio-oncología: Prevención, diagnóstico y tratamiento de toxicidad cardiovascular**

Karla Mera Sacoto, Tanya Padilla, Adriana Elisa Viñas Mendieta, Andrea Leticia Gallardo Grajeda, Lenny Abad, Sonia Acuña, Ingrid Hidalgo, Marlon Aguirre, Luis Bravo, Sol Calero, Alvaro Cangas, Lilliana Cardenas, Jeanette Cedeño, Roberto Delgado, Giovanni Escorza, Andrea Galarza, Laura García, Jissela Gualan, María Guadalupe, Edgar López, Ximena Mor, Andrea Moreno, Mariana Morocho, Alexander Ruales, Tania Soria, Elías Vasquez, Vicente Villacreses, Stephanie Vinuesa

CASOS CLÍNICOS

- 136-140** **Síncope y reflejo de Bezold - Jarisch en paciente deshidratado bajo anestesia espinal para reparación de hernia. Reporte de caso**

Miguel Ángel Ozaeta Macías, Edison Javier Medina-Guajala, Guido Yuniór García-Loor, Tatiana Lisbeth Rengel-Pinzon

- 141-147** **Neumonía adquirida en la comunidad por Legionella pneumophila, una entidad infrecuente en Ecuador. Revisión bibliográfica y reporte de caso**

Miguel Eduardo Jarrín Estupiñán, Zanny Daniela Bastidas Arévalo, Ana Cristina Chilibingua Carvajal, Stephany Michele Cuenca Hidalgo

- 148-154** **Los síntomas respiratorios agudos no siempre corresponden a enfermedades pediátricas habituales: reporte de caso clínico**

María Teresa Ferri Navarrete, Abigail Lima Moncayo, Andrea Ordóñez Paz, Santiago Campos-Miño

- 155-162** **Manejo expectante de la ruptura prematura de membranas lejos de término con resultado neonatal favorable: reporte de caso clínico**

Melissa Abigail Hidalgo Valencia, Alejandra Elizabeth Calero Tipantuña, Doménica Isabel Campoverde Verdugo, Vanessa Michelle García Gudiño, Juan Sebastián Sandoval León

MetroCiencia a 35 años de su primera publicación

MetroCiencia 35 years after its first publication

En octubre de 1990, Metro Ciencia, la revista científica del Hospital Metropolitano de Quito, publicó su primer número. Desde entonces y en forma regular, la revista ha sido un vehículo para la difusión de la ciencia en diversas áreas del saber científico, tanto a nivel local como regional. Inicialmente impresa y distribuida en forma física, hace pocos años pasó al formato electrónico, lo que facilitó grandemente su difusión internacional. Además, se inició el uso de una plataforma electrónica para la editorialización de documentos (Open Journal Systems, OJS) y se obtuvo la indexación internacional a través de LILACS y Latindex, proceso que debe fortalecerse como medio indispensable para avanzar en calidad y en alcance multinacional de nuestra publicación.

Este proceso requiere la participación, solvencia y competencia profesional de diversos actores: editores, revisores, asistentes editoriales y, por supuesto, autores e investigadores. Debido a las condiciones del ámbito científico local, el equipo editorial, con el aporte inestimable de los revisores, ha manejado con mucho tino un equilibrio entre la necesidad de artículos, la obligación de publicar con regularidad y el mantenimiento de un estándar de calidad apropiado para una publicación científica. Por ello, para el sostenimiento de la calidad y siguiendo las recomendaciones del Comité de Ética

para Publicaciones (*Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors*, <https://publicationethics.org/>; COPE), se han planteado las siguientes estrategias:

1. Renovación del Comité Editorial. Los miembros del comité editorial son profesionales con una trayectoria brillante en el campo académico y de investigación. Han sido elegidos para un periodo de dos años, octubre 2025 a octubre 2027, y su labor es participar en la revisión de documentos brindando asesoría y recomendaciones al editor en jefe. Además, en forma proactiva, deben proponer estrategias de mejoría del quehacer editorial, así como desarrollar o conseguir aportes de interés para la revista. Metro Ciencia agradece y ofrece un sentido agradecimiento a los miembros del comité editorial que terminan su labor con este número; su contribución ha sido fundamental para el crecimiento de nuestra revista.

2. Fortalecer el proceso de revisión por pares procurando que los mejores expertos locales y, de ser el caso, internacionales, evalúen, a través de un método riguroso, los manuscritos que recibimos, así como lo hacen las mejores revistas internacionales. **Metro Ciencia tiene acceso abierto pero no es una revista de pago;** su compromiso es con la difusión abierto del conocimiento científico en Ciencias de la salud buscando



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Publicado: 29-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/3-5

***Correspondencia autor:** mcampes@hmetro.med.ec

alta calidad en sus publicaciones. La revisión por pares implica la participación de al menos dos expertos en el tema. Ellos emiten una recomendación al editor en base a un documento con criterios de evaluación, una sección para opiniones, una sección para recomendaciones a los autores y una sección con una recomendación final con cuatro opciones: aceptación, cambios mínimos, cambios mayores o no publicable. Cuando los revisores solicitan cambios mínimos o mayores, o cuando el editor requiere correcciones o ajustes, se envía una comunicación al autor para la respectiva gestión y modificación del texto. Al mismo tiempo se solicita una carta en donde el autor responde, punto por punto, las recomendaciones y sugerencias de los revisores. De esta manera se inicia una nueva ronda de revisión y se va puliendo el contenido del manuscrito y, por supuesto, su calidad. Durante el proceso de diagramación del documento final, previo a su publicación, se cumple una revisión final desde el punto de vista gramatical, ortográfico y de redacción por parte de un experto editorial con el propósito de incrementar la calidad del texto y estandarizar el formato con los otros contenidos de la revista.

3. Fortalecer la calidad y el número de los manuscritos que se publican. Las indexadoras internacionales nos obligan a publicar artículos con mayor peso en cuanto a la calidad de la evidencia científica. Por esta razón debemos dar prioridad a dos tipos de manuscritos: **artículos originales** (en cualquier diseño metodológico) y **revisiones sistemáticas** (basadas en la normativa PRIMA). Otros artículos de interés son los emitidos por sociedades científicas como consensos, recomendaciones o documentos de posicionamiento institucional. Manuscritos sobre reseñas médicas o relatos históricos sobre ciencias de la salud también pueden ser bien recibidos. Las cartas al editor permiten una interacción entre los lectores, los autores y los editores, por lo que pueden ser contribuciones de interés para todas las

partes. Los reportes de casos clínicos, a condición de que su aporte sea relevante (a juzgar por los revisores y el equipo editorial) tendrán la última prioridad. En cumplimiento de las disposiciones legales y éticas, todos los artículos originales y los casos clínicos deben tener una carta de aprobación o de exención emitida por un comité de ética de investigación en seres humanos.

4. Metro Ciencia como revista que apoya a los autores, les asesora en el proceso de envío del manuscrito y de los documentos de respaldo pertinentes, procura un periodo expedito de revisión, sugiere correcciones en el diseño y en la redacción y se encarga de optimizar la versión final del manuscrito para que la publicación sea apreciada por el lector. En el caso de manuscritos no aceptados, se brinda la correspondiente retroalimentación a los autores para que tengan la opción de mejorar su trabajo y presentarlo a otra revista. Para los autores o investigadores que tienen una idea en mente o requieren un empujón para arrancar su proyecto, Metro Ciencia goza de una estrecha relación con la Unidad de Investigación Clínica del Hospital Metropolitano, organismo que ofrece asesoría metodológica y apoya en el proceso de aprobación, desarrollo y redacción de protocolos de investigación. Así mismo, acompaña durante la ejecución del proyecto y durante la redacción del manuscrito final.

En conmemoración de su trigésimo quinto aniversario, en el mes de octubre, Metro-Ciencia posecionará a su nuevo comité editorial y lanzará un suplemento especial que revisará, desde ópticas diversas, lo acontecido durante estos años en el quehacer académico, asistencial y de investigación.

Bibliografía

1. **Abad Arévalo D, Peñaherrera Toapaxi D, Campos-Miño S.** Consentimiento informado. MetroCiencia [Internet]. 30 de junio de 2023 [citado 21 de septiembre de 2025];31(2):3-10. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/576>
2. **Abad Arévalo D, Peñaherrera Toapaxi D, Campos-Miño S.** Bases Legales para la Investigación Científica en Ecuador Ley orgánica de protección de datos personales. MetroCiencia [Internet]. 31 de marzo de 2023 [citado 21 de septiembre de 2025];31(1):3-6. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/552>
3. **Abad Arévalo D, Campos-Miño S.** Reglamento de la Ley Orgánica de Protección de Datos Personales. Su aplicación en la práctica profesional del médico y personal de salud. MetroCiencia [Internet]. 29 de diciembre de 2023 [citado 21 de septiembre de 2025];31(4):7-10. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/646>
4. **Baldeón ME, Campos-Miño S.** Estado de la Investigación Biomédica en Ecuador. MetroCiencia [Internet]. 15 de junio de 2025 [citado 21 de septiembre de 2025];33(2):3-11. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/823>
5. **Campos-Miño S.** Metro Ciencia en la tercera década del siglo XXI. MetroCiencia [Internet]. 29 de enero de 2021 [citado 21 de septiembre de 2025];29(1):3-4. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/130>
6. **Campos-Miño S.** (2021). La importancia de los consensos y guías clínicas en la práctica médica. Metro Ciencia, 29(3), 3–4. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/3/2021/3-4>
7. **Campos-Miño S., & Briceño Almeida, D. A.** (2021). La revisión por pares en el proceso de editorialización de artículos científicos. Metro Ciencia, 29(2), 9–10. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol29/2/2021/9-10>
8. **Campos-Miño S.** Agradecimiento a los revisores y actividad editorial de MetroCiencia en 2022. MetroCiencia [Internet]. 30 de diciembre de 2022 [citado 21 de septiembre de 2025];30(4):3-7. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/516>
9. **Campos-Miño S.** (2022). Cómo reportar casos clínicos en MetroCiencia. Metro Ciencia, 30(1), 4–7. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol30/1/2022/4-7>
10. **Campos-Miño S.** Agradecimiento a los revisores y actividad editorial de MetroCiencia en 2023. MetroCiencia [Internet]. 29 de diciembre de 2023 [citado 21 de septiembre de 2025];31(4):3-6. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/645>
11. **Campos-Miño S.** (2024). Agradecimiento a los revisores y actividad editorial de MetroCiencia en 2024. Metro Ciencia, 32(4), 3–7. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol32/4/2024/3-7>
12. **Campos-Miño S.** La Unidad de Investigación Clínica del Hospital Metropolitano. MetroCiencia [Internet]. 28 de febrero de 2025 [citado 21 de septiembre de 2025];33(1):3. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/795>
13. **Campos-Miño, S.** (2024). Inteligencia artificial en la investigación clínica y redacción de artículos científicos. Metro Ciencia, 32(3), 3–4. <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol32/3/2024/3-7>
14. **Comité de Investigación del Hospital Metropolitano.** La importancia de la investigación científica en la excelencia hospitalaria. MetroCiencia [Internet]. 15 de enero de 2024 [citado 21 de septiembre de 2025];32(1):77-8. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/671>

Cómo citar: Campos-Miño S. MetroCiencia a 35 años de su primera publicación. MetroCiencia [Internet]. 29 de septiembre de 2025; 33(3):3-5. Disponible en: <https://www.revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/847>

Santiago Campos-Miño
Editor en Jefe, MetroCiencia
Hospital Metropolitano
Quito, Ecuador

 <https://orcid.org/0000-0003-4686-7358>

Evaluación retrospectiva de herramientas clínicas en apendicitis aguda durante el embarazo en el Hospital Metropolitano 2018-2024

Retrospective evaluation of clinical tools in acute appendicitis during pregnancy at Hospital Metropolitano 2018–2024

Alexis Mauricio Flores Gaibor¹, Johann Sebastian Díaz Padilla², Jaime Enrique Manzano Pesántez³, Sofía Zárate León⁴

Resumen

Introducción: la apendicitis aguda (AA) la causa más frecuente de abdomen agudo en el embarazo. El diagnóstico puede ser complejo, debido a cambios fisiológicos propios del embarazo. Los estudios de laboratorio suelen ser menos confiables. Existen herramientas diagnósticas que adquieren relevancia, como: Alvarado Score, AIR Score y el índice neutrófilo/linfocito (NLR). El tratamiento quirúrgico mediante laparoscopia es seguro durante la gestación. **Métodos:** estudio transversal retrospectivo de casos de AA en pacientes gestantes atendidas entre 2018 y 2024 en el Hospital Metropolitano de Quito. **Resultados:** de 1637 casos de AA, el 1.1% correspondieron a pacientes en periodo de gestación. La edad promedio fue de 31.6 años; el 68% de casos fue diagnosticado en el segundo trimestre. El 84% de casos consultó por dolor abdominal, localizándose en fosa ilíaca derecha. El 78.9% de casos presentó leucocitosis, mientras el 52.6% no modificó la proteína C reactiva. El 63% obtuvo alto riesgo según Alvarado; y solo el 5% de casos mostraron la misma probabilidad en el AIR Score; el 52.6% de casos obtuvo rango de riesgo intermedio al AIR Score. La ecografía fue positiva en el 29%; y al 57% de casos realizados RMN fue confirmatoria la sospecha diagnóstica. La laparoscopia se realizó en el 89%, siendo el 11% resuelto por técnica convencional. La histopatología confirmó AA complicada en el 36.8%. Se registró un caso de fiebre postoperatoria y ningún aborto. **Conclusiones:** La AA en gestantes representa un reto diagnóstico y terapéutico, que requiere alta sospecha clínica y uso racional de herramientas diagnósticas para garantizar la seguridad materno-fetal.

Palabras clave: apendicitis, apendicectomía, embarazo, leucocitosis, linfocitos, ecografía, laparoscopia, imagen por resonancia magnética

Abstract

Introduction: Acute appendicitis (AA) is the most frequent cause of acute abdomen during pregnancy. Diagnosis can be challenging due to physiological changes of gestation, and laboratory tests are often less reliable. Diagnostic tools such as the Alvarado score, AIR score, and neutrophil-to-lymphocyte ratio (NLR) gain relevance in this context. Surgical treatment through laparoscopy is considered safe during pregnancy. **Methods:** We conducted a cross-sectional, retrospective study of AA cases in pregnant patients treated at the Metropolitan Hospital of Quito between 2018 and 2024. **Results:** Out of 1637 AA cases, 1.1% corresponded to pregnant patients. The mean age was 31.6 years, and 68% of cases were diagnosed in the second trimester. Abdominal pain was reported in 84% of patients, predominantly localized in the right iliac fossa. Leukocytosis was present in 78.9%, while 52.6% showed no elevation in C-reactive protein. According to the Alvarado score, 63% were

1. Médico, Cirujano General y Laparoscópico; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0003-0895-3423>
2. Médico, Cirujano General y laparoscópico; Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-8025-9097>
3. Médico, Cirujano General, Médico tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0000-5293-5826>
4. Médico, Cirujana General, Médico tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-9641-1872>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 16-06-2025

Aceptado: 10-09-2025

Publicado: 29-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/6-12

***Correspondencia autor:** alexismfloresg@outlook.com

classified as high risk, while only 5% reached the same probability with the AIR score, where 52.6% were categorized as intermediate risk. Ultrasound was diagnostic in 29% of cases, while MRI confirmed the diagnosis in 57%. Laparoscopy was performed in 89% of patients, and 11% underwent open surgery. Histopathology confirmed complicated AA in 36.8% of cases. Only one case of postoperative fever was recorded, with no abortions reported. **Conclusion:** AA during pregnancy represents both a diagnostic and therapeutic challenge. A high degree of clinical suspicion and rational use of diagnostic tools are essential to ensure maternal and fetal safety.

Keywords: appendicitis, appendectomy, pregnancy, leukocytosis, lymphocytes, ultrasound, laparoscopy, magnetic resonance imaging.

Introducción

La apendicitis aguda es la causa de abdomen agudo quirúrgico más importante, con una incidencia de 90-100 nuevos casos diagnosticados por cada 100.000 individuos anualmente¹. El riesgo de presentar apendicitis aguda es de 8.6-12% en hombres y 6.7-23.1% en mujeres². Durante el embarazo la prevalencia es similar a pacientes no gestantes, presentándose en 1 de 181-1700 embarazadas, siendo el segundo trimestre el de mayor incidencia. La apendicitis aguda representa dos terceras partes de los casos de abdomen quirúrgico no traumáticos en pacientes embarazadas³. Su fisiopatología reside en la obstrucción de la luz del apéndice (coprolitos, tumores, hipertrofia linfoidea, parásitos) con posterior aumento de la presión intraluminal y cambios subsecuentes en la vascularidad, que condicionan isquemia y necrosis. Las causas de apendicitis aguda en pacientes gestantes son similares a las de las pacientes adultas no embarazadas³.

El cuadro clínico se caracteriza por dolor abdominal, anorexia, náusea, con o sin vómitos, y fiebre en 40% de los pacientes¹. Sin embargo, muchos pacientes con apendicitis aguda presentan síntomas atípicos, como malestar general, pirosis, flatulencia, estreñimiento y diarrea, e incluso se puede reportar urgencia o frecuencia urinaria, disuria y tenesmo⁴. En lo que respecta al examen físico, los signos pueden ser sutiles, especialmente al inicio de la enfermedad, siendo de la misma manera en pacientes embarazadas. El dolor se caracteriza por debutar con localización peri umbilical y

luego migrar hacia el cuadrante inferior derecho. Sin embargo, debido a la elevación y el estiramiento de la pared abdominal anterior por el útero grávido, es menos probable que el apéndice inflamado irrite el peritoneo parietal³. De igual forma, la migración cefálica del apéndice puede localizar el dolor en el flanco derecho, o incluso en el cuadrante superior derecho; a medida que avanza el embarazo³⁻⁵. Con el paso de las horas pueden aparecer signos de irritación peritoneal.

Los estudios de laboratorio son de importancia en el acercamiento diagnóstico. La leucocitosis de 16.000 células/mm³ puede ser un hallazgo normal durante el embarazo, especialmente en el tercer trimestre, pudiendo alcanzar hasta las 29.000 células/mm³ durante el parto. Múltiples scores han sido validados, permitiendo encasillar a los pacientes según su riesgo de presentación: Score de Alvarado, AIR score, índice neutrófilo linfocito (INL)⁶. Se ha evaluado el uso del cociente neutrófilos/linfocitos (INL) y el cociente plaquetas/linfocitos en el diagnóstico de apendicitis aguda durante el embarazo, indicando mayor precisión diagnóstica de estas herramientas. Una revisión sistemática del 2020, reporta puntos de corte de INL mayor a 4.7 como predictor de apendicitis aguda y mayor a 8.8 predictor de apendicitis complicada⁶. La realización de estudios de imagen cobra importante relevancia en paciente gestantes debido al alto riesgo que representa una apendicetomía negativa. La ecasonografía es poco sensible y específica por los cambios anatómicos previamente descritos. La tomografía abdominopélvica posee alta sensibilidad

y especificidad, pero implica el uso de radiación. Actualmente se detallan en desarrollo nuevos protocolos tomográficos que la pondrían como posibilidad en un futuro (en los casos que la ecografía es inconclusa y la RMN no es factible). La resonancia magnética es un estudio altamente sensible y específico, aunque de alto costo y accesibilidad limitada³.

En las pacientes embarazadas el tratamiento de la apendicitis aguda es la apendicectomía como regla general, quedando de lado el manejo no operatorio de la patología aguda, por los riesgos que conllevaría su fallo para el dúo madre-feto. La vía de abordaje para la resolución quirúrgica puede llevarse a cabo a cielo abierto o por vía laparoscópica, siendo esta última la preferida y considerada el estándar, teniendo que realizarla dentro de las primeras 24 horas del diagnóstico para reducir riesgos inherentes al proceso infeccioso-inflamatorio.³ Durante el embarazo, la apendicectomía puede conllevar complicaciones que afectan tanto a la madre como al feto. Entre los riesgos habituales de este procedimiento se incluyen hemorragias, infecciones posquirúrgicas, abscesos intraabdominales, lesión en tejidos cercanos, dolor y formación de cicatrices. No obstante, la falta de tratamiento implica un alto riesgo de perforación del apéndice, lo cual incrementa significativamente las probabilidades de parto prematuro y pérdida del embarazo. Cuando la cirugía se realiza sin complicaciones, la probabilidad de aborto espontáneo o parto prematuro ronda el 2%, pero este porcentaje puede aumentar al 6% si existe peritonitis generalizada o formación de abscesos. En casos de perforación libre del apéndice, el riesgo de pérdida fetal puede elevarse hasta un 36%. Asimismo, la frecuencia de partos prematuros tras una apendicectomía es de aproximadamente 4%, cifra que puede alcanzar el 11% si la apendicitis es complicada. Si la intervención resulta en una apendicectomía negativa, las tasas de parto prematuro y pérdida fetal pueden

situarse en torno al 10% y 4%, respectivamente. Detectar y tratar a tiempo la apendicitis durante la gestación es clave para disminuir significativamente la morbilidad y mortalidad materno-fetal.³ Es por esto que resulta importante evidenciar en el presente estudio el comportamiento clínico, analítica asociada, estudios de imagen y scores diagnósticos en población gestante en nuestro espacio geográfico en un hospital de tercer nivel con todos los recursos diagnósticos necesarios.

Materiales y métodos

El presente estudio corresponde a un diseño transversal, retrospectivo y descriptivo. Se efectuó una revisión secundaria de una base de datos anonimizada, elaborada a partir de registros institucionales disponibles en el hospital que se desarrollan con el propósito de monitorear la calidad asistencial y los resultados clínicos. Se obtuvieron de esta base los datos de pacientes con apendicitis aguda que se encontraban cursando concomitantemente un embarazo, obteniéndose 19 pacientes con estas características durante el periodo 2018-2024. La base de datos anonimizada incluyó información relativa a signos, síntomas, estudios de laboratorio, hallazgos de imagen, procedimientos quirúrgicos realizados y resultados de histopatología que fue entregada al investigador principal en una tabla contenida en un archivo de Microsoft Excel, posteriormente los datos fueron organizados en una matriz para llevar a cabo el análisis estadístico y derivar las conclusiones presentadas en este trabajo.

Resultados

En el periodo de estudio fueron atendidos 1637 pacientes con el diagnóstico de apendicitis aguda, siendo 19 pacientes gestantes ingresadas en el Hospital Metropolitano Quito, a cargo del servicio de Ginecología/

Obstetricia y Cirugía General, en el periodo 2018-2024. En las 19 pacientes gestantes, la edad promedio de presentación de apendicitis aguda fue de 31.6 años. 21% (N=4) de pacientes fueron diagnosticadas en el primer trimestre, 68% (N=13) en el segundo, y 10.5% (N=2) en el tercer trimestre. Ninguna gestante presentó antecedentes patológicos personales de relevancia. El síntoma principal de presentación fue dolor abdominal en el 84% (N=16), mientras tanto en el 16% (N=3) de las pacientes el síntoma principal fue otro: náusea, constipación, disuria, secreción vaginal. El 57% de gestantes presentó migración del dolor hacia fosa iliaca derecha. En cuanto al examen físico, el 95% (N=18) de las pacientes presentaron dolor en fosa iliaca derecha; el 21% (N=4) de embarazadas no presentó dolor al rebo-

te. Solo una paciente presentó alza térmica a su ingreso. En el análisis de laboratorio el 78.9% (N=15) de las pacientes presentó leucocitosis, de las cuales el 31.5% (N=6) presentó más de 15.000 en el conteo de glóbulos blancos. El 84.2% (N=16) de las embarazadas presentó desviación a la izquierda (neutrofilia >70%). No se presentó alteración de la proteína C reactiva (PCR) en el 52.6% (N=10) de los casos.

Múltiples scores fueron realizados para la estratificación de sospecha diagnóstica, durante el abordaje de las pacientes. El score de Alvarado identificó y clasificó al 63% (N=12) de pacientes con un score alto (Alvarado Score >7); mientras que el AIR score mostró que el 5% (N=1) presentó riesgo alto y 52.6% (N=10) riesgo intermedio (figura 1).

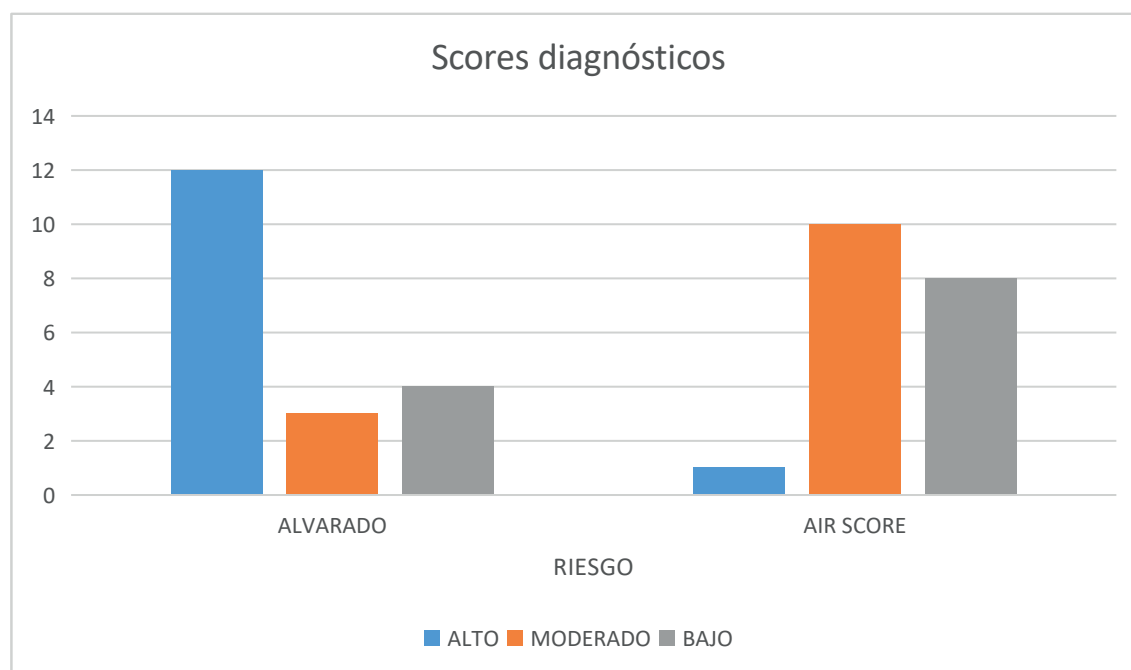


Figura 1. Rangos de scores diagnósticos en paciente embarazadas con apendicitis aguda.

En la revisión posterior del INL de los 7 pacientes confirmados por histopatología para apendicitis aguda complicada, el punto de corte de 8.8 se dio en el 71.4% (N=5) de los casos; y respecto de las apendicitis no complicadas, el punto de corte de 4.4 se dio en el 66.6% de pacientes, mostrando un valor inferior al corte en 2 casos. Respecto

a los estudios de imagen, al 88,5% (N=17) de pacientes se les realizó ultrasonografía, siendo positiva en el 29% (N=5). Se realizaron 7 RMN complementarias, con un resultado positivo en el 57% (N=4) de pacientes.

El procedimiento laparoscópico se llevó a cabo en el 89% (N=17) de los casos, y solo

2 fueron sometidos a procedimiento convencional abierto durante la cesárea. Al revisar los estudios de histopatología, 36.8%(N=7) de casos fueron reportados como apendicitis aguda complicada; el 15.7% (N=3) de

las pacientes fueron hiperplasia folicular reactiva (figura 2). Únicamente el 5% (N=1) presentó fiebre como complicación postquirúrgica, con resolución espontánea y sin hallazgos adicionales.

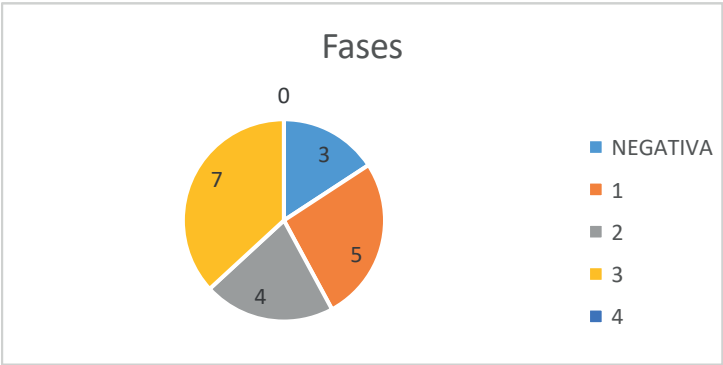


Figura 2. Fases de apendicitis aguda diagnosticadas durante el embarazo en Hospital Metropolitano Quito

Discusión

La apendicitis aguda es la entidad clínico-quirúrgica más prevalente a nivel mundial, no siendo la excepción en paciente gestantes, en donde representa la primera causa de abdomen quirúrgico no traumático. Luego del análisis y discriminación por CIE 10, tomando en cuenta como diagnóstico principal y/o secundario de apendicitis aguda, se contabilizaron 1637 pacientes, de las cuales 19 fueron gestantes en el periodo 2018-2024 en el Hospital Metropolitano Quito. Es así que el 1.1% de apendicitis agudas fueron en pacientes gestantes, tal cual se reporta en la literatura internacional. El diagnóstico se lo realizó en su gran mayoría desde su ingreso, sin embargo, se reportaron dos casos diagnosticados durante las cesáreas. Paradójicamente una de ellas presentó en el análisis retrospectivo Alvarado y AIR score bajos, y su histopatología se reportó como hiperplasia folicular reactiva. Como se reporta en la bibliografía revisada, es el segundo trimestre del embarazo el periodo en el cual se presentan la mayoría de los cuadros de abdomen agudo por apendicitis aguda en pacientes gestante; similar a los datos obtenidos.

El principal síntoma es el dolor no habiendo variación en población gestante y corroborando con los datos recabados en nuestro estudio, donde el 84% de embarazadas acudió a emergencia por este síntoma. Sin embargo, síntomas atípicos como constipación, diarrea, náusea pueden presentarse, y de acuerdo a la localización incluso síntomas urinarios como disuria o urgencia. El dolor en fosa ilíaca derecha, lugar habitual del apéndice cecal, es un signo importante en la población general, teniendo variación en pacientes gestantes. Esto tomando en cuenta la alteración de los órganos intra-abdominales debido a la posición del útero gestante y el feto en crecimiento. En nuestra población, el 94% de las pacientes gestantes presentaron dolor en fosa ilíaca derecha explicado posiblemente por la edad gestacional en la que se presentó la mayoría de los casos. Respecto al signo de rebote y su baja presentación, se podría explicar en función del mayor número de apendicitis no complicadas identificadas durante la laparoscopia.

La leucocitosis es un hallazgo importante durante la valoración de un abdomen agudo por apendicitis aguda, hallazgo que en el contexto de pacientes embarazadas pue-

de considerarse fisiológico. De las pacientes con diagnóstico de apendicitis aguda por histopatología, el 87.5% se presentó con leucocitosis ($>10\,000$ células/mm³), 81.2% presentó desviación a la izquierda y solo el 50% se evidenció con elevación de PCR (PCR >10 mg/dL). El índice neutrófilo/linfocito (NLR) ha sido evaluado como marcador diagnóstico de apendicitis aguda con un valor de corte de 4.4. En nuestro estudio se obtuvo una sensibilidad del 88% y una especificidad del 66.6% con el corte NLR mencionado. Asimismo, series han definido un punto de corte de 8.8 para identificar apendicitis complicada. Nuestro reporte demostró una sensibilidad del 71% y una especificidad del 83% en la determinación estadística.

Diversos scores diagnósticos han sido validados internacionalmente como herramientas para orientar el manejo del abdomen agudo inflamatorio. En nuestro estudio, el Alvarado Score mostró una sensibilidad del 64.7% y una especificidad del 50% para el diagnóstico de apendicitis aguda en pacientes gestantes. Un puntaje mayor a 7 presentó un valor predictivo positivo alto (VPP=91.7%), lo que indica su utilidad diagnóstica. Sin embargo, el valor predictivo negativo fue bajo (VPN=14.3%), limitando su utilidad para descartar enfermedad cuando el puntaje es bajo. Estos resultados sugieren que, aunque el Alvarado Score es una herramienta eficaz para identificar casos probables de apendicitis aguda durante el embarazo, no debe utilizarse de forma aislada para excluir el diagnóstico, especialmente considerando las particularidades fisiológicas del embarazo que pueden modificar la presentación clínica y los resultados de laboratorio. Por su parte, el AIR Score presentó una sensibilidad de 6.25% y una especificidad del 100%, VPP: 100%, VPN: 16.67%. Estos resultados indican que el AIR Score presenta una alta especificidad y alto valor predictivo positivo en esta población, siendo un buen indicador de apendicitis aguda; si el puntaje es alto. Sin embargo, la baja sensibilidad y el bajo VPN, indican que

el AIR Score no es efectivo para descartar la enfermedad en gestantes con puntajes bajos o intermedios. Por lo tanto, se recomienda utilizar el AIR Score como herramienta complementaria en el diagnóstico de apendicitis aguda en gestantes, en combinación con otros métodos diagnósticos.

En relación con los marcadores inflamatorios, los resultados obtenidos de NLR sugiere que este parámetro, fácilmente obtenible a partir de un hemograma, puede ser una herramienta accesible y válida para apoyar el diagnóstico en escenarios con recursos limitados. Asimismo, un punto de corte de 8.8 para identificar apendicitis complicada presentó una sensibilidad y especificidad considerables, lo cual es clínicamente relevante, y que permite estratificar el riesgo y priorizar intervenciones quirúrgicas en pacientes con mayor probabilidad de complicaciones. Estos resultados refuerzan la utilidad de emplear herramientas combinadas (scores clínicos y biomarcadores) en la toma de decisiones ante cuadros de abdomen agudo, especialmente cuando la presentación clínica es atípica o cuando se desea optimizar el uso de recursos diagnósticos como la imagenología o evitar exponer a radiación a pacientes gestantes.

Conclusiones

La apendicitis aguda en pacientes gestantes representó el 1.1% del total de casos en el periodo analizado, siendo más frecuente en el segundo trimestre del embarazo. El dolor abdominal fue el síntoma principal

El Alvarado Score evidenció una sensibilidad del 88.2% y especificidad del 66%, lo que lo convierte en una herramienta útil para descartar apendicitis en gestantes, aunque con limitaciones como método confirmatorio.

El AIR Score mostró una sensibilidad del 64% y especificidad del 66.6%, menor rendimiento que el Alvarado, posiblemente influenciado por la baja prevalencia de signos clínicos como el rebote en esta población.

El índice neutrófilo/linfocito (NLR) con un punto de corte de 4.4 demostró una sensibilidad del 88% y especificidad del 66.6% para apendicitis aguda; mientras que el punto de corte de 8.8 para apendicitis complicada mostró sensibilidad del 71% y especificidad del 83%, posicionándose como un biomarcador accesible y confiable.

La ecografía fue el estudio de imagen más utilizado (88.5%), aunque con una sensibilidad limitada (29%). La resonancia magnética, empleada en el 36.8% de los casos, mostró un rendimiento superior (57%), siendo útil como complemento diagnóstico en gestantes.

La laparoscopia fue el abordaje quirúrgico predominante (89%), demostrando seguridad y eficacia en pacientes embarazadas, con mínima incidencia de complicaciones posoperatorias.

La combinación de herramientas clínicas (Alvarado, AIR), biomarcadores (NLR) y métodos de imagen selectivos permite mejorar la precisión diagnóstica y guiar adecuadamente la conducta terapéutica en casos de apendicitis aguda durante la gestación.

Contribución de los autores:

Desarrollo y revisión del manuscrito: AF, JD

Desarrollo, revisión y aprobación del manuscrito: JM

Análisis de la base de datos: AF, JD, SZ

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés financiero, intelectual, económico de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación: No se requirió financiamiento.

Bibliografía

1. **Selvaggi L, Pata F, Pellino G, Podda M, Di Saverio S, De Luca GM, et al.** Acute appendicitis and its treatment: a historical overview. *Int J Colorectal Dis.* 2025 Jan 30;40(1):28. doi: 10.1007/s00384-024-04793-7. PMID: 39881071; PMCID: PMC11779765.
2. **Wagner M, Tubre DJ, Asensio JA.** Evolution and current trends in the management of acute appendicitis. *Surg Clin North Am.* 2018 Oct;98(5):1005-1023. doi: 10.1016/j.suc.2018.05.006. PMID: 30243444.
3. **Aptilon Duque G, Lotfollahzadeh S.** Appendicitis in pregnancy [Internet]. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cited 2025 Jun 1]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK551642/>
4. **Andersson RE, Stark J.** Diagnostic value of the appendicitis inflammatory response (AIR) score: a systematic review and meta-analysis. *World J Emerg Surg.* 2025 Feb 8;20(1):12. doi: 10.1186/s13017-025-00582-x. PMID: 39923099; PMCID: PMC11806527.
5. **Di Saverio S, Podda M, De Simone B, Ceresoli M, Augustin G, Gori A, et al.** Diagnosis and treatment of acute appendicitis: 2020 update of the WSES Jerusalem guidelines. *World J Emerg Surg.* 2020 Apr 15;15(1):27. doi: 10.1186/s13017-020-00306-3. PMID: 32295644; PMCID: PMC7386163.
6. **Grasso CS, Walker LA.** Modern management of the appendix: so many options. *Surg Clin North Am.* 2021 Dec;101(6):1023-1031. doi: 10.1016/j.suc.2021.08.003. PMID: 34774265.

Cómo citar: Alexis Mauricio FG, Díaz Padilla JS, Manzano Pesántez JE, Zárata León S. Evaluación retrospectiva de herramientas clínicas en apendicitis aguda durante el embarazo en el Hospital Metropolitano 2018-2024. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2024;33(3):6-12. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/6-12>

Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP). Revisión Sistemática

State of the art: Regenerative therapies in premature ovarian failure (POF), Systematic Review

Camila Ponce Berrú¹, Pablo Sebastián Basantes Suárez², Fernando Israel Narváez Vásquez³, Isabella Ponce Berrú⁴

Resumen

Introducción: La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es una condición caracterizada por la pérdida prematura de la función ovárica antes de los 40 años, afectando la fertilidad y la homeostasis endocrina. Las opciones terapéuticas convencionales, como la terapia hormonal sustitutiva (THS) y la donación de ovocitos, no restauran la función ovárica. En este contexto, las terapias regenerativas basadas en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) han surgido como enfoques innovadores con potencial para reactivar la foliculogénesis y mejorar la función ovárica. **Objetivo:** Analizar la evidencia actual sobre el uso de CMM y PRP en la regeneración ovárica, evaluando su seguridad, eficacia y viabilidad clínica. **Diseño del Estudio:** revisión sistemática del estado del arte basada en estudios preclínicos y ensayos clínicos sobre terapias regenerativas en IOP. Se incluyeron estudios publicados en bases de datos indexadas (PubMed, Scopus y Web of Science) hasta 2024, utilizando términos clave como insuficiencia ovárica prematura, células madre mesenquimales, plasma rico en plaquetas y terapia regenerativa. **Resultados:** se identificaron 30 estudios relevantes, de los cuales 10 correspondieron a modelos preclínicos y 12 a ensayos clínicos en humanos. Los hallazgos principales incluyen que las CMM mejoran la angiogénesis, reducen el estrés oxidativo y modulan el microambiente ovárico mediante la secreción de factores tróficos (VEGF, IGF-1, TGF- β); la PRP puede inducir la activación de folículos primordiales, mejorar la vascularización ovárica y modular la respuesta inflamatoria. **Conclusiones:** las terapias regenerativas con CMM y PRP representan enfoques prometedores para la restauración de la función ovárica en IOP. No obstante, la evidencia clínica sigue siendo limitada y se necesitan estudios más robustos para establecer protocolos estandarizados, evaluar su seguridad a largo plazo y definir biomarcadores predictivos de respuesta.

Palabra clave: insuficiencia ovárica prematura, células madre mesenquimales, plasma rico en plaquetas, terapia regenerativa, foliculogénesis, bioimpresión 3D.

Abstract

Premature Ovarian Insufficiency (POI) is a condition characterized by the premature loss of ovarian function before the age of 40, affecting fertility and endocrine homeostasis. Conventional therapeutic options, such as hormone replacement therapy (HRT) and oocyte donation, do not restore ovarian function. In this context, regenerative therapies based on mesenchymal stem cells (MSCs) and platelet-rich plasma (PRP) have emerged as innovative approaches with potential to reactivate folliculogenesis and improve ovarian function. **Objective:**

1. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-2057-233X>
2. Especialista en Ginecología y Obstetricia, Médico Tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0003-4701-9166>
3. Especialista en Medicina Interna, Médico Tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-7165-9257>
4. Estudiante de Medicina de la Universidad de las Américas; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0003-6675-9060>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 02-07-2025

Aceptado: 03-09-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/13-27

***Correspondencia autor:** camiponceb@gmail.com

To analyze current evidence on the use of MSCs and PRP in ovarian regeneration, evaluating their safety, efficacy, and clinical feasibility. Study Design: Systematic review of the state of the art based on preclinical studies and clinical trials on regenerative therapies in POI. Studies published in indexed databases (PubMed, Scopus, and Web of Science) up to 2024 were included, using key terms such as premature ovarian insufficiency, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, and regenerative therapy. Results: Thirty relevant studies were identified, of which 10 corresponded to preclinical models and 12 to human clinical trials. Main findings include that MSCs enhance angiogenesis, reduce oxidative stress, and modulate the ovarian microenvironment through the secretion of trophic factors (VEGF, IGF-1, TGF- β); PRP may induce the activation of primordial follicles, improve ovarian vascularization, and modulate the inflammatory response. Conclusions: Regenerative therapies with MSCs and PRP represent promising approaches for the restoration of ovarian function in POI. Nevertheless, clinical evidence remains limited, and more robust studies are needed to establish standardized protocols, evaluate long-term safety, and define predictive biomarkers of response.

Keywords: premature ovarian insufficiency, mesenchymal stem cells, platelet-rich plasma, regenerative therapy, folliculogenesis, 3D bioprinting.

Introducción

La insuficiencia ovárica prematura (IOP) es un trastorno endocrino y reproductivo caracterizado por el cese prematuro de la función ovárica antes de los 40 años de edad. Se define por la presencia de amenorrea primaria o secundaria, niveles persistentemente elevados de hormona foliculoestimulante (FSH) superiores a 25 mUI/mL en al menos dos mediciones con un mes de diferencia, y concentraciones disminuidas de estradiol (<50 pg/mL). La fisiopatología de la IOP es compleja y multifactorial, involucrando mecanismos genéticos, autoinmunes, iatrogénicos e idiopáticos que conducen a la depleción folicular prematura o disfunción de los ovocitos remanentes, lo que resulta en la pérdida de la capacidad reproductiva y la deficiencia hormonal.¹⁻³. Desde un punto de vista clínico, la IOP se manifiesta con síntomas atribuibles a la deprivación estrogénica, incluyendo sofocos, sudoración nocturna, dispareunia, insomnio, irritabilidad y alteraciones del estado de ánimo. La pérdida prematura de la función ovárica también conlleva repercusiones metabólicas y cardiovasculares, aumentando significativamente el riesgo de osteoporosis, enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico debido a la ausencia de los efectos protectores de los estrógenos sobre el metabolismo óseo y lipídico. En el ámbito reproductivo, la infertilidad constituye la principal consecuencia, con tasas extre-

madamente bajas de concepción espontánea (<5%), lo que limita severamente las opciones reproductivas de las pacientes¹⁻³. A pesar de los avances en la medicina reproductiva, los tratamientos convencionales para la IOP están dirigidos principalmente al manejo sintomático y no ofrecen una solución curativa. La terapia hormonal sustitutiva (THS) es el tratamiento estándar para mitigar los efectos del hipoestrogenismo, ayudando a preservar la salud ósea y reducir el riesgo cardiovascular. Sin embargo, la THS no restaura la función ovárica ni la fertilidad. La donación de ovocitos representa la alternativa más viable para lograr el embarazo en mujeres con IOP, aunque este abordaje no resuelve la causa subyacente del fallo ovárico y plantea desafíos éticos y psicológicos para muchas pacientes. Ante estas limitaciones, han surgido nuevas estrategias terapéuticas dirigidas a la regeneración del tejido ovárico y la restauración de la función folicular, basadas en enfoques de medicina regenerativa. En este contexto, el uso de células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) ha cobrado gran interés como alternativa innovadora para la reactivación de la foliculogénesis, la mejora de la calidad ovocitaria y la potencial restauración de la producción hormonal endógena³⁻⁶.

El presente estado del arte tiene como objetivo analizar el impacto y las perspectivas de las terapias regenerativas en el trata-

miento de la IOP, con énfasis en el uso de CMM y PRP como estrategias emergentes. Para ello, se realizó una revisión exhaustiva de la literatura científica en bases de datos indexadas de alto impacto como PubMed, Scopus y Web of Science, utilizando una estrategia de búsqueda basada en términos clave como "insuficiencia ovárica prematura", "células madre mesenquimales", "plasma rico en plaquetas" y "terapia regenerativa". Se incluyeron estudios preclínicos y clínicos recientes publicados en revistas de alto factor de impacto, con el objetivo de proporcionar un análisis crítico y actualizado sobre la viabilidad, seguridad y eficacia de estas estrategias en la práctica clínica³⁻⁶. Dado el creciente interés en la aplicación de terapias regenerativas para el manejo de la IOP, es fundamental evaluar el estado actual del conocimiento y las áreas de oportunidad para futuras investigaciones. El potencial impacto de estas estrategias podría transformar el paradigma del tratamiento de la IOP, ofreciendo nuevas opciones terapéuticas para mejorar la calidad de vida y las posibilidades reproductivas de las pacientes afectadas por esta condición debilitante.

Metodología

Revisión sistemática del estado del arte sobre el uso de terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP), centrándose en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP). La metodología se diseñó siguiendo las directrices de PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) para revisiones sistemáticas con el objetivo de proporcionar una síntesis crítica de la literatura científica más reciente.

Criterios de inclusión: estudios originales (ensayos clínicos, estudios preclínicos en modelos animales y revisiones sistemáticas) publicados en revistas indexadas en PubMed, Scopus y Web of Science hasta abril de 2024. Estudios que evaluaran la eficacia

de CMM y/o PRP en la regeneración ovárica. Estudios en inglés y español.

Criterios de exclusión: estudios con muestras insuficientes ($n < 10$ en ensayos clínicos), revisiones narrativas sin metodología explícita, estudios de opinión, cartas al editor o comentarios, artículos con datos incompletos o sin evaluación de resultados clínicos.

Estrategia de Búsqueda: se realizó una búsqueda sistemática en PubMed, Scopus y Web of Science utilizando los siguientes términos MeSH y palabras clave Premature Ovarian Insufficiency OR Primary Ovarian Insufficiency OR Ovarian Failure, Mesenchymal Stem Cells OR Stem Cell Therapy OR Regenerative Medicine, Platelet-Rich Plasma OR PRP

Ovarian Regeneration OR Folliculogenesis, Bioengineering OR 3D Bioprinting OR Gene Therapy. Se aplicaron operadores booleanos (AND/OR) para optimizar la búsqueda y recuperar estudios relevantes.

Selección y evaluación de los estudios: dos investigadores realizaron la selección de artículos en tres fases: a) eliminación de duplicados mediante gestores de referencias (Mendeley y EndNote); b) lectura del título y resumen para descartar estudios irrelevantes; c) revisión del texto completo y aplicación de los criterios de inclusión/exclusión (figura 1). Para garantizar validez y reproducibilidad, un tercer investigador revisó la selección final en caso de discrepancias.

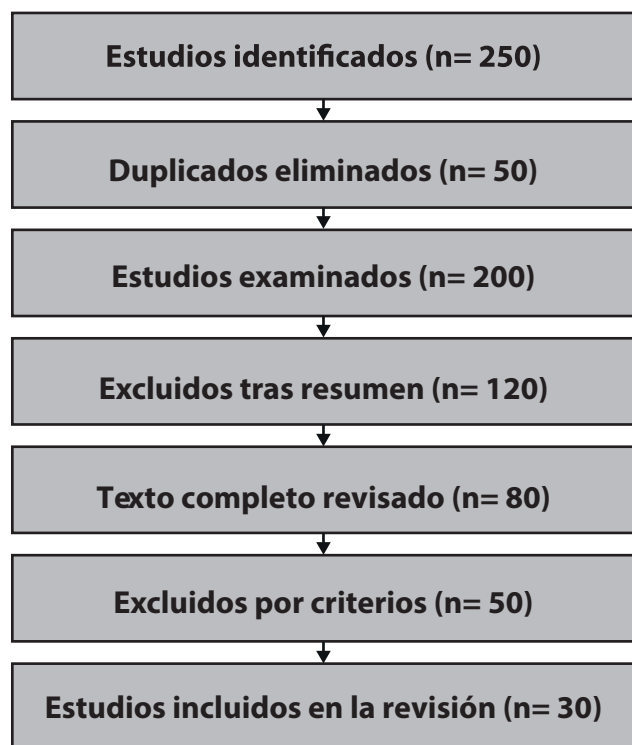


Figura 1. Disposición de la bibliografía evaluada.

Síntesis y análisis de datos: los datos extraídos de los estudios seleccionados incluyeron diseño del estudio (preclínico, clínico, revisión sistemática), número de pacientes/animales incluidos, fuente de CMM (médula ósea, tejido adiposo, cordón umbilical, sangre menstrual), protocolo de administración del PRP (concentración, vía de administración, frecuencia), medición de resultados (hormona antimülleriana [AMH], reserva folicular, tasas de embarazo, producción de estrógenos), seguimiento y duración del estudio. Los resultados se agruparon en efectividad clínica, seguridad, mecanismos de acción y factores limitantes, lo que permitió una discusión crítica sobre la viabilidad de estas terapias.

Evaluación de Calidad y Sesgo: se utilizó la herramienta ROBINS-I (Risk of Bias in Non-randomized Studies of Interventions) para evaluar el riesgo de sesgo en ensayos clínicos y SYRCLE (Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation) para estudios preclínicos. Los estudios se clasificaron en alto riesgo de sesgo (meto-

dología deficiente, sin grupo control), riesgo moderado (buena metodología, pero con limitaciones en el seguimiento), bajo riesgo de sesgo (ensayos bien diseñados y con controles adecuados).

Consideraciones éticas: dado que este estudio se basó exclusivamente en literatura publicada y no involucró intervención en humanos o animales, no requirió aprobación por un comité de ética. Sin embargo, se respetaron las normas de integridad científica y citación adecuadas.

Desarrollo del estado del arte

Contexto y antecedentes históricos: el concepto de regeneración ovárica ha experimentado una evolución significativa en las últimas décadas. Durante mucho tiempo, se consideró que los ovarios contenían una reserva ovocitaria fija que se agotaba progresivamente sin posibilidad de regeneración. Este paradigma fue desafiado por estudios recientes que sugieren la existencia de células progenitoras ováricas (CPO) capaces de contribuir a la regeneración del tejido ovárico y la reactivación de la foliculogénesis⁶⁻⁸. La identificación de células madre en el epitelio ovárico y la médula ósea ha impulsado el desarrollo de estrategias de regeneración ovárica en modelos preclínicos y ensayos clínicos. Investigaciones han demostrado que estas células pueden diferenciarse en células ováricas funcionales y promover la restauración de la función ovárica mediante la secreción de factores de crecimiento, regeneración vascular y modulación de la inflamación local⁶⁻⁸. Uno de los hallazgos más relevantes en este campo ha sido el descubrimiento de células madre mesenquimales (CMM) con capacidad regenerativa en modelos animales de insuficiencia ovárica inducida. Las CMM, derivadas de médula ósea, tejido adiposo y cordón umbilical, han demostrado mejorar la función ovárica a través de la secreción de factores de crecimiento, inmunomodulación y estimulación de la neovasculariza-

ción. Estos efectos promueven la activación de folículos remanentes y reducen el daño oxidativo en el microambiente ovárico⁶⁻⁸. Además, la aplicación de plasma rico en plaquetas (PRP) en la regeneración ovárica ha cobrado interés en la última década. El PRP es un concentrado autólogo de factores de crecimiento derivados de las plaquetas, que ha mostrado efectos promisorios en la reparación del tejido ovárico dañado. Los primeros ensayos clínicos en mujeres con IOP han reportado mejoras en la función ovárica, evidenciadas por aumentos en los niveles de hormona antimülleriana (AMH), recuperación de la ovulación y, en algunos casos, embarazos espontáneos⁶⁻⁸. Estos avances han sentado las bases para la investigación y desarrollo de terapias regenerativas con potencial para cambiar el abordaje clínico de la IOP. Sin embargo, persisten interrogantes sobre los mecanismos precisos de acción de estas estrategias y su impacto a largo plazo, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales que permitan establecer protocolos de tratamiento estandarizados y seguros⁶⁻¹⁰.

Hitos importantes en la regeneración ovárica:

2004: Descubrimiento de la existencia de células progenitoras ováricas en ovarios adultos de mamíferos.

2010: Primeros estudios en modelos animales que demostraron la regeneración ovárica mediante la administración de células madre mesenquimales.

2015: Desarrollo de protocolos clínicos para el uso de PRP en insuficiencia ovárica prematura.

2020 - Actualidad: Expansión de ensayos clínicos con CMM y PRP para evaluar su seguridad y eficacia en pacientes con IOP⁶⁻¹⁰.

Estos avances han sentado las bases para la investigación y desarrollo de terapias regenerativas con potencial para cambiar el

abordaje clínico de la IOP. Sin embargo, persisten interrogantes sobre los mecanismos precisos de acción de estas estrategias y su impacto a largo plazo, lo que subraya la necesidad de estudios adicionales que permitan establecer protocolos de tratamiento estandarizados y seguros⁶⁻¹⁰.

Principales enfoques y tendencias actuales

1. Uso de células madre mesenquimales (CMM): la medicina regenerativa ha emergido como una alternativa innovadora en el tratamiento de la insuficiencia ovárica prematura (IOP), y las células madre mesenquimales (CMM) han captado una atención significativa debido a su capacidad para modular el microambiente ovárico y restaurar la función reproductiva. Estas células multipotentes poseen propiedades inmunomoduladoras, antiinflamatorias y angiogénicas que favorecen la regeneración del tejido ovárico y la reactivación folicular¹⁰⁻¹².

Fuentes de Obtención y Caracterización: las CMM pueden ser aisladas de múltiples fuentes, cada una con características particulares en términos de plasticidad celular y potencial regenerativo¹⁰⁻¹²:

- **Médula ósea (CMM-MO):** Fuente ampliamente estudiada, con un perfil de diferenciación estable y secreción elevada de factores tróficos.
- **Tejido adiposo (CMM-TA):** Mayor accesibilidad y viabilidad celular con un fenotipo similar al de la médula ósea, pero con mayor capacidad inmunomoduladora.
- **Cordón umbilical (CMM-CU):** Bajo riesgo inmunogénico y elevada tasa de proliferación, lo que las convierte en una opción ideal para aplicaciones clínicas.
- **Sangre menstrual (CMM-SM):** Alternativa emergente con una plasticidad celular destacada y un perfil secretor favorable para la regeneración endometrial y ovárica.

La elección de la fuente celular es un aspecto crítico en la estandarización de los protocolos clínicos, ya que influye en la capacidad de las CMM para interactuar con el microambiente ovárico y ejercer su efecto terapéutico¹⁰⁻¹².

Mecanismos de Acción en la Regeneración Ovárica: las CMM no solo actúan mediante su diferenciación celular, sino que su principal mecanismo terapéutico radica en su capacidad para modular el entorno ovárico a través de la secreción de factores bioactivos. Los mecanismos clave incluyen:

- **Secreción de Factores de Crecimiento y Citocinas:** las CMM liberan una variedad de factores que promueven la regeneración celular y la homeostasis ovárica, entre ellos (12-14):

- Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): Potencia la angiogénesis en el estroma ovárico, favoreciendo la revascularización y mejorando la perfusión tisular.

- Factor de Crecimiento Similar a la Insulina-1 (IGF-1): Estimula la proliferación de células de la granulosa y mejora la supervivencia de los folículos primordiales.

- Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β): Modula la respuesta inflamatoria y previene la apoptosis celular en el tejido ovárico.

- Reducción del Estrés Oxidativo y Protección de los Folículos Remanentes.

El ovario envejecido o en estados de IOP está sometido a altos niveles de estrés oxidativo, lo que compromete la viabilidad folicular. Las CMM modulan la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) y mejoran la actividad de las enzimas antioxidantes, protegiendo la reserva ovárica remanente¹⁴⁻¹⁶.

- Estimulación de la Foliculogénesis y Producción Hormonal: se ha observado

que las CMM inducen la activación de folículos dormantes mediante la modulación de la vía de señalización PI3K/Akt, promoviendo la expresión de genes asociados con la maduración folicular y la síntesis de estrógenos. Este mecanismo es clave en la restauración del eje ovárico-hipofisario y en la recuperación de la función endocrina en pacientes con IOP¹⁶⁻¹⁸.

Evidencia clínica y estudios preclínicos

Modelos Animales: estudios en ratas y ratones con IOP inducida han demostrado que la administración de CMM mejora la función ovárica mediante¹⁶⁻¹⁸: incremento en la reserva folicular y restauración parcial del ciclo estral, aumento en la expresión de marcadores de proliferación celular en el epitelio ovárico, disminución del estrés oxidativo y apoptosis folicular y mejora en la vascularización del tejido ovárico trasplantado. En modelos de envejecimiento ovárico, las CMM han sido capaces de prolongar la ventana reproductiva, evidenciado por la preservación de la ovulación y la producción de hormonas esteroideas durante periodos prolongados tras la terapia celular¹⁸⁻²⁰.

Ensayos Clínicos en Humanos: si bien la evidencia en humanos aún es preliminar, estudios clínicos recientes han reportado resultados prometedores como incremento en los niveles séricos de hormona antimülleriana (AMH), un indicador de una mejora en la reserva ovárica; recuperación de ciclos menstruales en mujeres con IOP, que sugiere una reactivación parcial de la función ovárica; embarazos espontáneos tras tratamiento con CMM, se han documentado casos aislados, aunque aún se requiere un análisis sistemático de estos resultados²⁰⁻²². A pesar de estos hallazgos, la heterogeneidad en los protocolos clínicos dificulta la comparación entre estudios y resalta la necesidad de ensayos controlados con un mayor rigor metodológico.

Limitaciones y desafíos en la aplicación clínica

A pesar del potencial terapéutico de las CMM, su aplicación en la regeneración ovárica enfrenta múltiples desafíos como falta de protocolos estandarizados, no existe un consenso sobre la dosis óptima, la vía de administración más eficaz (inyección intraovárica vs. infusión intravenosa) ni la mejor fuente de CMM para lograr una respuesta clínica efectiva.

Preocupaciones Éticas y Regulaciones:

el uso de células madre en medicina reproductiva plantea dilemas bioéticos, especialmente en relación con la manipulación celular y la posibilidad de generar modificaciones no deseadas en la línea germinal. La implementación de regulaciones estrictas es fundamental para garantizar la seguridad de estas terapias²⁰⁻²².

Durabilidad del Efecto Terapéutico: si bien se han observado mejoras en la función ovárica a corto plazo, la sostenibilidad de estos efectos a largo plazo sigue siendo incierta. Se requieren estudios longitudinales para determinar si la regeneración ovárica inducida por CMM es transitoria o si puede traducirse en una restauración estable de la fertilidad.

2. Evaluación del plasma rico en plaquetas (PRP): el plasma rico en plaquetas (PRP) ha emergido como una alternativa innovadora en la medicina regenerativa aplicada a la función ovárica, con potencial para mejorar la reserva folicular y restaurar la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP). Este concentrado autólogo, obtenido a partir de la centrifugación diferencial de la sangre periférica, contiene una alta concentración de factores de crecimiento que desempeñan un papel clave en la reparación tisular y la modulación del microambiente ovárico²²⁻²⁴.

Mecanismos de Acción del PRP en la Regeneración Ovárica: el efecto terapéutico del PRP en la función ovárica se basa en

su capacidad para modificar el entorno celular y estimular procesos biológicos clave a nivel del estroma ovárico y los folículos residuales. Sus principales mecanismos incluyen:

- **Angiogénesis y revascularización**

ovárica: la regeneración del tejido ovárico depende en gran medida de un adecuado suministro de oxígeno y nutrientes. La mejora en la perfusión ovárica secundaria a la administración de PRP podría ser un mecanismo fundamental en la recuperación de la funcionalidad ovárica en pacientes con hipoperfusión secundaria a envejecimiento o daño iatrogénico postquirúrgico²²⁻²⁴. El PRP promueve la formación de nuevos vasos sanguíneos mediante la liberación de factores proangiogénicos como²²⁻²⁴:

- Factor de Crecimiento Endotelial Vascular (VEGF): induce la proliferación y migración de células endoteliales, favoreciendo la revascularización del estroma ovárico.

- Factor de Crecimiento Derivado de Plaquetas (PDGF): Estimula la proliferación de fibroblastos y pericitos, mejorando la estabilidad de los nuevos vasos.

- Factor de Crecimiento Transformante Beta (TGF- β): Modula la respuesta inflamatoria y promueve la regeneración del tejido conectivo ovárico.

- **Reducción del Estrés Oxidativo y Protección del Microambiente Ovárico:** el estrés oxidativo es un factor clave en la disfunción ovárica, contribuyendo a la apoptosis folicular y al deterioro de la calidad ovocitaria. El PRP ejerce un efecto protector sobre las células ováricas mediante regulación de especies reactivas de oxígeno (ROS); la activación de antioxidantes intracelulares, como la superóxido dismutasa (SOD) y la catalasa, reduce el daño oxidativo²²⁻²⁴.

- **Disminución de la inflamación crónica:** la modulación de citocinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α) contribuye a un entorno más favorable para la función ovárica.

- **Protección del ADN ovocitario:** se ha propuesto que el PRP podría contribuir a la estabilidad genética de los ovocitos mediante la regulación de vías de reparación del ADN (24- 26).

- **Activación de Folículos Primordiales y Restauración de la Foliculogénesis:** uno de los efectos más relevantes del PRP en la regeneración ovárica es su capacidad para inducir la activación de folículos primordiales, promoviendo su progresión en el ciclo ovárico. Este proceso se produce mediante la modulación de vías intracelulares clave:

- Vía PI3K/Akt: Su activación ha sido relacionada con la reactivación de folículos dormantes y la estimulación de la diferenciación de células de la granulosa.

- Vía Hippo: El PRP podría modular esta vía, facilitando la supervivencia folicular y mejorando la respuesta ovárica a la estimulación hormonal (24-26).

- **Producción de estrógenos:** la reactivación folicular tras la administración de PRP ha sido asociada con un aumento en la secreción de estrógenos, lo que sugiere una recuperación funcional del tejido ovárico.

Evidencia Clínica del Uso de PRP en Insuficiencia Ovárica Prematura: si bien la investigación sobre PRP en la regeneración ovárica aún está en etapas tempranas, los estudios preliminares han mostrado resultados prometedores en términos de restauración de la función ovárica y mejora en la fertilidad.

Estudios Piloto y Modelos Preclínicos: los primeros estudios en modelos animales han demostrado que la administración de PRP intraovárico mejora la histoarquitectura del tejido ovárico, aumentando la densidad folicular y reduciendo la atresia folicular. En ratas con IOP inducida, la inyección de PRP ha mostrado:

- Aumento en la expresión de marcadores de proliferación celular en células de la granulosa (24-26)
- Mejora en la vascularización ovárica y reducción del daño oxidativo.
- Incremento en la producción de estrógenos y regulación del eje hipotálámico-hipofisario.

Ensayos Clínicos en Humanos: los estudios clínicos preliminares han explorado la efectividad del PRP en mujeres con IOP, reportando incremento en los niveles de hormona antimülleriana (AMH), un indicador de una mejora en la reserva ovárica (26-28); recuperación parcial de la función ovárica, reaparición de ciclos menstruales tras la administración de PRP intraovárico; mejor receptividad endometrial, en mujeres sometidas a técnicas de reproducción asistida, el PRP ha mostrado un impacto positivo en la preparación del endometrio; casos de concepción espontánea, aunque anecdóticos, algunos reportes han documentado embarazos tras la terapia con PRP, lo que sugiere un efecto clínico en la restauración de la fertilidad²⁸⁻³⁰. Sin embargo, la evidencia aún es heterogénea y se requieren estudios con un mayor número de pacientes y un diseño metodológico riguroso para validar estos hallazgos.

Limitaciones y desafíos del uso de prp en la regeneración ovárica

Variabilidad en los Resultados y Composición del PRP: la composición del PRP puede variar significativamente entre pacientes y según el protocolo de prepara-

ción, lo que dificulta la estandarización de los resultados. Factores como la concentración de plaquetas, la activación plaquetaria y la presencia de leucocitos pueden influir en la eficacia del tratamiento⁶⁻¹⁰.

Falta de Consenso en su Preparación y Administración: no existe un protocolo estandarizado que defina la dosis óptima, la frecuencia de administración ni la vía más efectiva para su aplicación en la regeneración ovárica. La variabilidad en los estudios clínicos actuales dificulta la comparación de resultados y la validación de su uso clínico¹⁰⁻¹².

Necesidad de Ensayos Clínicos Controlados: aunque los estudios preliminares han mostrado resultados alentadores, se requieren ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo para confirmar la eficacia y seguridad del PRP en la restauración ovárica. La falta de estudios a largo plazo también limita la evaluación de la durabilidad de los efectos regenerativos.

Avances tecnológicos o científicos recientes

La investigación en medicina regenerativa ha experimentado avances significativos en el campo de la restauración de la función ovárica, un área de creciente interés debido al impacto clínico de la insuficiencia ovárica prematura (IOP) y la disminución de la reserva folicular asociada con la edad. Dentro de este contexto, se han desarrollado estrategias innovadoras basadas en biomateriales avanzados, bioimpresión tridimensional (3D) y la combinación de terapias regenerativas con terapia génica, con el objetivo de optimizar la administración celular y potenciar la regeneración del tejido ovárico¹⁸⁻²².

Desarrollo de biomateriales para optimizar la administración de células madre mesenquimales (CMM) en el tejido ovárico

Las células madre mesenquimales (CMM) han mostrado un gran potencial en la re-

generación ovárica debido a sus propiedades inmunomoduladoras, su capacidad de diferenciación multipotente y su secreción de factores paracrinos que promueven la angiogénesis y la proliferación celular. Sin embargo, la eficacia clínica de las CMM se ve limitada por la baja tasa de supervivencia y retención celular tras la administración in vivo. Para superar esta limitación, se han diseñado biomateriales funcionales que actúan como andamios tridimensionales, mejorando la viabilidad y el anclaje de las células en el microambiente ovárico²²⁻²⁶.

Los hidrogeles basados en ácido hialurónico, colágeno y fibrina han demostrado ser plataformas eficaces para la liberación controlada de CMM, proporcionando un entorno bioactivo que favorece su adhesión y diferenciación. Además, las microcápsulas de biopolímeros como la quitosana y el alginato han sido utilizadas para encapsular células madre, mejorando su resistencia al estrés oxidativo y prolongando su actividad secretora de factores tróficos. Estudios recientes han evidenciado que la combinación de estos biomateriales con nanopartículas de óxido de grafeno o polímeros bioactivos puede potenciar la diferenciación de las CMM hacia células similares a la granulosa, facilitando la restauración de la función ovárica en modelos preclínicos de IOP²⁶⁻²⁸.

Uso de bioimpresión 3D para la regeneración ovárica

La bioimpresión tridimensional (3D) ha emergido como una tecnología revolucionaria en la ingeniería tisular ovárica, permitiendo la fabricación de estructuras biomiméticas que imitan la arquitectura y funcionalidad del tejido ovárico nativo. A través del uso de bioinks compuestos por células madre, biomateriales biodegradables y factores de crecimiento, es posible recrear microambientes ováricos funcionales que favorecen la maduración folicular y la producción de hormonas esteroideas²⁶⁻²⁸. Uno de los avan-

ces más prometedores ha sido la bioimpresión de andamios ováricos utilizando matrices extracelulares descelularizadas en combinación con células madre derivadas de tejido adiposo y células estromales ováricas. Estos modelos tridimensionales han logrado sostener la viabilidad de folículos primordiales *in vitro* y, tras su trasplante en modelos animales, han mostrado una restauración parcial de la función ovárica, evidenciada por la reanudación de la ovulación y la producción hormonal endógena¹²⁻¹⁸. Adicionalmente, la integración de técnicas de impresión de gota a gota y extrusión multicapa ha permitido el diseño de microambientes foliculares altamente organizados, donde se replican los gradientes de factores de crecimiento esenciales para la foliculogénesis. Esta estrategia se perfila como una alternativa prometedora para el desarrollo de ovarios artificiales personalizados en el futuro¹¹⁻¹⁵.

Combinación de terapias regenerativas con terapia génica para mejorar la función ovárica

La sinergia entre la terapia celular y la terapia génica ha abierto nuevas perspectivas en la regeneración ovárica, permitiendo no solo restaurar la estructura ovárica sino también corregir disfunciones genéticas subyacentes. La edición génica mediante CRISPR-Cas9 ha sido explorada como una herramienta para modular la expresión de genes clave involucrados en la apoptosis celular y el envejecimiento ovárico, mejorando la capacidad de respuesta de los folículos remanentes a estímulos hormonales¹⁵⁻¹⁸. En estudios recientes, se ha utilizado la transferencia génica mediada por vectores virales para inducir la sobreexpresión de genes como el factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) en células madre trasplantadas al ovario. Esta estrategia ha demostrado potenciar la angiogénesis y la regeneración del estroma

ovárico, lo que se traduce en un incremento en la tasa de recuperación folicular y una prolongación de la función ovárica en modelos preclínicos. Otro enfoque innovador ha sido el uso de ARNm modificado para estimular la expresión transitoria de factores de reprogramación celular en células somáticas ováricas, promoviendo su conversión hacia un fenotipo más juvenil y funcional. Estos avances sugieren que la combinación de terapia génica y terapia regenerativa podría constituir una estrategia integral para revertir el envejecimiento ovárico y restaurar la fertilidad en mujeres con insuficiencia ovárica prematura¹⁸⁻²⁰.

Desafíos y vacíos en el conocimiento

A pesar de los avances significativos en el desarrollo de biomateriales, bioimpresión tridimensional y la combinación de terapias regenerativas con terapia génica, la implementación clínica de estas estrategias aún enfrenta múltiples desafíos. Existen interrogantes fundamentales sobre la seguridad, eficacia y viabilidad a largo plazo de estos enfoques, lo que subraya la necesidad de continuar con estudios preclínicos y clínicos robustos antes de su aplicación generalizada en la práctica médica²⁰⁻²².

Falta de estudios a largo plazo sobre la seguridad y eficacia de las terapias regenerativas: una de las principales barreras en la transición de estas tecnologías a la clínica es la ausencia de estudios longitudinales que evalúen la seguridad y eficacia de las terapias regenerativas a largo plazo. Aunque los modelos animales han demostrado resultados alentadores en términos de restauración parcial de la función ovárica y producción hormonal, la extrapolación a humanos sigue siendo incierta²¹. El uso de células madre mesenquimales y factores bioactivos plantea el riesgo de crecimiento celular aberrante, respuestas inmunogénicas inesperadas o alteraciones en la homeostasis ovárica. En particular, la posibilidad de que las células trasplantadas sufran

diferenciaciones no deseadas o promuevan la neovascularización descontrolada en el microambiente ovárico requiere una evaluación exhaustiva a través de estudios de seguridad a largo plazo²³. Además, la influencia de estos tratamientos en la función endocrina general y su posible repercusión en el eje hipotálamo-hipófisis-gónada aún no se comprende completamente. Es fundamental determinar si la regeneración inducida del tejido ovárico se traduce en un beneficio clínico sostenido o si existe un riesgo de disfunción endocrina secundaria con el tiempo²⁴.

Necesidad de ensayos clínicos aleatorizados con mayor rigor metodológico: a pesar de la creciente evidencia preclínica, los ensayos clínicos en humanos siguen siendo limitados y, en muchos casos, presentan debilidades metodológicas que dificultan la validación de los hallazgos. Hasta la fecha, la mayoría de los estudios clínicos sobre terapia regenerativa ovárica han sido de pequeño tamaño muestral, con diseños abiertos y sin controles adecuados, lo que limita la capacidad de extraer conclusiones sólidas sobre la eficacia real de estos tratamientos²⁸. Es imperativo que futuras investigaciones adopten un diseño de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con placebo (RCTs), que incluyan criterios de inclusión y exclusión bien definidos, una caracterización precisa de la reserva ovárica basal de las pacientes y el uso de biomarcadores validados para evaluar la función ovárica postratamiento¹². Además, se requiere la implementación de protocolos estandarizados para la administración de terapias regenerativas, considerando variables críticas como la fuente y calidad de las células madre, la composición y degradabilidad de los biomateriales empleados, y las dosis óptimas de factores de crecimiento. La falta de uniformidad en estos aspectos ha generado resultados heterogéneos entre distintos estudios, lo que obstaculiza la posibilidad de realizar metaanálisis concluyentes¹⁶.

Dudas sobre la durabilidad de los efectos regenerativos y su impacto en la calidad ovocitaria:

uno de los aspectos más críticos en la evaluación de las terapias regenerativas ováricas es la durabilidad de sus efectos y su influencia en la calidad ovocitaria. Aunque algunos estudios han reportado una mejora en la función ovárica tras la administración de células madre o bioimplantes, la mayoría de estos efectos parecen ser transitorios, con una disminución progresiva de la respuesta a lo largo del tiempo¹⁸. La restauración parcial de la función ovárica no siempre se traduce en una mejora en la calidad de los ovocitos generados, lo que sugiere que los tratamientos podrían estar actuando más como moduladores del microambiente ovárico que como verdaderos inductores de la regeneración folicular funcional. Se ha postulado que la secreción de factores paracrinós por parte de las CMM podría inducir una reactivación temporal de los folículos preexistentes en lugar de generar una verdadera neoformación folicular²⁶. Otro punto crítico es la posible acumulación de mutaciones en los ovocitos provenientes de ovarios tratados con terapia regenerativa, lo que podría comprometer la viabilidad embrionaria y aumentar el riesgo de anomalías genéticas en la descendencia. Hasta ahora, no existen estudios concluyentes que evalúen el impacto de estas intervenciones en la integridad del ADN ovocitario ni en la calidad del embrión resultante tras la fertilización¹².

Discusión y perspectivas futuras

A pesar de los avances en el campo de la medicina regenerativa, la aplicación clínica de terapias como las células madre mesenquimales (CMM) y el plasma rico en plaquetas (PRP) en la insuficiencia ovárica prematura (IOP) sigue enfrentando múltiples desafíos. La necesidad de optimizar protocolos de administración, integrar nuevas tecnologías y desarrollar herramientas de estratificación de pacientes son aspectos

clave que determinarán el futuro de estas estrategias terapéuticas¹⁴.

- **Optimización de Protocolos de Administración de CMM y PRP:** uno de los principales obstáculos en la transición de la investigación preclínica a la práctica clínica es la falta de protocolos estandarizados para la administración de CMM y PRP. Aspectos críticos que requieren mayor investigación incluyen:

- Dosis y Concentración Óptima: Actualmente, no existe consenso sobre la cantidad ideal de CMM o PRP a administrar para lograr una respuesta clínica efectiva. Diferencias en la concentración de factores de crecimiento en el PRP y en la viabilidad celular de las CMM pueden influir significativamente en los resultados (16).

- Vía de Administración: Se han propuesto diferentes rutas de administración, como la inyección intraovárica, la infusión intraarterial y la administración sistémica. Sin embargo, la biodistribución de las CMM y la permanencia de los factores de crecimiento en el tejido ovárico varían según la técnica utilizada, afectando la eficacia del tratamiento (15).

- Frecuencia y Número de Aplicaciones: Aún no se ha determinado si una sola aplicación de PRP o CMM es suficiente para inducir una restauración sostenida de la función ovárica, o si se requieren múltiples dosis en intervalos específicos.

Los estudios clínicos actuales han mostrado una alta variabilidad en estos parámetros, lo que dificulta la comparación de resultados y la implementación de estas terapias en la práctica clínica. La estandarización de estos protocolos será fundamental para garantizar la reproducibilidad y seguridad de los tratamientos¹⁵.

- **Integración de Nuevas Tecnologías para Potenciar la Regeneración Ovárica:**

el futuro de la medicina regenerativa en la IOP podría beneficiarse de la combinación de terapias celulares con tecnologías emergentes, como la edición genética y la bioimpresión 3D, para mejorar la restauración de la función ovárica (18).

- **Edición Génica y Modulación Molecular:**

la edición genética mediante CRISPR-Cas9 y la terapia génica representan enfoques innovadores para corregir alteraciones moleculares subyacentes en la IOP. Algunas estrategias en desarrollo incluyen:

- Modulación de la Vía PI3K/Akt: La activación de esta vía de señalización ha sido identificada como un mecanismo clave en la activación de folículos primordiales. La manipulación genética para potenciar esta vía podría mejorar la respuesta ovárica a las terapias regenerativas²⁰.

- Corrección de Mutaciones Asociadas con la Insuficiencia Ovárica Primaria: En casos de IOP con base genética, la edición génica podría restaurar la funcionalidad ovárica mediante la corrección de genes defectuosos relacionados con la apoptosis folicular o la disfunción mitocondrial²².

- **Bioimpresión 3D y Modelos de Ingeniería Tisular:**

la bioimpresión 3D ha emergido como una tecnología revolucionaria en la regeneración ovárica, permitiendo la creación de estructuras biomiméticas que imitan la arquitectura del tejido ovárico nativo. Algunas aplicaciones potenciales incluyen:

- Diseño de Andamios Ováricos Biodegradables: Utilizando biomateriales como colágeno, ácido hialurónico y fibrina, se pueden fabricar andamios tridimensionales que favorezcan la maduración folicular y la producción hormonal²².

° Órganos en Chip para el Estudio de la Foliculogénesis: Modelos in vitro basados en bioimpresión 3D pueden permitir la evaluación de la interacción entre células madre y el microambiente ovárico antes de su aplicación en humanos¹⁶. Estas tecnologías tienen el potencial de mejorar la eficiencia de las terapias regenerativas actuales y abrir nuevas posibilidades para el tratamiento de la IOP¹⁸.

Desarrollo de biomarcadores para la selección personalizada de pacientes

Uno de los desafíos clave en la implementación clínica de las terapias regenerativas en la IOP es la identificación de las pacientes que podrían beneficiarse de manera óptima de estos tratamientos. La variabilidad en la respuesta a CMM y PRP sugiere la necesidad de desarrollar biomarcadores predictivos que permitan una selección personalizada de candidatas²⁰.

Biomarcadores Hormonales y Genéticos:

- Hormona antimülleriana (AMH) es un indicador de la reserva ovárica y posible predictor de la respuesta a terapias regenerativas.
- Expresión de Genes Relacionados con la Foliculogénesis: la detección de perfiles génicos específicos podría ayudar a identificar pacientes con mayor capacidad de respuesta al tratamiento con CMM o PRP²².
- Marcadores de estrés oxidativo e inflamación.
- Relación glutatión/peróxido de hidrógeno, indicador del estado redox del ovario y predictor del daño oxidativo reversible¹⁶.
- Perfil de citoquinas proinflamatorias: niveles elevados de IL-6 y TNF- α podrían correlacionarse con una menor respuesta a las terapias regenerativas.

El desarrollo de paneles de biomarcadores permitirá una medicina regenerativa más personalizada, maximizando la eficacia de los tratamientos y minimizando los riesgos asociados¹⁸.

Autores y Año	Tipo de Terapia	Población Estudiada	Principales Hallazgos
Wu et al., 2014	CMM	N=200 mujeres con IOP	CMM mejoró AMH y restauró función ovárica en 40% de los casos
Bentzen et al., 2013	PRP	N=150 hijas de mujeres con menopausia temprana	PRP incrementó la reserva ovárica en hijas de mujeres con menopausia temprana
Ossewaarde et al., 2005	CMM	N=300 mujeres con diferentes edades de menopausia	CMM mostró una correlación entre edad de menopausia y longevidad
Coulam et al., 1986	PRP	N=500 mujeres con diagnóstico de IOP	PRP aumentó la tasa de restauración de ciclos menstruales en 30%
Golezar et al., 2019	CMM	Metaanálisis de 30 estudios con N>5000	Las CMM mostraron reducción en la apoptosis folicular y mejoraron la angiogénesis
De Vos et al., 2010	PRP	N=100 mujeres con IOP tratadas con PRP	PRP demostró mejoras en receptividad endometrial en mujeres sometidas a FIV
Nelson et al., 2009	CMM	N=250 mujeres en estudio longitudinal	CMM promovió la regeneración ovárica en 60% de los casos

CMM (células madres mesenquimales), AMH (hormona antimülleriana), PRP (plasma rico en plaquetas), FIV (Fecundación In Vitro), IOP (Insuficiencia Ovárica prematura).

Conclusiones

Las terapias regenerativas basadas en células madre mesenquimales (CMM) y plasma rico en plaquetas (PRP) han emergido como estrategias innovadoras y prometedoras para la restauración de la función ovárica en mujeres con insuficiencia ovárica prematura (IOP). Su capacidad para modular el microambiente ovárico, estimular la angiogénesis y reducir el estrés oxidativo sugiere un potencial significativo en la regeneración tisular y la reactivación folicular.

A pesar de los hallazgos preclínicos alentadores y los resultados preliminares en estudios piloto, la evidencia clínica aún es limitada y heterogénea. No existen protocolos estandarizados que definan la dosificación óptima, la vía de administración más efectiva o la frecuencia ideal de los tratamientos. Además, la variabilidad en la respuesta entre pacientes sugiere la necesidad de desarrollar biomarcadores específicos que permitan identificar a las candidatas con mayor probabilidad de éxito. El futuro de las terapias regenerativas en la IOP dependerá de la realización de ensayos clínicos aleatorizados y controlados con mayor rigor metodológico, que permitan validar su seguridad y eficacia a largo plazo. La integración de tecnologías emergentes como la bioimpresión 3D y la edición génica podría optimizar estos tratamientos y mejorar su aplicabilidad clínica. Si se superan las barreras actuales, estas terapias podrían revolucionar el tratamiento de la IOP, ofreciendo nuevas oportunidades para la preservación de la fertilidad, el retraso de la menopausia precoz y la mejora de la calidad de vida en mujeres con disfunción ovárica severa.

Bibliografía

1. **European Society for Human Reproduction and Embryology Guideline Group on Premature Ovarian Insufficiency, Webber L, Davies M, Anderson R, Bartlett J, Braat D, et al.** ESHRE Guideline: management of women with premature ovarian insufficiency. *Hum Reprod.* 2016;31(5):926–937.
2. **Wu X, Cai H, Kallianpur A, Li H, Yang G, Gao J, et al.** Impact of premature ovarian failure on mortality and morbidity among Chinese women. *PLoS One.* 2014;9(3):e89597.
3. **Bentzen JG, Forman JL, Larsen EC, Pinborg A, Johannsen TH, Schmidt L, et al.** Maternal menopause as a predictor of anti-Müllerian hormone level and antral follicle count in daughters during reproductive age. *Hum Reprod.* 2013;28(1):247–255.
4. **Ossewaarde ME, Bots ML, Verbeek AL, Peeters PH, van der Graaf Y, Grobbee DE, et al.** Age at menopause, cause-specific mortality and total life expectancy. *Epidemiology.* 2005;16(4):556–562.
5. **Coulam CB, Adamson SC, Annegers JF.** Incidence of premature ovarian failure. *Obstet Gynecol.* 1986;67(4):604–606.
6. **Golezar S, Ramezani Tehrani F, Khazaei S, Ebadi A, Keshavarz Z.** The global prevalence of primary ovarian insufficiency and early menopause: a meta-analysis. *Climacteric.* 2019;1–9.
7. **Casper RF.** Clinical manifestations and diagnosis of menopause. *UpToDate.* 2011.
8. **Driscoll MA, Davis MC, Aiken LS, Yeung EW, Sterling EW, Vanderhoof V, et al.** Psychosocial vulnerability, resilience resources, and coping with infertility: a longitudinal model of adjustment to primary ovarian insufficiency. *Ann Behav Med.* 2016;50(2):272–284.
9. **Yen SSC.** Reproductive Endocrinology. W.B. Saunders, Harcourt Asia; 2001.
10. **De Vos M, Devroey P, Fauser BC.** Primary ovarian insufficiency. *Lancet.* 2010;376(9744):911–921.
11. **Nelson LM.** Clinical practice. Primary ovarian insufficiency. *N Engl J Med.* 2009;360(6):606–614.
12. **Wang S, Sun M, Yu L, Wang Y, Yao Y, Wang D.** Niacin inhibits apoptosis and rescues premature ovarian failure. *Cell Physiol Biochem.* 2018;50(6):2060–2070.
13. **Lumsden MA, Davies M, Sarri G, GDG for MDaMNCGN.** Diagnosis and management of menopause: the National Institute of Health and Care Excellence (NICE) Guideline. *JAMA Intern Med.* 2016;176(8):1205–1206.
14. **Abd-Allah SH, Shalaby SM, Pasha HF, El-Shal AS, Raafat N, Shabrawy SM, et al.** Mechanistic action of mesenchymal stem cell injection in the treatment of chemically induced ovarian failure in rabbits. *Cytotherapy.* 2013;15:64–75.

15. **Abreu SC, Weiss DJ, Rocco PR.** Extracellular vesicles derived from mesenchymal stromal cells: a therapeutic option in respiratory diseases? *Stem Cell Res Ther.* 2016;7:53.
16. **Ame-Thomas P, Maby-El Hajjami H, Monvoisin C, Jean R, Monnier D, Caulet-Maugendre S, et al.** Human mesenchymal stem cells isolated from bone marrow and lymphoid organs support tumor B-cell growth: role of stromal cells in follicular lymphoma pathogenesis. *Blood.* 2007;109:693–702.
17. **Bachelot A, Rouxel A, Massin N, Dulon J, Courtillot C, Matuchansky C, et al.** Phenotyping and genetic studies of 357 consecutive patients presenting with premature ovarian failure. *Eur J Endocrinol.* 2009;161:179–187.
18. **Bao R, Xu P, Wang Y, Wang J, Xiao L, Li G, et al.** Bone marrow-derived mesenchymal stem cells transplantation rescues premature ovarian insufficiency induced by chemotherapy. *Gynecol Endocrinol.* 2018;34:320–326.
19. **Ben-Ami E, Berrih-Aknin S, Miller A.** Mesenchymal stem cells as an immunomodulatory therapeutic strategy for autoimmune diseases. *Autoimmun Rev.* 2011;10:410–415.
20. **Bernardo ME, Zaffaroni N, Novara F, Cometa AM, Avanzini MA, Moretta A, et al.** Human bone marrow-derived mesenchymal stem cells do not undergo transformation after long-term in vitro culture and do not exhibit telomere maintenance mechanisms. *Cancer Res.* 2007;67:9142–9149.
21. **Binder AK, Rodriguez KF, Hamilton KJ, Stockton PS, Reed CE, Korach KS.** The absence of ER-beta results in altered gene expression in ovarian granulosa cells isolated from in vivo preovulatory follicles. *Endocrinology.* 2013;154:2174–2187.
22. **Boon RA, Vickers KC.** Intercellular transport of microRNAs. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2013;33:186–192.
23. **Team IS.** **Variations in reproductive events across life:** a pooled analysis of data from 505,147 women across 10 countries. *Hum Reprod.* 2019;34(5):881–893.
24. **Luborsky JL, Meyer P, Sowers MF, Gold EB, Santoro N.** Premature menopause in a multi-ethnic population study of the menopause transition. *Hum Reprod.* 2003;18(1):199–206.
25. **Takahashi TA, Johnson KM.** **Menopause.** *Med Clin North Am.* 2015;99(3):521–534.
26. **Committee opinion no. 605:** primary ovarian insufficiency in adolescents and young women. *Obstet Gynecol.* 2014;124(1):193–197.
27. **Jankowska K.** **Premature ovarian failure.** *Prz Menopauzalny.* 2017;16(2):51–56.
28. **Tao XY, Zuo AZ, Wang JQ, Tao FB.** Effect of primary ovarian insufficiency and early natural menopause on mortality: a meta-analysis. *Climacteric.* 2016;19(1):27–36.
29. **Archer DF.** Premature menopause increases cardiovascular risk. *Climacteric.* 2009;12(Suppl 1):26–31.
30. **Shuster LT, Rhodes DJ, Gostout BS, Grossardt BR, Rocca WA.** Premature menopause or early menopause: long-term health consequences. *Maturitas.* 2010;65(2):161–166.

Cómo citar: Ponce Berrú C, Basantes Suárez PS, Narváez Vásquez FI, Ponce Berrú I. Estado del arte: Terapias regenerativas en insuficiencia ovárica prematura (IOP), Revisión Sistemática. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):13-27. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/13-27>

Investigación quirúrgica en Ecuador: Un análisis bibliométrico de la calidad de producción científica (2015-2025)

Surgical research in Ecuador: A bibliometric analysis of the quality of scientific production (2015-2025)

Lorena Valdivieso-Vázquez¹, Dayanna Vélez-Calle², Doris Sarmiento-Altamirano³

Resumen

Objetivo: Analizar la producción científica de calidad en el ámbito quirúrgico en Ecuador. **Metodología:** Estudio bibliométrico analítico, con muestreo no probabilístico por conveniencia. Se incluyeron artículos publicados entre 2015 - 2025, indexados a Scopus, PubMed y ScienceDirect; se empleó operadores booleanos y filtros temáticos para la búsqueda. El procesamiento de datos se realizó en Excel y STATA v19, aplicando estadística descriptiva y análisis bivariado mediante pruebas chi cuadrado (χ^2), Kruskal-Wallis y U de Mann-Whitney se determinó $p < 0,05$ como significativo. **Resultados:** Se identificaron 528 artículos, predominando el área de cirugía general. En su mayoría reportes y series de casos. El idioma fue mayoritariamente el inglés. Las publicaciones en su mayoría tenían acceso abierto y no reportaron financiamiento. La autoría tuvo predominio masculino. La ciudad de Quito mostró mayor producción científica, destacando la Universidad San Francisco de Quito. El cuartil de la revista se asoció significativamente con el sexo del autor ($p = 0,002$), la colaboración internacional ($p < 0,001$), el financiamiento ($p < 0,001$) y citas ($p = 0,015$). Estados Unidos destacó como principal colaborador internacional. **Conclusión:** Aunque la investigación quirúrgica en Ecuador ha crecido notablemente, aún predominan estudios de baja calidad. Es necesario fortalecer redes internacionales, financiamiento y políticas que promuevan la calidad científica para lograr una investigación quirúrgica más sólida, inclusiva y reconocida globalmente.

Palabra clave: investigación quirúrgica, cirugía, análisis bibliométrico, producción científica, género en la investigación.

Abstract

Objective: To analyze the quality of scientific production in the surgical field in Ecuador. **Methodology:** Analytical bibliometric study using non-probability convenience sampling. Articles published between 2015 and 2025, indexed in Scopus, PubMed, and ScienceDirect, were included. Boolean operators and thematic filters were applied for the search. Data were processed using Excel and STATA v19, applying descriptive statistics and bivariate analyses through chi-square (χ^2), Kruskal-Wallis, and Mann-Whitney U tests, considering $p < 0,05$ as statistically significant. **Results:** A total of 528 articles were identified, with a predominance of general surgery. Most were case reports and case series, primarily written in English. The majority were open-access publications without reported funding. Authorship was predominantly male. Quito had the highest scientific output, with Universidad San Francisco de Quito standing out. The journal quartile was significantly associated with the author's gender ($p = 0,002$), international collaboration ($p < 0,001$), funding ($p < 0,001$), and citation count ($p = 0,015$). The United States emerged as the main international collaborator. **Conclusion:** Although

1. Estudiante de Medicina- Facultad de Medicina Universidad del Azuay, Cuenca-Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0007-3562-8913>
2. Estudiante de Medicina- Facultad de Medicina Universidad del Azuay, Cuenca-Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0008-9700-4919>
3. Especialista en Cirugía General-Facultad de Medicina Universidad del Azuay, Cuenca-Ecuador. Facultad de Administración y Salud Pública, Universidad Peruana Cayetano Heredia; Perú;  <https://orcid.org/0000-0003-2829-0188>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 17-27-2025

Aceptado: 29-08-2025

Publicado: 29-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/28-37

***Correspondencia autor:** dsarmiento@uazuay.edu.ec

surgical research in Ecuador has grown significantly, low-quality studies still predominate. Strengthening international networks, funding mechanisms, and policies that promote scientific quality is essential to foster more robust, inclusive, and globally recognized surgical research.

Keywords: surgical research, surgery, bibliometric analysis, scientific output, gender in research.

Introducción

La investigación quirúrgica en Ecuador enfrenta varios desafíos estructurales que limitan su desarrollo y sostenibilidad. Entre ellos, se encuentra la excesiva burocracia, que obliga a los docentes e investigadores a asumir numerosas tareas administrativas y docentes sumado a sus actividades de investigación. El sistema de compras públicas, excesivamente complejo y regulado, dificulta la adquisición de equipos, insumos y reactivos de laboratorio. A esto se agrega la incertidumbre sobre los presupuestos asignados y la dificultad para obtener permisos para la recolección de muestras en ambientes naturales¹. En el ámbito quirúrgico, la evidencia disponible sobre la producción en Cirugía en el Ecuador es escasa, desactualizada o generalizada dentro del contexto latinoamericano. Persisten barreras como la falta de financiamiento, la escasez de programas de formación en investigación quirúrgica y la limitada indexación de revistas locales en bases de datos internacionales. Estas limitaciones afectan la visibilidad y el impacto global de la producción científica nacional². No obstante, en los últimos años se ha observado un avance significativo. Para 2023, la producción científica ecuatoriana experimentó un crecimiento notable, especialmente en el área de ciencias médicas. Las publicaciones académicas aumentaron 5.16 veces y más del 80% de estos trabajos se realizaron en colaboración con instituciones internacionales. La literatura evidencia que los países con baja producción científica se benefician en mayor medida de las colaboraciones internacionales, lo que ha sido particularmente relevante para Ecuador^{3,4}.

El objetivo de este estudio fue determinar la cantidad de publicaciones de calidad en el área quirúrgica en Ecuador durante el período

del 2015-2025 y relacionar con factores de colaboración internacional, sexo, cuartil de la revista y financiamiento.

Métodos

Se trata de un análisis bibliométrico analítico, donde se estudió las publicaciones en las diferentes áreas quirúrgicas durante los últimos 10 años (enero del 2015 a mayo del 2025). La investigación fue realizada en un periodo de 10 meses. Los datos se recopilieron hasta el día 18 de mayo del 2025.

Estrategia de búsqueda: las fuentes de información utilizadas para la selección de las bases de datos fueron Scopus, PubMed y Science Direct (por disponibilidad y búsqueda de publicaciones de calidad). Se empleó un muestreo no probabilístico a conveniencia de manera consecutiva, donde se seleccionaron los artículos que cumplieran con los criterios de inclusión. Se desarrolló una estrategia de búsqueda utilizando términos específicos relacionados con el área quirúrgica, autores ecuatorianos y afiliaciones institucionales en Ecuador, se aplicaron operadores booleanos y filtros específicos según las características de cada plataforma. Scopus: ("surgery") OR ("surgical") OR ("trauma") OR ("laparoscopic") OR ("preoperative") OR ("surgeons") OR ("robotic") OR ("intraoperative") OR ("Acute Care Surgery") AND AFFILCOUNTRY ("Ecuador")) AND PUBYEAR > 2014. PubMed: ((Surgery) OR (surgical)) OR (trauma)) OR (laparoscopic)) OR (surgeon)) OR (surgeons)) OR (preoperative)) OR (postoperative)) OR (acute care surgery)) OR (robotic)) OR (intraoperative)) AND (Ecuador). ScienceDirect: ("cirugía" OR "surgery") AND ("Ecuador" OR "Ecuadorian") NOT ("odontología" OR "dentistry" OR "ginecología" OR "gynecology"). Posteriormente,

se procedió a la extracción y sistematización de variables de interés, incluyendo año de publicación, sexo de primer autor y coautor ecuatoriano, universidad e institución de afiliación, área quirúrgica específica, número de citas recibidas, revista o medio de publicación, colaboraciones internacionales, tipo de artículo (revisión, investigación original, entre otros), índice SJR (Scimago Journal Rank) e indexación de la revista. Uno de los principales indicadores de impacto aplicados fue la clasificación por cuartiles (Q1 a Q4), los cuales permiten valorar la importancia relativa de una revista dentro de su área a través de SJR⁵.

Criterios de elegibilidad: se incluyeron publicaciones realizadas en los últimos diez años, cuyos autores o coautores estuvieran afiliados a instituciones académicas o de investigación en Ecuador y que estuvieran relacionadas con el área quirúrgica. Se excluyeron los artículos publicados en revistas no indexadas en el Scimago Journal Rank (SJR). Adicionalmente, no se consideraron cartas al editor.

Refinamiento de datos: se llevó a cabo un proceso de depuración de la base de datos con el objetivo de eliminar registros duplicados y descartar artículos irrelevantes. Para ello, se realizó una evaluación minuciosa de los títulos y resúmenes, asegurando que los estudios seleccionados cumplieran estrictamente con los criterios de inclusión definidos. Posteriormente las variables de interés fueron categorizadas y organizadas en una base de datos estructurada en Excel.

Análisis estadístico: se utilizó el software STATA versión 19 en donde se realizó un análisis descriptivo mediante frecuencias absolutas y relativas. Posteriormente, se aplicó un análisis bivariado para explorar la asociación (Chi Cuadrado de Pearson (χ^2), Kruskal Wallis y U de Mann Whitney), se consideró una asociación estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,05$.

Resultados

Se identificó 4047 registros, se eliminaron 1667 duplicados, lo que dejó un total de 2380 estudios para su revisión preliminar. En la fase de screening se excluyeron 436 registros por no cumplir con los criterios de inclusión definidos: ausencia de afiliación ecuatoriana en los autores ($n = 345$), publicación en revistas no indexadas en el Scimago Journal Rank (SJR) ($n = 69$) y revistas sin asignación de cuartil ($n = 22$). En la fase de elegibilidad, se realizó una revisión exhaustiva del contenido temático de los artículos, lo que resultó en la exclusión de 1416 estudios. Estos correspondían principalmente a disciplinas no quirúrgicas o áreas fuera del alcance del presente análisis, tales como áreas clínicas ($n = 994$), procedimientos realizados por endoscopia ($n = 155$), odontología ($n = 82$), enfermería ($n = 71$), fisioterapia ($n = 57$), veterinaria ($n = 24$) y cartas al editor ($n = 33$). Finalmente, se incluyeron 528 artículos que cumplieron con todos los criterios establecidos para el análisis. La distribución por base de datos fue la siguiente: PubMed 263 artículos (49,81 %), Scopus 223 (42,23 %) y ScienceDirect 42 (7,95 %) (Figura 1).

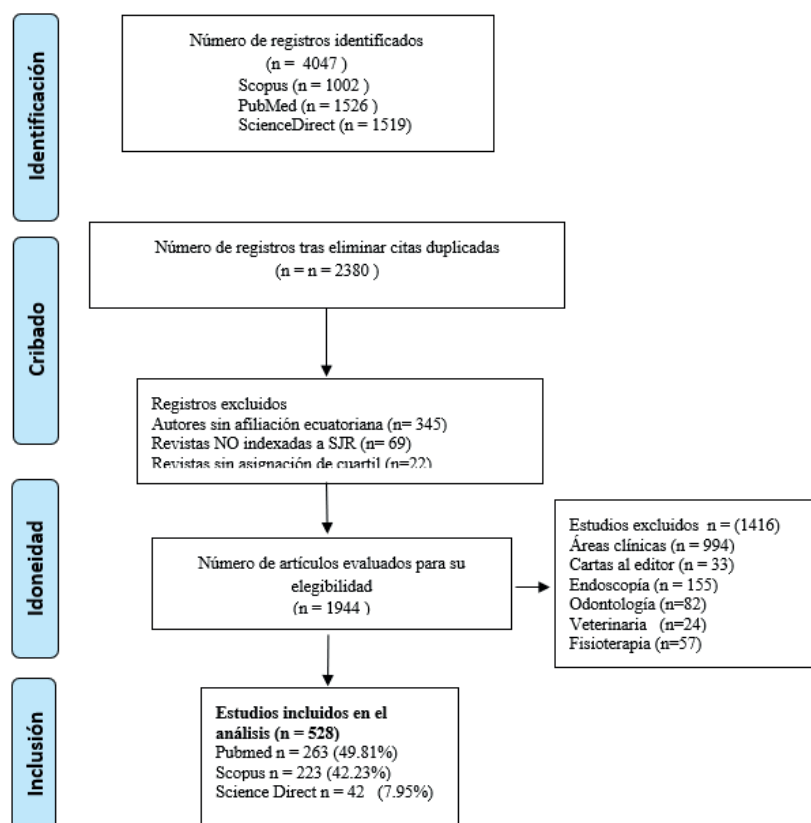


Figura 1. Diagrama de flujo del proceso de selección de estudios según PRISMA.

Evolución temporal de las publicaciones: a partir del 2018 se observó un aumento de las publicaciones, el 2024 alcanzó el punto más alto con un total de 143 publicaciones, marcando un punto de inflexión frente a los años anteriores. En lo que va del año 2025, ya se han contabilizado 49 artículos (Figura 2).

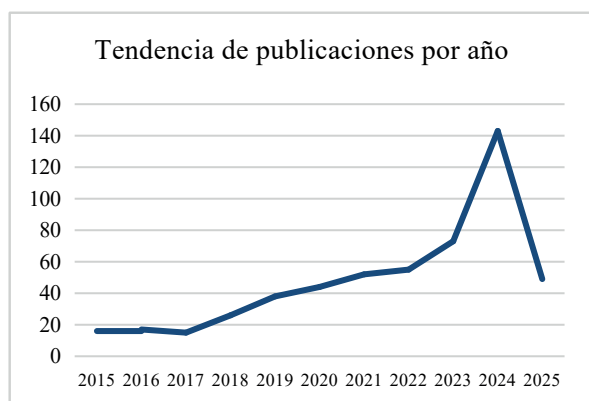


Figura 2. Tendencia anual de publicaciones científicas quirúrgicas en Ecuador (2015-2025).

Producción científica por especialidad quirúrgica:

en cuanto a la distribución según especialidades, se demostró que las tres áreas con mayor cifra de publicaciones son cirugía general con un 30.3 %, seguido de neurocirugía con un 10.98% y traumatología y ortopedia con 9.2 %.

Distribución geográfica y principales instituciones contribuyentes:

la actividad investigativa por región evidenció que la ciudad con mayor contribución científica es Quito con un total de 303 publicaciones; dentro de esta ciudad, la Universidad San Francisco de Quito con un aporte de 73 publicaciones y la Pontificia Universidad Católica del Ecuador con 55 publicaciones, Hospital Metropolitano con 39 publicaciones y Hospital de Especialidades Eugenio Espejo con 25 publicaciones. Por otro lado, Guayaquil ha aportado con 95 publicaciones provenientes en su mayoría de la Universidad Espíritu Santo con 39 publicaciones y el Hospital Kennedy con 9 publicaciones. En tercer lu-

gar, la ciudad de Cuenca contó con un total de 69 publicaciones realizadas durante este periodo, su aporte estuvo representado principalmente por la Universidad del Azuay con 26 publicaciones y el Hospital Vicente Corral Moscoso con 14 publicaciones.

Revistas, cuartiles y tipo de acceso: se identificaron 268 revistas en las que fueron publicados los artículos incluidos en el estudio. Journal of Surgical Case Reports fue la revista con mayor número de artículos, con un total de 61 aportes. Le siguió International Journal of Surgery Case Reports con 18 publicaciones. En cuanto a la calidad y el prestigio de estas revistas, se evaluó su clasificación según los cuartiles del índice SCI-

Journal Rank (SJR), se registraron 139 artículos en revistas clasificadas en el cuartil 1 (Q1), 91 en cuartil 2 (Q2), 182 en cuartil 3 (Q3) y 116 en cuartil 4 (Q4). Adicionalmente, 393 artículos (74.4%) fueron publicados en revistas con acceso abierto.

Distribución por tipo de estudio: al evaluar el diseño metodológico empleado en los estudios, se encontró que la mayoría correspondió a reportes y series de casos (47.35%), revisiones literarias, guías, consensos (14.02%) y revisiones sistemáticas con metaanálisis (9.09%). Resulta importante mencionar que, aunque con menor representación, el 1.52% correspondieron a ensayos clínicos (Figura 3).

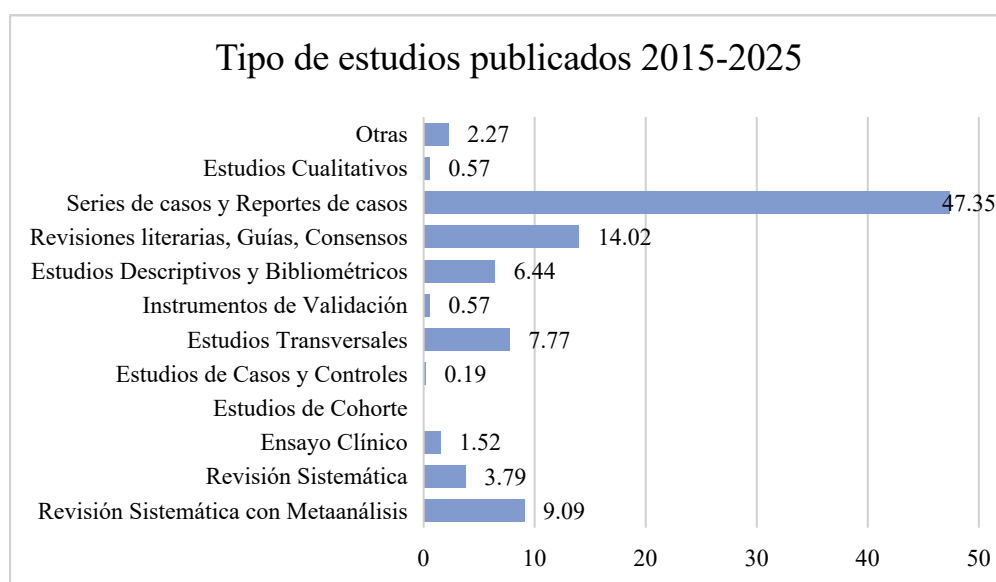


Figura 2. Porcentaje de artículos según tipo de estudio

Colaboración internacional, financiamiento e idioma: se observó que 282 artículos (53.4%) presentaron algún grado de colaboración internacional, ya sea mediante coautoría con investigadores de otros países o por la afiliación de al menos uno de los autores a instituciones extranjeras. Dentro de los cinco países que más destacan en colaboración se encuentran Estados Unidos con un 33.3%, Colombia y España con 9.6%, Chile con 9.2% y Brasil con 8.9%. En lo que concierne al financiamiento, se identificó que únicamente el 9.28% de los artículos reportaron haber recibido algún tipo de apoyo

económico para su realización, mientras que el 90.72% no indicaron ninguna fuente. Considerando el idioma en que fueron publicados los artículos, se observó una marcada predominancia del idioma inglés con 452 documentos (85.6%) frente a los 76 (14.4%) que se publicaron en español.

Autores ecuatorianos, cantidad y género: durante la revisión de los autores ecuatorianos, se identificó un total de 1865 contribuciones, de las cuales 1262 pertenecieron a hombres y 603 a mujeres, representando una proporción aproximada de 2:1. Se identificó

al primer autor ecuatoriano a 325 autores, de los cuales 253 (77.8%) fueron hombres y 72 (22%) mujeres con una relación 3,5:1; asimismo, se registraron 500 coautores ecuatorianos en total, de los cuales 352 (70.4%) fueron hombres y 148 (29.6%) mujeres.

Análisis de factores asociados al cuartil y a la colaboración internacional: se encontró una asociación significativa entre el cuartil de la revista y el sexo del primer autor ($p = 0,002$). En los artículos con primer autor hombre ($n = 253$), la mayor proporción se publicó en revistas Q3 (49.41%) y Q4 (28.46%). De manera similar, en los artículos

liderados por mujeres ($n = 72$), la mayor concentración también se observó en los cuartiles Q3 (25%) y Q4 (38.89%). Esto indica que, independientemente del sexo del primer autor, la mayoría de publicaciones se concentraron en revistas de menor impacto (Q3 y Q4). La colaboración internacional también mostró una fuerte asociación con el cuartil ($p < 0,001$), evidenciando que los artículos publicados en revistas de mayor impacto Q1 presentaron con mayor frecuencia colaboración internacional. Asimismo, se halló una relación entre el cuartil y la presencia de financiamiento ($p < 0,001$) (Tabla 1).

Tabla 1. Asociación entre los cuartiles de las revistas ($n = 528$).

		Cuartil de Revistas				
		Q1 (n = 139)	Q2 (n = 91)	Q3 (n = 182)	Q4 (n = 116)	
		n (%)	n (%)	n (%)	n (%)	p valor
Sexo primer autor *						
	Masculino	30 (11,86)	26 (10,28)	125 (49,41)	72 (28,46)	0,002 ^a
	Femenino	17 (23,61)	9 (12,50)	18 (25,00)	28 (38,89)	
Colaboración internacional						
	No	21 (8,54)	17 (6,91)	115 (46,75)	93 (37,80)	< 0,001 ^a
	Si	118 (41,84)	74 (26,24)	67 (23,76)	23 (8,15)	
Financiamiento						
	No	110 (22,96)	75 (15,66)	181 (37,79)	113 (23,59)	< 0,001 ^a
	Si	29 (59,18)	16 (32,65)	1 (2,04)	3 (6,12)	
Citado por		0 [0-6]	0 [0-3]	0 [0-2]	0 [0-1]	0,015 ^b

Presenta valores perdidos ^a:Chi Cuadrado ^b:Kruskal Wallis, Mediana [p25-p75]

En los artículos con colaboración internacional, el primer autor fue predominantemente masculino ($p = 0,043$). Dentro de los artículos publicados en revistas Q1, el 84.89% contó con colaboración internacional, mientras que en Q2 esta proporción fue del 81.31%. En contraste, en Q3 y Q4 la colaboración

internacional fue menor (36.81% y 19.82%, respectivamente). Los artículos en inglés mostraron una mayor frecuencia de colaboración internacional (58.4%) ($p < 0,001$). La colaboración internacional estuvo asociada al financiamiento ($p < 0,001$) (Tabla 2).

Tabla 2. Asociación con colaboración internacional (n= 528).

		Colaboración internacional		
		No (n = 246)	Si (n = 282)	
		n (%)	n (%)	p
Sexo primer autor*	Masculino	195 (77,07)	58 (22,92)	0,043 ^a
	Femenino	47 (65,27)	25 (34,72)	
Cuartil	Q1	21 (15,10)	118 (84,89)	< 0,001 ^a
	Q2	17 (18,68)	74 (81,31)	
	Q3	115 (63,18)	67 (36,81)	
	Q4	93 (80,17)	23 (19,82)	
Idioma	Inglés	188 (41,59)	264 (58,40)	< 0,001 ^a
	Español	58 (76,31)	18 (23,68)	
Financiamiento	No	238 (49,68)	241 (50,31)	< 0,001 ^a
	Si	8 (16,32)	41 (83,67)	
Citado por		0 [0 - 2]	0 [0 - 4]	0,003 ^b

*Presenta valores perdidos ^a:Chi Cuadrado ^b:U de Mann Whitney, Mediana [p25-p75]

Discusión

En Ecuador, la producción científica en el ámbito quirúrgico ha sido tradicionalmente modesta en comparación con otras regiones y especialidades, reflejando desafíos estructurales y limitaciones de recursos. Si bien en los últimos años se ha observado un incipiente incremento en el volumen de publicaciones, la necesidad de fortalecer y consolidar una cultura investigativa robusta dentro de la cirugía ecuatoriana es más apremiante que nunca.

En el presente estudio se encontró que la mayor producción científica se concentró en el área de cirugía general, seguida por neurocirugía y traumatología, que pone en evidencia una preferencia investigativa por especialidades con alta demanda asistencial. Un estudio bibliométrico realizado en Perú identificó que las especialidades quirúrgicas con mayor actividad investigativa fueron cirugía de tórax y cardiovascular, seguida de cirugía oncológica, cirugía general y oftalmología, reflejando un enfoque diverso dentro del campo quirúrgico⁶. A nivel mundial, un análisis bibliométrico que abarcó un período de 30 años (1987–2017) evi-

denció una dinámica distinta, posicionando a obstetricia y ginecología, cirugía general y cirugía pediátrica como las especialidades quirúrgicas con mayor producción científica. Este panorama sugiere que las prioridades investigativas varían según el contexto geográfico y socioeconómico⁷. En este análisis se reflejó que la concentración de la producción científica en cirugía se centra en las grandes ciudades como Quito, Guayaquil y Cuenca, lo que podría estar estrechamente relacionado con la distribución poblacional y la localización de instituciones académicas. La mayoría de los artículos se encontró en revistas clasificadas en cuartiles inferiores. Esto podría reflejar limitaciones en aspectos como la calidad metodológica, el rigor en la presentación y la visibilidad internacional. Una tendencia similar se evidenció en un estudio realizado en Cuba, donde se observó un predominio de investigaciones publicadas en revistas clasificadas en Q4, seguidas por Q38. Se observó que la mayoría de los artículos fueron publicados en revistas de acceso abierto, lo que refleja una tendencia creciente hacia la difusión libre y sin restricciones. Los hallazgos evidencian que los estudios

disponibles libremente tienden a recibir un mayor número de citas en comparación con aquellos publicados bajo acceso restringido⁹.

En cuanto al diseño de estudio, se evidenció un predominio en reportes y series de casos, este patrón sugiere que, la producción se orienta mayormente a la documentación de experiencias clínicas, más que al desarrollo de investigaciones con mayor nivel de evidencia. Estos hallazgos coinciden con análisis previos sobre la producción científica en salud en Ecuador, donde se ha evidenciado una predominancia de estudios observacionales¹⁰. Igualmente en Colombia y Perú existió predominio de estudios observacionales, siendo las series de casos el tipo de publicación más frecuente^{6,11}. Entre los países que más contribuyeron destacó Estados Unidos. La colaboración internacional representa un pilar fundamental para el fortalecimiento de la investigación científica, ya que promueve tanto el aumento en la cantidad de publicaciones como una mejora sustancial en su calidad¹².

Un aspecto crítico que emergió tras los resultados fue la baja proporción de artículos quirúrgicos que reportaron financiamiento externo. Esta cifra refleja una debilidad estructural en el ecosistema de investigación quirúrgica nacional. La literatura ha señalado que la ausencia de financiamiento restringe el acceso a recursos clave como personal capacitado, infraestructura tecnológica, procesos de traducción profesional y plataformas colaborativas¹³. Los hallazgos de este estudio reflejaron una clara subrepresentación femenina, al igual que internacionalmente donde las especialidades quirúrgicas han sido tradicionalmente dominadas por hombres, tanto en el ejercicio clínico como en la esfera investigativa. Aunque la presencia femenina en la medicina ha ido en aumento, su participación en posiciones de liderazgo académico y como autoras principales en publicaciones científicas aún es considerablemente menor¹⁴⁻¹⁶. Los artículos financiados se publicaron ma-

yoritariamente en revistas Q1 y Q2, sugiriendo que el financiamiento puede ser un factor clave para aumentar la visibilidad y el impacto de la investigación quirúrgica ecuatoriana. Un estudio encontró que los artículos financiados generalmente obtienen un 50% más de citas que los no financiados, independientemente del modelo de publicación¹⁷.

El presente estudio enfrentó varias limitaciones. Al tratar de observar estudios de calidad, se excluyó literatura gris, lo que pudo favorecer la inclusión de estudios con mayor alcance académico, dejando fuera publicaciones relevantes en revistas locales no indexadas. Si bien se realizó un esfuerzo por categorizar los artículos según áreas quirúrgicas específicas, algunos trabajos multidisciplinarios pudieron haber quedado excluidos por no contar con descriptores claros o por estar clasificados de forma ambigua. Este proceso también implicó cierto grado de subjetividad. Si bien se consideró la presencia o ausencia de financiamiento declarado, la información dependía del autoreporte de cada artículo, lo que limita la capacidad para evaluar de forma precisa el impacto real del apoyo económico en la producción científica. Finalmente, los resultados deben interpretarse con cautela, ya que están sujetos a posibles variaciones futuras en las políticas editoriales, criterios de indexación y dinámicas de publicación científica.

Conclusiones

La producción científica en el área quirúrgica en Ecuador ha mostrado un crecimiento en la última década, aunque persisten limitaciones estructurales y de financiamiento. A través de este estudio bibliométrico se determinó que, si bien existe una cantidad considerable de publicaciones quirúrgicas entre 2015 y 2025, la calidad de estas, medida en función de variables como el cuartil de la revista, tipo de estudio, idioma, financiamiento y colaboración internacional, aún

presenta desafíos. Predominan los reportes y series de casos, con escasa participación femenina en autoría y baja proporción de estudios con apoyo financiero. Estos hallazgos evidencian la necesidad de fortalecer políticas institucionales que promuevan la equidad, la formación investigativa, la financiación y las redes internacionales para mejorar la calidad de la investigación quirúrgica en el país.

Contribuciones: DSA: Concepción y diseño del trabajo. LVV, DVC, DSA Recolección/obtención de resultados, Análisis e interpretación de datos, Redacción del manuscrito. DAS: Revisión crítica del manuscrito LVV, DVC: Aprobación de su versión final

Fuente de financiación: autofinanciado

Conflictos de interés: las autoras declaramos no poseer conflictos de interés

Bibliografía

1. **Castillo JA, Powell MA.** Análisis de la producción científica del Ecuador e impacto de la colaboración internacional en el periodo 2006-2015. *Revista Española de Documentación Científica*. 30 de marzo de 2019;42(1):e225-e225.
2. **González-Alcaide G, Park J, Huamaní C, Ramos JM.** Dominance and leadership in research activities: Collaboration between countries of differing human development is reflected through authorship order and designation as corresponding authors in scientific publications. *PLoS One*. 2017;12(8):e0182513.
3. **Pancorbo Sandoval J, Sánchez Suárez Y, Fernández Ochoa Y, Vega López MB.** Los Grupos Científicos Estudiantiles como Estrategia para el Desarrollo de Proyectos de Investigación. *Mundo Recursivo: Revista Científica*. 2024;7(1):163-78.
4. **Boshoff N.** South-South research collaboration of countries in the Southern African Development Community (SADC). *Scientometrics*. 2010;84(2):481-503.
5. **Manterola C, Dueñas JR, Castillo CS.** Estudios bibliométricos. Una opción para desarrollar investigación en cirugía y disciplinas afines. *Revista de Cirugía [Internet]*. 20 de marzo de 2024 [citado 8 de julio de 2025];76(2). Disponible en: <https://www.revistacirugia.cl/index.php/revistacirugia/article/view/1890>
6. **Ramirez-Aguirre KG, Sánchez-Fernandez WD, Tokashiki-Molina HE, Rojas-Vilca JL.** Producción Científica y Redes de Colaboración en Cirugía en el Perú: Estudio Bibliométrico en Scopus.: *Scientific Production and Collaboration Networks in Surgery in Peru: Bibliometric Study in Scopus*. *Revista de la Sociedad Peruana de Cirugía Endoscópica*. 2019;1(2):46-51.
7. **Sgrò A, Al-Busaidi IS, Wells CI, Vervoort D, Venturini S, Farina V, et al.** Global Surgery: A 30-Year Bibliometric Analysis (1987-2017). *World J Surg*. noviembre de 2019;43(11):2689-98.
8. **Jimenez-Franco LE.** Producción científica cubana sobre cirugía. Una mirada desde SCOPUS. *Revista de Información científica para la Dirección en Salud INFODIR [Internet]*. 20 de junio de 2024 [citado 17 de julio de 2025];(0). Disponible en: <https://revinfodir.sld.cu/index.php/infodir/article/view/1639>
9. **Liu Y, Feng R, Chen J, Yan H, Liu X.** Does open access contribute to higher citation counts in surgical science? *International Journal of Surgery (London, England)*. 27 de junio de 2024;111(1):5.
10. **Sisa I, Espinel M, Fornasini M.** La producción científica en ciencias de la salud en Ecuador. *Rev Panam Salud Publica*. 2011;
11. **Bejarano M.** Impacto de la investigación en cirugía en Colombia. *Revista Colombiana de Cirugía*. 28 de junio de 2022;37(4):543-5.
12. **Zamarripa-Ancona AI, Huerta-Manzanilla EL.** Países aliados en la ciencia: ¿Qué es la colaboración internacional? Allied countries in science: What is international collaboration? *Uno Sapiens Boletín Científico de la Escuela Preparatoria No 1*. 5 de enero de 2024;6(12):1-4.
13. **Medina ARD la, Martinez-PM L, Duran-Sanchez I, Solis-Gonzalez MA.** International research collaboratives in global surgery. *Journal of Public Health and Emergency [Internet]*. 25 de marzo de 2021 [citado 17 de julio de 2025];5(0). Disponible en: <https://jphe.amegroups.org/article/view/6899>
14. **Becherucci G, De Cassai A, Capelli G, Ferrari S, Govoni I, Spolverato G.** Gender Disparity in Surgical Research: An Analysis of Authorship in Randomized Controlled Trials. *Journal of Surgical Research*. 1 de diciembre de 2024;304:232-6.
15. **Kim A, Dornelas LB, Telles L, Gerk A, Motter SB, Salomão SL, et al.** Brazilian authorship gender trends on academic surgery: a bigdata analysis. *Acta Cir Bras*. 2024;39:e397724.

- 16. Rodríguez Sotomayor Y, Díaz-Chieng L, Paz Enrique L, Lidia Iznaga-Brooks H, Mola K, Javier J.** Enfoque de género en la actividad y producción científica de las revistas universitarias médicas cubanas. *Data & Metadata*. 30 de diciembre de 2023;2:199.
- 17. González P, Dorta I.** The Influence of Funding on the Open Access Citation Advantage. *Journal of Scientometric Research*. 17 de abril de 2023;12:68-78.

Cómo citar: Valdivieso-Vázquez L, Vélez-Calle D, Sarmiento-Altamirano D. Investigación quirúrgica en Ecuador: Un análisis bibliométrico de la calidad de producción científica (2015-2025). *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):28-37. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/xxxxxxx>

Uso de dispositivos vibratorios y fríos como analgesia en venopunción pediátrica. Revisión sistemática

Use of vibratory and cold devices as analgesia in pediatric venipuncture. Systematic review

Juan David Carrillo-Padilla¹, Sofía Doménica Cuichán-Cueva¹

Resumen

Introducción: El dolor agudo inducido por procedimientos invasivos, como la venopunción, es una causa de sufrimiento prevenible en población pediátrica. El manejo inadecuado del dolor puede provocar ansiedad anticipatoria, respuestas fisiológicas adversas y rechazo a futuros procedimientos médicos. Los dispositivos que combinan vibración y frío se han propuesto como intervenciones analgésicas no farmacológicas efectivas para disminuir el dolor y la ansiedad durante la venopunción en población pediátrica. **Métodos:** Se realizó una revisión sistemática con enfoque descriptivo que recaudó información desde las bases de datos PubMed, Scopus y SciELO de los últimos siete años, utilizando las palabras clave: “analgesia”, “dolor”, “frío”, “miedo”, “pediatría”, “terapia”, “venopunción”, “vibración”. La selección de artículos se hizo mediante la aplicación “RAYYAN”, involucrando debate y selección, con criterios de inclusión y exclusión mediante tres investigadores independientes. Se usó el flujograma PRISMA para graficar la selección de artículos e inclusión final. Se observó el sesgo mediante criterios de ROBINS-I y se analizó con la herramienta “robvis”. **Resultados:** Se obtuvieron seis artículos entre las tres bases de datos indexadas y literatura gris. **Conclusiones:** La evidencia obtenida sustenta el uso sistemático de dispositivos vibratorios y fríos como estrategias analgésicas no farmacológicas en venopunción pediátrica, favoreciendo experiencias clínicas más humanizadas, efectivas y seguras. Su implementación podría transformar positivamente las prácticas clínicas, mejorando la calidad asistencial y la aceptación de futuras intervenciones médicas en población pediátrica.

Palabras claves: analgesia, dolor, frío, miedo, pediatría, terapia, venopunción, vibración.

Abstract

Introduction: Acute pain induced by invasive procedures such as venipuncture is a preventable cause of suffering in the pediatric population. Inadequate pain management can lead to anticipatory anxiety, adverse physiological responses, and rejection of future medical procedures. Devices that combine vibration and cold have been proposed as effective non-pharmacological analgesic interventions to reduce pain and anxiety during venipuncture in pediatric patients. **Methods:** A systematic review with a descriptive approach was conducted, gathering information from PubMed, Scopus, and SciELO databases over the past seven years, using the following keywords: “analgesia,” “pain,” “cold,” “fear,” “therapy,” “pediatrics,” “venipuncture,” “vibration.” Article selection was performed using the RAYYAN application, involving debate and selection, with inclusion and exclusion criteria applied by three independent researchers. The PRISMA flowchart was used to illustrate article selection and final inclusion. Risk of bias was assessed using the ROBINS-I criteria and

1. Estudiante de medicina. Facultad de ciencias de la salud, Universidad Internacional SEK. Quito-Ecuador. <https://orcid.org/0009-0004-0738-9589>
2. Estudiante de medicina. Facultad de ciencias de la salud, Universidad Internacional SEK. Quito-Ecuador. <https://orcid.org/0009-0002-8675-2758>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 09-07-2025

Aceptado: 18-09-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/38-46

***Correspondencia autor:** juan.carrillo@uisek.edu.ec

analyzed with the "robvis" tool. **Results:** Six articles were obtained from the three indexed databases and gray literature. **Conclusions:** The evidence obtained supports the systematic use of vibration and cold devices as non-pharmacological analgesic strategies in pediatric venipuncture, promoting more humanized, effective, and safe clinical experiences. Their implementation could positively transform clinical practice, improving care quality and acceptance of future medical interventions in pediatric patients.

Keywords: analgesia, pain, cold, fear, pediatrics, therapy, venipuncture, vibration.

Introducción:

La atención sanitaria en población pediátrica está asociada al dolor originado por procedimientos invasivos como la venopunción, constituyendo sufrimiento evitable que impacta negativamente en la percepción y calidad del servicio médico. De acuerdo con Ali et al.¹ y Ballard et al.², mediante escalas validadas como Children's Fear Scale, Wong-Baker faces Pain Rating y Face, Legs, Activity, Cry, Controlability (FLACC), la venopunción sin el uso de dispositivos vibratorios y fríos generó ansiedad anticipatoria y respuestas fisiológicas adversas como reacciones vasovagales, afectando emocional y fisiológicamente a la población pediátrica. Además, Uman et al.³, destaca que el manejo inadecuado del dolor provoca miedo y rechazo ante subsecuentes intervenciones médicas.

La combinación de vibración y frío surge como alternativa no farmacológica fundamentada en la teoría del control de puerta del dolor, propuesta por Melzack y Wall⁵⁻⁶, donde los estímulos sensoriales no nociceptivos bloquean la transmisión de las señales dolorosas en la médula espinal, logrando la reducción percibida del dolor durante la venopunción. Biran et al.⁴, reportó que la estimulación sensorial y el frío, reducen el dolor durante la venopunción. A este aspecto se suma la revisión sistemática de Su et al.⁷, que incluyó ensayos clínicos aleatorizados, donde los dispositivos vibratorios y fríos utilizados en población pediátrica durante la venopunción, mostraron diferencias significativas con tamaños de efecto acompañados de sus intervalos de confianza al 95% (IC95%) mediante la escala FLACC comparado con técnicas farmacológicas convencionales.

Adicionalmente Ahmed et al.⁸, mediante la escala Wong-Baker Faces Pain Rating observó menor puntuación del dolor en el grupo de intervención con una diferencia de medias significativa ($p < 0,001$) y su intervalo de confianza al 95% (IC95%) durante la flebotomía. Por otro lado, Al Battashi et al.⁹, utilizaron la escala Wong-Baker Faces Pain Rating e informaron menor percepción del dolor en el grupo de intervención, con diferencias de medias del intervalo de confianza al 95% (IC95%) favorables respecto al grupo de control. Sin embargo, la adaptación de dispositivos vibratorios y fríos es limitada por la falta de protocolos estandarizados¹⁰. Quedó en evidencia la literatura indexada internacional, sobre la eficacia y aplicabilidad de estrategias no farmacológicas en procedimientos invasivos como la venopunción¹¹⁻¹².

Considerando la importancia de determinar el impacto real de los dispositivos vibratorios y fríos en la práctica clínica para la población pediátrica, se plantea la presente revisión sistemática, que tiene como objetivo general, analizar la eficacia analgésica del uso de dispositivos vibratorios y fríos durante la venopunción en población pediátrica, en comparación con técnicas convencionales mediante literatura indexada y materia gris¹³, y como objetivos específicos se integró evidencia científica sobre la reducción del dolor evaluado mediante escalas válidas como Wong-Baker faces Pain Rating, FLACC y Children's Fear Scale, además de determinar la aplicabilidad clínica para la formulación de protocolos estandarizados de tratamientos no farmacológicos, como los dispositivos vibratorios y fríos para población pediátrica en base a los hallazgos establecidos¹⁴.

Por consiguiente, se enmarca un artículo que cumplió criterios para estimar tamaños de efecto con intervalo de confianza al 95% (IC95%): Simoncini 2023 mostró una reducción moderada a grande y significativa (SMD -0.84; IC95% - 1.11 a -0.57). Debido a la heterogeneidad clínica y metodológica, esta revisión sistemática prioriza una síntesis sin metaanálisis (SWIM) y la presentación de efectos individuales (MD o mediana) con sus IC95%.

A fin de aportar evidencia científica actualizada y rigurosa, promoviendo la calidad asistencial del personal sanitario, basada en una atención más humana, empática y centrada en la población pediátrica¹⁵, se diseñó y ejecuto una revisión sistemática siguiendo los estándares PRISMA.

Materiales y métodos:

Se implementó una revisión sistemática, reconocida por su confiabilidad en la identificación, análisis crítico y síntesis de la mejor evidencia disponible, siguiendo los lineamientos de Cochrane Handbook for Systematic Reviews of interventions y Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020. El diseño contempló la inclusión de ensayos clínicos, revisiones sistemáticas y estudios observacionales que reporten intervenciones de vibración y frío en la población pediátrica sometida a venopunción.

Se implementó el uso de una revisión sistemática debido a su característica eficiencia en la obtención de información necesaria y su consecuente análisis para presentar una síntesis de dicha información de forma comprensible, confiable y precisa siguiendo los lineamientos del manual de revisiones sistemáticas de Cochrane y Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) 2020 (2-3). La obtención de la información primero se basó en relación con las siguientes herramientas: Flujograma PRISMA del 2020, 7 dominios

de sesgo de la herramienta Risk Of Bias In Non-Randomized Studies of Interventions (ROBINS-I) con ayuda del manual para revisiones sistemáticas de Cochrane del 2024.

Se incluyó la información que se encuentra entre las fechas de 01/01/2018 y 01/01/2025 en las bases de datos de PubMed, Scopus y SciELO, adicionalmente, se incluyó literatura gris proveniente de bases de datos no indexadas que se consideren relevantes que su fecha de publicación coincida con las anteriormente establecidas. Esto con el motivo de que los picos de publicaciones e información relevante es alrededor del 2018 y fechas aledañas, así que, de este modo, se pueden evitar sesgos por falta de información. Adicionalmente, se describen los criterios de inclusión y exclusión que fueron tomados en cuenta para esta revisión sistemática:

Criterios de inclusión

Se incluyeron todos los artículos que estén escritos en inglés y/o español. Por motivos de accesibilidad. Se incluyeron todos los artículos que cuenten con texto completo de forma gratuita para facilitar su acceso. Se incluyeron todos los artículos que evidencien el desarrollo de ensayos clínicos aleatorizados en el uso de terapias no farmacológicas relacionadas a los dispositivos de vibración y frío. Se incluyeron todos los artículos que se basen en estudios comparativos entre distintos tipos de métodos terapéuticos, pero que cuenten con el análisis de dispositivos que ofrezcan frío y vibración.

Criterios de exclusión

Se excluyeron todos los artículos que no estén escritos en inglés y/o español, por motivos de accesibilidad. Se excluyeron los estudios sin grupos comparadores debido a que no se podrá verificar la eficacia comparativa. Se excluyeron los estudios que no valoren dolor durante la venopunción debido a que no se podrán realizar observaciones de este y no cumplirían con el fin de esta investigación. Se excluyeron artícu-

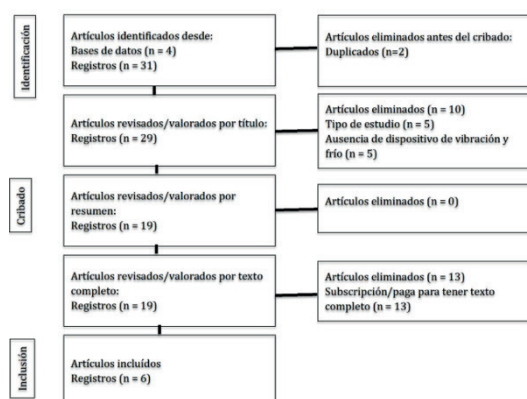
los sin metodologías sistemáticas, cartas y columnas de opinión debido a que no son relevantes ni tienen valor como evidencia primaria, es decir, no cumplen con criterios metodológicos mínimos como PICO, evaluaciones de sesgo, etc. Se excluyeron estudios de reportes de casos únicos o series de casos sin control debido a un alto riesgo de sesgo y falta del factor comparativo para evaluar eficacia del dispositivo. Se excluyeron los artículos que sean de paga o solo cuenten con un resumen debido a que dichos artículos, incrementarán el costo de la investigación y dificultan la accesibilidad a los receptores en general en caso de se desee verificar la información de la presente investigación.

Después de la primera recaudación de información, se procedió a eliminar duplicados, es decir, todos los artículos que hayan aparecido en más de una base de datos; se eligió una de las bases de datos, pero se descartará su aparición de las bases de datos contiguas, así reduciendo el número total de registros; después de este primer descarte, se pasó a la etapa de Cribado donde se excluyeron registros por no cumplir criterios de inclusión tales como los registros que presenten poblaciones que no sean pediátricas o el tema no sea de relevancia para esta revisión sistemática. Este cribado se realizó con la lectura de los títulos y los resúmenes presentados.

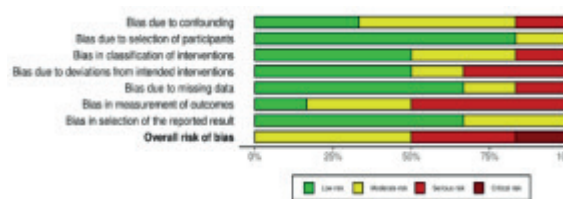
Para la selección de los artículos, se tomaron en cuenta a los dos investigadores principales y un tercero para definir si un artículo se incluye o se excluye. Esto se realizó mediante la herramienta RAYYAN que es un gestor bibliográfico compartido donde los participantes de la revisión pudieron debatir sobre la inclusión y exclusión de los artículos.

Para la identificación del nivel de sesgo de la información se utilizó la herramienta ROBINS-I que es un verificador de sesgo en estudios no aleatorizados de intervenciones, por lo que resultó de utilidad para esta revisión sistemática (16). La herramienta lo que hace es, mediante 7 dominios, verificar si la intervención tiene algún tipo de sesgo, el D1 (confusión), D2 (Selección de participantes), D3 (Clasificación de intervenciones), D4 (Desviaciones de intervenciones planificadas), D5 (Datos faltantes), D6 (medición de resultados) y D7 (selección del reporte de resultados). Después de haber clasificado en una tabla los riesgos de sesgo por artículo, se usó a "robvis" como aplicación para analizar de forma conjunta el sesgo al que se está enfrentando la investigación. Finalmente se hizo la síntesis de la evidencia conseguida y filtrada, se enfocó en los desenlaces más importantes para los receptores de esta investigación.

Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA



Fuente: Bases de datos (PubMed, Scopus, SciELO y literatura gris).
Elaborado por: Juan-David Carrillo-Padilla, Sofía-Doménica Cuichán-Cueva.



Fuente: Risk of bias visualization tool (robvis).

Elaborado por: Juan-David Carrillo-Padilla, Sofía-Doménica Cuichán-Cueva.

Se realizó una síntesis de forma narrativa calificando la certeza de la evidencia, donde pasó por 2 revisores en la interpretación final. La justificación de la síntesis de forma narrativa es, que la naturaleza de los estudios que se revisaron tiene poblaciones distintas, intervenciones similares, pero no idénticas y resultados distintos dependiendo de las variables del estudio.

Las conclusiones del estudio se realizaron mediante una revisión por pares para ser validadas.

Resultados: Después de la selección de artículos a través de RAYYAN y el uso del

flujograma PRISMA se obtuvieron seis artículos que cumplen con los criterios de inclusión y que resultaron significativos para la presente investigación, dichos artículos se encuentran detallados en la tabla 1. A pesar del sesgo moderado mostrado en la herramienta “robvis” se siguieron considerando dichos artículos debido a que el sesgo principal es la imposibilidad de cegamiento de los participantes, debido a la naturaleza visible y sensorialmente perceptible del dispositivo de vibración y frío, por lo que dicho sesgo no se tomó en cuenta para la exclusión de los artículos.

Tabla 1. Artículos obtenidos en la etapa final de inclusión del diagrama PRISMA.

Número de artículo	Artículo	Autor	Año de publicación
1	Evaluación de la Capacidad Analgésica del Dispositivo Buzzy® para Venopunciones, en Niños entre 5 a 14 Años, que Asistan a la Emergencia Pediátrica del Hospital IESS Quito Sur, de Marzo a Mayo del 2021	Altamirano, F., Llanga, A.	2021
2	External cold and vibration for pain management of children undergoing needle-related procedures in the emergency department: a randomised controlled non-inferiority trial protocol	Ballard A, Khadra C, Adler S, D Trottier E, Bailey B, Poonai N, Thérroux J, Le May S.	2018
3	Effects of Procedural Information, Buzzy, and Multiple Interventions on Pain in Children Undergoing Venipuncture: A Randomized Controlled Trial	Kahriman I, Meral B, Colak B, Bektas M, Kirbas ZÖ, Arici YK.	2024
4	The effectiveness of the Buzzy(®) device to reduce or prevent pain in children undergoing needle-related procedures: The results from a prospective, open-label, randomised, non-inferiority study	Lescop K, Joret I, Delbos P, Briend-Godet V, Blanchi S, Brechet C, Galivel-Voisine A, Coudol S, V...	2020
5	The Effectiveness of the Buzzy Device in Reducing Pain in Children Undergoing Venipuncture: A Single-Center Experience	Simoncini E, Stiaccini G, Morelli E, Trentini E, Peroni DG, Di Cicco M.	2023
6	Efficacy of the buzzy system for pain relief during venipuncture in children: A randomized controlled trial	Susam, Volkan, Friedel, Marie, Basile, Patrizia, Ferri, Paola, Bonetti, Loris	2018

Fuente: Bases de datos (PubMed, Scopus y SciELO).
Elaborado por: Juan-David Carrillo-Padilla, Sofía-Doménica Cuichán-Cueva.

Discusión:

Al analizar la literatura disponible, se confirmó de manera contundente que los dispositivos que aplican vibración y frío local son efectivos para reducir el dolor percibido durante procedimientos invasivos como la venopunción, especialmente para la población pediátrica (1-2). El uso de esta técnica no farmacológica se observó ser superior

que métodos convencionales al reducir significativamente síntomas asociados al miedo y dolor, medido mediante escalas como Wong-Baker, FLACC y la Children’s Fear Scale³⁻⁵.

Las escalas usadas en la literatura mostraron menores puntuaciones al haber sido expuestos a dispositivos de vibración y frío. Se reportó una reducción considerable del

dolor con intervalos de confianza del 95% (IC95%), de los casos después de usar los dispositivos²⁻⁶.

La facilidad de implementación y aceptación por parte de los profesionales de la salud, fueron los principales ejes para verificar su aplicabilidad clínica, a estos se sumaron criterios como su bajo costo, seguridad y facilidad de uso, justificando su integración en protocolos asistenciales diarios⁸.

Aunque los resultados sean contundentes en que los dispositivos que administrar vibración y frío, en efecto, ayuden a la reducción del dolor durante las venopunciones, la falta de estudios de libre acceso limita los resultados disponibles para su análisis.

Los dispositivos que aplican vibración y frío son realmente útiles en ambientes de abundante captación de población pediátrica. La imposibilidad de realizar un cegamiento por la naturaleza del dispositivo, dichos resultados tendrían que reconsiderarse al tratar de extrapolarse en situaciones donde los individuos se encuentren en un alto nivel de estrés, que ya presenten ansiedad anticipatoria, síndrome de bata blanca o se encuentren en un estado crítico de salud. De esta manera se realizan las siguientes recomendaciones:

Se recomienda que los resultados de esta revisión sistemática sean utilizados como referencia científica para la actualización de protocolos asistenciales enfocados en el manejo del dolor en venopunción para población pediátrica.

Se sugiere emplear los hallazgos presentados como base para el desarrollo de guías clínicas internacionales sobre el uso combinado de dispositivos vibratorios y fríos, en contextos similares a los probados anteriormente.

Es relevante socializar el conocimiento generado en este estudio mediante publicaciones indexadas, presentaciones académicas y foros de discusión, con el objetivo

de facilitar la difusión de la importancia que conlleva tratar el dolor pediátrico.

La disponibilidad de nuevas investigaciones de libre acceso sobre el control y tratamiento del dolor pediátrico es importante para mejorar la experiencia de los pacientes en la atención hospitalaria y a la vez, que aumente la evidencia de que la terapia no farmacológica es una opción viable y eficaz para estos escenarios. Nuevas investigaciones en este ámbito facilitarían los puntos anteriores.

Realizar la planificación para la futura implementación de estos dispositivos de la siguiente manera:

Por la naturaleza de las políticas del Ecuador, primero se debe demostrar qué tan necesario un cambio en las prácticas habituales en los servicios de salud actuales y por qué se debería priorizar la implementación de los dispositivos que ofrezcan vibración y frío sobre otras medidas no farmacológicas.

La implementación se debe realizar por fases:

-Fase 1 (identificación y planificación inicial) – 1 mes

- Se deben identificar las áreas que tengan mayor frecuencia de venopunciones como es el caso de urgencias pediátricas, oncología, unidades de procedimientos, etc.

- Estadificar el promedio de los valores de escalas de dolor (Wong-Baker y FLACC), tiempo promedio de cada venopunción, promedio de intentos de punción y así levantar una línea para comparar el beneficio del cambio de las prácticas habituales.

- Conformar un comité interdisciplinario que englobe a pediatría, enfermería, psicología y la directiva hospitalaria para supervisar tanto esta fase como las consecuentes del plan de implementación.

- Estimar la población que se beneficiaría calculando el número de punciones al mes.

- Con esta información se debería realizar un informe generando una necesidad añadiendo el presupuesto preliminar de dispositivos necesarios y consumibles en caso de que sea necesario.

- En caso de aplicarse a un establecimiento de salud pública, en esta fase se debe considerar la apertura a un concurso para la adquisición de dichos dispositivos y consumibles.

-Fase 2 (Adquisición y capacitación) – 2 meses

- Adquisición inicial de dispositivos tomando en cuenta que, al ser una compra piloto, al inicio se puede optar por 1-2 dispositivos en áreas prioritarias.

- Socializar el manual instructivo de los dispositivos y capacitar al personal en su uso e incentivarlo con el respectivo registro de su utilización en las historias clínicas.

- Estandarizar los procedimientos paso por paso para aumentar la eficiencia de las venopunciones.

- Con todo esto se esperaría tener un personal capacitado para el uso correcto de estos dispositivos y justificar la futura inversión en más dispositivos.

-Fase 3 (implementación piloto) – 3 meses

- Usar el dispositivo en pacientes que se beneficiarán en una reducción del dolor por ejemplo en edades de 2 a 14 años.

- Registrar valores como la escala del dolor percibida (Wong-Baker y FLACC), tiempo de punción y número de intentos de punción, acompañado del registro del nivel de satisfacción tanto de los padres, el paciente y el personal.

- Supervisión del comité anteriormente delegado para verificar el cumplimiento de las fases y observar los resultados de forma bi-mensual.

-Fase 4 (Evaluación y ajuste) – 1 mes

- Análisis de resultados de los anteriores 3 meses comparando valores con la línea base.

- Detección de barreras para la correcta implementación.

- Ajustar los protocolos sobre el uso de los dispositivos, tomando en cuenta las directrices originales del manual del dispositivo.

-Fase 5 (Expansión progresiva) – 12 meses

- Asegurar la actualización de guías de práctica clínica para el manejo del dolor pediátrico y establecer a los dispositivos de vibración y frío como terapia no farmacológica segura en base a los resultados obtenidos en las fases anteriores.

- Comprar dispositivos suficientes para cubrir al resto de áreas de menor prioridad.

- Continuar con la capacitación de nuevo personal.

- Cumplir con el uso rutinario del dispositivo en por lo menos el 60% de venopunciones en población pediátrica.

-Fase 6 (consolidación y sostenibilidad) – 12 meses

- Establecer un sistema de auditorías para verificar el uso y el uso correcto de los dispositivos y con los indicadores anteriormente indicados, obtener resultados constantes.

- Usar los resultados para apoyar investigaciones futuras sobre terapias para el control del dolor pediátrico.

- ° Analizar la integración con técnicas complementarias para mejorar la atención a los pacientes y dar la importancia que merece a la reducción del dolor en la población pediátrica.

Conclusión

La presente revisión sistemática respondió a la necesidad de incorporar evidencia actual, crítica y relevante para la toma de decisiones clínicas, por lo que, los dispositivos de vibración y frío han transformado la experiencia percibida durante la venopunción, al disminuir de manera significativa con intervalos de confianza del 95% (IC95%), el dolor experimentado en población pediátrica.

-Esta estrategia no farmacológica representa una oportunidad real para la implementación de protocolos estandarizados, que permitan elevar el nivel de atención sanitaria. La incorporación del dispositivo vibratorio y frío en población pediátrica, se posicionó como una intervención innovadora y costo-efectiva, basada en evidencia científica indexada con el fin de informar y prevenir el dolor evitable durante la venopunción en población pediátrica, que es digna de respeto y humanidad en cada acto médico.

Contribución de los autores

1. Juan David Carrillo Padilla: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j.
2. Sofía Doménica Cuichán Cueva: a, b, c, d, e, f, g, h, i, j.

Conflicto de intereses: Los autores declararon no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital Metropolitano y los miembros de la revista MetroCiencia.

Financiación: Financiamiento propio.

Agradecimientos: Los autores expresan su sincero agradecimiento al Dr. Daniel Espinel por su valiosa orientación en la selección del tema y en la revisión crítica del presente manuscrito científico. De igual manera,

extienden su gratitud al Dr. Andrés Mercado por su acompañamiento y guía como docente en la asignatura de Investigación cualitativa.

Bibliografía

1. **Ali S, McGrath T, Drendel AL.** An evidence-based approach to the management of acute procedural pain in children. *Pediatr Emerg Care.* 2021;37(3):160–6. Disponible en: https://journals.lww.com/pec-online/Fulltext/2021/03000/An_Evidence_Based_Approach_to_the_Management_of.2.aspx
2. **Ballard A, Khadra C, Adler S, Doyon-Trottier E, Le May S.** Efficacy of the Buzzy® device for pain management of children during needle-related procedures: a systematic review protocol. *Syst Rev.* 2018;7:78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5964660/>
3. **Inal S, Kelleci M.** The effect of external thermo-mechanical stimulation and distraction on reducing pain experienced by children during blood drawing. *Int J Nurs Pract.* 2018;24(6):e12696. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28885392/>
4. **Biran V, Blanchard AC, Dos Santos F, et al.** Non-pharmacological interventions for procedural pain in children: a meta-analysis. *Pain.* 2023;164(2):e78–87. Disponible en: https://journals.lww.com/pain/Fulltext/2023/02000/Non_pharmacological_interventions_for_procedural.12.aspx
5. **Uman LS, Birnie KA, Noel M, Parker JA, Chambers CT, McGrath PJ.** Psychological interventions for needle-related procedural pain and distress in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;10:CD005179. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30284240/>
6. **Su HC, Hsieh CW, Lai NM, Chou PY, Lin PH, Chen KH.** Using vibrating and cold device for pain relief in children: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Pediatr Nurs.* 2021;58:1–9. Disponible en: [https://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963\(21\)00069-5/abstract](https://www.pediatricnursing.org/article/S0882-5963(21)00069-5/abstract)
7. **Gertz S, Francis S, Lawrence R.** A comparison of distraction techniques for reducing pain and anxiety during pediatric procedures. *J Pediatr Nurs.* 2021;59:25–30. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/51650015_Distraction_Techniques_for_Children_Undergoing_Procedures_A_Critical_Review_of_Pediatric_Research

8. **Ahmed SM, Tawfique AH, Sayed YM.** Effect of Buzzy and watching cartoons on venipuncture pain among children undergoing phlebotomy. *Egypt J Health Care.* 2023;14(1):993–1006. doi:10.21608/ejhc.2023.292665. Disponible en: https://ejhc.journals.ekb.eg/article_292665_bc66937e9a4ed7067dd73da538e005e0.pdf
9. **Al Battashi G, Al-Shibli ZS, Alghafri AI, Alyazedi OM, Alkalbani AS, Francis F, et al.** Effectiveness of the Buzzy Bee device on pain perception during invasive pricks among school-age children: an interventional study. *J Educ Health Promot.* 2024;13(1):290. doi:10.4103/jehp.jehp_107_24. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/39416985/>
10. **Belinchón P, Malmierca Sánchez F, Hernández Gancedo C, Reinoso Barbero F.** Valoración del dolor en Pediatría. *Rev Educ Integr Pediatr Extra-hosp.* 2018;1–24.
11. **García M, González E, Antúnez A.** Manejo del dolor en Atención Primaria. *An Pediatr (Barc).* 2017;87(6):385–96.
12. **García S, Florensa T.** Analgesia por vibración. Asociación Española de Pediatría [Internet]. 2016 [citado 2025 Jun 27]. Disponible en: <https://sepeap.org/analgesia-por-vibracion/>
13. **Gutiérrez E, Lavado Bustamante HJ, Méndez Pérez S.** Revisión sistemática sobre el efecto analgésico de la crioterapia en el manejo del dolor de origen músculo esquelético. *Rev Soc Esp Dolor.* 2017;24(4):242–52.
14. **Lee V, Caillaud C, Fong J, Edwards K.** Improving vaccine-related pain, distress or fear in healthy children and adolescents: a systematic search of patient-focused interventions. *Hum Vaccin Immunother.* 2018;14(4):1–12.
15. **Altamirano F, Llanga A.** Evaluación de la capacidad analgésica del dispositivo Buzzy® para venopunciones en niños entre 5 a 14 años, que asistan a la emergencia pediátrica del Hospital IESS Quito Sur, de marzo a mayo del 2021 [tesis de especialización]. Quito: Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Facultad de Ciencias Médicas, Posgrado de Pediatría; 2021.
16. **Sterne JAC, Hernán MA, Reeves BC, Savović J, Berkman ND, Viswanathan M, Henry D, Altman DG, Ansari MT, Boutron I, Carpenter JR, Chan AW, Churchill R, Deeks JJ, Hróbjartsson A, Kirkham J, Jüni P, Loke YK, Pigott TD, Ramsay CR, Regidor D, Rothstein HR, Sandhu L, Santaguida PL, Schünemann HJ, Shea B, Shrier I, Tugwell P, Turner L, Valentine JC, Waddington H, Waters E, Wells GA, Whiting PF, Higgins JPT.** ROBINS-I: a tool for assessing risk of bias in non-randomized studies of interventions. *BMJ* 2016; 355; i4919; doi: 10.1136/bmj.i4919.

Cómo citar: Carrillo Padilla JD, Cuichán Cueva SD. Uso de dispositivos vibratorios y fríos como analgesia en venopunción pediátrica: revisión sistemática. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):38-46. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/38-46>

“Defender a la población infantil”: profesionalización de la pediatría en el Ecuador, 1900-1945

“Defending the Child Population”: Professionalization of Pediatrics in Ecuador, 1900-1945

Enma Chilig Caiza¹

Resumen

Este artículo analiza el proceso de consolidación de la pediatría en el Ecuador como un saber especializado e independiente, a partir de la revisión y análisis de fuentes primarias y secundarias. La profesionalización de esta rama médica se inscribe en una coyuntura marcada por los esfuerzos científicos y estatales orientados al mejoramiento de la población y protección de la infancia, como respuesta directa a los elevados índices de morbilidad y en consonancia con los nuevos imaginarios sobre el lugar del niño en la sociedad y su particularidad fisiológica. Primero, examina la diversificación de las disciplinas médicas en el contexto de reformas liberales; seguidamente profundiza en la medicalización de la infancia y la consecuente creación de instituciones de atención médica y social especializada, y concluye identificando los principales espacios de sociabilidad que contribuyeron a legitimar el campo pediátrico.

Palabras clave: Pediatría, Infancia, Mortalidad infantil, Hospitales, Sociabilidad médica

Abstract

This article analyzes the process of consolidation of pediatrics in Ecuador as a specialized and independent field of knowledge, based on a review and analysis of primary and secondary sources. The professionalization of this discipline of medicine took place at a time marked by scientific and governmental efforts aimed at improving the population and protecting children, as a direct response to high morbidity and mortality rates and in line with new ideas about the place of children in society and their physiological particularities. First, it examines the diversification of medical disciplines in the context of liberal reforms; it then delves into the medicalization of childhood and the consequent creation of specialized medical and social care institutions and concludes by identifying the main spaces of sociability that contributed to legitimizing the field of pediatrics.

Keywords: Pediatrics, Childhood, Infant mortality, Hospitals, Medical sociability

Introducción

En 1922, como parte de los eventos para celebrar el Centenario de la Batalla de Pichincha, la Sociedad Gota de Leche, publicó la Exposición de Higiene a fin de dar a conocer la forma en que contribuían al cumplimiento de “un deber cristiano y patriótico”. En esta exposición, su presidenta, Luz María Freile de Zaldumbide, mencionaba que “defender a la población infantil, sujeta a enormes cifras de mortalidad, significaba el cumplimiento de dos elevados

1. Historiadora, investigadora y profesora universitaria. Miembro del Instituto de Estudios Avanzados en Desigualdades, USFQ, del Seminario Permanente de Historia Política y de la Cátedra de Historia de la Salud y el Cuidado; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0002-7989-4571>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-07-2025

Aceptado: 10-08-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/47-60

***Correspondencia autor:** educacion@hmetro.med.ec

deberes: la ternura infinita para los niños; salvar para la patria el contingente de población de la que necesita para su progreso”¹. Dicha sociedad contaba con dos dispensarios atendidos con la cooperación de catorce médicos encargados de realizar las visitas a cada niño, mismos que constituyeron en espacios para la investigación de las enfermedades infantiles; y favorecieron el proceso de medicalización de la infancia que buscaba establecer a la pediatría y la puericultura como saberes autorizados sobre el cuidado y crianza de los niños.

El presente artículo aborda el proceso de profesionalización de la pediatría en el Ecuador como un saber médico especializado, entre 1900 a 1945. Momento de transformaciones en el campo de la salud y los cuidados enmarcadas en un proyecto estatal de control de las poblaciones cuyo fin era generar individuos útiles. A la vez que se busca insertar al Ecuador en las discusiones de actualidad médica, construir espacios para la investigación científica de la medicina infantil y combatir las prácticas empíricas. En este sentido, se busca profundizar en los discursos y prácticas que contribuyeron a perfilar conceptos e imaginarios sobre las infancias; así como, los actores e instituciones que configuraron la disciplina pediátrica, mediante la revisión de escritos médicos, artículos de revistas y prensa, informes y folletos consultados en el Archivo y Hemeroteca del Museo de Medicina, la Biblioteca Nacional y la Biblioteca Aurelio Espinoza Polit.

El texto aborda tres elementos que permiten comprender el proceso de profesionalización de la pediatría. En primer lugar, se analiza el impacto de las reformas liberales en el campo de la salud y formación médica, y su influencia en la diversificación de las ciencias médicas, entre 1900-1920. Como segundo punto, se discute sobre la medi-

calización de la infancia y las transformaciones en la percepción del cuerpo del niño como principios de la especialidad pediátrica. Finalmente, se plantea un recorrido por los espacios de sociabilidad médica y civil que contribuyeron a visibilizar y enfrentar la mortalidad infantil; a la vez que ayudaron a legitimar el conocimiento pediátrico como un saber especializado.

1. Diversificación de la medicina: Puericultura y Pediatría, 1900-1920

La pediatría como rama independiente surgió en Francia y Alemania, en la segunda mitad del siglo XIX, al separarse de la Obstetricia y la Medicina Interna; y gracias al surgimiento de instituciones y profesionales interesados en el cuidado de la población infantil. Así, esta especialidad médica, se consolidó[Si bien, la pediatría se consolida como una especialidad en la segunda mitad del siglo XIX; a inicios de 1800 se registran las primeras instituciones dedicadas exclusivamente al cuidado de niños, entre ellos L’Hospital des Enfants Malades, en París en 1802. Mas tarde, se inauguró el departamento pediátrico del Hospital de la Charité en 1830. Asimismo, en Estados Unidos, se registra en 1855 el Children’s Hospital de Filadelfia.] como la encargada de atender y estudiar las enfermedades y trastornos del ser humano desde su nacimiento hasta el final de la adolescencia. A partir de 1892, se crean los primeros consultorios de niños, a cargo del profesor Pierre Budín, cuyo modelo se expandió por Europa; varios años más tarde, durante el Congreso de Higiene de 1903, celebrado en Bruselas, se reconoció la necesidad de instalar estos espacios a fin de “dirigir u controlar la alimentación durante la primera infancia”², siendo uno de los puntos claves para la preservación de la salud y la vida de los niños.

2 Si bien, la pediatría se consolida como una especialidad en la segunda mitad del siglo XIX; a inicios de 1800 se registran las primeras instituciones dedicadas exclusivamente al cuidado de niños, entre ellos L’Hospital des Enfants Malades, en París en 1802. Mas tarde, se inauguró el departamento pediátrico del Hospital de la Charité en 1830. Asimismo, en Estados Unidos, se registra en 1855 el Children’s Hospital de Filadelfia.

En el Ecuador, según Moreno Alcívar, los primeros intentos por brindar atención médica a los niños fueron realizados por Samuel Mora³, en Guayaquil, a finales del siglo XIX. Este médico centró su trabajo en la elaboración de estadísticas de mortalidad infantil, cuyos resultados contribuyeron a identificar este problema como un tema de índole nacional. Si bien es cierto, Mora no se dedicó exclusivamente a esta rama médica, tuvo una producción académica dirigida a exponer las causas que engrosaban las cifras de muertes en la infancia, pues consideraba que en el niño se encontraba "el porvenir de la Patria"³. Este postulado, fue retomado por la comunidad médica y se constituyó en un discurso político-social, que lo posicionó como objeto de protección e intervención.

Sin embargo, ¿en qué contexto se inserta esta discusión?, y ¿cuál es el proceso de profesionalización de la pediatría en el Ecuador? Para responder estas preguntas es necesario profundizar en los cambios económicos y sociales impulsados por la denominada Revolución alfarista de 1895, pues contribuyeron a visibilizar la salud como una responsabilidad estatal; cuyo acceso no debía estar mediado por nociones de caridad, que a decir de las autoridades liberales constituía la causa de las "deficientes" condiciones en las que se encontraban las casas de beneficencia y hospitales de la república⁴. Para esto, fue indispensable establecer las directrices para la "institucionalización de la salud pública"⁵, proceso que se consolidaría en las décadas de 1920 y 1930, de la mano del movimiento juliano de 1925.

A inicios del siglo XX, se impulsó un proceso de mejoramiento tanto para la infraestructura hospitalaria, el perfeccionamiento del personal médico y la asistencia al enfermo desde una perspectiva "científicamente perfecta"⁴. El gobierno liberal implementó una "política de becas de capacitación" para médicos nacionales; quienes viajaron a Estados Unidos y Europa a fin imbuirse de las nuevas técnicas y debates médico-científicos. Así, Julio Vásconez fue benefi-

ciario para especializarse en pediatría por un año, en Nueva York, bajo la promesa de regresar y hacerse cargo de "la sala o sección de niños de uno de los hospitales de Quito o Guayaquil y dar lecciones prácticas a los estudiantes respectivos"⁶. De esta forma, durante las dos primeras décadas de 1900, una nueva generación de médicos trajo a su regreso, visiones modernas e innovadoras de la práctica y enseñanza médica, mismas que contribuyeron a cuestionar el quehacer de las ciencias médicas y biológicas en el Ecuador. Paralelamente, se inició un proceso de diversificación y profesionalización de estas disciplinas que a su vez, respondieron a las necesidades y problemas surgidos de las transformaciones de las sociedades modernas⁷.

Las experiencias de los becarios en el extranjero, la incorporación de formas de producción capitalistas y la influencia del positivismo dieron paso a que el Ecuador una serie de transformaciones en el campo de la salud y la atención médica. El apoyo estatal fue indispensable para promover estos cambios, debido a que impulsó leyes y normativas encaminadas a organizar la atención médica asistencial, siendo la principal la Ley de Beneficencia también denominada Ley de Manos Muertas (1908), con cuya aplicación se buscó financiar los hospitales y casas asistenciales a fin de entregar los recursos necesarios para el cumplimiento de su misión, que no se limitaba a lo asistencial sino que debía constituirse en un espacio para la enseñanza y formación de los médicos. Ya en 1905, el ministro Valverde en su informe al Congreso enfatizaba en los beneficios de invertir en la construcción y administración de los hospitales, en cuanto:

El hospital es la Escuela de Medicina: mejorándolo, será mayor el aprovechamiento científico de los alumnos; y el Estado podrá ahorrar el gasto de becas en Europa, creadas para llenar las lagunas que en los estudios prácticos de los jóvenes médicos deja, por fuerza, la deficiente enseñanza de nuestras clínicas⁴.

De esta forma, se visibiliza la necesidad de modernizar y reestructurar la enseñanza de la medicina, que hasta ese momento era plenamente teórica y el estudio práctico, deficiente. Por esta razón, el mejoramiento de la atención médica debía ser comprendido en dos dimensiones: la infraestructura y la capacitación del personal. La política de becas en el extranjero trajo consigo no solo el perfeccionamiento de los profesionales, sino que su experiencia durante su estancia de estudios les permitió conocer y analizar los sistemas hospitalarios y asistenciales, y replicarlos en el país. En este sentido, uno de los principales cambios introducidos fue la atención al estudio práctico de la anatomía a través de disecciones^{8,9}. Además, se destaca la incorporación de la investigación como base de la práctica médica, tendencia que será fomentada en las décadas siguientes, con un auge de publicaciones y la creación de espacios como la Catedra de Higiene a cargo de Pablo Arturo Suarez. No obstante, y a pesar de los beneficios detrás de dicha política, la cita anterior, denota que su aplicación constituyó una importante carga para el Estado.

Por otra parte, se denotó un importante desarrollo de la medicina privada, pues se instalaron en las principales ciudades, consultorios, clínicas y corporaciones medicas particulares, entre ellas la Clínica Ayora-Villavicencio. De esta forma, los servicios médicos incrementaron, se diversificaron y especializaron gracias a la introducción de nuevas técnicas, conocimientos, medicinas y tecnología para el “diagnóstico, tratamiento y profilaxis” de las enfermedades^{9,10}. Estos cambios se insertan en un proceso de transición hacia una modernidad política y económica iniciada con la consolidación de la producción cacaotera como principal eje de la economía nacional; misma que permitió la acumulación del capital y la consolidación de una nueva clase dominante, que se convirtió en la principal consumidora de dichos servicios¹¹. Así pues, para finales de la primera década de 1900, aparecen las

primeras especialidades médicas: la ginecología y la obstetricia, caracterizadas por un proceso de masculinización¹² de estas. A la par, se inicia la enseñanza y promoción de la pediatría, la oftalmología, histopatología, entre otras. En efecto, se registran en periódicos y revistas secciones donde los profesionales ofrecen sus servicios especializados.

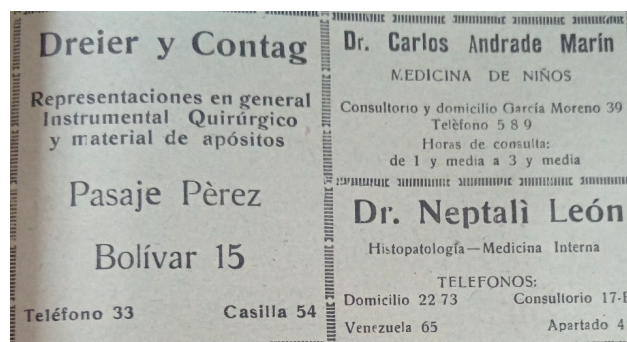


Figura 1. Publicidad especialidades médicas, en Boletín de la Asociación Médica de Quito, 1939

Para la década de 1941, la Guía médica del Ecuador registra 23 especialistas en pediatría, ubicados en las ciudades de Quito, Guayaquil, Cuenca y Pangua¹³. Lo interesante de estos datos, es que la mayoría son hombres, siendo esta una disciplina encargada del cuidado y atención científica de los niños, cuando se ha promovido un discurso en el que se posiciona a las mujeres como las principales encargadas de dichas actividades^{10,14,15} (Tabla 1). La explicación de este fenómeno se encontraría en los sesgos del saber y práctica médica, que influyeron en la ausencia o limitada presencia de las mujeres en el ejercicio de esta especialidad médica, al menos en la primera mitad del siglo XX. Esto no quiere decir que las mujeres estuvieran excluidas del estudio de las ciencias de la salud, pues en estos años los gobiernos liberales impulsaron políticas para la modernización e inserción de las mujeres en el ámbito laboral, mediante la apertura de espacios para su formación profesional. No obstante, esta incorporación al mundo del trabajo estuvo

mediado por visiones e imaginarios que reafirmaban el ideal cultural de lo femenino, es decir, las profesiones debían estar ligadas con una "representación materna, sublime y delicada"^{16,17}. Así, en el campo de la salud, las profesiones "feminizadas" fueron la obstetricia, la enfermería y farmacia; mientras, tanto la medicina seguía siendo limitada para los hombres. Esta tendencia, se

mantuvo durante las primeras tres décadas del siglo. No obstante para la década de 1940, Milagros Villareal identifica un importante crecimiento de estudiantes femeninas en la carrera de Medicina de la Universidad Central¹⁶. En este camino, la figura de Matilde Hidalgo tuvo especial influencia en sus congéneres para ingresar a las diferentes Facultades de Medicina en el país.

Tabla 1. Especialistas en Pediatría en Ecuador registrados por ciudad en 1941

Quito	Guayaquil	Cuenca	Pangua
Álvarez Miño, Humberto	Carbo N., Juan M.	Cuesta V., Agustín	Ramírez Aguilar, Nicolás
Andrade Marín, Carlos	Ceballos C., Alfredo		
Burbano Bowen, Dimas	Drouet Vargas, Alfonso		
De la Torre, Luis M.	Esteves Bejarano, Elio		
Falcony, Julio Alfonso	Falconí Villagómez, Joséé A.		
Flores, Jorge	Gómez Lince, M. Ignacio		
Prado, Estuardo	Icaza B. Francisco		
Salguero Z. Marte Renán	Matamoros S., Carlos Set		
Sánchez, Carlos R.			
Sarrade, Luis			
Vacacela Gallegos, Juan			
Vallarino D., Jorge			
Villamar Páez, Camilo			

Ahora bien, este proceso de diversificación de las ciencias médicas, al igual que el concepto de salud-enfermedad, están estrechamente vinculados con las transformaciones y problemas que surgen en la sociedad moderna. Así como a las estrategias estatales que buscan "garantizar el acceso de las poblaciones a la asistencia"; los avances, descubrimientos y conquistas científicas; entre otros⁷. En este sentido, ¿Cuáles fueron los factores que impulsaron el inicio de la enseñanza y profesionalización de la pediatría en el Ecuador? ¿De qué forma responde el Estado a los problemas sociales asociados con la población infantil? Estas preguntas serán respondidas en el siguiente acápite.

2. Medicalización de la infancia: El Dispensario de niños de Quito.

La profesionalización de la atención médica-científica de los niños, a través de la pediatría, responde a la necesidad de combatir la mortalidad infantil, que a finales del siglo XIX e inicios del XX, presenta cifras elevadas¹⁸⁻²¹. Producto de un proceso de medicalización de la infancia, impulsado durante el siglo XX, en el que los médicos no solo se encargaran de curar a los niños, "sino que también se convirtieran en los poseedores de los saberes" sobre la forma correcta para criarlos y educarlos²². Las ciencias médicas, en este caso, la pediatría, se establecen como saberes autorizados, cuyos postulados y práctica contribuirán "mejorar las condiciones de vida de la población y el

3 Principio que contribuyó, durante el siglo XIX, al desarrollo de su base científica en Francia y Alemania, y su consolidación como una especialidad médica autónoma; y que se fundamenta en la diferencia biológica y fisiológica del cuerpo del niño. En este sentido, contribuyó a reforzar los nuevos imaginarios culturales sobre el niño, y dejará de ser visto como "un adulto pequeño" 23,32.

perfeccionamiento de la raza para alcanzar el progreso de la nación”²³. Especialmente, en un contexto marcado por una creciente idea de que la sociedad se encontraba en un proceso de degeneración debido al aumento y proliferación de las denominadas “enfermedades sociales”^{24,25}, entre ellas: la tuberculosis, la prostitución y el alcoholismo. Es decir, la preocupación por la mortalidad infantil y la profesionalización de la pediatría contribuyeron a establecer un discurso estatal, desde una mirada biopolítica, enfocado en la erradicación de las enfermedades y factores causantes de enfermedad, así como en el control de las poblaciones²⁶.

En este contexto, la protección de la infancia se convirtió en una parte integral en los esfuerzos del Estado para mejorar la población, bajo la premisa que los niños eran el futuro “de la familia, de la Patria y de la raza”²⁷. Esta preocupación estatal, se transformó a partir de las nuevas percepciones, sobre la niñez, alimentadas por el higienismo y el discurso eugenésico, y que se introdujeron con la denominada Revolución Liberal de 1895, en la que se impulsó un proceso de masificación de la educación como parte de las responsabilidades estatales y se consolidó con las reformas puestas en marcha después del proceso juliano de 1925²⁸. Estas ideas renovadas situaron al niño en dos escenarios: como objeto de estudio de las ciencias modernas, y como sujeto de intervención estatal²⁹.

En el campo de la medicina, el interés por la patología infantil surgió a raíz de la creciente conciencia sobre la alta mortalidad infantil. El doctor Samuel Mora, en Guayaquil, entre 1880-1893 fue uno de los primeros en dimensionar la magnitud de este problema, y puso en manifiesto la urgencia de contar espacios para la formación de personal e instituciones para la atención médica de los niños. Para 1893, la Facultad de Medicina de Guayaquil incorporó como parte de su plan estudios la cátedra Enfermedades de las mujeres y niños; siendo pionera en el país en esta área³⁰, así como en la atención médica especializada en la población

infantil. No obstante, la enseñanza de la pediatría se oficializó en 1911 a cargo de Emilio Gerardo Roca. En Quito, en 1915, la Junta de Instrucción Pública nombró a Carlos García Drouet, como profesor de Pediatría, creando así dicha materia como parte del conocimiento de Clínica Interna³¹. No obstante, solo hasta 1917, al regreso de Carlos R. Sánchez de sus estudios en París, se darían importantes pasos para establecer la especialidad de Pediatría, como una disciplina independiente, pues hasta ese momento era vista como parte del ejercicio de la Medicina General. Según Montero Carrión, Sánchez emprendió una “batalla de convencimiento” pues “había aferración [sic] a las viejas prácticas y costumbres inveteradas, al antiguo concepto de considerar al niño como hombre”³¹.

De esta forma, se pondría de manifiesto la importancia de reconocer la “particularidad del cuerpo del niño”[Principio que contribuyó, durante el siglo XIX, al desarrollo de su base científica en Francia y Alemania, y su consolidación como una especialidad médica autónoma; y que se fundamenta en la diferencia biológica y fisiológica del cuerpo del niño. En este sentido, contribuyó a reforzar los nuevos imaginarios culturales sobre el niño, y dejará de ser visto como “un adulto pequeño”^{23,32}.] como base constitutiva del estudio y práctica de la medicina pediátrica. En efecto, los estudios sobre la mortalidad infantil enfatizaron en esta característica para explicar la necesidad promover iniciativas públicas y privadas direccionadas a investigar y combatir las enfermedades de la población infantil. Además, de difundir el método correcto de crianza y cuidado, guiado por los preceptos de la ciencia moderna. Los primeros espacios fueron establecidos en Guayaquil, siendo uno de ellos: la sala de niños del Hospital Alejandro Mann, abierta al público desde 1903. Dos años más tarde, de la mano de la Sociedad Protectora de la Infancia se estableció un dispensario médico donde atendieron los doctores: Horacio Estévez, Alejandro Villamar, Samuel Mora y León Becerra. Posteriormente, el Estado dispuso en 1914 que la Junta de Beneficencia de

Quito organice un servicio de clínica infantil y un dispensario anexo al Hospital de Quito, con lo que pretendió dar inicio a la atención especializada de las enfermedades de los niños en casas asistenciales. Sin embargo, estos primeros esfuerzos se limitaron a ser servicios ambulatorios. El Dispensario de Niños Pobres fue inaugurado en 1916 bajo la dirección de Carlos García Drouet, y se convirtió en un laboratorio de investigación de las diferentes dolencias en la infancia.

Un claro ejemplo, es el trabajo titulado La gastro-enteritis infantil en la ciudad de Quito, de Sergio Enrique Ayala, quien tras su experiencia en la institución optó por profundizar en una de las causas más frecuentes de mortalidad infantil, "las enfermedades del tubo digestivo". El autor menciona que su interés se debe a que la pediatría es una "rama vastísima de la medicina, apenas abordada y estudiada" en el país¹⁹. Su estudio se fundamenta en la observación de 2.853 casos. Sin embargo, menciona que estas no están completas, por lo cual no fue posible seguir toda la evolución de la enfermedad por falta de hospitalización. Este problema será solventado años posteriores, con la fundación del Hospital León Bercerra (1928), en Guayaquil; el pabellón de niños en el Hospital Eugenio (1933) Espejo el Hospital de Niños de Riobamba (1937)[Obra de filantropía privada, posteriormente nombrada en honor al médico Alfonso Villagómez.] y Baca Ortiz (1948) en Quito.



Figura 2. Estudiante de enfermería cuidando a bebés al aire libre. Pabellón pediátrico Hospital Eugenio Espejo, 1943. Colección Museo de Enfermería Iralda Benítez de Nuñez.

A partir de la década de 1920, la mortalidad infantil se constituyó en una problemática a investigar, por lo cual, se registran varias publicaciones sobre el tema, y en las que se enfatiza en la labor del Estado y la sociedad civil a enfrentar uno "de los grandes" y "descuidados problemas"³³; se condenan las prácticas tradicionales de cuidado y crianza de los niños; y se exponen como posibles establecer un sistema de salud fuerte y con miras a practicar la medicina preventiva. En este sentido, Carlos Andrade Marín presentó un estudio profundo sobre la etiología de esta problemática en el que advirtió que "los niños, en su primera infancia, mueren en una proporción enormemente superior a la del resto de la vida"¹⁸. Argumento generalizado en la comunidad médica y que encontró justificación en la particularidad del cuerpo del niño para denominar a esta etapa como la más problemática dadas:

*las circunstancias de la constitución biológica y fisiológica del recién nacido y del niño en su primera infancia, circunstancias que hacen de él un ser de ínfima resistencia ante los ataques del medio ambiente, contra los que está físicamente imposibilitado para luchar.*¹⁸

A esto, José Montero añadió que dicha debilidad propia de niño estaba asociada a que era un cuerpo en desarrollo, en el cual "el funcionalismo de sus aparatos era deficiente"³⁴. Por otra parte, menciona que, en los primeros años de vida, desde el punto de vista fisiológico, en el niño predominan las funciones nutritivas, lo que determinaría la especial atención que los estudios sobre pediatría y el cuidado de la población infantil pusieron a la alimentación en esta etapa. A partir de estas consideraciones, las ca-

4 Obra de filantropía privada, posteriormente nombrada en honor al médico Alfonso Villagómez.

racterísticas asignadas al niño en la primera infancia contribuyeron a generar la idea de éste como un ser indefenso y como un cuerpo sujeto al cuerpo de un adulto que requiere de cuidado y alimento especiales¹⁰.



Figura 3. Dr. Julio Arellano Portilla, en *Maestros de Ayer y Hoy. Valores de la medicina ecuatoriana* por José Montero, 1962

Los estudios médicos enfatizaron en que la primera infancia se constituía en una etapa en la que su alimentación debía tener “en cuenta la estructura anatómica del tubo digestivo, su fisiología y sus metabolismos” y estar “regulada confrontando los principios de dietética para esa edad”³⁵, pues se conceptualiza como un cuerpo distinto al del adulto y se establece como ideal de su alimentación la leche materna. Bajo estos argumentos, la promoción de la lactancia natural o materna construyó un discurso que la identificaba como la base de la salud de los niños; y, además, colocó a la mujer-madre como la principal encargada de dispensar los cuidados higiénicos y nutricionales

a los infantes^{10,36}. De esta forma, se impulsó los beneficios de la leche materna como un alimento “insustituible, específico y maravilloso”, se añade que es “la mejor profilaxis de los trastornos nutritivos y de las infecciones”, y se la considera como “un verdadero remedio en algunas enfermedades de los niños alimentados artificialmente”³⁵. [La condición particular del cuerpo del niño y la importancia de la lactancia materna constituyeron las bases para la construcción del binomio discursivo “madre-hijo” presente en los escritos médicos, a través del cual, se visibilizó: 1) una nueva sensibilidad hacia los hijos, 2) el ejercicio de la lactancia materna como parte constitutiva del ser mujer-madre, 3) la necesidad de proteger a la madre como principal encargada de la reproducción de los futuros ciudadanos.]

No obstante, esta práctica debía estar bien direccionada bajo los preceptos de higiene y la ciencia moderna, pues el desconocimiento “de los más elementales rudimentos de higiene y puericultura”¹⁹ eran la principal causa de mortalidad en los niños. Frente a esta problemática, Ayala menciona que durante su estancia en el Dispensario de Niños las “madres que asisten [a esta institución], acuden muchas veces con su hijito moribundo con el objeto de pedir solamente el certificado de defunción: otras que van un día y no regresan más”¹⁹. Este hecho se encuentra relacionado con la desconfianza y resistencia a someterse al conocimiento médico moderno, o simplemente, a la pervivencia de prácticas tradicionales donde la muerte de los hijos constituía un “alivio” o una “bendición”, al convertirse en angelitos que intercederían desde el cielo por sus familias^{21,37}.

Esta visión popular fue fuertemente cuestionada en los escritos sobre mortalidad, especialmente en aquellos que a través de estudios estadísticos buscaban dimensionar la problemática. Así, Antonio Bastidas en 1924, analiza los datos del Dispensario de Niños entre 1916 y 1922, y revela que de 43.528 niños ingresados por diferentes do-

lencias, 2.657 murieron, una cifra alarmante pues la mayoría de estas muertes ocurrieron en menores de un año³⁸. Estas cifras evidenciaron, además, que las causas de muerte eran a menudo enfermedades evitables mediante la aplicación de medidas de higiene y una alimentación adecuada para los lactantes. Ante esta realidad, en la comunidad médica se enfatizó la necesidad urgente de educar a las mujeres, especialmente a las madres, sobre el cuidado higiénico de sus hijos, ya que las "falencias en los procedimientos relacionados al cuidado del niño dentro de sus primeros meses de vida" debido al desconocimiento de las madres y la pervivencia de prácticas empíricas constituyó un importante factor en la elevada tasa de mortalidad²³.

De esta forma, el principio sobre la "particularidad del cuerpo del niño" fundamentó la urgencia de una especialidad médica y espacios para el estudio de los procesos biológicos y patológicos de los niños; la difusión del cuidado de la población infantil bajo nociones modernas y científicas; y la promoción de la lactancia materna metódica. Estos elementos, ayudarían a contrarrestar las prácticas tradicionales, consideradas sin fundamento y desestructuradas. Por otra parte, los servicios de atención médica se multiplicaron gracias al impulso de las distintas sociedades de carácter civil, aunque en un primer momento mantuvieron su condición ambulatoria.

3. Sociabilidades para la protección de la Infancia: 1905-1945

El debate sobre la mortalidad infantil movilizó a la sociedad civil a través del establecimiento de espacios de sociabilidad para promover la protección de la población infantil. Si bien, varios de estos fueron creados por iniciativa de un grupo de profesionales de la medicina, hubo otros que se materializaron de la mano de mujeres de las elites económicas. La primera en constituirse fue la Sociedad Protectora de la Infancia (SPI)

en Guayaquil (1905). Un año más tarde, se replicó esta iniciativa en Quito, de la mano de García Drouet. Estas se crearon por iniciativa de un grupo de médicos cuyo objetivo fue "atender a los niños pobres, desde que nacen hasta la edad de doce años inclusive, protegiéndoles y amparándoles en todo cuanto a su salud e higiene se refiere"³⁹. Para este fin, se propuso establecer uno o dos dispensarios médicos gratuitos como medida urgente. Posteriormente, buscaron diversificar sus servicios con Casas cuna, hospitales y asilos.

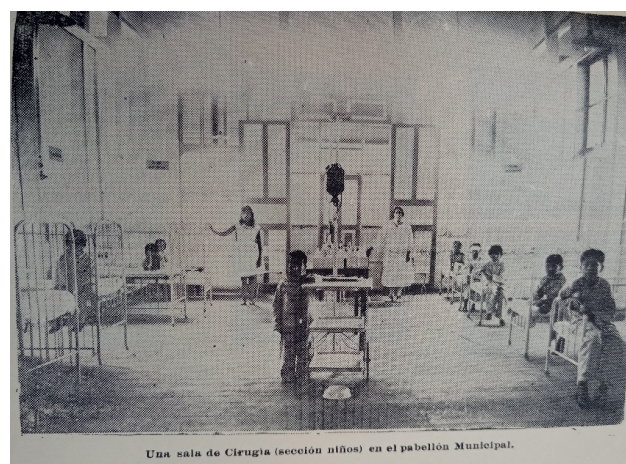


Figura 4. Sala de Cirugía Infantil, en El Hospital de Niños León Becerra, por José María Estrada Coello, 1930.

La labor de esta sociedad fue reconocida en 1906, en especial el servicio brindado por el dispensario médico que era beneficioso, pero no suficiente, pues había "enfermitos" que por su grave condición no podían acercarse al dispensario y requerían de atención en un hospital. En este sentido, Carlos García Drouet, en su calidad de decano de la Facultad de Medicina, envió una comunicación al director de la Junta de Beneficencia Municipal, en la que enfatizaba en la necesidad de crear una Clínica Infantil, y que podría establecerse en el primer piso del Hospital Civil. Añadió que considerando que "los niños son los hombres de mañana" merecían "más que todos los individuos ser atendidos con mayor esmero cuando se halle menoscabada su salud"⁴⁰.

Este propósito se materializó en 1928, con el establecimiento del Hospital León Becerra. Los hospitales y dispensarios se centraron especialmente en curar y estudiar las enfermedades que afectaban a la población infantil.

Para la década de 1920, las Sociedades de la Gota de Leche (SGdL) irrumpieron en la escena social, e implementaron dispensarios enfocados en promover el correcto desarrollo de los niños, mediante la promoción de la lactancia materna y la distribución de leche esterilizada. Las SGdL fueron organizadas por un grupo de mujeres pertenecientes a las élites de las principales ciudades. Si bien esta iniciativa es materializada y administrada por las socias de estas entidades, la idea fue planteada por Enrique Gallegos Anda, quien a su regreso de Europa planteó la necesidad de establecimientos de este tipo. [La fundación de dispensarios de Gota de Leche en el país se inserta en una coyuntura caracterizada por el surgimiento de un movimiento internacional interesado en institucionalizar la protección de la infancia. En este sentido, se fundó la organización Save the Children (1919) para la protección de niños afectados por la guerra. Chilig profundiza en estas instituciones en su libro *La puericultura en el Ecuador, 1920-1938*.]



La Gota de Leche. — Quito. — Dispensario N° 2 y Creche-Garderie.

Figura 5. Dispensario N°2 de la Gota de leche (actuales Av. Gran Colombia y Piedrahita) en *Contribución al estudio de la protección de la Infancia en el Ecuador y Demografía Nacional*, por Antonio Bastidas, 1920.

Tras estos esfuerzos públicos y privados, en 1945 se crearon las Sociedades Ecuatorianas de Pediatría filiales Guayaquil y Quito; la segunda precedida por Carlos Andrade Marín. Es importante mencionar, que este hecho sumado a la publicación de la *Revista Pediatría Ecuatoriana* contribuyó a legitimar esta disciplina como un saber médico profesional. Pues, visibilizaba la existencia de un grupo de especialistas, su interés por debatir y difundir los avances y observaciones clínicas sobre las enfermedades infantiles. Asimismo, la filial de Quito promovió la inauguración del Hospital de Niños Baca Ortiz, debido a la cercanía del vencimiento del plazo establecido por el legado filantrópico⁴¹.

Los congresos médicos fueron otro espacio de socialización sobre patología infantil. En efecto, en el III Congreso Médico ecuatoriano de 1942, uno de los temas oficiales a discutirse en el evento fue la Pediatría, con énfasis en los procesos pulmonares y gastrointestinales de los niños, así como la dietética en la denominada primera infancia. Esto es decidor, pues como se ha mencionado a lo largo del texto, las principales causas de morbilidad y mortalidad de la población infantil estaban asociadas a enfermedades respiratorias e infecciones intestinales, constituyéndose una preocupación importante de los especialistas. Paralelamente, en las secciones de Asistencia social, así como en la de Biología y Antropología, se discutía sobre la asistencia al niño abandonado, el crecimiento y desarrollo físico del niño y el adolescente. En efecto, se destacan los trabajos presentados por: Estuardo Prado “La dietética del lactante en Quito”; José María Estrada Coello “Tratamiento del pie bot varus equino congénito”, estudio realizado en el Hospital del niño “León Becerra”; Juan Pablo Sanz “Trabajos realizados por la Oficina de Higiene Escolar”; M. A. Toral “La infección tuberculosa en los escolares en el Ecuador”; Eduardo Batallas, “La talla total de los escolares ecuatorianos”.

En este punto es preciso señalar que, en la década de 1940, se produjeron importantes

discusiones sobre la protección de la infancia como una parte de la labor de impulsada por los especialistas en Pediatría. En este sentido, Andrade Marín mencionaba que la enseñanza de las nociones de higiene, en instituciones escolares y de asistencia médica-social, no era suficiente, pues de nada servían los estudios para determinar las causas de enfermedad u posibles soluciones, si los Estados no mostraban un compromiso para el fortalecimiento de un sistema de salud pública y seguridad social. Esto lo expresó en su informe como delegado ecuatoriano al VIII Congreso Panamericano del Niño (1942), en donde, además expuso la necesidad de repensar la protección de la infancia en momentos de conflicto bélico, refiriéndose a los eventos recientes: la Segunda Guerra Mundial y la invasión peruana al Ecuador. Ante estos hechos, señaló que era responsabilidad de los Estados precautelar la vida de los niños y jóvenes afectados por dichos eventos. Asimismo, apelaba a la Declaración de Ginebra de 1934, documento en el cual se establecía que los miembros de las Asamblea de Naciones se comprometían a reconocer cinco derechos específicos para los niños, en el cual la defensa de su vida era primordial⁴².

De cierta forma, estas observaciones hicieron eco en 1945, año en el que por primera vez la Constitución de la República, incluyó la "defensa de la salud física, mental y moral de la infancia" en el art.142. Además, estableció "la obligación del poder público de procurar la disminución de la mortalidad infantil", en el art. 150 43.

Conclusiones

A manera de conclusión, profundizar en el proceso de profesionalización de la pediatría en el Ecuador permite entrever la forma en que se afronta el problema de la mor-

talidad y protección infantil desde el punto de vista médico-científico. Empero, esta discusión no fue exclusiva de los espacios académicos, pues se activaron iniciativas civiles que buscaron contribuir de forma práctica a reducir los índices de mortandad y enfermedad en los niños. Asimismo, denota el surgimiento de imaginarios sociales y culturales sobre el cuerpo del niño, que también operan en el cuerpo femenino. Sin embargo, este texto no profundiza en este último aspecto.

Ahora bien, este proceso responde a dos factores: 1) las transformaciones impulsadas por el Estado, a partir de la irrupción de las reformas liberales en el campo de la salud y la asistencia pública; 2) la mortalidad infantil como una problemática social de interés político, social y científico. Estos elementos dieron paso al establecimiento de espacios de sociabilidad inspirados en un discurso de protección a la infancia, donde se discutió sobre el papel del niño en la sociedad moderna, e impulsó la proliferación de instituciones especializadas en la atención médica para este sector de la población.

Los dispensarios de niños y hospitales infantiles constituyeron espacios importantes para la profesionalización de la pediatría en el país, pues contribuyó a que los médicos, internos y estudiantes profundizarán en su interés por la medicina infantil como una especialidad independiente de la Clínica Interna. Sin embargo, fue la creación de las filiales de Guayaquil y Quito de la Sociedad Ecuatoriana de Pediatría, y su órgano de difusión un momento decisivo para la legitimación de esta disciplina como un saber médico especializado y profesional. Además, se constituyeron espacios para la investigación de las enfermedades infantiles, de su etiología y tratamiento; y la aplicación de las innovaciones médicas traídas por el

5 La condición particular del cuerpo del niño y la importancia de la lactancia materna constituyeron las bases para la construcción del binomio discursivo "madre-hijo" presente en los escritos médicos, a través del cual, se visibilizó: 1) una nueva sensibilidad hacia los hijos, 2) el ejercicio de la lactancia materna como parte constitutiva del ser mujer-madre, 3) la necesidad de proteger a la madre como principal encargada de la reproducción de los futuros ciudadanos.

personal especializado en el extranjero a su regreso. Estos conocimientos y observaciones fueron, en un primer momento, replicados sin un cuestionamiento de la realidad social local, hecho que si contribuyó a disminuir las cifras de morbi-mortalidad infantil pero no a erradicarla. A partir de la década de 1920, se buscará aplicar las innovaciones médico-científicas, tomando en cuenta la particularidad del Ecuador, con miras a construir una medicina nacional⁴⁴.

Por otra parte, el estudio de la pediatría en clave histórica ilumina sobre la forma en la que se transforman los discursos, en función de las coyunturas, y vislumbra a la práctica médica en constante cambio y adaptación, conectada con la sociedad, la economía y la política. En este sentido, contribuyó a redefinir los imaginarios sobre la infancia, pues esta disciplina encuentra su fundamento en la particularidad del cuerpo del niño, es decir, cimienta sus bases en la defensa de que no se trata de un adulto pequeño. Razón por la cual requiere de cuidados específicos. Asimismo, establece categorizaciones en función de su desarrollo biológico, pues hasta ese momento la clasificación de la infancia se realizaba en relación con la condición de escolaridad de los niños. Así, la medicina infantil determina tres periodos importantes de la vida del niño: la primera o pequeña infancia, asociada con la etapa de lactancia (de 0 a 2 años); la segunda o mediana infancia (3 a 6 años), y la tercera o grande infancia (7-14)⁴⁵.

Finalmente, es necesario señalar que esta investigación al ser un primer acercamiento y por la extensión, ha dejado por fuera varias aristas de análisis, por ejemplo: profundizar en el proceso de institucionalización de la enseñanza de la pediatría en el espacio universitario. Así como surgen varias preguntas: ¿Cuáles son las tensiones y límites que enfrentan las distintas instituciones en este camino por introducir las innovaciones científicas? ¿De qué forma contribuye el discurso de género a construir la práctica pediátrica? En fin, es un campo por explorar aún.

Contribución de los autores: Autor único: investigación, sistematización, redacción y edición.

Financiamiento: Sin financiamiento.

Archivos

Archivo del Museo Nacional de Medicina "Eduardo Estrella" (AMNM)

Biblioteca Nacional del Ecuador "Eugenio Espejo" (BNE)

Biblioteca Ecuatoriana Aurelio Espinoza Polít (BEAEP)

Biblioteca Ministerio de Cultura y Patrimonio (BMCYP)

Bibliografía

1. **Sociedad de La Gota de Leche.** Exposición de higiene. Quito: Tipografía de la Escuela de Artes y Oficios; 1922. 6 p.
2. **Genta Mesa G.** Anotaciones para una historia de la pediatría y la puericultura. *Iatreia*. septiembre de 2006;19(3):296–304.
3. **Moreno Alcívar V.** Sinopsis Histórica de la pediatría Guayaquileña. a todos los niños del mundo. *Rev Univ Guayaquil*. 2002;53–66.
4. **Valverde M.** Memoria que el ministerio de Justicia, Beneficencia, Higiene y Sanidad, Comercio, Inmigración y Minas presenta al Congreso Ordinario de 1905. Quito: Imprenta Nacional; 1905. 186 p.
5. **Rodas Chaves GA.** Las enfermedades más importantes en Quito y Guayaquil durante los siglos XIX y XX [Internet]. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador; 2006 [cited 2024 May 28] p. 97. Disponible en: <http://repositorio.uasb.edu.ec/handle/10644/3813>
6. **Samaniego J.** Cronología médica ecuatoriana. Quito: Casa de la Cultura Ecuatoriana; 1957. 562 p.
7. **Caponi S.** La historia de las ciencias y el saber médico. *História Rev*. 2004;9(2):161–88.
8. Estévez M. E, Cabezas CE. El arte de curar y enseñar: cronología comparada de la historia de la medicina ecuatoriana y universal, del origen del hombre a la medicina genómica. 2a. Ed. Quito, Ecuador: Noción; 2004. 595 p. (Colección Histórica).

9. **Estrella E, Crespo Burgos A.** Historia de la enseñanza médica en Quito. Quito: Ministerio de Salud Pública; 2009. 2 p. (Ciencia y Arte Médicos. Ecuador Siglo XXI).
10. **Chilig Caiza E.** La puericultura en Ecuador de 1920 a 1938. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador/ Corporación Editora Nacional; 2022
11. **Estrella R.** Sociedad, salud y formación médica. La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Central del Ecuador en el siglo XX. Quito: Departamento de Cultura Universidad Central del Ecuador; 2004. 123 p.
12. **Ehrenreich B, English D.** Witches, Midwives and Nurses: A History of Women Healers. New York: Feminist Press; 1973.
13. **Guía médica del Ecuador.** Quito: Editora Moderna; 1941. 169 p.
14. **Clark K.** Gender, Class, and State in Child Protection Programs in Quito. En: Gender, State, and Medicine in Highland Ecuador: Modernizing Women, Modernizing the State, 1895-1950. Pittsburgh: University of Pittsburgh Press; 2012. p. 272. (Pitt Latin American Studies).
15. **Palacio I.** Mujeres ignorantes: madres culpables. Adoctrinamiento y divulgación materno-infantil en la primera mitad del siglo XX. Valencia: Universitat de València; 2003. 255 p.
16. **Villareal M.** "No basta con rezar": acceso y profesionalización de las mujeres en la Universidad Central del Ecuador entre 1919-1950. En: Rocha S, editor. Irruptoras: Mujeres en la Universidad Central del Ecuador (1921-2021) [Internet]. Quito: Editorial Universitaria; 2023 [cited 2024 May 28]. p. 31--82. Disponible en: <https://bibliotecadigital.uce.edu.ec/s/P-D/item/1403#?c=0&m=0&s=0&cv=0>
17. **Sinardet E.** La mujer en el proyecto nacional de la Revolución liberal ecuatoriana (1895-1925): 'Qué representación de la mujer? Ponencia presentada en: Coloquio de Historia Canario-Americana XIII, Congreso de la Asociación Española de Americanistas VIII; 1995; Las Palmas de Gran Canaria.
18. **Andrade Marín C.** La Protección de la Infancia en el Ecuador. Quito: Imprenta de la Universidad Central; 1929. 145 p.
19. **Ayala SE.** La gastro-enteritis infantil en la ciudad de Quito. Rev Cent Estud Med. 1920; III (9 y 10):441-90.
20. **Mora S.** Estadística y Demográfica Nacionales. En: Miscelánea: trabajos para el primer Congreso Médico Ecuatoriano. Guayaquil: Librería e Imprenta Gutenberg; 1915. p. 41-61.
21. **Valenzuela AJ.** De que morimos. Bol Oficina Sanit Panam. 1925;4(1):13-24.
22. **Rostoyburu C.** La medicalización de la infancia. Florencio Escardó y la Nueva pediatría en Buenos Aires. Buenos Aires: Editorial Biblos; 2019. 304 p.
23. **Chilig Caiza E.** "Los seres débiles son la causa de la decadencia de las naciones". Control y protección de la infancia en el marco de la institucionalización de la higiene en Quito entre 1914 -1937 [Internet] [Tesis de Licenciatura]. [Quito]: Pontificia Universidad Católica del Ecuador; 2017 [cited 2024 May 28]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec:80/xmlui/handle/22000/13344>
24. **Kingman E.** La ciudad y los otros, Quito 1860-1940: higienismo, ornato y policía. 2a ed. Quito: Flacso-Sede Ecuador/ FONSAL; 2008. 431 p.
25. **Moreno K.** El concepto de degeneración en la Medicina Social Ecuatoriana 1900-1940; la práctica eugenésica como posible salida a una sociedad en proceso degenerativo. [Internet] [Licenciatura]. [Quito]: Universidad Central del Ecuador; 2016 [cited 2024 May 28]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/6938>
26. **Pedraza Z.** En cuerpo y alma: Visiones del progreso y de la felicidad. Bogotá; 1999. 399 p.
27. **Ayora I.** A las maestras. En: Breves nociones de puericultura: para uso de los últimos grados de las escuelas y colegios de niñas. Quito: Imprenta de la Universidad Central; 1927. p. IX-X.
28. **Fernández Rueda S.** La escuela que redime. maestros, infancia escolarizada y pedagogía en Ecuador, 1925-1948. Quito: Universidad Andina Simón Bolívar, Sede Ecuador; Corporación Editora Nacional; 2018. 305 p.
29. **Saldarriaga Ó, Sáenz Obregón J, Ospina A.** Mimar la infancia: pedagogía, moral y modernidad en Colombia, 1903-1946. Raza, examen, método y sociedad. Vol. 2. Medellín: Foro Nacional por Colombia; 1997. 629 p.
30. **Paredes Borja V.** Historia de la medicina en el Ecuador. Vol. 2. Quito: Casa de la Cultura Ecuatoriana; 1963. 544 p.
31. **Montero Carrión J.** Maestros del ayer y hoy: valores de la medicina ecuatoriana. Quito: Talleres gráficos Colegio Militar Eloy Alfaro; 1962. 551 p.

32. **Ariès P.** El niño y la vida familiar en el Antiguo Régimen. México: Taurus; 1992. 550 p.
33. **Endara J.** La Gota de Leche. Rev Cent Estud Med. 1920; III (9 y 10):437–40.
34. **Montero J.** Algo sobre higiene del niño. Rev Cent Estud Med. 1918;1(2):61–3.
35. **Prado E.** La dietética del lactante en Quito. Quito: Editorial Quito; 1942.
36. **Clark K.** Género, raza y nación: La protección de la infancia en el Ecuador (1910-1945). En: Antología de Estudios de Género. Quito: FLACSO Sede Ecuador; 2001. p. 183–210.
37. **Yépez RIP.** La luz de lo fúnebre: fotografía post mortem infantil en la ciudad de Loja. Rev Saranace. el 30 de junio de 2022;(48):7–32.
38. **Bastidas A.** Contribución al estudio de la protección de la Infancia en el Ecuador y Demografía Nacional. Quito: Imprenta Municipal; 1924. 75 p.
39. **Sociedad Protectora de la Infancia, editor.** Estatutos de la Sociedad Protectora de la Infancia. Guayaquil: El Grito del Pueblo; 1906. 12 p.
40. **Junta de Beneficencia Municipal de Guayaquil.** Memoria presentada por el director de la Junta de Beneficencia Municipal de Guayaquil a la Junta General de enero 14 de 1906, correspondiente al año de 1905 (Folleto). [Internet]. Vol. Tipografía y Litografía de la Sociedad Filantrópica del Guayas. Guayaquil: Guayaquil, Ecuador: Tip. y Lit. de la S. Filantrópica del Guayas.; 1906 [cited 2024 May 28]. 46 p. Disponible en: <http://repositorio.bne.gob.ec:8080/xmlui/handle/34000/18828>
41. **Junta de Administración del Hospital de niños Baca - Ortiz.** Exposición que La junta Administrativa del Hospital de niños Baca - Ortiz hace al público en el día que se inauguran los servicios del Hospital. Quito: Editorial \ Fr. Jodoco Ricke\; 1948. 38 p.
42. **Andrade Marín C.** Informe del delegado del Ecuador al VIII congreso panamericano del niño. Quito: Gráficos de educación; 1943. 47 p.
43. **Constitución política de la República del Ecuador** de 1945 [Internet]. Quito; 1945. 51 p. Disponible en: https://www.cancilleria.gob.ec/wp-content/uploads/2013/06/constitucion_1945.pdf
44. **Garcés E.** Por, para y del niño. Vol. I. Quito: Talleres Gráficos de Educación; 1937. 367 p.
45. **Sánchez C.** Breves nociones de Puericultura: para uso de los últimos grados de las escuelas y colegios de niñas. Quito: Imprenta de la Universidad Central; 1928. 127 p.

Cómo citar: Chilig E. "Defender a la población infantil": profesionalización de la pediatría en el Ecuador, 1900-194. MetroCiencia [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):47-60. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/47-60>

Consenso de cardio-oncología: Prevención, diagnóstico y tratamiento de toxicidad cardiovascular

Cardio-oncology consensus:
Prevention, diagnosis, and treatment of cardiovascular toxicity

COORDINADORAS

Dra. Karla Mera Sacoto,
Dra. Tanya Padilla Molina,

COORDINADORES EXTERNOS

Dra. Adriana Elisa Viñas Mendieta,
Dra. Andrea Leticia Gallardo Grajeda,

AUTORES

Dr. Lenny Abad, Dra. Sonia Acuña, Dra. Ingrid Hidalgo, Dr. Marlon Aguirre,
Dr. Luis Bravo, Dra. Sol Calero, Dr. Alvaro Cangas,
Dra. Liliana Cardenas, Dra. Jeanette Cedeño, Dr. Roberto Delgado,
Dr. Giovanni Escorza, Dra. Andrea Galarza,
Dra. Laura García, Dra. Jissela Gualan, Dra. Maria Guadalupe,
Dr. Edgar López, Dra. Ximena Mor, Dra. Andrea Moreno,
Dra. Mariana Morocho, Dr. Alexander Ruales, Dra. Tania Soria,
Dr. Elias Vasquez, Dr. Vicente Villacreses, Dra. Stephanie Vinuesa,



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en
cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a
partir del material para cualquier propósito, inclu-
so comercialmente.

Recibido: 20-06-2025

Aceptado: 10-07-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/61-135

***Correspondencia autor:** tmdpadilla23@gmail.com

1. Generalidades

1.1 Introducción

El cáncer y la enfermedad cardiovascular representan las principales causas de muerte en el mundo, además comparten factores de riesgo; los avances en la detección precoz y el tratamiento del cáncer han reducido de manera significativa la mortalidad de los pacientes, sin embargo, mejorar el pronóstico no es solo curar el tumor, sino prevenir, diagnosticar y tratar eficazmente las complicaciones derivadas de las terapias onco-hematológicas. Esta guía pretende ofrecer pautas para una adecuada estratificación, diagnóstico y tratamiento de la toxicidad cardiovascular por el tratamiento del cáncer, con base en la evidencia actual disponible.

1.2 Justificación

Con los avances del tratamiento del cáncer en las últimas décadas ha aumentado la sobre vida de los pacientes, pero también la prevalencia de enfermedades cardiovasculares, ya que a mayor edad mayor riesgo de desarrollarlas, más aún si le sumamos el haber recibido tratamiento potencialmente cardiotoxico. Puesto que la evidencia científica en el manejo de las complicaciones cardiovasculares de pacientes onco-hematológicos es escasa, ya que sistemáticamente se los ha excluido de los ensayos clínicos, es imprescindible crear equipos multidisciplinarios locales para optimizar los resultados en salud de los supervivientes al cáncer y sus complicaciones cardiovasculares, así como el desarrollo de documentos que representen una guía en el manejo de estos pacientes

1.3 Objetivo general

Brindar información a los profesionales de la salud acerca de la estratificación, diagnóstico y tratamiento de toxicidad cardio-

vascular por tratamiento del cáncer, desde la evaluación inicial hasta la supervivencia.

1.4 Objetivos específicos

-Prevención de los efectos cardiovasculares del tratamiento del cáncer para mitigar los efectos adversos a través del uso de agentes cardioprotectores en prevención primaria y secundaria dada la necesidad.

-Reconocer la toxicidad cardiovascular y establecer medidas de diagnóstico y tratamiento de esta, así como la necesidad de conformar un equipo multidisciplinario.

1.5 Alcance

La guía de práctica clínica está dirigida a todos los establecimientos de primer, segundo y tercer nivel que pertenecen al Sistema Nacional de Salud, con énfasis en las áreas de Oncología, Hematología, oncología radioterápica que intervienen en la asistencia de los pacientes con cáncer, así como en quienes llevarán a cabo el tratamiento de complicaciones cardiovasculares a corto y a largo plazo que pueden comprometer los beneficios clínicos obtenidos al influir en la calidad de vida y la supervivencia, interviniendo en áreas como Laboratorio, Psicología, Rehabilitación cardiovascular, Atención primaria y Enfermería.

1.6 Metodología de realización del consenso

El consenso fue elaborado a partir de una búsqueda sistematizada de artículos disponibles sobre Cardio-Oncología en la base de datos PubMed, utilizando los criterios de búsqueda "cardiac toxicity, cardio oncology". El periodo de revisión abarcó desde el 1 de enero de 2015 hasta abril de 2025. Como resultado, se identificaron los siguientes documentos: * 74 estudios clínicos, *15 estudios aleatorizados, * 54 revisiones sistemáticas, * 10 guías y documentos de posicionamiento de expertos relacionados con el diagnóstico y manejo, los cuales se detallan en las referencias.

Este consenso fue desarrollado y financiado por la Sociedad Ecuatoriana de Cardiología, Núcleo Pichincha (SEC-NP).

2. Epidemiología

La Organización Panamericana de la Salud (OPS) determinó en el año 2022, que una de

las principales causas de mortalidad en Latinoamérica es el cáncer, en el cual solo en cifras causó 1,4 millones de muertes siendo la población con mayor incidencia menores a 69 años; se estima que en esta región el número de casos bordea los 4,2 millones solo en el 2022, con una proyección para el año 2045 de 6,7 millones 1.

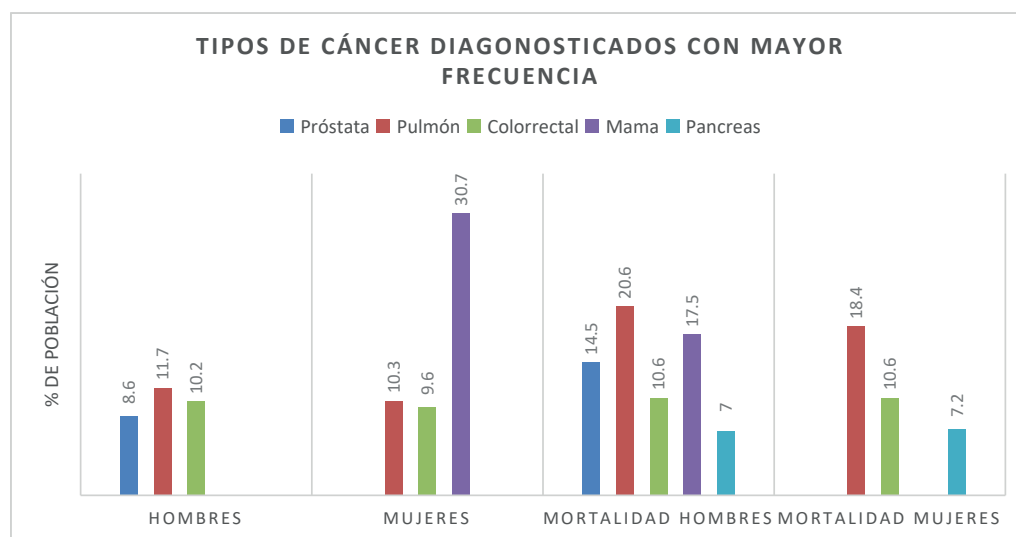


Figura 1. Fuente: Adaptado de Organización Panamericana de la Salud, «OPS,» 2022.

La OPS planifica, en el 2025, reducir en un 25 % las muertes prematuras por enfermedades no transmisibles, entre ellas el cáncer, mediante la ejecución de su plan de acción, el cual inició en octubre de 2013. En este plan se promueven estrategias para la reducción del uso de tabaco y alcohol, se impulsan mejoras en la calidad y el acceso al diagnóstico temprano del cáncer de mama, y se fomentan avances en los servicios de radiología y en el acceso a medicamentos de quimioterapia esenciales y asequibles¹. Con la evolución de los antitumorales, ha aumentado la supervivencia de los pacientes con cáncer, así como el desarrollo de enfermedades cardiovasculares, lo que implica la necesidad de realizar un adecuado seguimiento a los pacientes durante su tratamiento y en la etapa de supervivencia del cáncer.

-Epidemiología de enfermedades cardiovasculares

La OPS en datos actualizados al 2021 sostiene que las ECV representan al menos el 30% de las muertes al sur del continente americano, en el cual las tasas más altas de mortalidad se registran en países como Brasil, México y Argentina². El riesgo de cardiopatías y de accidentes cerebrovasculares se ha incrementado por las dietas poco saludables, que se siguen en la región con altos índices de sal, grasas y azúcares refinadas acompañadas de bajos niveles de actividad física².

3. Factores de riesgo cardiovascular

La OPS registra que los principales Factores de Riesgo Cardiovascular (FRCV), en Latino América se encuentran en dos grupos los modificables y no modificables los cuales se muestran la siguiente figura.

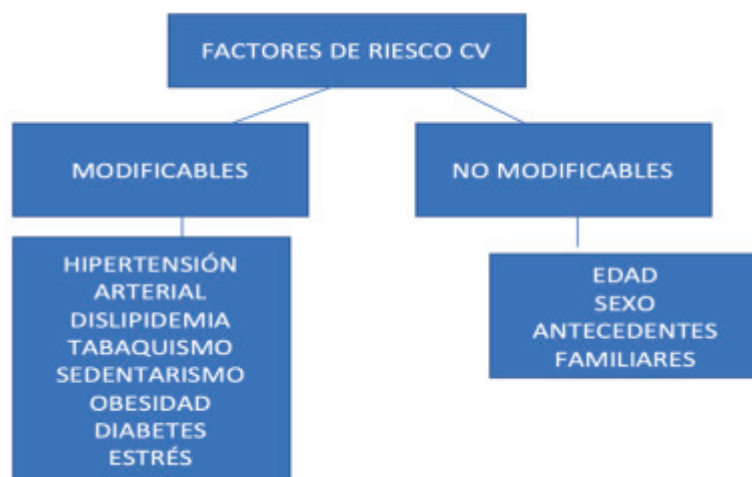


Tabla 1. Fuente: Organización Panamericana de la Salud, «OPS,» 19 Septiembre 2021.

3.1. Riego cardiovascular y cáncer: mecanismos fisiopatológicos

El cáncer y las enfermedades cardiovasculares (ECV) comparten diversos mecanismos fisiopatológicos originados en factores comunes como la inflamación Crónica, el estrés oxidativo, las alteraciones metabólicas y la disfunción del sistema inmune, entre los mecanismos más destacados que vinculan estas dos patologías tenemos los siguientes³.

-Inflamación crónica.

- La inflamación es un factor central en el desarrollo tanto del cáncer como de las ECV. La inflamación crónica contribuye a la formación de placas ateroscleróticas en las arterias y también al ambiente pro-tumoral que promueve el crecimiento y la diseminación de las células cancerígenas⁴.
- Las citoquinas proinflamatorias, como la interleucina-6 (IL-6) y el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), están elevadas en ambas enfermedades y promueven la inflamación sistémica, dañando los tejidos y alterando su función⁴.

-Estrés oxidativo.

- El estrés oxidativo, un desequilibrio entre la producción de radicales libres

y la capacidad antioxidante del organismo, juega un papel fundamental en el daño celular y el envejecimiento de los tejidos³.

- En las ECV, el estrés oxidativo contribuye a la disfunción endotelial, que es el primer paso hacia la aterosclerosis. En el cáncer, el estrés oxidativo puede dañar el ADN, lo que aumenta las probabilidades de mutaciones que promuevan la transformación de células normales en células malignas³.

-Disfunción endotelial

- La disfunción del endotelio, la capa que recubre los vasos sanguíneos, es clave en el desarrollo de la aterosclerosis y también en el crecimiento tumoral⁵.
- En el cáncer, la disfunción endotelial permite que los vasos sanguíneos crezcan de manera anormal (angiogénesis tumoral), lo que proporciona nutrientes y oxígeno al tumor, promoviendo su crecimiento y diseminación⁴.
- En las ECV, la disfunción endotelial reduce la elasticidad de los vasos, contribuyendo a la hipertensión y la formación de placas⁵.

-Alteraciones en el metabolismo lipídico y glucémico.

- La resistencia a la insulina y las alteraciones en el metabolismo de lípidos, comunes en la obesidad y la diabetes, son factores de riesgo compartidos para el cáncer y las ECV³.
- Los niveles elevados de glucosa y lípidos alteran el ambiente celular, favoreciendo el crecimiento tumoral y el daño a las arterias.

-Senescencia celular

- La senescencia celular, o envejecimiento de las células, es un estado en el cual las células dejan de dividirse y liberan sustancias inflamatorias³.
- En el cáncer, la senescencia puede tener un papel doble: en algunos casos, actúa como mecanismo protector, deteniendo el crecimiento celular anormal; pero también puede fomentar un microambiente inflamatorio que promueve la progresión del tumor.
- En las ECV, la senescencia celular contribuye al envejecimiento vascular, la rigidez arterial y la aterosclerosis³.

-Microambiente protrombótico

- Tanto el cáncer como las ECV están asociados con un aumento en el riesgo de trombosis debido a un ambiente protrombótico⁴.
- En los pacientes con cáncer, la hipercoagulabilidad aumenta el riesgo de trombosis venosa y arterial. En el caso de las enfermedades cardiovasculares (ECV), la trombosis es consecuencia de la ruptura de la placa aterosclerótica, lo que puede desencadenar eventos como el infarto de miocardio⁴.

-Alteración en la muerte celular programada (Apoptosis)

- La apoptosis es un mecanismo natural de muerte celular que mantiene la homeostasis del organismo. En el cáncer, la inhibición de la apoptosis permite

que las células cancerosas sobrevivan y se multipliquen⁵.

- En las ECV, la apoptosis de células endoteliales y del músculo liso en los vasos sanguíneos contribuye a la inestabilidad de las placas ateroscleróticas, aumentando el riesgo de eventos cardíacos⁵.

-Efectos secundarios de los tratamientos

- Algunas terapias oncológicas, como la quimioterapia y la radioterapia, pueden dañar el sistema cardiovascular, un fenómeno conocido como cardiotoxicidad⁵.
- Los inhibidores de tirosina quinasa y ciertos medicamentos contra el cáncer también pueden inducir hipertensión, insuficiencia cardíaca y otros efectos adversos cardiovasculares, estableciendo un vínculo entre el tratamiento del cáncer y el riesgo de ECV⁵.

4.Unidades de cardio-oncología

Son creadas con el fin de abordar la prevención, diagnóstico y tratamiento de la enfermedad cardiovascular provocada por el tratamiento oncológico, así como el seguimiento durante el tratamiento antitumoral para que sea completado en la mejor condición posible y posterior evaluación de supervivientes. Es importante el trabajo multidisciplinar conformado por especialistas en cardiología, ecocardiografía y otras áreas de imagen (resonancia magnética cardíaca, tomografía computarizada cardíaca), oncología, hematología, oncología radioterápica, el equipo de enfermeras, psicólogos, asistentes sociales, rehabilitadores, entre otras, para establecer protocolos que permitan desarrollar estrategias efectivas de estratificación del riesgo de cardiotoxicidad, antes de recibir el tratamiento, identificando y tratando los factores de riesgo CV (FRCV) y las ECV previas, y definir un plan adecuado de prevención y vigilancia

para la identificación precoz y el manejo de las posibles complicaciones CV, así como el seguimiento de supervivientes¹³.

5. Estratificación del riesgo de toxicidad cardiovascular

Antes de iniciar el tratamiento del cáncer

Una adecuada estratificación del riesgo de la toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer (TCV-RTC) permitirá tomar decisiones sobre el tratamiento, vigilancia cardiovascular, estrategias de seguimiento y derivaciones apropiadas de pacientes de alto riesgo con el objetivo de disminuir el riesgo de enfermedad cardiovascular (ECV) sin retrasar el tratamiento oncológico¹³.

Lo ideal sería utilizar un método de estratificación reconocido donde se incorporan factores de riesgos con la debida validación de la escala utilizada, sin embargo en los pacientes con cáncer que normalmente son excluidos de estudios de estratificación es limitado acceder a una, por lo cual se sugiere considerar las herramientas de evaluación de riesgos de la Asociación de insuficiencia cardíaca (HFA) y Sociedad internacional de Cardio-Oncología (ICOS), donde se analiza el tratamiento a recibir, ECV previa, factores de riesgo cardiovasculares, estudios complementarios: ecocardiograma, biomarcadores cardíacos, clasificando al paciente según su puntaje en nivel de riesgo bajo, moderado, alto o muy alto, con la idea de poderla usar e implementar en servicios de cardiología, oncología y hematología (ANEXO 1) para así plantearse la derivación y seguimiento al Cardio-Oncólogo.

5.1 Historia clínica

Los pacientes oncológicos se pueden dividir en dos grupos: Con o sin ECV preexistente y en base a esto establecer de ser necesario medidas de prevención primaria en pacientes sin ECV previa o secundaria

en aquellos que tengan ECV establecida o signos de TCV-RTC.

-Sin ECV previa: Analizar estilo de vida y hábitos como fumar, alcohol, consumo de sustancias ilícitas, sedentarismo, exposición a la contaminación y fragilidad son importantes FRCV compartidos tanto para el cáncer como para las ECV, investigar enfermedades establecidas como diabetes mellitus, enfermedad renal o un factor de riesgo único muy elevado para optimizar los objetivos del tratamiento de los FRCV y calcular el riesgo de toxicidad CV (ANEXO 1)¹³. Preguntar por la historia familiar de ECV prematura ya que puede predisponer a los pacientes con cáncer a un mayor riesgo de TCV-RTC. Antecedentes de cáncer, terapias cardiotóxicas contra el cáncer, síntomas cardíacos típicos (por ejemplo, dolor torácico al esfuerzo, disnea de esfuerzo, ortopnea, palpitaciones y edema periférico), que puede guiar el examen clínico y exámenes auxiliares⁸.

-Con ECV previa: Este grupo de pacientes se beneficia de ser referido al Cardiólogo/ Cardio-Oncólogo para establecer en qué condición cardiovascular se encuentra y, de ser necesario, optimizar tratamiento o solicitar pruebas diagnósticas, como electrocardiograma, estudios de imagen, biomarcadores cardíacos y plantearse medidas de prevención secundaria, lo cual se detallan más adelante.

5.2 Electrocardiograma

Existen múltiples métodos diagnósticos que permiten identificar de manera temprana el daño al miocardio por el tratamiento antitumoral y uno de estos es el electrocardiograma (ECG) de 12 derivaciones ya que, al ser una prueba no invasiva y fácilmente disponible, puede proporcionar información sobre la ECV subyacente, agrandamiento de cámara, anomalías de la conducción, arritmias, isquemia o antecedentes infarto de miocardio (IM)⁹. Se recomienda un ECG inicial antes y durante los tratamientos contra el cáncer, tratando de identificar de manera

precoz cualquier arritmia que incremente el riesgo de muerte súbita (MS). Muchos agentes farmacéuticos interactúan con los canales iónicos cardíacos, lo que da lugar a una repolarización ventricular anormal y a una prolongación del intervalo QT. En raras ocasiones, esto ha dado lugar al desarrollo de una arritmia potencialmente mortal, como Torsade de pointes, sin embargo, a pesar de que la monitorización del intervalo QT es esencial en pacientes tratados con ciertos fármacos, se reconoce que la medición precisa del intervalo QT es un desafío y es un mal predictor del desarrollo de esta arritmia¹⁰. Más adelante se detalla arritmias relacionadas con el tratamiento del cáncer.

5.3 Imagen cardiovascular

5.3.1. Ecocardiograma: La ecocardiografía reviste el estudio de imagen de primera línea para el cribaje, diagnóstico y vigilancia en todo el proceso de tratamiento oncológico, siendo útil en la evaluación de la disfunción ventricular¹¹. Para ello, la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI), ha sido y aún sigue teniendo vigencia como el parámetro más utilizado para aproximar el rendimiento ventricular izquierdo. Es el método más conocido y requerido por el clínico, aun cuando la FEVI representa solo un aspecto de la función ventricular izquierda. Existen muchas vías para determinar la función ventricular izquierda, en el caso de la FEVI, está influenciada por múltiples factores como la precarga, postcarga, estado contráctil y geometría del ventrículo izquierdo¹². La rigurosa mirada a los estudios conocidos hasta hoy día, siguen dando gran espacio a la evaluación de la FEVI como predictor de cardiotoxicidad¹³. Existen múltiples trabajos publicados que ponen de relieve a la ecocardiografía como técnica en el diagnóstico, prevención y estratificación de riesgo de pacientes que están sometidos a tratamiento oncológico tanto durante como posterior a la terapia¹⁴. El método habitual sigue siendo la FEVI obtenida por el método de Simpson como esta expresado en las recomendaciones de la Sociedad Ameri-

cana de Ecocardiografía (ASE) del 2015¹⁵; sin embargo, esta técnica está altamente influenciada por la calidad de la imagen, la inadecuada visualización del ápex del ventrículo izquierdo y asume una morfología predeterminada del ventrículo izquierdo, la presencia de alteraciones de la contractilidad regional y un dato no despreciable inherente a la variabilidad de las medidas inter observador. La ASE recomienda que en pacientes con dificultad para la visualización de 2 o más segmentos del ventrículo izquierdo, el uso de ecopontecadores o contraste ecocardiográfico; la utilización de estas microburbujas puede representar un realce muy importante del borde endocárdico, haciendo más confiable la observación de los trastornos de la contractilidad regional y disminuyendo la brecha de la variabilidad inter e intraobservador¹⁵. La evaluación ecocardiográfica durante las diferentes etapas del tratamiento comprende además la evaluación de la función diastólica, función valvular y el pericardio. Debemos tener en cuenta los cambios de la precarga que dan influencia a todos los parámetros tanto de función sistólica como diastólica relacionados con el uso de quimioterápicos como son diarrea, vómitos y baja ingesta de alimentos que se remarcan pueden influir en el volumen ventricular y la cuantificación de la fracción de eyección¹⁶. También podemos señalar, que la técnica de ecocardiografía tridimensional transtorácica es la herramienta mejor recomendada por la guía de la Sociedad Europea de cardiología del 2022, teniendo ventajas en la adquisición del volumen completo con registro de excelente seguridad y reproducibilidad de los datos^{11,17}. Otra de las técnicas mencionadas y que debemos siempre tener en cuenta es el uso del Strain Global Longitudinal (SGL) para evaluar la deformación de la fibra miocárdica, que emerge como un marcador más sensible de detección temprana de disfunción miocárdica denominados cambios subclínicos. En un meta análisis publicado por Oikonomou y colaboradores concluyen que medir el SGL pre y

en el curso del tratamiento con antracíclicos con o sin traztutumab es un fuerte predictor de cardiotoxicidad relacionado al tratamiento con relativos cambios del SGL^{17,18}. Mirada la panorámica de la evaluación de la función ventricular recomendamos en este consenso siempre evaluar a los pacientes bajo tratamiento de quimioterapia con ecocardiografía en el pretratamiento y en el transcurso de la enfermedad; con todas las técnicas disponibles juntando la imagen bidimensional con la tridimensional y complementado con SGL, de no tener todas siempre mantener la vigilancia con la técnica mejor y más utilizada en su centro y procurando que sean realizados los estudios en los equipos de la misma característica y marca, con énfasis en que los estudios ecocardiográficos, sean realizados por el mismo operador con alta experiencia en la evaluación de pacientes oncológicos para una mejor y oportuna identificación de complicaciones CV o la instalación de falla cardíaca con marcadores subclínicos y disminución real de la FEVI¹³.

5.3.2. Tomografía cardíaca y angiografía coronaria:

La angiografía coronaria por tomografía computarizada (ACTC) es una opción en la evaluación inicial del riesgo cardiovascular en pacientes seleccionados, en conjunto con otras pruebas complementarias como la resonancia magnética cardíaca (RMC) y la prueba de esfuerzo cardiopulmonar¹³. En la prevención secundaria en pacientes con historia previa de ECV, este grupo de pacientes oncológicos tiene un riesgo potencial alto o muy alto de desarrollar episodios cardiovasculares futuros⁷ y precisan una evaluación clínica más completa de su ECV, gravedad, así como los tratamientos previos y actuales. La identificación de una ECV previa no debe considerarse como una razón automática para interrumpir el tratamiento del cáncer sino más bien como una oportunidad para optimizar el riesgo CV previo y durante el tratamiento. La valoración sobre el riesgo/beneficio debe ser debatida con el propio paciente,

el oncólogo o hematólogo y, cuando esté disponible, el servicio de Cardio-Oncología especializado¹⁴.

Entre sus indicaciones:

-Síndrome de takotsubo (stt) y cáncer: La prevalencia STT en pacientes oncológicos es alta y es un factor de riesgo para un peor pronóstico desde el punto de vista oncológico. En pacientes con neoplasia avanzada o trombocitopenia significativa en los que la angiografía coronaria esté contraindicada, se recomienda una ACTC, recomendación clase I, nivel de evidencia C. Los estudios de imagen cardíaca deben llevarse a cabo lo antes posible cuando exista sospecha diagnóstica para descartar enfermedad coronaria aguda y además nos permite evaluar la función ventricular sobre todo en aquellos con mala ventana sonográfica; en estos casos se recomendaría incluso repetir el estudio para confirmar la recuperación de la función ventricular¹³.

-Enfermedad Coronaria: Se debe considerar un cribado de EAC en pacientes con riesgo alto que hayan recibido radioterapia (RT) de tórax dirigida a un volumen que incluye el corazón y debe basarse en la imagen funcional y/o ACTC e iniciarse cada 5 años desde la RT^{23,24}. Para adultos supervivientes al cáncer con enfermedad arterial coronaria nueva, moderada o grave inducida por radiación y detectada durante la vigilancia por ACTC, se recomienda una prueba funcional no invasiva para guiar el manejo de la isquemia, recomendación clase I, nivel de evidencia C^{13,25,26}.

Resonancia Magnética Cardíaca: La resonancia magnética cardíaca (RMC) se destaca como una herramienta diagnóstica de gran importancia en cardiología. Con sus diversas secuencias, permite evaluar de manera precisa la estructura miocárdica, la función ventricular izquierda y derecha, así como los volúmenes ventriculares. También es útil en la detección de enfermedades valvulares y pericárdicas, la evaluación anatómica de tumores cardíacos y trombos,

y la caracterización tisular, incluidas fibrosis difusa e inflamación. Presenta alta precisión diagnóstica para enfermedad coronaria funcionalmente significativa y sus resultados normales en estudios de perfusión se asocian con baja incidencia de eventos cardiovasculares^{9,13,27}. En el ámbito de la cardiooncología, la RMC permite una evaluación integral del corazón en pacientes con antecedentes o tratamientos oncológicos. Es útil tanto para la detección precoz como para el seguimiento de la disfunción miocárdica inducida por terapias como antraciclinas, HER2 y radioterapia. Tiene un rol clave en la evaluación de pacientes tratados con inhibidores de puntos de control inmunitarios (ICI) ante sospecha de miocarditis, permitiendo decisiones clínicas como la suspensión de inmunoterapia, realización de biopsias o inicio de esteroides²⁸.

Los mapeos paramétricos T1 y T2 permiten detectar alteraciones sutiles del miocardio, como edema, inflamación o fibrosis difusa, incluso en etapas subclínicas, antes de que la fracción de eyección se vea afectada. Esto resulta clave ya que la FEVI puede ser normal en las fases tempranas de la disfunción relacionada con la cardiotoxicidad^{1,29,30}. El cálculo del volumen extracelular (VEC), derivado del mapeo T1 ajustado por hematocrito, proporciona una estimación de la expansión del espacio intersticial, útil como marcador precoz de fibrosis difusa^{29,30}. Se ha observado un aumento del VEC al finalizar tratamientos con antraciclinas en pacientes con disfunción cardíaca relacionada a la terapia (CTRCD), lo que lo posiciona como un indicador de daño potencialmente reversible^{31,32,33}.

Sin embargo, existen limitaciones en el uso de la RMC en cardiooncología. Su disponibilidad está restringida en muchos centros, su costo es elevado y puede presentar dificultades técnicas en pacientes con dispositivos implantables, arritmias, claustrofobia o incapacidad para realizar apneas. El uso de gadolinio está contraindicado en insuficiencia renal grave por el riesgo de fibrosis

sistémica nefrogénica. Además, los movimientos o arritmias pueden afectar la calidad de imagen. En pacientes oncológicos, puede no ser factible realizar la prueba en condiciones clínicas inestables^{34,35,36}.

5.4 Biomarcadores Séricos Cardíacos

5.4.1. Troponina: Los biomarcadores cardíacos: Troponina T y La I, así como los Péptidos Natriuréticos constituyen una herramienta útil en la detección de cardiotoxicidad, su elevación puede preceder al daño estructural y a la presencia de síntomas conocida como cardiotoxicidad subclínica³⁷. La diferencia entre la troponina de cuarta generación y la ultrasensible es que esta última se eleva desde el inicio de la injuria, mientras que la de cuarta generación puede ser detectada desde la cuarta hora lo que imposibilita el diagnóstico de los presentadores tempranos; con la troponina ultrasensible se puede diagnosticar 20% más de infartos, es por esto que la guía Europea del 2016 ya recomienda el uso de protocolos cortos de 0-1 hora, 0-2 hora y 0-3 horas para el diagnóstico de infarto agudo de miocardio con un valor predictivo negativo de 99,9%^{38,39}. La evidencia para uso de un punto de corte de la troponina para diagnóstico de cardiotoxicidad no está establecido por la falta de estudios randomizados, por la diversidad de las características de la población (diferentes edades, factores de riesgo, comorbilidades), inclusive exposición previa a cardiotóxicos³⁷; diferentes estudios indican que la troponina T está relacionada a una mayor elevación a causas no cardíacas (mortalidad no cardiovascular) y la troponina I es más predictora de mortalidad cardiovascular^{37,45,46}. Está demostrado que en la fisiopatología tanto del cáncer como en ciertas enfermedades cardiovasculares tienen en común factores como la inflamación⁴⁷. Alvarez y Cardona proponen un algoritmo para manejar a estos pacientes que exponemos a continuación:

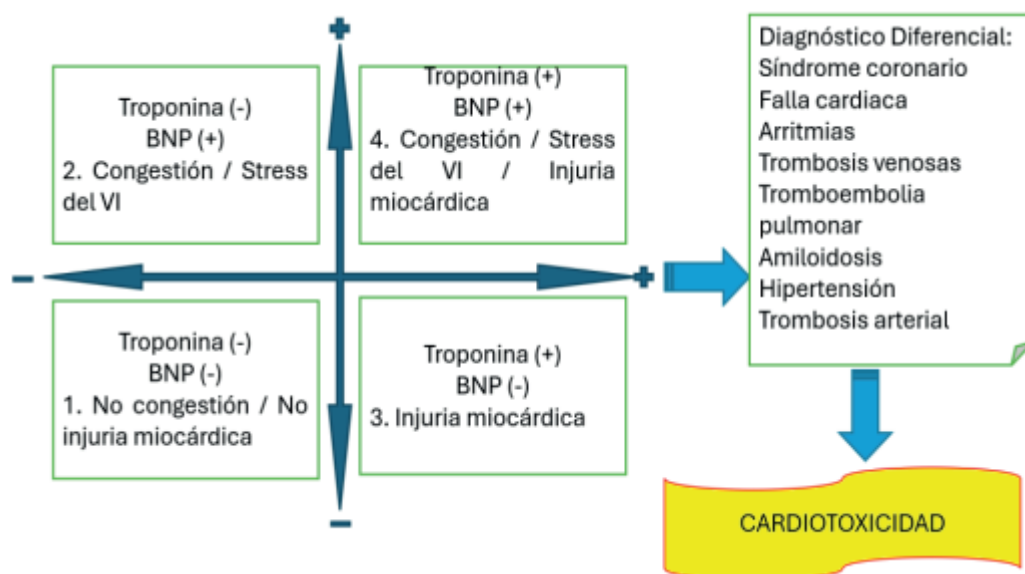


Figura 2. Algoritmo para uso de biomarcadores en ptes con cáncer y qt adaptado de Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, Mitchell JD, Zaha VG, Fisch MJ, Lenihan DJ. Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy. JACC: CardioOncology. diciembre de 2020;2(5):791-4.

La evidencia contundente es que la troponina ultrasensible es un biomarcador complementario al SGL del ventrículo izquierdo para determinar un efecto cardiotoxico, y no está claro si la evaluación rutinaria de las troponinas cardíacas produce mejores resultados clínicos a largo plazo debido a la poca evidencia científica. Además, las características de las troponinas cardíacas en poblaciones oncológicas, están determinada por varias condiciones que pueden generar elevación crónica de las mismas^{37,38,13}. En cuanto a la amiloidosis, la Guía del 2022

de la Sociedad Castellano Leonesa, orienta el uso de troponina T como marcador pronóstico por mayor sensibilidad y especificidad³⁹ usando como punto de corte > 0.025 ng/ml^{37,39,13}. La troponina ultrasensible tiene la capacidad de ser detectada en la primera fase de toxicidad, cuando comienza la apoptosis de los miocitos, en etapas subclínicas, después ya existen otros cambios como el remodelado, en la deformación longitudinal global, disfunción diastólica y disfunción sistólica.^{40, 41, 42}

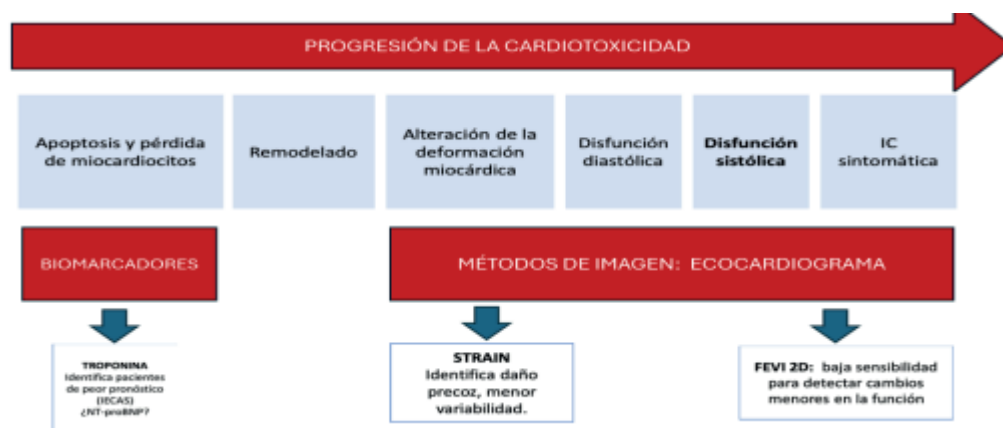


Figura 3. Adaptado Mecinaj A, Gulati G, Ree AH, Gravdehaug B, Røsjø H, Steine K, et al. Impact of the ESC Cardio-Oncology Guidelines Biomarker Criteria on Incidence of Cancer Therapy-Related Cardiac Dysfunction. JACC: CardioOncology. enero de 2024; S2666087323003502.

Existen muchos estudios en donde se ha visto el beneficio de los biomarcadores cardíacos, algunos a favor de las troponinas, mientras que otros a favor de los péptidos natriuréticos, siendo ambos descritos en la detección temprana de cardiotoxicidad, así como en el seguimiento de los pacientes; son de gran utilidad en la toma de decisiones a la hora de estratificar el daño del miocardio y empezar protección cardíaca lo más temprano posible^{47,48,49}. Las complicaciones por cardiotoxicidad que generan falla cardíaca pueden presentarse después de un año e inclusive hasta varias décadas después, esto se debe tomar en cuenta como factor de riesgo en los sobrevivientes de cáncer, incluso con diagnóstico oncológico en la infancia, existen varias escalas predictoras de este riesgo que usan las troponinas como variantes independientes asociados a la edad y presencia de otras comorbilidades y factores de riesgo; estos pacientes deben tener un seguimiento individualizado, la relevancia pronóstica de los biomarcadores en los supervivientes de cáncer asintomáticos a largo plazo sigue sin entenderse adecuadamente, lo que justifica una investigación adicional antes de su implementación en la detección sistemática de la insuficiencia cardíaca. En caso de detección de insuficiencia cardíaca, el tratamiento debe cumplir con las recomendaciones de las directrices actuales, dada la ausencia de recomendaciones de tratamiento de la insuficiencia cardíaca adaptadas específicamente a los supervivientes de cáncer a largo plazo^{43,44}.

5.4.2. Péptidos natriuréticos: El péptido natriurético cerebral (BNP) y el péptido natriurético tipo pro-B N-terminal (NT-proBNP), son proteínas secretadas por los cardiomiocitos debido al aumento de la tensión transmural y la estimulación neurohormonal, es por ello que otorgan información de la sobrecarga de presión y estiramiento del miocardio, así también su capacidad para detectar estrés hemodinámico los convierte en un importante marcador de cardiotoxicidad.⁵⁰ Los péptidos natriuréticos son

fundamentales para el diagnóstico de la insuficiencia cardíaca, sin embargo, existen varios factores que influyen en los niveles plasmáticos (edad, sexo, frecuencia cardíaca, anemia, disfunción renal y obesidad),⁵¹ lo que hace que su interpretación debe asociarse al contexto clínico y exámenes complementarios, pues mejoran su precisión diagnóstica.

La utilidad clínica de estos biomarcadores radica en identificar las variaciones del estrés y la disfunción miocárdica, lo que los hace valiosos en afecciones como el síndrome de Takotsubo y durante el tratamiento del cáncer; permitiendo la estratificación del riesgo y la optimización médica antes y durante la terapia contra el cáncer^{52,83}. son una importante herramienta de detección de insuficiencia cardíaca en pacientes que presentan disnea durante el tratamiento contra el cáncer, con una alta sensibilidad a pesar de tener una baja especificidad para la cardiotoxicidad^{51,54}. No sólo ayuda a identificar a los pacientes que desarrollarán cardiotoxicidad, sino que también determina el grado de disfunción cardíaca, identificando de manera oportuna la disfunción subclínica. Es una herramienta útil en la vigilancia de disfunción cardiovascular a largo plazo en pacientes asintomáticos. Varios estudios indican que un nivel basal elevado de NT-proBNP en pacientes con cáncer es un predictor significativo del riesgo de mortalidad^{52,53}. En pacientes con mieloma múltiple que reciben inhibidores del proteosoma, los niveles basales altos de BNP (>100 pg/mL) y NT-proBNP (>125 pg/mL) predijeron eventos adversos cardiovasculares asociados con peores resultados generales^{55, 56}. La medición de los péptidos natriuréticos al inicio del tratamiento puede ayudar a identificar a los pacientes de mayor riesgo para una vigilancia más estrecha y la implementación de tratamientos cardioprotectores y un control intenso de los factores de riesgo cardiovascular (figura 2).

Existe una interacción compleja entre los biomarcadores cardiovasculares y el cán-

cer, influenciada por la inflamación sistémica y factores de riesgo compartidos. Evidencias sugieren que los niveles de péptidos natriuréticos y troponinas pueden estar elevados en pacientes con neoplasias incluso antes de iniciar el tratamiento oncológico, y estos valores pueden aumentar aún más tras la quimioterapia^{57,58}. A pesar de su utilidad, la implementación de biomarcadores en la práctica clínica sigue siendo limitada debido a la heterogeneidad en los tipos de cáncer, esquemas terapéuticos.

Se recomienda su análisis en la evaluación inicial y durante el seguimiento, adaptando el momento de la medición al tipo de tratamiento y al riesgo basal del paciente.

6. Prevención primaria y secundaria de cardiotoxicidad

Principios generales: Tanto las ECV como el cáncer comparten factores de riesgo, se recomienda optimizar los hábitos de vida saludable como el cese tabáquico, limitar el consumo de alcohol, alimentación saludable y la actividad física personalizada durante la terapia oncológica ya que ha demostrado mejorar la capacidad funcional, calidad de vida, función inmune y tiene un impacto positivo en el estado físico del paciente. Un pobre estado físico se asocia en una mayor prevalencia de TCV-RTC, aguda y crónica. Se debe tratar intensivamente la HTA, diabetes mellitus (DM), y dislipidemia, además de reducir la polifarmacia^{13, 59, 60}. Es crucial enfatizar la importancia del trabajo coordinado de un equipo multidisciplinario en CardioOncología y la participación activa de los pacientes que permitirá coordinar estrategias de tratamientos y optimizar los resultados

6.1 Prevención primaria

La mejor estrategia de prevención es identificar aquellos pacientes sin ECV, que presentes factores de riesgo para desarrollar daño cardiovascular secundario al

tratamiento oncológico, y así tomar medidas para reducir o evitar complicaciones relacionadas con el tratamiento, para esto se debe realizar una valoración del riesgo cardiovascular (RCV) global e iniciar el mejor tratamiento de prevención primaria posible^{13,60,62,63}.

Prevención primaria de la cardiotoxicidad por quimioterapia por antraciclinas

-Dexrazoxano: Interfiere con la actividad de la antraciclina y reduce la incidencia de cardiotoxicidad sin comprometer la eficacia antitumoral. Previene la formación de radicales libres y de la quelación sistémica del hierro libre y del hierro unido en complejos de antraciclina, además protege contra la disfunción cardíaca (rr 0,18, ic 95% 0,10-0,32; p < 0,0001), aprobado en cáncer metastásico o que han recibido dosis acumulada altas de doxorrubicina. Según los datos disponibles, el dexrazoxano parece ser un cardioprotector seguro y eficaz en niños, y no parece alterar la supervivencia global en niños con cáncer⁶¹.

-Doxorrubicina liposomal: Comparada con la convencional redujo significativamente la cardiotoxicidad clínica (OR 0,18, IC 95% 0,08-0,38; p < 0,0001) y subclínica (OR 0,31, IC 95% 0,20-0,48; p < 0,0001)⁶⁴.

-Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (ieca) o antagonistas de la angiotensina II (Ara II): La activación neurohormonal puede ocurrir como respuesta a una lesión miocárdica y correlacionarse con la gravedad de la disfunción ventricular posterior y el desarrollo de insuficiencia cardíaca, por ende el bloqueo del sistema renina angiotensina aldosterona tienen beneficio en la prevención de la reducción de FEVI, su indicación como medida de cardioprotección para atenuar o prevenir los efectos nocivos de la terapia cardiotóxica contra el cáncer ha sido digno de varios ensayos controlados aleatorizados, PRADA Y MANTICORE^{65,66, 67}.

-B-bloqueadores: Ensayos clínicos controlados aleatorizados documentan que los beta-bloqueantes reducen la morbilidad y la mortalidad cardiovascular, en particular la muerte súbita, en pacientes con HTA, insuficiencia cardíaca y postinfarto de miocardio, se asocian con la reducción del riesgo de elevación de troponinas, desarrollo de falla cardíaca sintomática al mejorar la FEVI, ha demostrado su utilidad como cardioprotector en pacientes que reciben antraciclinas^{66, 68}.

-Estatinas: Por sus efectos pleiotrópicos, podrían ser cardioprotectores al frenar los mecanismos de cardiotoxicidad, aunque los estudios observacionales sugieren disminución significativa de la cardiotoxicidad la reducción del riesgo no fue significativa en los resultados de los ensayos controlados aleatorios (RR: 0,49; IC del 95 %: 0,17 a 1,45; P = 0,20) y no demostró que puedan prevenir la afección en la FEVI^{67,69}.

6.2.1. Prevención primaria de la toxicidad cardiovascular inducida por radiación: No se dispone de ensayos controlados aleatorios sobre terapias médicas probadas para prevenir la toxicidad cardiovascular inducida por la radioterapia. La aceleración de la enfermedad arterial coronaria preexistente, es el resultado de esta toxicidad, por lo que se recomienda un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular. Las terapias dirigidas a la inflamación pueden atenuar la fibrosis e inflamación del miocardio, pero falta evidencia clínica de su efecto en la radioterapia^{13, 59, 67}.

6.2 Prevención secundaria

Es crucial priorizar el tratamiento adecuado para enfermedades cardiovasculares

y comorbilidades antes y durante la terapia contra el cáncer. Estudios como SAFE-HEARTH y SCHOLAR han explorado terapias cardioprotectoras para aquellos con disfunción ventricular previa. Aunque estos estudios muestran promesas, se recomienda una vigilancia regular mediante evaluaciones clínicas, exámenes físicos y pruebas cardíacas como ECG, ecocardiografías y biomarcadores cardíacos. La frecuencia de estas evaluaciones debe ser determinada por el riesgo inicial y la posibilidad de nuevos eventos cardiovasculares relacionados con el tratamiento del cáncer¹³.

7. Diagnóstico de la disfunción cardíaca relacionada con la terapia del cáncer

7.1 Definición de cardiotoxicidad: La guía europea de Cardio-Oncología 2022¹³ describe y define didácticamente el concepto de cardiotoxicidad, misma que no se circunscribe a la disfunción sistólica del ventrículo izquierdo (VI) sino al conjunto de alteraciones anatomofuncionales como del ritmo cardíaco (fibrilación auricular, prolongación del QTc, taqui o bradiarritmias), vasculares como la aterosclerosis acelerada y calcificación en arterias coronarias y aorta, pericárdicas: pericarditis aguda y crónica con manifestación de constricción cardíaca, tromboembólicas: trombosis venosa profunda y tromboembolia pulmonar y valvulares como la lesión degenerativa aórtica y/o mitral principalmente; de tal forma que el concepto actual de cardiotoxicidad amplía el espectro de potenciales complicaciones.

DCRTC			
Sintomatica		Asintomatica	
Leve	Síntomas de IC leves, no se requiere intensificación del tratamiento	Leve	FEVI $\geq 50\%$ y nueva disminución SGL en $>15\%$ con respecto al valor inicial Y/O nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos
Moderada	Necesidad de intensificación ambulatoria de diuréticos y tratamiento para IC	Moderada	Reducción de FEVI en ≥ 10 puntos hasta FEVI de 40–49% O nueva disminución relativa en el SGL en $>15\%$ con respecto al valor inicial O nuevo aumento de los biomarcadores cardiacos
Grave	Hospitalización por IC	Grave	Nueva reducción de FEVI a $<40\%$
Muy grave	IC que requiere apoyo inotrópico, asistencia mecánica circulatoria o consideración de trasplante		
Toxicidad vascular		Hta	Arritmias cardiacas
Asintomatica	EAC Toxicidad EAP Enfermedad carotídea Trombosis venosa Trombosis arterial Vasorreactividad periférica Vasorreactividad coronaria epicárdica Vasorreactividad coronaria microvascular	En pacientes con riesgo CV alto: PA sistólica ≥ 130 mmHg y/o PA diastólica ≥ 80 mmHg. En el resto: PA sistólica ≥ 140 mmHg y/o PA diastólica ≥ 90 mmHg Emergencia hipertensiva: Elevación de la PA asociada con daño orgánico mediado por hipertensión aguda, que requiere una reducción inmediata de la PA	Prolongación QT Bradicardia Taquicardia supraventricular Arritmias ventriculares FA
Sintomatica	Accidente cerebrovascular Accidente isquémico transitorio IM SCA SCC EAP Angina vasoespástica Angina microvascular Fenómeno de Raynaud		

Tabla 2. ADAPTADO DE Lyon AR, López-Fernández T, Couch LS, Asteggiano R, Aznar MC, Bergler-Klein J, Boriani G, Cardinale D, Cordoba R, ET AL. ESC Scientific Document Group. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Eur Heart J. 2022 Nov 1;43(41):4229-4361. Doi: 10.1093/eurheartj/ehac244.

8. Vigilancia durante el tratamiento antitumoral

8.1 Antraciclinas: Es un grupo de medicamentos que se emplean dentro de los protocolos oncológicos, incluyen la doxorubicina, epirubicina, idarrubicina y mitoxantrona. La fisiopatología de toxicidad cardíaca es descrito como cardiotoxicidad tipo I, producen su efecto antineoplásico por cuatro mecanismos distintos, generando disrupción en la síntesis de ARN y ADN al intercalarse entre pares de bases, inhiben la topoisomerasa 2 (Top2), alteran la morfología de las histonas atenuando la reparación del ADN y crean radicales libres mediados por hierro los cuales dañan el ADN⁷⁰. Son muy utilizados en el tratamiento sistémico oncoespecífico, se administra de forma intravenosa, en neoadyuvancia, adyuvancia y en menor proporción de forma paliativa, para patologías como cáncer de mama, ovario, linfomas no Hodgkin, linfoma Hodgkin y ocasionalmente en otros tipos de cáncer⁷¹. Estas drogas utilizadas en el tratamiento del cáncer tienen varios efectos adversos, dentro de ellos los cardiológicos, que son dosis dependiente y que son limitantes para su uso⁷². La disfunción ventricular por quimioterapia es una de las toxicidades más frecuentes⁷³ y se asocia a mayor morbi-mortalidad en sobrevivientes, pudiendo presentarse de forma sintomática como asintomática. Las toxicidades cardíacas descritas pueden manifestarse como agudas, posterior a la infusión pudiendo presentarse arritmias, miopericarditis y disfunción miocárdica aguda. Se puede considerar, para reducir el riesgo de toxicidad cardíaca, las formulaciones liposomales con eficacia comparable⁷², cardioprotección con betabloqueantes, inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y/o estatinas, así como protocolos de administración infusionales y uso de quelantes de hierro (dexrazoxane)^{75,76}. Se recomienda, antes del inicio de la quimioterapia con antraciclinas, realizar un ecocardiograma basal, ECG y dosaje de biomarcadores

cardíacos⁷⁵. Es importante conocer la dosis acumulada de antraciclina total que se planifica, ya que una dosis ≥ 250 mg/m² de doxorubicina o equivalente debe ser considerada como de riesgo alto¹³ (ANEXO 2)

8.1.1. Monitorización: La monitorización cardiovascular juega un papel crucial en la atención integral de los pacientes que reciben tratamiento oncológico. El riesgo de toxicidad cardiovascular está ligado a muchas variables como: el tipo y estadio del cáncer, fármacos anticancerígenos, dosis y comorbilidades subyacentes. La combinación de terapias (fármaco-fármaco o fármaco-radiación) pueden tener un efecto sinérgico tóxico en el corazón⁷¹. El diagnóstico de cardiotoxicidad se logra al confirmar nuevos cambios cardiovasculares durante o después del tratamiento oncológico. Dichos cambios pueden manifestarse clínicamente, a través de biomarcadores, pruebas de imagen cardiovascular, siempre y cuando se hayan excluido otras causas potenciales. Es necesario realizar una adecuada monitorización de toxicidad cardiovascular en estos pacientes para detectar tempranamente cualquier signo de toxicidad cardíaca inducida por el tratamiento oncológico, permitiendo así ajustes oportunos en la terapia para minimizar el riesgo de complicaciones cardiovasculares⁷². En el seguimiento, al llegar a la mitad de la dosis planificada o alcanzar una dosis acumulada de 240 mg/m² de doxorubicina y cada dosis adicional de 50 – 100mg/m.

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores Tnc / PN
Bajo riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, 12M post	Pre QT, C2, C4, C6, 3M post
Moderado riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, 12M post	Pre QT, C2, C4, C6, 3M post
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, C4, C6, 3M post 12M post	Pre QT, C2, C4, C5, C6, 3M post 12M post

Tabla 3. Resume el protocolo de seguimiento durante el tratamiento con antraciclinas dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente. Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023). C: Ciclo, ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

8.2 Terapias dirigidas a her2: El cáncer de mama (CM) HER2 positivo representa un 15% - 25% de todas las neoplasias mamarias y se caracteriza por su agresividad, recurrencia temprana y mayor tendencia a presentar compromiso del sistema nervioso central. En las últimas décadas, nuevas terapias dirigidas se han posicionado como el estándar de tratamiento y han cambiado la historia natural de esta enfermedad, transformándola en una enfermedad potencialmente curable incluso en etapas avanzadas⁷⁶.

- Mecanismo de acción de los agentes anti-her2: La familia HER está conformada por 4 miembros (HER1, HER2, HER3 y HER4), que son receptores del factor de crecimiento epidérmico, constituyen proteínas transmembrana que al unirse con su ligando extracelular activan las vías de señalización intracelular^{77,81}. Los anticuerpos monoclonales anti-HER2 como el trastuzumab, pertuzumab actúan bloqueando la unión del ligando al dominio extracelular de HER2 mediante su unión el primero al subdominio IV y el segundo al subdominio II de HER2 impidiendo su dimerización y evitando el inicio de acontecimientos que llevan a la activación del ciclo celular. A su vez estas células cubiertas de trastuzumab son fagocitadas por células dependientes de anticuerpos como los macrófagos⁷³. Por

otra parte, los ITK como el lapatinib actúan sobre el dominio intracelular, compitiendo por el sitio de unión de ATP impidiendo su fosforilación y evitando la activación del ciclo celular e induciendo apoptosis.

- Trastuzumab: Es un anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el dominio extracelular del receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 (HER2/ ErbB2). En pacientes con cáncer de mama, la sobreexpresión de dicho receptor está asociada con peor pronóstico, mayor agresividad y tasa de recurrencia. El Trastuzumab actúa generando una disrupción en las vías de activación intracelular críticas para el crecimiento celular, aportando un beneficio en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo. Estos receptores (ErbB2/ ErbB4) también se expresan en los cardiomiocitos y su activación mediante la vía de la neuregulina-1 (NRG-1) juega un rol protector contra el estrés miocárdico^{78,80}. Los resultados de los ensayos clínicos con Trastuzumab adyuvante muestran que la combinación de éste con Taxanos administrados de forma secuencial tras la administración de quimioterapia con régimen de antraciclinas, aumenta el riesgo absoluto de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (grado III/IV de la NYHA)^{78,79}.

- Pertuzumab: Pertuzumab es un antagonista del receptor HER2/neu cuyo mecanismo de acción se basa en el bloqueo de la heterodimerización dependiente de ligando de HER2 con otros miembros de la familia HER, como EGFR, HER3 y HER4. Como resultado, inhibe la señalización intracelular iniciada por ligando a través de dos vías de señalización importantes, la proteínasa activada por mitógenos (MAP) y la fosfoinositido 3-cinasa (PI3K). La inhibición de estas vías de señalización puede originar detención del crecimiento y apoptosis celular. Asimismo, pertuzumab media en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos^{79,84}.

8.2.1. Monitorización: El uso de este medicamento conlleva un riesgo notable de cardiotoxicidad, que se manifiesta principalmente mediante una disminución asintomática de FEVI, y de manera menos frecuente, por la aparición de insuficiencia cardíaca sintomática^{7,83}. La toxicidad cardiovascular de los agentes anti HER2 se caracteriza por ser reversible en la mayoría de los casos.

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores Tnc / PN
Bajo riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M post	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M post
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, 3M post 12M post	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, 3M post 12M post

Tabla 4. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con anti HER2 dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente. Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023).. ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Quimio Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

Durante el tratamiento se recomienda el seguimiento clínico y realizar pruebas diagnósticas respetando la periodicidad y en caso de aparición de signos o síntomas de insuficiencia cardíaca⁷⁸. La identificación de DCRTC con biomarcadores no están bien definidos en el tratamiento con anti HER2⁷⁹. La medición continua de péptidos natriuréticos resultó ser más sensible que la troponina cardíaca para anticipar disminuciones posteriores en la fracción de eyección del

ventrículo izquierdo (FEVI) durante el tratamiento con trastuzumab.

8.3 Fluoropirimidinas: El 5 Fluoracilo y su prodroga oral la Capecitabina son componentes fundamentales de múltiples esquemas oncológicos para el tratamiento de tumores sólidos, principalmente del tracto gastrointestinal y cáncer de mama avanzado, además de tener efectos sinérgicos al ser aplicado de forma concomitante con RT para incrementar la radiosensibilidad de algunos tumores sólidos⁸⁷. El 5 FU es un análogo de las pirimidinas e inhibe a la enzima timidilato sintetasa que participa en la replicación del ADN. Actúan en la fase S del ciclo celular e interfieren en la síntesis, reparación y elongación de la cadena de ADN. Hasta la fecha estos fármacos se consideran en el tercer lugar luego de las antraciclinas y el trastuzumab con mayor efecto cardiotoxico⁸⁶. La identificación de los pacientes con factores de riesgo cardiovascular y enfermedad coronaria preexistente es de suma importancia antes de comenzar el tratamiento quimioterápico. Existen diferentes estrategias para tratar de reducir el riesgo de presentar efectos cardiotoxicos como, por ejemplo, utilizar dosis menores o días de infusión, cambiando a esquemas semanales con regímenes en bolo⁸⁷. El 90% de pacientes que reciben fluoropirimidinas desarrollan más de un evento adverso, de los cuales el 39% son del sistema cardiovascular, la isquemia miocárdica es el más frecuente de ellos⁸⁵. Los mecanismos fisiopatológicos por los que este grupo de drogas genera cardiotoxicidad son múltiples, se incluyen el vasoespasmo coronario, disfunción endotelial y del musculo liso, disfunción de la microvasculatura, agregación plaquetaria, trombosis, daño directo y muerte de la célula miocárdica. Sin embargo, el mecanismo fisiopatológico más aceptado es la isquemia por vasoespasmo coronario⁸⁸. El dolor de pecho con expresión electrocardiográfica o sin esta es el síntoma más frecuente^{89,90}. Ante la sospecha de cardiotoxicidad es importante la realización de exámenes complementarios electrocardio-

grama, ecocardiograma, biomarcadores como enzimas cardiacas y el péptido natriurético.

8.3.1. Monitorización de toxicidad cardiovascular



Figura 4. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con fluoropirimidinas dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente. Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023). ECV: Enfermedad cardio vascular, TT: Trans torácico.

8.4 Inhibidores de puntos de control inmunológico (ICI):

También conocidos como inmunoterapia con inhibidores de puntos de control, son anticuerpos inmunomoduladores que se utilizan para mejorar la respuesta del sistema inmunológico frente al cáncer. Estos agentes han mejorado sustancialmente el pronóstico de pacientes con muchas neoplasias malignas avanzadas⁹². El sistema inmunitario tiene la capacidad de bloquear a la célula tumoral. Sin embargo, el cáncer ha desarrollado estrategias de invisibilidad para el sistema inmunitario provocando que la célula cancerígena no sea reconocida como extraña por el sistema inmunitario, y por tanto no sea destruida⁹³. El conocimiento de esta capacidad intrínseca del cáncer como mecanismo de escape a la destrucción por parte del sistema inmunitario, ha permitido el desarrollo de la inmunoterapia, es decir, fármacos que bloquean las proteínas PD1 o PDL1, y otras como las denominadas CTLA4, restableciendo así la actividad del sistema inmunitario⁹⁴. A pesar de los importantes beneficios clínicos, los ICI se asocian con un espectro único de efectos secundarios conocidos como eventos adversos relacionados con el sis-

tema inmunológico (IRAE) que incluyen eventos dermatológicos, gastrointestinales, hepáticos, endocrinos y otros eventos inflamatorios menos comunes. Se cree que los IRAE surgen de una mejora inmunológica general, y la inmunosupresión temporal con glucocorticoides, antagonistas del factor de necrosis tumoral alfa, mofetilato de mofetilo u otros agentes puede ser un tratamiento eficaz en la mayoría de los casos. Aunque son poco frecuentes, pueden producirse toxicidades fulminantes e incluso mortales con los ICI. Por lo tanto, es importante el pronto reconocimiento y tratamiento⁹⁴. Las complicaciones cardiovasculares del tratamiento con ICI pueden ser raras, pero a menudo tienen consecuencias clínicas devastadoras. La mortalidad es elevada, y la muerte suele deberse a arritmia refractaria o shock cardiogénico⁹⁵. La cardiotoxicidad puede desarrollarse en ausencia de antecedentes de factores de riesgo cardíaco importantes, se pueden clasificar en dos categorías: efectos adversos inflamatorios y no inflamatorios, incluyendo miocarditis, pericarditis, insuficiencia cardíaca, arritmias y vasculitis. También se puede observar tromboembolismo venoso, aunque

su relación con los ICI es menos clara⁹⁴. Las condiciones relacionadas con un riesgo basal aumentado de toxicidad cardiovascular asociado con ICI son las terapias ICI dobles (por ejemplo, ipilimumab y nivolumab).

8.4.1. Monitorización: Todos los pacientes que reciben tratamiento con ICI deben tener ECG, ecocardiograma y determinación de troponinas basales. Sería bueno especificar los pacientes con más riesgo¹³.

Estratificación de Riesgo	Evaluación CV	ECG	Ecocardio TT	Biomarcadores	Biomarcadores
				Tnc	PN
Bajo riesgo	Pre QT, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc	Pre QT, Cada 6M-12Md
Alto riesgo	Pre QT, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc, Cada 6M-12Md	Pre QT	Pre QT, C2, C3, C4, Cada 3Cc	Pre QT, Cada 6M-12Md

Tabla 5. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con ICI dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente.

Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023). C: Ciclo, CV: Cardiovascular, ECG: Ecocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Químico Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico. c: Cada tres ciclos hasta completar la terapia para detectar toxicidad CV subclínica relacionada con ICI, d: pacientes que requieren tratamiento ICI a largo plazo (>12 meses).

Droga	Blanco	Aprobación
IPILIMUMAB	CTLA-4	2011
NIVOLUMAB	PD-1	2014
PEMBROLIZUMAB	PD-1	2014
ATEZOLIZUMAB	PD-L1	2016
DURVALUMAB	PD-L1	2017
AVELUMAB	PD-L1	2017
CEMPLIMAB	PD-1	2019
DOSTARLIMAB	PD-1	2021
RELATLIMAB (Usado en combinación)	LAG-3	2022

Tabla 6. Inhibidores del Punto de Control aprobados actualmente. Adaptado de Wang D, Bauersachs J, Berliner D. Immune Check Points Inhibitor Associated Myocarditis and Cardiomyopathy: A translational Review. Biology. 2023;12:472

8.4.2. Miocarditis por inmunoterapia: De acuerdo al metanálisis de Gougis y colaboradores publicados en marzo 2024, se reconocen 25 tipos de IRAES entre los pacientes

tratados con ICI para 14 tipos de malignidades, la miositis, miocarditis o miastenia se incrementó de 3.7% a 8.3% del periodo previo al 2017 al periodo 2021-2022⁹⁷ pero el apareamiento de miocarditis podría tener una incidencia de apenas entre 0.04 y 1.14%. La presentación clínica de los casos de miocarditis puede variar desde elevación asintomática de biomarcadores hasta descompensaciones severas con miocarditis fulminantes o presentaciones con peligro para la vida⁹⁸⁻¹⁰², así como cuadros intermedios como alteraciones del ritmo, síndrome coronario agudo y falla cardíaca aguda o crónica, sin olvidar la posibilidad de derrame pericárdico 98. Cabe mencionar que el uso de IC109 puede también provocar otras toxicidades cardiovasculares no relacionadas con miocarditis como IAM, bloqueos AV, arritmias ventriculares y supraventriculares, muerte súbita, Takotsubo, hipercolesterolemia, falla cardíaca no inflamatoria, ACV isquémico y TEV103. El tiempo de apareci-

miento de los síntomas tiene reportes variados, sin embargo, la mayoría de las publicaciones dan un periodo de aproximadamente 30 días, con 80% de los casos apareciendo dentro de los primeros tres meses de haber recibido la terapia⁹⁹⁻¹⁰¹. Toxicidades más tardías, entre 90 y 450 días, están más relacionadas con complicaciones no inflamatorias¹⁰⁴⁻¹⁰⁶.

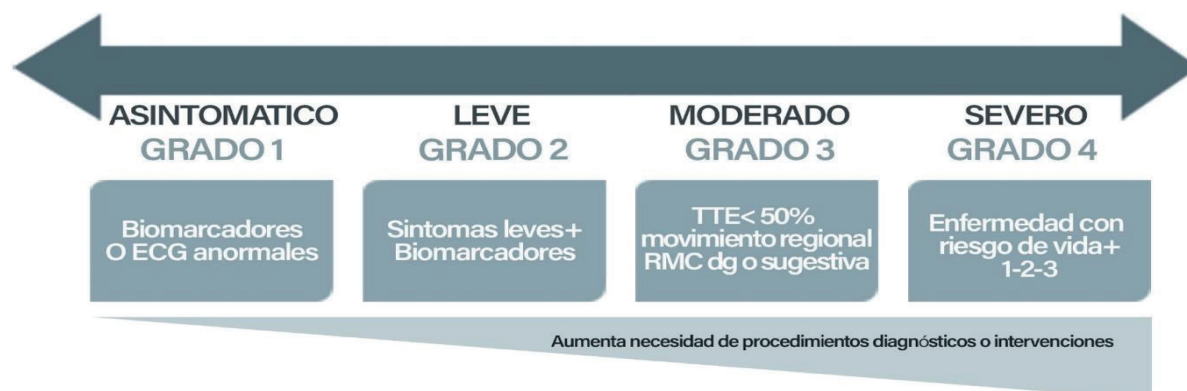


Figura 8. Adaptado Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261.

- Estratificación de riesgo y seguimiento: No existe un score de riesgo específico para pacientes que reciben ICI, sin embargo, Yousif y colaboradores identifica los cuatro factores más prevalentes como predictores de alto riesgo de complicaciones cardiovasculares con el uso de ICI. Estos serían¹⁰⁶:

1. Terapia combinada de ICIs. o combinación de ICI con otros tratamientos oncológicos (Inhibidores de tirosin kinasa, radiación, antraciclinas).
2. Sexo femenino.
3. Enfermedad cardiovascular pre existente.
4. Tipo de tumor, siendo más frecuentes en cáncer de pulmón, melanoma y

también carcinoma de células renales.

De acuerdo a la estratificación se recomienda el seguimiento del paciente con diferentes estrategias¹⁰⁸⁻¹⁰⁹. En pacientes con cambios electrocardiográficos, elevación de biomarcadores o síntomas cardíacos en cualquier momento del tratamiento, deben ser evaluados prontamente por el equipo de cardiología y realizarse una ETT para la determinación de FEVI y GLS, además de RMC cuando la sospecha de miocarditis sea alta.

- Diagnóstico: Para realizar el diagnóstico de miocarditis por ICI la ESC/IC-OS recomienda la utilización de los siguientes criterios¹³⁻¹¹⁰:

Histopatológico (BEM)	Clínico	
	Criterio mayor	Criterios menores
Infiltrados multifocales de células inflamatorias con pérdida manifiesta de cardiomiocitos por microscopía óptica.	Diagnóstico por RMC de miocarditis aguda (criterios modificados de Lake Louise)	- Síndrome clínico (fatiga, mialgias, dolor torácico, diplopía, ptosis, disnea, ortopnea, edema de las extremidades inferiores, palpitaciones, mareos, síncope, astenia, shock cardiogénico). - Arritmia ventricular (incluyendo paro cardíaco) y/o enfermedad del sistema de conducción. - Disminución de la función sistólica VI, con o sin anomalías regionales de la motilidad según patrón no Tako-Tsubo. - Episodios adversos relacionados con el sistema inmunitario, principalmente miositis, miopatía, miastenia gravis. - RMC sugestiva.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de miocarditis por ICI, inhibidores del punto de control inmunitario; BEM, biopsia endomiocárdica; cTn, troponina cardíaca; RMC, resonancia magnética cardíaca. Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023)

Otra forma sugerida de realizar el diagnóstico de miocarditis por ICI es clasificando la probabilidad diagnóstica como definitiva, probable y posible, siendo considerada como diagnóstico definitivo cuando existe uno de los siguientes tres criterios¹¹¹.

- Tejido con diagnóstico patológico de miocarditis (biopsia o autopsia).
- RMC diagnóstica con uno de los siguientes elementos clínicos:
 - a. Biomarcadores de necrosis elevados.
 - b. ECG con señales de miopericarditis.
- Evidencia de anormalidades de contracción de la pared ventricular en el ecocardiograma, sin otra explicación y todo lo siguiente:
 - c. Síndrome clínico compatible con miocarditis.
 - d. Biomarcadores de necrosis elevados.
 - e. ECG con señales de miopericarditis.
 - f. CCG u otro estudio que excluya diagnósticos diferenciales.

- Pruebas complementarias

- **Laboratorio:** Los biomarcadores son útiles para el diagnóstico de miocarditis por ICI, troponinas, PN e incluso CK MB o CK, sin embargo, la Troponina I es la más recomendada, especialmente en pacientes con miositis concomitante donde resulta ser más específica¹¹¹. Según un registro reportado de miocar-

ditis por ICI, el valor de troponina estuvo elevado en 94% de los casos¹¹², en caso de confirmar el diagnóstico e iniciado el tratamiento establecido (metilprednisolona 500–1000 mg i.v. bolo una vez al día, mínimo 3 días), si la troponina no se reduce significativamente (reducción de 0,50% desde el pico) se confirma la miocarditis asociada a ICI resistente a esteroides y se debe considerar la inmunosupresión de segunda línea.

- **Electrocardiograma:** Puede ser útil para el reconocimiento de miocarditis por ICI, sin embargo, sus alteraciones no son específicas, aunque nos alertan de esa posibilidad. Los cambios electrocardiográficos más sugestivos de miocarditis son: nueva prolongación del intervalo Q-T, bloqueos auriculoventriculares, arritmias ventriculares o extrasístoles ventriculares frecuentes, depresión del segmento S-T e inversión difusa de onda T. Se han reportado también episodios de fibrilación auricular. La monitorización electrocardiográfica (Telemetría o Holter) podría ser útil en ciertos casos. Desde luego deben descartarse otras causas de estos cambios electrocardiográficos, en especial cuadros coronarios y miocarditis virales¹⁰⁷.

- **Ecocardiograma:** Es quizás la herramienta más importante para el diagnóstico de miocarditis por la información que proporciona y por ser de fácil acceso. Los pacientes pueden presentarse con disminución de su función ventricular que puede ser global o segmentaria y con otros cambios como disfunción diastólica¹¹¹, aunque hay reportes en los que se evidencia baja sensibilidad

en dependencia de la severidad del cuadro¹¹².

- **Resonancia Magnética Cardíaca:**

Es el estudio de imagen más validado para el diagnóstico de cualquier tipo de miocarditis. Hay criterios mayores para el diagnóstico de pericarditis que son edema miocárdico e injuria no isquémica y criterios de soporte como derrame pericárdico y disfunción sistólica global o segmentar del ventrículo izquierdo¹¹⁰. De las técnicas utilizadas en RMC no existe una que sea específica para miocarditis por ICI, e incluso, hablando del Realce Tardío de Gadolinium (LGE por sus siglas en inglés) no parece tener una gran sensibilidad, por lo que es necesario el uso de diferentes técnicas de imagen de RMC para un diagnóstico más certero de miocarditis por ICI¹⁰⁸⁻¹⁰⁹.

- **Tomografía por Emisión de Positrones Cardíaca:** PET por sus siglas en inglés, con fluorodeoxiglucosa puede ser utilizada, si la RMC no está disponible o está contra indicada, aunque su sensibilidad es baja y se requiere ayuno de carbohidratos por 18 horas, incluso algunos investigadores recomiendan combinar RMC y PET¹¹¹.

- **Biopsia Endomiocárdica:** Es considerada el gold standar para el diagnóstico de miocarditis y se utilizan los criterios de Dallas que requiere dos componentes: infiltrado inflamatorio y necrosis miocárdica. La técnica clásica que implica muestras del septum puede perder miocardio afectado y se recomienda un mínimo de 4 a 6 muestras⁹⁸.

- **Tratamiento.**

- El tratamiento aceptado para todos los casos de miocarditis por ICI es a través del uso de esteroides, independientemente de la severidad del cuadro. Se ha propuesto el uso de diferentes dosis y vías de administración (oral o intravenosa). De acuerdo a Mahmood y cola-

boradores se debe iniciar el tratamiento con pulso dosis de 1000 mg diarios por 3 a 5 días, seguido de 1mg/kg de peso oral o intravenoso. La ASCO recomienda el uso de 1 mg/kg por día oral o intravenoso sin que exista consenso en cuanto al tiempo de uso o como desescalar el tratamiento¹⁰⁰. En todos los casos (fulminante o no fulminante) se debe interrumpir el tratamiento con ICI incluso desde el momento que se sospecha el diagnóstico y se inicia el proceso de investigación, y el paciente confirmado debe ser hospitalizado con monitorización electrocardiográfica continua. En caso de no haber mejoría después de la dosis de ataque inicial de tres días se debe escalar a una segunda línea de tratamiento inmuno supresor para el que no existe consenso y para lo que se han intentado varias opciones, entre ellas, micofenolato, globulina anti timosito, inmunoglobulina, plasmaféresis, tocilizumab, abatacept, alemtuzumab y tofacitinib¹⁰⁶.

8.5 Tratamiento endócrino para el cáncer de mama

En el caso de las pacientes con CM positivo al receptor de hormonas, dependiendo del estado de menopausia, comorbilidades y riesgo de recidiva, están recomendados para el tratamiento del CM precoz, el uso de moduladores selectivos de los receptores de estrógenos (tamoxifeno, toremifeno) o los inhibidores de la aromatasa (letrozol, anastrozol o exemestano)¹³.

8.5.1. Moduladores selectivos de los receptores de estrógenos:

Durante décadas el tamoxifeno ha sido el fármaco más utilizado para el tratamiento de cáncer de mama, siendo este un antiestrógeno, que, administrado durante 5 años, o incluso durante 10 años según los resultados de los estudios ATLAS, ATTOM, SOFT Y TEXT¹¹⁴, ofrecen una alternativa de tratamiento con inhibidores de aromatasa, eficaz para pacientes premenopáusicas de alto riesgo.

Se ha demostrado de forma consistente un aumento significativo del riesgo de TEV con tamoxifeno¹³ por lo que no se recomienda en pacientes con riesgo trombótico, y en el caso de ser administrado a dosis altas han demostrado prolongar el intervalo QTc¹³. Sin embargo, los beneficios de prevenir la recurrencia de CM generalmente superan los riesgos de ECV¹³.

Por lo cual durante su monitorización se recomienda solicitar ECG, medición de PA, bioquímicos como perfil lipídico, actividad física y la dieta saludable

8.5.2. Inhibidores de aromatasa: representan un tratamiento efectivo para pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos, en estadios tempranos así también en estadios metastásicos¹¹², el descenso de estrógenos también reduce el efecto protector de los estrógenos sobre el sistema cardiovascular^{113,114}. Las pacientes tratadas con inhibidores de aromatasa, de hecho, en comparación con los que recibieron tamoxifeno más a menudo desarrollaron hipercolesterolemia, hiperlipidemia e hipertensión arterial que son riesgos reconocidos como factores de enfermedad cardiovascular. Esto puede generar, especialmente en el entorno adyuvante riesgo de enfermedad cardiovascular, sin embargo, la incidencia relativa de eventos adversos es baja^{114,112}. Las pacientes con receptores de estrógenos positivo y receptor de progesterona positivo, representan una población de buen pronóstico, estas pacientes presentan una sobrevida más amplia en relación a otros subtipos de cáncer de mama (triple negativo, her 2 enriquecido, basal like), es posible que un grupo de esta población tengan complicaciones a nivel cardiovascular, incluidas enfermedad de las arterias coronarias y enfermedad cerebrovascular^{115,114}. En las mujeres post menopáusicas los inhibidores de aromatasa reducen las concentraciones de estrógenos al inhibir la conversión de andrógenos a estradiol por la

enzima aromatasa, principalmente en el tejido adiposo. En pacientes premenopáusicas los inhibidores de aromatasa por si solos no son suficientes para reducir la producción de estrógenos y deben combinarse con la supresión ovárica, que se puede realizar por medio de análogos de la hormona liberadora de gonadotropina, ooforectomía, o radiación ovárica actualmente esta última opción casi ya no utilizada¹¹⁴.

- Efecto de los inhibidores de aromatasa a nivel cardiovascular: Los estrógenos ejercen su acción fisiológica en varios tejidos, incluidos el sistema óseo, el sistema inmunario, el sistema nervioso, y el sistema cardiovascular, este último en particular ejerce un efecto protector sobre el sistema CV, es conocido que los eventos CV son mayores para las mujeres en comparación con los hombres, entre las mujeres la incidencia de enfermedad aterosclerótica es baja en la edad premenopáusica, aumenta en la edad postmenopáusica y se reduce a niveles premenopáusicas en mujeres post menopáusicas recibiendo terapia de estrógenos, estos ejercen un efecto protector tanto por vía directa como por vía indirecta¹¹⁴, los estrógenos regulan las concentraciones de lípidos séricos, la coagulación y el sistema fibrinolítico, sistemas antioxidantes y la producción de moléculas vasoactivas como el óxido nítrico y prostaglandinas que tienen un papel importante en el desarrollo de la enfermedad cardiovascular. Los estrógenos también aumentan la vasodilatación e inhiben la respuesta de los vasos sanguíneos y el desarrollo de la aterosclerosis, por lo tanto, la reducción de estrógenos circulantes inducido por los inhibidores de aromatasa reduce los efectos protectores mediados por los estrógenos en el sistema cardiovascular incrementando el riesgo de eventos CV^{112,115}.

8.5.3. Monitorización: Al aumentar la probabilidad de desarrollar dislipidemia, síndrome metabólico, HTA, insuficiencia car-

díaca e infarto de miocardio¹³, se recomienda la monitorización regular, con las siguientes sugerencias:¹¹⁵.

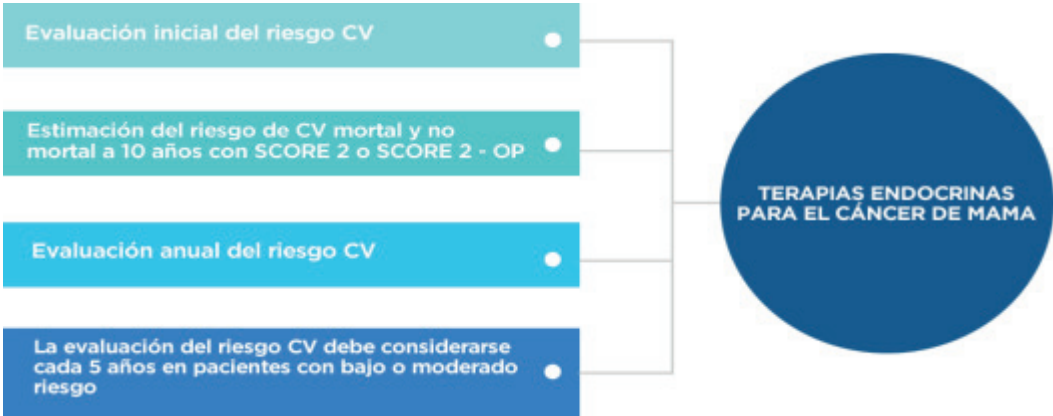


Figura 8. Adaptado Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al. Late car- diac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhi- bitors. J Immunother Cancer 2020;8:e000261.

8.6. Terapia de privación de andróge- nos para el cáncer de próstata: Se pre- scribe como tratamiento neoadyuvante y/o adyuvante a la RT o para las recidivas bio- químicas después de la cirugía de cáncer próstata. El uso de agonistas de la hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) (go- serelina, histrelina, leuprorelina, triptorelina) es la más frecuente¹³, pero se asocian con mayor riesgo CV. Mientras que los antago- nistas de GnRH (degarelix, relugolix) puede ser una alternativa para el tratamiento del cáncer de próstata y se asocia con una me- nor mortalidad y una disminución signifi- cativa de los episodios CV en comparación con los agonistas¹³. Sin embargo, es necesario llevar a cabo más investigación.

Los principales efectos CV a tener en cuen- ta son la hipertensión arterial, DM, cardio- patía isquémica y DC-RTC¹³, por lo que se recomienda la monitorización ECG y la corrección de los factores precipitantes de prolongación de QT.

8.7. Inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular: La inhibición de factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) es una estrategia para inactivar la angiogénesis, un prerequisite biológico para que un tumor benigno se transforme en maligno, debido a que uno o más de los ligandos o receptores de la vía están sobre- expresados en tumores, se desarrollaron dos grupos de fármacos: anticuerpos mo- noclones y pequeñas moléculas inhibido- ras de tirosina quinasa (ITK) para bloquear la angiogénesis¹³. El Bevacizumab es un anticuerpo monoclonal humanizado que se une al VEGF a través del fragmento Fab de unión a antígeno. Interfiere en la interac- ción espacial con VEGFR 1 Y 2 sin generar cambios conformacionales en la proteína VEGF. El mecanismo de acción antitumoral es indirecto e inespecífico del tipo tumoral por lo que su uso se extendió a múltiples indicaciones. Las indicaciones de FDA de antiangiogénicos e ITK son:¹¹⁶.

<i>Anticuerpos Monoclonales</i>	<i>TKI VEGF</i>
Aflibercept Bevacizumab Ramucirumaba	Axitinib Cabozantinib Lenvatinib Pazopanib Regorafenib Sorafenib Sunitinib Vandetanib

Tabla 8. . ANTIANGIOGENICOS E ITK APROBADO POR FDA NOTA adaptado de Bottinor, W. J. et al. Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. JACC CardioOncology 1, 14–23 (2019). VEGFi, inhibidores del factor de crecimiento del endotelio vascular; TKI, inhibidores de la tirosinasa; VEGF, factor de crecimiento del endotelio vascular.

El uso de estos medicamentos se asocia con un amplio espectro de complicaciones cardiovasculares incluida la HTA, insuficiencia cardíaca, prolongación del intervalo QTc, infarto de miocardio, episodios vasculares agudos (disección aórtica, accidentes cerebrovasculares, trombosis arterial, episodios coronarios agudos, vaso espasmos) y eventos tromboembólicos. Se ha descrito prolongación del intervalo QTc con el sunitinib, sorafenib y vandetanib, aunque raramente se ha relacionado con episodios arrítmicos graves. Algunos ITKs de molécula pequeña como sorafenib y sunitinib pueden producir fibrilación auricular¹¹⁷. La HTA aumenta

un 37% durante el tratamiento oncológico, es un factor importante de comorbilidad en oncología, hay pacientes que tienen historia de HTA y otros la desarrollan durante el tratamiento o empeoran la preexistente. Puede presentarse al inicio hasta un año después, de haber iniciado el tratamiento. La HTA es una toxicidad comúnmente asociada con VEGF¹¹⁷⁻¹¹⁸, aparece en horas o días, es dependiente de la dosis y suele revertirse después de la interrupción del tratamiento. El riesgo es mayor en pacientes con HTA previa, tratamiento previo con antraciclinas, edad avanzada tabaquismo, dislipidemia, y obesidad¹¹⁹.

8.7.1. Monitorización del uso de inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular: La evaluación del riesgo CV basal incluye el examen clínico, la determinación de PA y un ECG con determinación de QTcF basal, siendo considerado paciente de bajo riesgo aquel que puede seguir con controles posteriores con oncólogo, mientras riesgo intermedio y alto se beneficia por valoración de cardiología¹³.

Estratificación de Riesgo	ECG	Ecocardiografía	Biomarcadores Tnc/PN
Bajo riesgo	Pre QT	...	...
Moderado riesgo	Pre QT	Pre QT, 4M, 8M, 12M, Cada 6 a 12M	Pre QT, 4M, 8M, 12M
Alto y muy alto riesgo	Pre QT	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M, Cada 6 a 12M	Pre QT, 3M, 6M, 9M, 12M

Tabla 9. Protocolo de seguimiento durante el tratamiento con VEGFi dependiendo de la estratificación de riesgo realizada inicialmente.

Nota: Adaptado de Pudil, R. et al. 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Cor Vasa, 350–434 (2023). ECG: Electrocardiograma, M: Meses, PN: Péptido Natriurético, QT: Químico Terapia, Tnc: Troponina Cardíaca, TT: Trans torácico.

8.8 Inhibidores de la tirosina quinasa: La cardiotoxicidad relacionada con los inhibidores de la tirosina quinasa (ITK) es un efecto secundario importante que puede ocurrir con ciertos medicamentos utilizados en el tratamiento del cáncer. Los ITK son una clase de fármacos que bloquean la actividad de las tirosinas quinasas, enzimas que des-

empeñan un papel crucial en la regulación del crecimiento y la proliferación celular. Estos medicamentos son utilizados en el tratamiento de varios tipos de cáncer, como leucemias, tumores sólidos y cánceres de origen hematológico¹¹⁹. El potencial efecto cardiotóxico de los ITK puede deberse a la inhibición directa o indirecta de la cinasa,

o a los efectos fuera de diana. Además de las cinasas, existen más de 2.000 enzimas dependientes de nucleótidos, como polimerasas, chaperonas, proteínas motoras, reductasas y metiltransferasas, que también tienen posibles sitios de unión para los ITK¹²⁰. Una amplia gama de vías reguladas por cinasas interviene en funciones esenciales del corazón y podrían desencadenar cardiotoxicidad cuando se inhiben¹²⁰. Por ejemplo, la homeostasis energética cardiovascular está regulada predominantemente por proteincinasas que mantienen un equilibrio entre la generación y el uso continuos de energía, esencial para evitar la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC). Otra vía importante es la homeostasis del calcio, en la que la proteína cinasa II dependiente de calcio/calmodulina desempeña un papel clave. Cualquier alteración de la regulación del calcio puede provocar alteraciones de la conducción cardíaca e hipertrofia cardíaca. La interferencia más crítica en una vía es con la vía (PI3K)-AKT, que regula la supervivencia de los cardiomiocitos. Sin embargo, la inhibición de compuestos específicos de la vía PI3K-AKT es una estrategia habitual en el tratamiento del cáncer¹²¹.

La cardiotoxicidad asociada con los ITK puede manifestarse de varias formas, incluyendo:

1. Disfunción ventricular izquierda
2. Arritmias cardíacas: como la prolongación del intervalo QT, que puede predisponer a la aparición de ritmos cardíacos anormales y
3. Hipertensión arterial: Algunos ITK pueden causar HTA, lo que puede aumentar el riesgo de eventos cardiovasculares adversos, como infarto de miocardio o accidente cerebrovascular.
4. Lesiones vasculares: Se han reportado casos de lesiones vasculares, como estenosis arterial y trombosis.

Es importante destacar que el riesgo de cardiotoxicidad puede variar según el tipo

de ITK utilizado, la dosis, la duración del tratamiento y los factores de riesgo cardiovascular preexistente del paciente. Por lo tanto, es fundamental que los pacientes que reciben tratamiento con ITKs sean monitoreados de cerca para detectar signos de cardiotoxicidad, y que se tomen medidas para prevenir o manejar estos efectos secundarios, si es necesario, de los cuales se detallan más adelante¹²¹.

8.9. Inhibidores de la tirosina quinasa

bcr-abl: Dentro de los inhibidores de la tirosina quinasa tenemos aquellos que se dirigen contra la proteína BCR-ABL, que es un gen de fusión que se produce cuando se intercambia material genético entre los cromosomas 9 y 22, un evento que sucede en la leucemia mieloide crónica (LMC) incrementando su progresión¹²³. El imatinib fue el primer ITK diseñado para la LMC, también tenemos el nilotinib que es más específico para BCR-ABL que su predecesor. Además, los ITK de segunda generación (ITK2G) como el dasatinib, nilotinib y bosutinib. De tercera generación contamos con el ponatinib que es activo contra el BCR-ABL1 mutado y no mutado, diseñado para tener menor cardiotoxicidad mediante ingeniería química creando los análogos 33a y 36a que los convierte en más específicos contra las células de LMC¹²³. En relación a la cardiotoxicidad, la disfunción del ventrículo izquierdo ocurre con mayor frecuencia con los de segunda y tercera generación ya que producen HTA de difícil control en especial con ponatinib, exacerbación de diabetes, dislipemia y enfermedad CV preexistente en especial con nilotinib y ponatinib. La toxicidad miocárdica tiene distintos mecanismos siendo los principales el estrés del retículo endoplásmico (RE), estrés mitocondrial, daño de la cadena respiratoria en las células del miocardio, aumento de la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) entre otros¹²³.

8.9.1.MONITORIZACIÓN: Se recomienda que los pacientes tratados con nilotinib o

ponatinib deben recibir una evaluación del riesgo CV con énfasis en presión arterial, ECG, perfil lipídico y glucosa cada 3 meses durante el primer año y luego cada 6 a 12 meses a partir de entonces. En los pacientes que reciben los fármacos de segunda generación como nilotinib, se debe realizar ECG con énfasis en las mediciones del intervalo QTc que deben realizarse al inicio, semanas 2 y 4 así como reevaluación en cada incremento de dosis^{123,124}.

8.10. Inhibidores de la tirosina quinasa de bruton (ibtk):

La tirosina quinasa de Bruton (BTK) es una tirosina quinasa expresada en el linaje hematopoyético, excepto en los progenitores de células T, y cumple un papel clave en la vía del BCR. Los inhibidores de la BTK se emplean en linfomas y leucemia linfática crónica, dentro de los cuales tenemos ibrutinib que fue el primero de la familia, acalabrutinib y zanubrutinib¹²⁵. La toxicidad cardiovascular que se presentan con el uso de iBTK son: fibrilación auricular, HTA, insuficiencia cardíaca y trastornos del ritmo ventricular. Esta es generada porque estos fármacos además de unirse covalentemente a una cisteína de bolsillo catalítico de una tirosina quinasa tienen la particularidad de interactuar reversiblemente con quinasas que no poseen una cisteína, como la quinasa reguladora de la familia SRC (FGR, HCK) y Quinasa reguladora del extremo C del SRC (CSK)¹²⁶. Así, la fibrilación auricular puede estar mediada por la inhibición, en miocardiocitos, de la señalización PI3K-AKT lo que resulta en la inhibición de BTK y posiblemente de otras quinasas de la familia TEC. Aunque la expresión de BTK en el corazón humano no está clara, existe evidencia que los roedores tienen quinasas TEC en cardiomiocitos que serían afectadas por estos fármacos. Además, se ha demostrado que el bloqueo de la quinasa ERBB2/HER2, perteneciente a la familia del receptor del factor de crecimiento epidérmico (EGFR), induce disfunción de los cardiomiocitos y disminución de la contractilidad similar al mecanismo de cardiotoxicidad del trastuzumab¹²⁷⁻¹²⁹.

8.10.1. Monitorización: Se recomienda, en pacientes que reciben iBTK, la búsqueda activa de fibrilación auricular en cada consulta, buscando pulso irregular en cada consulta, el uso de ECG y holter tienen poco costo efectividad en pacientes asintomáticos. Una opción que va ganando terreno es el empleo de relojes inteligentes que pueden detectar arritmias que deberán ser confirmadas con métodos tradicionales. En caso de encontrar arritmias, se debe realizar un ecocardiograma para complementar la evaluación. De ser confirmada la arritmia, se debe considerar la anticoagulación, no de forma generalizada sino evaluando el riesgo beneficio en cada paciente, idealmente con un equipo multidisciplinario que incluya cardiólogo, oncólogo y hematólogo¹³⁰.

8.11. Inhibidores de la tirosina quinasa dependiente de ciclinas cdk4/6:

Son fármacos que se utilizan en el cáncer de mama metastásico, y con reciente aprobación para terapia adyuvante, para pacientes con receptores hormonales positivos, estos fármacos inhiben las ciclinas CDK4/6 que interfieren en el ciclo celular a nivel de G2, con lo cual bloquean la proliferación celular. La toxicidad cardíaca más frecuente es la prolongación del intervalo QT que ocurre dentro de las primeras cuatro semanas tras el inicio del tratamiento y es reversible con la interrupción del tratamiento. El fármaco que destaca del grupo y que con mayor frecuencia produce toxicidad cardíaca es el ribociclib¹³¹. La prolongación del intervalo QT afecta casi al 9% de los pacientes, por lo que se sugiere la administración del ribociclib sólo en pacientes con intervalo QT basal menor a 450 milisegundos. Es importante evitar la asociación del ribociclib con otros fármacos potencialmente implicados en la prolongación del intervalo QT. Esta prolongación del intervalo QT no se ha confirmado para los otros inhibidores de ciclina CDK 4/6 que solo se asociaron con eventos cardíacos adversos leves y poco frecuentes, como fibrilación auricular o derrame pericárdico. Otro aspecto importante a des-

tacar es el metabolismo hepático a través del citocromo (principalmente CYP3A4) que pueden provocar interacción fármaco-fármaco, incluso con fármacos antihipertensivos, y antiarrítmicos o anticoagulantes orales que se utilizan habitualmente¹³².

9. Radioterapia y toxicidad cardiovascular

La RT es la terapia oncológica más utilizada en los adultos en la actualidad¹³³, su efectividad en malignidades ubicadas en el tórax está bien establecida¹³⁴⁻¹³⁶. La RT es una estrategia no invasiva que utiliza diferentes dosis de radiación (Grays -Gy) dependiendo del origen del tumor y del contexto curativo o paliativo del paciente. La morbilidad generada por el tratamiento se encuentra en evaluación constante. El corazón es uno de los principales órganos limitantes de dosis de RT en el tratamiento de malignidades torácicas tales como Linfoma de Hodking (LH), cáncer de mama, cáncer de pulmón, cáncer de esófago¹³⁵. Siempre existe riesgo de exposición cardíaca incidental a la radioterapia de haz externo y diferentes dosis han sido asociadas con varias comorbilidades cardíacas¹³⁶⁻¹³⁷. Basados en los tratamientos históricos de LH dirigidos al mediastino se ha observado el efecto perjudicial de la RT, sobre estructuras cardíacas, dando luz a la entidad actualmente conocida como enfermedad cardíaca inducida por radiación (ECIR)¹³⁸⁻¹³⁹. La sospecha de morbilidad cardíaca se extendió a otras entidades que requieren RT cercanas al corazón, es así que, se informó un aumento en la incidencia de eventos coronarios mayores del 7-4% por cada Gy de dosis media cardíaca en pacientes tratadas por cáncer de mama, sin umbral de dosis aparente. Cuando se realizan tratamientos radioterápicos en cáncer de esófago y cáncer de pulmón la dosis de tratamiento es mayor y por lo tanto la exposición incidental cardíaca puede ser alta⁶. En una revisión sistemática en pacientes tratados por cáncer de esófago evaluaron la relación entre el trata-

miento y ECIR y encontraron una incidencia de toxicidad cardíaca sintomática del 10%¹⁴⁰⁻¹⁴³. El riesgo de ECIR está latente en todos los tratamientos de RT que conllevan dosis incidental en el corazón, sin embargo, se debe reconocer que los estudios que han definido los riesgos de cardiotoxicidad por RT usaban estrategias de tratamiento y dosis actualmente obsoletas, además, estos estudios entrañan variables de confusión importantes tales como el uso de terapia sistémica y antraciclinas para el LH y cáncer de mama las cuales se han encontrado como un factor de riesgo importante de morbilidad cardíaca¹⁴⁴. Actualmente los regímenes hipofraccionados en cáncer de mama son un estándar en la práctica de la oncología radioterápica, su implementación fue evaluada en varios ensayos clínicos. Estos ensayos demostraron seguridad y eficacia a 10 años de seguimiento, la incidencia de enfermedad isquémica cardíaca cuando se utiliza hipofraccionamiento moderado para el cáncer de mama izquierda fue menor de 0.5%. Contrariamente a la creencia común de que el hipofraccionamiento tiene un efecto perjudicial sobre el corazón, el programa de hipofracción parece ser mejor tolerado por el corazón que el fraccionamiento convencional¹⁴⁴. Una revisión crítica de la toxicidad cardíaca inducida por radioterapia en el tratamiento del cáncer de mama establece dosis limitantes del corazón que deben tenerse en cuenta en las planificaciones de RT (Dmean <2.5Gy), así como para subestructuras cardíacas como ventrículo izquierdo y arteria coronaria descendente anterior, pericardio y válvulas cardíacas. Además, se están evaluando las dosis de tolerancia de varias subestructuras cardíacas adicionales¹⁴⁵. En la RT moderna es posible minimizar la exposición cardíaca en el tratamiento de malignidades torácicas tanto con radioterapia de haz externo como con braquiterapia además¹⁴⁰⁻¹⁴², incluso se ha propuesto que son las estrategias más efectivas y mejor toleradas en determinados entornos¹⁴³. Por ello, al momento se pueden hacer las siguientes recomendaciones de

protección cardiovascular en los tratamientos radioterápicos¹⁴⁶:

1. Se deben adoptar estrategias de tratamiento que logren minimizar las dosis de RT incidental que llega al corazón sin comprometer el control oncológico, así como individualizar la decisión de tratamiento y las dosis de RT.
2. Optimizar las unidades de radioterapia para lograr una planificación avanzada que logre la máxima protección cardíaca.
3. Concientizar sobre el riesgo latente de ECIR a pesar de las mejoras propuestas, crear una cultura de delimitación de estructuras cardíacas, así como sus restricciones de dosis^{144,145}. Estos retos permitirán una mejor personalización de la RT en el futuro.
4. La Dosis media cardíaca (DMC-Dmean) es el predictor de riesgo de ECIR más utilizado en la actualidad, sin embargo, por la variabilidad en las dosis y sus distribuciones en cada malignidad tratada, ésta podría no ser representativa del impacto de la RT sobre las diferentes subestructuras cardíacas
5. Finalmente, la dosis de prescripción distinta en cada una de las malignidades torácicas, su cercanía con las estructuras cardíacas y el riesgo de mortalidad específica por cada cáncer deben sopesarse individualmente con el riesgo de cardiotoxicidad inducida por la radiación y la decisión de tratamiento.

9.1. Radioterapia y dispositivos electrónicos implantables cardíacos

Se han publicado fallos aislados asociados a la RT en pacientes portadores de dispositivos electrónicos implantables cardíacos (DEIC), como marcapasos y desfibriladores automáticos implantables^{147,148}. Las fallas podrían presentarse tanto en el software como en el hardware¹⁴⁹. Afortunadamente

el mal funcionamiento del dispositivo debido a la RT con fotones es poco frecuente, las fallas leves ocurren con más frecuencia que las graves. Los errores leves incluyen la reversión a la configuración de respaldo de fábrica, el aumento temporal de las frecuencias de estimulación y/o la sobre detección temporal, estos requieren reprogramación del dispositivo. Por el contrario, los errores graves incluyen la falla completa del dispositivo y el agotamiento prematuro de la batería los cuales requieren su reemplazo^{13,151}. La producción de neutrones secundarios durante el tratamiento radioterápico es el mejor predictor del mal funcionamiento de los DEIC contemporáneos⁶. Se han descrito 3 niveles de riesgo de falla del dispositivo de acuerdo con el impacto potencial en el paciente: bajo, medio y alto con respecto sobre todo a la dependencia del paciente al DEIC, la proximidad del dispositivo al haz terapéutico, el uso de fotones ≥ 10 MV, electrones ≥ 20 MeV, una dosis al DEIC entre 5 – 10 Gy factores que por sí solos pueden categorizar a un paciente en alto riesgo¹⁴⁹⁻¹⁵⁷. El uso de un DEIC debe ser adecuadamente registrado en la historia clínica y el plan de tratamiento radioterápico debe ser optimizado en consecuencia al riesgo potencial de falla del dispositivo, cada caso debe ser evaluado en conjunto con Cardiología para determinar la dependencia al DEIC y el nivel de riesgo. La planificación de tratamiento de RT será optimizada para el uso de fotones, minimización de la dosis al DEIC sin comprometer cobertura de dosis óptima antitumoral, energías menores de 10 MV o 20 MeV. La reubicación del dispositivo para permitir un tratamiento de RT adecuado sólo será necesario en muy raras ocasiones y llegado el caso la decisión debe surgir del equipo multidisciplinario en conjunto con el paciente.¹⁵⁵ La dosis de tolerancia de los DEIC no se ha determinado con claridad. En 1994 el Grupo de Trabajo 34 (TG-34) de la Asociación Estadounidense de Física Médica (AAPM) recomendó no exceder los 2 Gy en ninguna parte del marcapasos¹⁵⁸. Desde entonces se produjo un aumento de la dosis

de radiación absorbida segura para el DEIC de 2 a 5 Gy, basándose principalmente en datos de estudios in vitro¹⁵⁵. Si bien cada fabricante especifica los límites de dosis, estos límites de dosis varían (1–5 Gy) según el modelo y sus componentes. Los DEIC deben ser periódicamente comprobados en todos los pacientes antes y después de la RT. En todo caso se recomienda tener personal calificado que mantenga contacto visual y de voz continuo con el paciente durante cada fracción de tratamiento independientemente del riesgo; monitorización por electrocardiograma, oximetría de pulso, seguimiento intensivo del dispositivo durante el tratamiento y mantener un equipo de reanimación cardiopulmonar en alerta ante el tratamiento de un paciente de alto riesgo^{13,157}.

10. Trasplante de medula osea y seguimiento

El Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas (TCMH) constituye una alternativa

de tratamiento curativo para una variedad de cánceres hematológicos y otros trastornos no oncológicos. Estudios indican que, a pesar del aumento en la edad de los receptores y la cantidad de trasplantes no relacionados, la supervivencia a largo plazo (de 2 a 10 años) se mantiene alrededor del 80%¹⁵⁸. Este progreso se debe, en gran medida, a los avances en el conocimiento de las enfermedades hematológicas, la experiencia acumulada en la realización de trasplantes, el desarrollo de mejores regímenes de acondicionamiento y la implementación de una atención multidisciplinaria. Las complicaciones a largo plazo post-TCMH se deben principalmente a la irradiación corporal total y quimioterapia en el acondicionamiento, la enfermedad crónica de injerto contra huésped (EICH) y su tratamiento¹⁵⁹. El riesgo de mortalidad tardía es entre 4 y 9 veces mayor que en la población general y se extiende por los siguientes 15 a 20 años. Entre las causas que contribuyen a esta mortalidad se encuentra el desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV)¹⁶⁰.

- Factores de riesgo para enfermedad cardiovascular post-tcmh

Factor de Riesgo	Descripción
Tipo de TCMH	TCMH alogénico implica mayor riesgo CV que TCMH autólogo.
Factores de riesgo cardiovascular no controlados	Hipertensión, diabetes, dislipidemia o tabaquismo.
Condiciones cardiovasculares preexistentes	FA, aleteo auricular, arritmias ventriculares, EAC, IM, VHD moderada a grave, IC o FEVI <50%.
Efectos cardiotoxicos de los tratamientos oncológicos	Quimioterapia con antraciclinas, ciclofosfamida radioterapia mediastínica o corporal total.
Complicaciones del TCMH	EICH, microangiopatía trombótica o sepsis aumentan el riesgo CV.
Edad	Algunos autores sugieren que la edad mayor a 40 al momento del TCMH debe ser considerado como de alto riesgo de desarrollar ECV y, por lo tanto, recibir un manejo preventivo acorde a esta condición.

Tabla 10. ADAPTADO DE ESC Guidelines on cardio-oncology developed in collaboration with the European Hematology Association (EHA), the European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) and the International Cardio- Oncology Society (IC-OS), European Heart Journal, Volume 43, Issue 41, 1 November 2022, Pages 51, 52TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, FA: fibrilación auricular, EAC: enfermedad coronaria, IM: infarto de miocardio, VHD: enfermedad ventricular derecha, IC: insuficiencia cardiaca, FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo, EICH: Enfermedad de Injerto contra Huésped, ECV: Enfermedad cardiovascular

10.1. Factores de riesgo relacionados con el tcmh

- Acondicionamiento con quimioterapia y radioterapia: El acondicionamiento con clofarabina/busulfán tiene la mayor incidencia de fibrilación auricular (12,5 % a los 5 años), otro régimen de fludarabina/ciclofosfamida se asoció con la mayor incidencia de insuficiencia cardíaca¹⁶¹. El riesgo de toxicidad CV en pacientes que reciben RT se clasifica en función de la dosis de radiación recibida en el mediastino (Gy MHD) y la dosis acumulada de doxorubicina (mg/m²)¹⁶⁸.

-CATEGORÍAS DE RIESGO:

a. RIESGO MUY ALTO:

- >25 Gy MHD
- >15 Gy MHD + dosis acumulada doxorubicina ≥ 100 mg/m²

b. RIESGO ALTO:

- >15 - 25 Gy MHD
- 5 - 15 Gy MHD + dosis acumulada de doxorubicina ≥ 100 mg/m²

c. RIESGO MODERADO:

- 5 - 15 Gy MHD
- < 5 Gy MHD + dosis acumulada de doxorubicina ≥ 100 mg/m²

d. RIESGO BAJO:

- < 5 Gy MHD

- Enfermedad de injerto contra huésped (eich) crónica: El daño a las células endoteliales es crucial en la EICH crónica y sus complicaciones CV, como vasculitis, aterosclerosis, enfermedad arterial coronaria y periférica, eventos trombóticos e HTA. Este daño se produce por la activación e inflamación de las células endoteliales, el ata-

que de células T del donante y los efectos secundarios del tratamiento^{13,163}.

- Tratamiento de inmunosupresión: Algunos inmunosupresores que incluyen a los inhibidores de la calcineurina (ICN), como la ciclosporina y el tacrolimus, pueden dañar directamente el tejido cardíaco. Este daño se manifiesta por la muerte de células cardíacas, aumento del estrés oxidativo, inflamación y fibrosis cardíaca. Además, favorecen la vasoconstricción lo que puede contribuir a HTA¹⁶⁴.

- Complicaciones cardiovasculares tardías: Dado que ciertas complicaciones, como las ECV, pueden surgir incluso décadas después del TCMH, es fundamental realizar un seguimiento a largo plazo en todos los pacientes, incluyendo aquellos que han alcanzado la remisión completa de su enfermedad de base. Las consecuencias CV a largo plazo se pueden clasificar en dos categorías principales. Las enfermedades arteriales, junto con sus factores de riesgo y, por otro lado, se observa un grupo de afecciones relacionadas con la disfunción cardíaca¹⁶⁵.

- Enfermedades arteriales: Las enfermedades arteriales incluyen: Infarto agudo de miocardio (IAM), enfermedad coronaria crónica, angina de pecho, arteriopatía periférica (claudicación, dolor en reposo, isquemia), accidente isquémico transitorio o cerebrovascular isquémico, infartos lacunares, demencia. Los pacientes post-TCMH tienen una probabilidad 7 a 15 veces mayor de presentar factores de riesgo cardiovascular (FRCV) HTA, tabaquismo, dislipidemia, diabetes. La incidencia de síndrome metabólico post-TCMH es de 34-49%. Mayor riesgo en pacientes con TCMH alogénico¹⁶⁸.

10.2. Estrategias de seguimiento

Recomendación	Grado de evidencia	Comentarios
Evaluación del riesgo cardiovascular: Considerar antecedentes, estilo de vida, tipo de TCMH, dosis de antraciclinas, radioterapia, medicamentos ICN, sirolimus, glucocorticoides). Adaptar la vigilancia y el tratamiento al riesgo individual.	II A	Estilo de vida saludable: Peso normal, dieta rica en frutas y verduras, no fumar, actividad física frecuente. Seguir guías de la población general (USPTF y NHLBI).
Consulta con cardiólogo: En pacientes con alto riesgo de enfermedad cardiovascular.	II A	Experiencia en Cardio-Oncología: El cardiólogo idealmente debe estar familiarizado con los efectos tardíos del cáncer y el TCMH.
Controlar la presión arterial, el peso y el IMC en cada visita.	II A	Manejo de la hipertensión arterial: Seguir guías de la población general.
Evaluación de lípidos: Iniciar a los 6 meses del TCMH. Anualmente si es bajo riesgo. Cada 3-6 meses si es alto riesgo o usa glucocorticoides, ICN o sirolimus.	II A	Supervivientes pediátricos: Control menos frecuente. Manejo de la dislipidemia: Seguir recomendaciones de la AHA/ACC o guías locales.
Detección de diabetes: Iniciar la evaluación de HbA1c a los 3-6 meses después del TCMH, luego anualmente si es de bajo riesgo; alto riesgo: cada 6 meses.	II A	Supervivientes pediátricos: Control menos frecuente
Tratamiento de la obesidad: En adultos, con enfoque multimodal para la pérdida de peso.	II A	Tratamiento de la obesidad: En adultos, con enfoque multimodal para la pérdida de peso.
Consejería para evitar fumar, vapear	IIA	

Tabla 11. Adaptado de International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: 2023 Update. TCMH: Trasplante de Células Madre Hematopoyéticas, ICN: Inhibidores de la Calcineurina, NHLBI: Instituto Nacional del Corazón, los Pulmones y la Sangre; USPTF: Grupo de Trabajo de Servicios Preventivos de los Estados Unidos. IMC: Índice de Masa Corporal. AHA/ACC: Asociación Americana del Corazón/Colegio Americano de Cardiología.

10.3. Disfunción cardíaca post-tcph

-Insuficiencia cardíaca: Se presenta con mayor frecuencia en pacientes post-TCPH autólogos (5% a 5 años, 10% a 15 años), tiene un pronóstico desfavorable, con una supervivencia a 5 años inferior al 50%¹⁶¹.

a. Factores de riesgo para la IC temprana

- Fracción de eyección previa al TCMH reducida.
- Acondicionamiento con ciclofosfamida
- Irradiación corporal total

b. Factores de riesgo para la IC tardía

- Exposición pre-TCMH a antraciclinas (dosis acumulada).
- Factores de riesgo de enfermedad arterial (HTA, diabetes).

Recomendación: Ecocardiograma: Antes de TCMH, a los 3, 12 meses después de TCMH, al igual que ECG Y evaluación CV. 165-167

-Arritmias: Las arritmias cardíacas son a menudo asintomáticas en supervivientes de TCMH. La atención a largo plazo se centra en identificar y tratar las arritmias¹⁶⁸.

a. Tipos: Fibrilación auricular (FA), fibrilación ventricular, bloqueos de la conducción

b. La incidencia general de arritmias después del TCMH es del 7.2%. La FA es la arritmia más común, No se han descrito diferencias significativas en la incidencia de arritmias entre los trasplantes autólogos y alogénicos

c. Factores de riesgo: Edad, radioterapia torácica previa.

d. Monitoreo: No hay consenso para pacientes asintomáticos con riesgo (ECG o Holter de 24 hs) 168

11. Diagnóstico y manejo de la toxicidad cardiovascular

11.1. Disfunción cardíaca por antraciclinas: La miocardiopatía puede presentarse desde una forma muy leve y asintomática hasta una insuficiencia cardíaca avanzada que requiera trasplante cardíaco como terapia definitiva. Este riesgo de toxicidad a corto o largo plazo responde a la exposición acumulada de la antraciclina, por lo tanto, una dosis acumulada de 400 mg/m² corresponde a un riesgo de cardiotoxicidad del 5%¹³.

Factores de riesgo: Entre los factores de riesgo que se han visto asociados a esta cardiotoxicidad tenemos:⁷³

- Los extremos de edad (menores de 18 años o mayores de 65 años)
- Patología cardíaca previa (hipertensión arterial, hipertrofia de ventrículo izquierdo, enfermedad arterial coronaria, valvulopatías significativas)
- Diabetes mellitus, obesidad, dislipidemia, HTA
- Hipocalcemia, Hipomagnesemia
- Exposición previa a radiación torácica y/o exposición previa a agentes cardiotoxicos como inhibidores HER2 o exposición previa a antraciclinas.

La disfunción cardíaca asociada a antraciclinas puede ser sintomática o asintomática. Las manifestaciones subagudas (disminución de la FEVI, fibrilación atrial, edema agudo de pulmón o isquemia miocárdica) se presentan en 11 a 21% de los pacientes. La cardiotoxicidad aguda inducida por antraciclinas es rara, temporal y dosis dependiente. Dentro de las manifestaciones tempranas se encuentran anormalidades electrocardiográficas tales como trastornos de la repolarización ventricular, arritmias supraventriculares o ventriculares y bloqueos atrioventriculares. También puede

presentarse con el síndrome de pericarditis, miocarditis. Algunos pacientes incluso presentan deterioro de la función ventricular de manera temprana, el cual puede no estar acompañado de signos o síntomas de IC. Estudios sugieren que manifestaciones tempranas de daño al miocardio como la elevación de los niveles de troponinas o una disminución leve de SGL pueden predecir el desarrollo a futuro de disfunción ventricular. Estas manifestaciones agudas generalmente se observan desde el inicio de la terapia hasta 14 días posteriores a su finalización. Las manifestaciones tardías de la cardiotoxicidad por antraciclinas incluyen los signos o síntomas clásicos de la insuficiencia cardíaca (disnea, ortopnea, fatiga, edema periférico) y una disminución de la FEVI con o sin cuadro clínico de IC. Los síntomas tienden a aparecer durante el segundo a tercer año posterior a la exposición¹³.

11.1.1. Manejo: En los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca sintomática o asintomática moderada o grave durante el tratamiento con antraciclinas se debe suspender el tratamiento con antraciclinas y está indicado el manejo siguiendo las recomendaciones de las guías en los pacientes con IC. Este tratamiento está basado en el uso de los 4 pilares de tratamiento para IC FER constituidos por ARNI/IECA/ARA, un betabloqueador que haya mostrado beneficio en el tratamiento de estos pacientes (Bisoprolol, Carvedilol, Succinato de metoprolol), un inhibidor del cotransportador de sodio-glucosa 2 (Empagliflozina, Dapagliflozina) y un antagonista del receptor mineralocorticoide (Espironolactona, Eplerenona), excepto cuando estos fármacos estén contraindicados o no sean tolerados. Se recomienda una titulación al alza hasta alcanzar las dosis objetivo, tal y como se describe en las guías. Se debe considerar el uso de IECA, ARA y/o bloqueadores beta en los pacientes con disfunción cardíaca asintomática leve mientras se prosigue con la quimioterapia con antraciclinas. Se ha demostrado el efecto beneficioso del ejerci-

cio aeróbico antes y durante la quimioterapia con antraciclinas, por lo que está indicado en los pacientes con cáncer que desarrollen disfunción cardíaca^{74,13}.

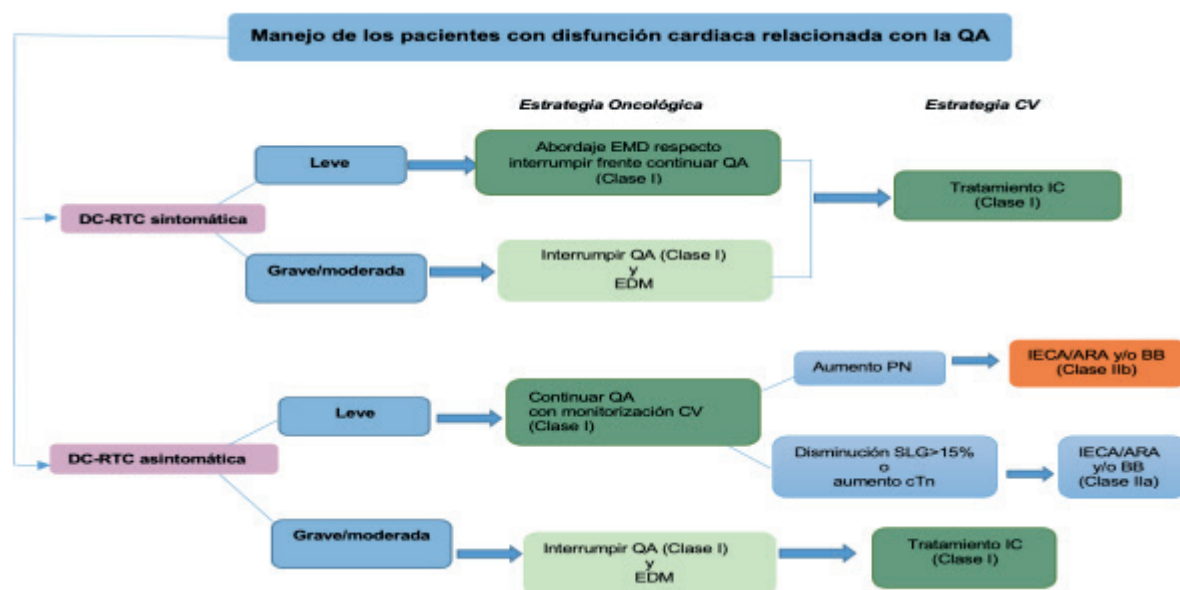


Tabla 12. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con la quimioterapia con antraciclinas. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinario; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; QA, quimioterapia con antraciclinas; SLG, strain longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

11.2. Disfunción cardíaca por anti-her2:

La cardiotoxicidad de terapias dirigidas a HER2 difiere de la de las antraciclinas: no depende de la dosis, no ocurre en todos los pacientes y suele ser reversible. El diagnóstico de disfunción cardíaca asociada con las terapias dirigidas a HER2 se puede hacer a partir de la combinación de síntomas CV nuevos, imagen y biomarcadores. Esta disfunción cardíaca puede presentarse sintomática o asintomática.¹³

11.2.1. Prevención: Se han propuesto varias clases de medicamentos para prevenir la disfunción cardíaca causada por el tratamiento del cáncer de mama. En estudios que analizan específicamente la cardiotoxicidad de trastuzumab, las estrategias mejor estudiadas incluyen el tratamiento concomitante con antagonistas betaadrenérgicos (betabloqueantes) y/o inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA). En un metaanálisis de 1.048 pacientes que recibieron antraciclinas con o sin trastuzu-

mab, Gujral et al. encontraron que el subconjunto de pacientes que recibieron antraciclina y trastuzumab se beneficiaron del tratamiento profiláctico con betabloqueantes, con una caída significativamente menor en la FEVI y menos diagnósticos de insuficiencia cardíaca. No se observaron efectos protectores similares con los IECA solos⁸⁰. El estudio MANTICORE, incluido en el análisis anterior, estudió bisoprolol y perindopril profilácticos en pacientes que recibían trastuzumab, el 77% de los cuales recibían un régimen sin antraciclinas. Ambas intervenciones mejoraron el cambio en la FEVI relacionado con la terapia, pero no tuvieron un efecto estadísticamente significativo sobre el criterio de valoración principal de remodelación del VI^{80,81,82}.

11.2.2. Tratamiento: En el caso de disfunción cardíaca sintomática y asintomática grave (FEVI menos 40%) se debe iniciar un tratamiento precoz de acuerdo con las recomendaciones de las guías de IC^{13,83}. Las

decisiones clínicas en pacientes que desarrollen IC deben ser tomadas en un equipo multidisciplinario. Se recomienda una interrupción temporal de la terapia dirigida a HER2 en pacientes que desarrollen disfunción cardíaca sintomática moderada o grave o en aquéllos con disfunción cardíaca asintomática grave (FEVI <40%). En los pacientes con disfunción cardíaca moderada asintomática (FEVI 40–49%), la terapia dirigida a HER2 debería continuarse, y se debe iniciar tratamiento cardioprotector (IECA/ARA y betabloqueantes). En pacientes con disfunción cardíaca leve asintomática (FEVI >50% con reducción significativa nueva en el SLG y/o aumento de los biomarcadores cardíacos), se recomienda continuar la terapia dirigida a HER2 y considerar el inicio

de tratamientos cardioprotectores (IECA/ARA y betabloqueantes)^{13,80}. Está indicada la vigilancia cardíaca frecuente con imagen cardíaca y determinación de biomarcadores séricos cardíacos en todos los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca que sigan en régimen de tratamiento con terapias dirigidas a HER2 y en aquéllos que reinicien la terapia después de una interrupción. Se recomienda hacer ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardíacos cada 2 ciclos durante los primeros 4 ciclos del reinicio de la terapia dirigida a HER2, pudiendo posteriormente disminuir esta frecuencia si la función cardíaca y la concentración de biomarcadores permanece estable^{13,80}.

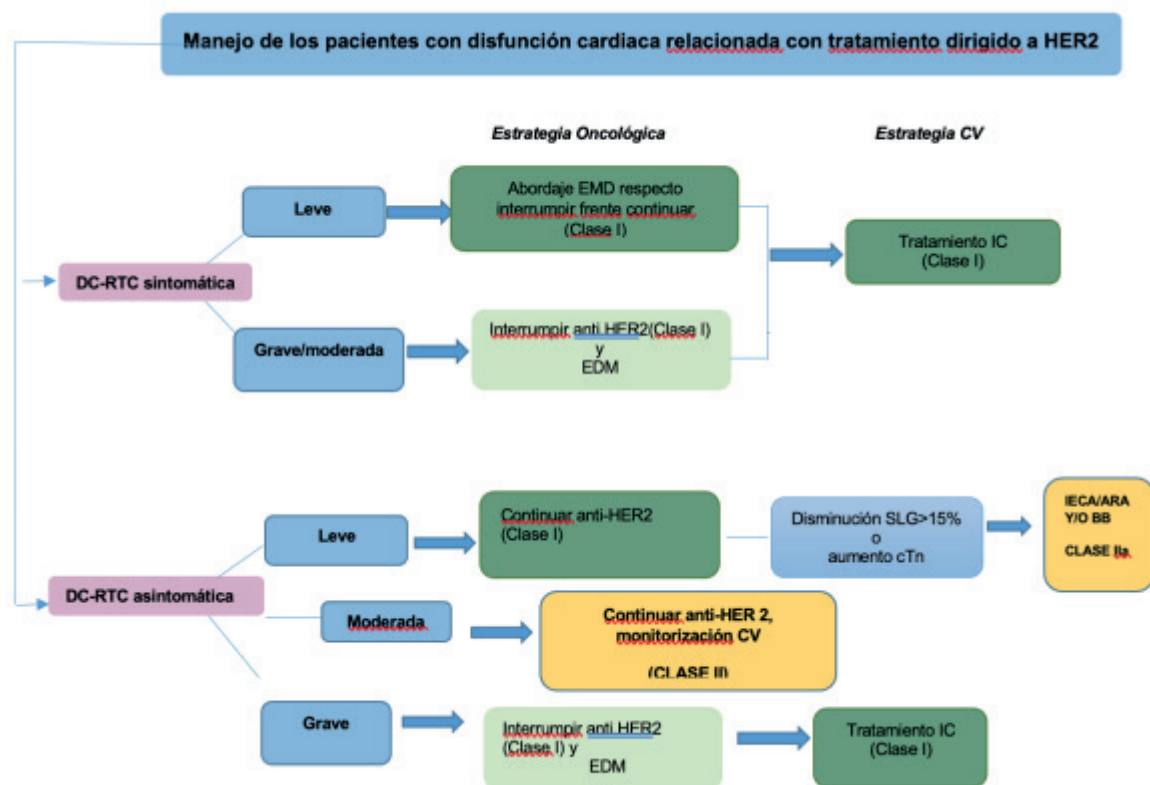


Tabla 13. Manejo de la disfunción cardíaca relacionada con la quimioterapia con anti-HER2. ARA, antagonistas del receptor de la angiotensina II; BB, bloqueadores beta; cTn, troponina cardíaca; CV, cardiovascular; DC-RTC, disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer; EMD, equipo multidisciplinario; IC, insuficiencia cardíaca; IECA, inhibidores de la enzima de conversión de la angiotensina; QA, quimioterapia con antraciclinas; SLG, strain longitudinal global; VI, ventricular izquierdo.

11.3. Tratamientos oncoespecíficos y riesgo de síndrome coronario agudo

Se conoce que algunos de los fármacos utilizados en quimioterapia pueden ser responsables de desencadenar un síndrome coronario agudo (ANEXO 3). Las flupirimidinas son los agentes cardiotóxicos mayormente relacionados con isquemia miocárdica, su incidencia varía entre 2-34% al referirnos al 5-fluorouracilo y 3-9% de la capecitabina. El mecanismo principalmente responsable es el vasoespasmo o la formación de trombos, el tiempo entre la administración del medicamento y la aparición de síntomas y alteraciones electrocardiográficas puede variar entre 2-5 días¹⁸¹.

Otros medicamentos como el cisplatino y la ciclofosfamida predisponen a la trombosis aguda, lo cual ocurre principalmente en los primeros 100 días después de iniciado el tratamiento e inclusive puede ser detectado en sangre hasta los 10 años posteriores a la terapia¹⁸¹.

El bortezomib, uno de los componentes del tratamiento del mieloma múltiple, también puede desencadenar isquemia, al reducir la proliferación de las células progenitoras del endotelio, la producción de óxido nítrico e inestabilizar las placas ateroscleróticas.¹⁸³

11.3.1. Síndrome coronario agudo en pacientes oncológicos

El cáncer de pulmón, gástrico, pancreático y de mama están relacionados predominantemente con una mayor frecuencia de enfermedad cardiovascular. Se ha reportado una prevalencia de síndromes coronarios agudos entre 3-17% siendo mayor en los primeros 6 meses después del diagnóstico de estadios avanzados de cáncer¹⁸⁰. En este tipo de pacientes no podemos olvidar el infarto agudo de miocardio con coronarias normales que también es una entidad que puede presentarse con una frecuencia de hasta 14%, incidencia que puede alcanzar hasta el 11.2% en el caso de linfoma o leucemia por la presencia trombocitosis, plaquetopenia o anemia^{181,182}.

Al referirnos a los mecanismos procoagulantes involucrados en la fisiopatología de los síndromes coronarios agudos, además de los clásicos, existen otros como: mecanismos inherentes al cáncer y las terapias anticancerígenas usadas en la actualidad¹⁸². En el cáncer las células cancerígenas tienen proteínas procoagulantes (factor tisular) y factores de la coagulación, así como una fuerte interacción con las plaquetas y el endotelio al inducir la producción de citoquinas y selectinas.¹⁸² La probabilidad de otras etiologías como: vasoespasmo coronario, disfunción microvascular, y desbalance oferta demanda deben ser consideradas¹⁸¹.

11.3.2. Radioterapia y riesgo de síndrome coronario agudo

La radioterapia es otra herramienta terapéutica para tratar el cáncer, sin embargo, sus efectos nocivos concomitantes han sido vistos desde hace varias décadas, siendo los primeros datos obtenidos de las sobrevivientes de Hiroshima y Nagasaki, donde aproximadamente el 10% murieron de enfermedades cardíacas¹⁸⁴.

La radiación en el mediastino puede virtualmente dañar cualquier componente cardíaco¹⁸⁵.

Existen varios factores relacionados con un mayor riesgo como: la dosis total de radiación recibida en el mediastino que incrementa 7.4% la probabilidad de un evento isquémico agudo por cada Gy. Otros factores descritos son: el volumen de corazón irradiado y la extensión de las arterias coronarias involucradas, por lo cual se ha visto mayores complicaciones en pacientes con cáncer de mama del lado izquierdo¹⁸⁶. No debe olvidarse que la cardiotoxicidad producida por la radiación puede aparecer hasta 10 a 30 años después del tratamiento¹⁸⁵.

La manifestación más común de la radiación es la enfermedad arterial coronaria que alcanza una incidencia de hasta 85%. La exposición aumenta en 2.5 veces el riesgo de infarto agudo de miocardio. En un gran porcentaje de estos pacientes la enfermedad se presenta como isquemia silenciosa

debido al daño de las terminaciones nerviosas secundario a la radiación¹⁸⁵.

La tomografía computarizada (TC) torácica puede ser de ayuda para identificar ECV subclínica, como presencia de calcio intracoronario o masas intracardiacas, ya que son estudios de imágenes de rutina fácilmente disponibles que se realizan para establecer el estadio del cáncer^{13,20}.

En pacientes con una probabilidad baja e intermedia de enfermedad de las arterias coronarias (EAC), la ACTC es una modalidad alternativa robusta de alta sensibilidad para descartar la presencia de EAC obstructiva^{13,21,22}.

11.3.3. Manejo del síndrome coronario agudo y cáncer

Cada vez más pacientes tienen la probabilidad de convivir con enfermedad arterial coronaria y cáncer, sin embargo, el manejo es complejo y debe ser multidisciplinario ya que la evidencia no es tan amplia, de hecho, la mayoría de los estudios randomizados excluye este grupo de pacientes. Es por eso que el manejo en este escenario involucra el pronóstico del cáncer¹⁸⁶.

- Tratamiento invasivo vs tratamiento conservador

Es ampliamente conocido que en el síndrome coronario agudo la revascularización coronaria percutánea es el tratamiento gold standard, por lo tanto, debe ser considerado en ausencia de alguna contraindicación absoluta¹⁸⁷. Sin embargo, la decisión debe ser individualizada y consensuada tomando en cuenta que, si la prolongación de la vida es consistente con los objetivos de atención del paciente, la intervención coronaria percutánea es fuertemente recomendada si se realiza de manera oportuna¹⁸⁸.

Gracias a las avanzadas técnicas de imagen y al alto riesgo de trombosis de stents en pacientes oncológicos, se recomienda el uso de la fracción de reserva de flujo para evitar colocaciones innecesarias de stents^{14,18,189}.

La Guía Europea de Cardio-Oncología recomienda la intervención coronaria percutánea

en pacientes oncológicos con pronóstico de vida de más de 6 meses o si existen complicaciones como shock cardiogénico, edema pulmonar o taquicardia ventricular¹³. A la hora de definir la estrategia para revascularización la angioplastia con balón puede aún ser considerada en el caso de una plaquetopenia menor a 30.000/ml o necesidad de cirugía no cardíaca urgente. De ser necesario el implante de un stent coronario, conforme los últimos estudios, los dispositivos farmacológicos de tercera generación y las nuevas plataformas bioabsorbibles han mostrado su superioridad en relación a los stents no farmacológicos^{190,191}. En el caso de pacientes con cáncer avanzado e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST la estrategia intervencionista no ha demostrado beneficio, por lo cual se recomienda el tratamiento médico optimizado en pacientes de bajo riesgo y pronóstico menor a 6 meses¹⁹².

Finalmente, la Sociedad Europea de Cardiología hace varias recomendaciones en el caso de un procedimiento intervencionista en paciente con una trombocitopenia severa (20000/uL) transfusión de plaquetas previo a la cinecoronariografía, acceso radial, hemostasia cuidadosa y el uso de heparina en dosis bajas (30-50 U/kg)¹⁹¹.

- Tratamiento antiplaquetario

Por el alto riesgo isquémico y de sangrado en pacientes oncológicos el uso apropiado y seguro de la terapia antiplaquetaria es un reto. Ante este escenario, los estudios recomiendan el uso de un esquema corto de antiagregantes (1-3 meses) como lo sugieren los hallazgos del estudio MASTER-DAPT que incluyó un 2% de pacientes con antecedentes o cáncer activo. El esquema planteado es aspirina y clopidogrel^{192,193}.

En el caso de que el paciente tenga indicación de anticoagulación se prefiere los NOAC y un solo antiagregante de preferencia clopidogrel, después de un periodo de una semana de la triple terapia antiagregante. Los nuevos antiagregantes plaquetarios ticagrelor y prasugrel pueden ser considerados en pacientes con un riesgo

de sangrado bajo tratados con intervención coronaria percutánea, sin embargo, no son la primera opción¹⁹³.

11.3.4. Síndrome coronario crónico (scc)

El cáncer y las ECV coexisten cada vez más, pero los pacientes con enfermedad coronaria crónica y cáncer a menudo reciben tratamiento insuficiente y tienen un alto riesgo de sufrir eventos adversos cardiovasculares. En 2022, la AHA publicó una declaración científica sobre las interacciones entre medicamentos en cardio oncología, señalando que se justifica la comunicación entre los especialistas en oncología y cardiología^{194,195}.

- Enfermedad isquémica crónica y estratificación de riesgo

Los pacientes con SCC comprenden un grupo heterogéneo que incluye aquellos con o sin angina, antecedentes de revascularización coronaria y SCA previo. Los objetivos del seguimiento clínico de rutina en estos pacientes incluyen: (a) evaluar síntomas nuevos o que empeoran, cambios en el estado funcional o disminución de la calidad de vida; (b) evaluar el cumplimiento y la adecuación de las intervenciones médicas y de estilo de vida recomendadas, incluida la actividad física, la nutrición, el control del peso, la reducción del estrés, el abandono del hábito de fumar, el estado de vacunación, la presión arterial (PA) y el control glucémico, y las medidas anti anginosas, antitrombóticas y terapias hipolipemiantes ; y (c) para monitorear complicaciones de la enfermedad o efectos adversos relacionados con la terapia¹⁹⁴.

La revascularización y los medicamentos

antianginosos reducen principalmente los síntomas de la SCC. El factor más fuertemente asociado con la mejora de los síntomas y la calidad de vida después de la revascularización es la carga de síntomas isquémicos antes de la intervención. Por lo tanto, la evaluación de los síntomas en cada visita clínica es importante para identificar momentos en los que intervenciones adicionales podrían ser útiles, así como para cuantificar la respuesta sintomática a las intervenciones¹⁹⁵.

- Tratamiento

Al involucrar a los pacientes en la toma de decisiones compartida, los médicos deben identificar claramente que algunas terapias pueden mejorar los síntomas del paciente mientras que otras terapias pueden reducir el riesgo de eventos isquémicos. Para optimizar el tratamiento para cada paciente¹⁹⁴.

- Revascularización coronaria

En el ámbito oncológico, los procedimientos de revascularización también pueden interferir con la atención del cáncer. Por lo tanto, la elección de proceder con un tratamiento invasivo versus conservador en sujetos con SCC y cáncer activo debe ser ponderados de forma individual dentro de un equipo multidisciplinario (MDT), según lo recomendado por el ESC sobre cardio oncología¹⁹⁵. El tratamiento de revascularización sin embargo estaría indicado, sopesando riesgo/beneficio en aquellos pacientes sintomáticos, con alta carga isquémica por estudios de evaluación funcional e imagen y sin respuesta a tratamiento médico óptimo. Resumimos los principales factores que favorecen la PCI frente a la CABG para CCS sintomático en pacientes con cáncer.

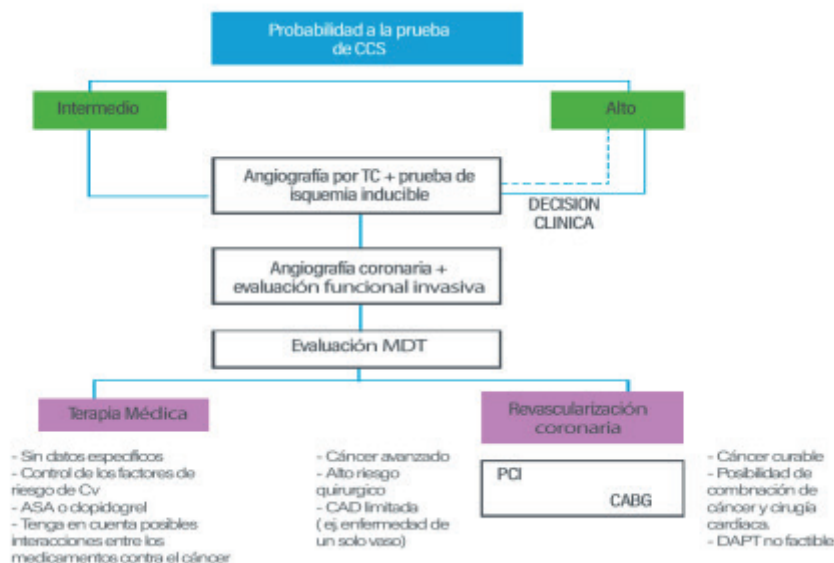


Figura 7. Adaptado de Ischaemic heart disease in patients with cancer. MDT: equipo multidisciplinario, PCI Intervención coronaria percutánea, CABG cirugía de injerto de derivación de la arteria coronaria.

Las directrices de la ESC sobre SCC recomiendan el enfoque de revascularización menos invasivo para pacientes muy sintomáticos⁹³. El injerto de derivación y la cirugía oncológica se pueden realizar simultáneamente como procedimiento de una o dos etapas. Por ejemplo, las neoplasias pulmonares se pueden resecar al mismo tiempo que la CABG a través de la misma incisión⁹².

- Medicación no antitrombotica: También destacamos la importancia de medicamentos no antitrombóticos, en el registro BLEE-MACS betabloqueantes, inhibidores de enzima convertidora de angiotensina, bloqueadores de receptores de angiotensina y estatinas no se recetaron lo suficiente en los pacientes con cáncer a pesar de que estos medicamentos estaban asociados a un menor riesgo de mortalidad a 1 año. El uso de estatinas es menos común en pacientes con cáncer inscritos en AMIS PLUS¹⁹⁵. Por otro lado, algunos fármacos antianginosos y anticancerígenos pueden tener interacciones farmacocinéticas desfavorables. El verapamilo es el medicamento que con mayor frecuencia influye en la disponibilidad y que con mayor frecuencia se ve afectado

por terapias antitumorales, por lo que sugerimos no utilizarlo¹³.

11.4. Hipertensión arterial y cáncer

La hipertensión arterial es el principal factor de riesgo para desarrollar ECV, su prevalencia en la población mundial es elevada, sin ser diferente en los pacientes con cáncer. Hay una asociación directa entre HTA y cáncer, tanto por los factores de riesgo, así como los mecanismos fisiopatológicos involucrados¹⁹⁷. En pacientes oncológicos, la prevalencia de HTA antes del inicio de quimioterapia es similar a los individuos de la misma edad y sexo sin cáncer. Sin embargo, luego del tratamiento antitumoral la prevalencia crece no sólo por el aumento en la sobrevida, sino también por toxicidades cardiovasculares adversas a corto y largo plazo relacionadas con el tratamiento del cáncer²⁰³.

- Hta inducida por terapias contra el cáncer Se puede presentar tanto a corto como a largo plazo, principalmente en aquellos que reciben terapia con inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), inhibidores de la tirosin quinasa e inhibidores de proteasoma, terapia complementaria

con corticoesteroides, inhibidores de la calcineurina y antiinflamatorios no esteroideos y la terapia hormonal antiandrogénica utilizada para el cáncer de próstata.

Los potenciales mecanismos involucrados son el aumento de la biodisponibilidad de la endotelina-1, la disminución de la biodisponibilidad del óxido nítrico, estrés oxidativo, disfunción endotelial, rarefacción microvascular, disminución de linfangiogénesis, toxicidad vascular/renal, incremento de vasoconstricción, aumento de la actividad del sistema nervioso simpático, entre otros^{197,199,200,203}.

En pacientes sometidos a RT en el cuello y/o a cirugía de disección extensa del cuello, puede asociarse a insuficiencia barorrefleja, así también, la RT abdominal se asocia con estenosis de la arteria renal, que puede causar HTA renovascular¹⁹⁹.

La incidencia de HTA en los diferentes tratamientos contra el cáncer se describe en ANEXO³.

11.4.1. Diagnóstico y manejo de la hta en pacientes con cáncer

El manejo adecuado de la PA es esencial para optimizar la salud cardiovascular en pacientes oncológicos, por ello la monitorización debe iniciar antes de la exposición a las terapias contra el cáncer. Es importante realizar una historia clínica detallada, a fin de definir el riesgo cardiovascular del paciente. Tras el consenso 2022 IC-OS (International Cardio-Oncology Society), la HTA en pacientes oncológicos se define tras la constatación de PA > 130/80 mmHg resultado confirmado por monitoreo ambulatorio de presión arterial (MAPA), que puede ser una alternativa para el diagnóstico^{199,200} en el consultorio debe confirmarse en al menos 3 ocasiones y con medidas en condiciones ideales, tomando en consideración especial en el control del dolor, ansiedad u otros factores que puedan alterar la medición. La elevación de PA tras la instauración de la terapia contra el cáncer, es definida como toxicidad CV y constituye una situación única que puede ser temporal pero abrupta y

puede conducir a lesión de órgano diana²⁰¹. En estos casos el MDPA (Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial) cumple un papel fundamental, sobre todo durante la instauración y cambio de dosis de ciertas terapias, en especial en el uso de Inhibidores VEGF (factor de crecimiento endotelial vascular), por ello es necesario fomentar con educación en cada consulta a fin de mantener un control continuo de la PA. En cuanto a los umbrales de PA antes, durante y después de la exposición a la terapia contra el cáncer, se define en dependencia del riesgo cardiovascular y/o la preexistencia de ECV, en estos pacientes se objetiva inicio de terapia antihipertensiva con PA > 130/80 mmHg y en aquellos sin estas características se iniciará tratamiento con PA > 140/90 mmHg.^{200, 201} El inicio de la terapia contra el cáncer no debe posponerse en pacientes con HTA no controlada a menos que sean sintomáticos o presenten HTA de grado 3, pues se espera iniciar la terapia contra el cáncer lo antes posible²⁰¹. El aumento de PA sistólica > 20 mmHg y/o PA arterial media > 15 mmHg, se define como respuesta hipertensiva exagerada¹²³, estos pacientes ameritan seguimiento cercano. Si durante la terapia contra el cáncer la PA es > 180/110 mmHg cualquier tratamiento asociado con la HTA debe diferirse o suspenderse temporalmente hasta que la PA se controle a valores inferiores a 160/100 mmHg, lo mismo se aplica en emergencias hipertensivas (encefalopatía hipertensiva, accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca aguda descompensada, disección aórtica o lesión renal aguda)^{199,200,201}. Una vez se instaure el tratamiento antihipertensivo y se logre el control presórico se puede reanudar la terapia contra el cáncer, siempre evaluando los riesgos y beneficios que esto implica²⁰². (ANEXO 4). La monitorización de la PA tras concluir la terapia oncológica, es necesaria ya que pueden ocurrir cambios agudos en la PA tras la suspensión de medicamentos que inducen aumentos reversibles de PA, por lo que en ocasiones es menester realizar un ajuste o interrupción

de los antihipertensivos. A largo plazo es recomendable su monitorización, porque los sobrevivientes de cáncer tienen un mayor riesgo de desarrollar ECV^{13, 200}.

11.5. Hipertensión pulmonar

La definición hemodinámica es una presión pulmonar media > 20 mm Hg, El límite superior normal de resistencia vascular pulmonar (RVP) y el umbral con relevancia pronóstica se sitúan en aproximadamente 2 unidades Wood (UW), mientras que el valor de corte para la presión de enclavamiento de pulmonar se mantiene en 15 mmHg, en el ANEXO 5 se especifica la clasificación de HP. Utilizando combinaciones de estos valores de corte, se han definido diferentes subtipos hemodinámicos de hipertensión arterial (HP) (ANEXO 5)²⁰⁴. La asociación de hipertensión pulmonar y las enfermedades oncológicas se da a través de varios mecanismos como la obstrucción de la vasculatura pulmonar, estados de hipercoagulabilidad o toxicidad del tratamiento (ANEXO 6)²⁰⁴.

11.5.1. Hipertensión arterial pulmonar (hap) y cáncer:

A. Grupo 1

La HP relacionada con terapia del cáncer en este grupo se divide en 2 tipos: HP con características precapilares puras, y con características de afectación venosa o capilar

- Precapilares puras: Está relacionada con varios grupos de antitumorales como el uso de ITK donde generalmente se desarrolla de manera crónica, con un tiempo medio de 34 a 48 meses desde el inicio del tratamiento hasta su diagnóstico. En algunos pacientes, la HP puede ser reversible tras el cese del medicamento²⁰⁴⁻²⁰⁶. En el caso del uso de inhibidores de proteasoma se han reportado casos de hipertensión pulmonar inducida por bortezomib¹³². Sin embargo, también se ha demostrado que el bortezomib revierte con éxito el remodelado vascular pulmonar en modelos experimentales¹²⁹. Aunque esto puede sugerir al bortezomib

como un agente alternativo en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP), entre sus efectos cardiotóxicos directos se incluyen la apoptosis miocárdica que pueden limitar su uso en este contexto.²⁰⁴⁻²⁰⁶

-Afectación Venosa/Capilar (Enfermedad Veno-Oclusiva Pulmonar/Hemangiomatosis Capilar Pulmonar (PCH)): La enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP) se ha considerado una forma de HAP con un pronóstico desfavorable, caracterizada por el remodelado y la obliteración de las pequeñas venas pulmonares.¹³ La EVOP representa aproximadamente el 10% de los pacientes con HAP. Puede ser esporádica o hereditaria. Una parte significativa de los pacientes con EVOP son aquellos que se someten a un trasplante de médula ósea y reciben quimioterapia combinada. Además, la mitad de estos pacientes recibieron radioterapia adicional en estudios de registros¹³. Se han reportado series de casos de EVOP relacionadas con diferentes regímenes quimioterapéuticos, particularmente agentes alquilantes. La ciclofosfamida y la mitomicina-C han sido los principales culpables en este contexto¹³. En general, estos agentes son notorios por la evolución de neumonía intersticial, fibrosis pulmonar y HAP debido a EVOP. (ANEXO 7)

B. Grupo 2

Debido a la disfunción sistólica subclínica o clínica del ventrículo izquierdo, que puede desarrollarse debido a una variedad de agentes quimioterapéuticos, especialmente antraciclinas (dosis acumulativa doxorubicina de 250 mg/m²)²⁰⁷⁻²⁰⁸, en ese caso la cardiotoxicidad generalmente surge en gran medida dependiendo de los factores de riesgo del paciente y del impacto de la terapia concomitante^{209,210}. Los agentes alquilantes, inhibidores de proteasomas, anticuerpos contra el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo-2, inhibidores de puntos de control inmunitarios, inhibidores de tirosina quinasa, inhibidores del factor de crecimiento endotelial vascular y taxanos también han sido considerados

como agentes cardiotóxicos que podrían inducir disfunción ventricular izquierda a tasas variables^{208,209}. Cabe destacar que la hipertensión pulmonar relacionada con la enfermedad del corazón izquierdo ha sido la forma más frecuentemente encontrada de hipertensión pulmonar en el entorno clínico²¹⁰⁻²¹¹.

C. Grupo 3

El daño pulmonar parenquimatoso y la hipertensión pulmonar asociada (HP) del grupo 3 han sido relevantes para los fármacos que podrían inducir fibrosis pulmonar, especialmente bleomicina, radioterapia torácica y busulfán²¹².

D. Grupo 4

La hipertensión pulmonar tromboembólica crónica (CTEPH) es una forma de hipertensión pulmonar (HP) que ocurre debido a la obstrucción de las arterias pulmonares. Esta obstrucción vascular incrementa la resistencia vascular pulmonar y progresa hacia la HP²¹³. La malignidad ha sido identificada como un factor de riesgo trombótico independiente por múltiples estudios epidemiológicos, sugiriendo que los pacientes con cáncer tienen un mayor riesgo de eventos tromboembólicos venosos iniciales y recurrentes¹³.

E. Grupo 5

Relacionado con trastornos hematológicos los cuales comprenden: Trastornos mieloproliferativos crónico, mieloma múltiple (MM), trastornos sistémicos como: Linfangiomiomatosis que es una enfermedad que afecta principalmente a mujeres jóvenes y de mediana edad y se caracteriza por la proliferación de células anormales similares a las del músculo liso a lo largo de los linfáticos en los pulmones y el abdomen¹⁴⁰. La afectación pulmonar ocurre debido a la formación y progresión de quistes de paredes delgadas, que conducen a la obstrucción del flujo de aire, disminución de la capacidad de difusión de monóxido de carbono e insuficiencia respiratoria²¹⁴, neurofi-

bromatosis tipo I (NF1) que es una enfermedad genética causada por mutaciones en el gen NF1 que codifica para la neurofibromina, una proteína supresora de tumores producida por varios tipos celulares. Las mutaciones en el gen NF1 conducen a diversas características clínicas, incluidos tumores malignos como feocromocitomas, gliomas y leucemia mieloide crónica juvenil²¹⁴.

11.5.2. Estrategia de seguimiento: Actualmente, no existe un predictor específico para la evolución de la HP en pacientes que reciben tratamiento contra el cáncer¹³. La cuestión de si condiciones coexistentes como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica y la disfunción ventricular izquierda podrían aumentar el riesgo de HP, necesita ser establecida. Los pacientes con cáncer que reciben regímenes de riesgo deben estar bajo seguimiento regular en cuanto a signos y síntomas de una HP emergente. Generalmente se desalienta iniciar un régimen de alto riesgo en un paciente que tiene HP de base¹³.

11.6. Síndrome qt largo: El intervalo QTc debe medirse en un ECG de 12 derivaciones preferencialmente en las derivaciones D II y V5. Se recomienda realizar un ECG basal antes del inicio de la terapia oncológica y realizar una monitorización cardíaca periódica en pacientes que reciben una terapia potencialmente cardiotóxica. Tabla 10. La fórmula de corrección del intervalo QT para la frecuencia cardíaca preferida es la de Fridericia ($QTc = QT / RR^{1/3}$) debido a que presenta menos imprecisiones en comparación con la fórmula de Bazett²¹⁵. Los valores de referencia para definir QTc prolongado son $QTc > 450$ ms en hombres, $QTc > 460$ ms en mujeres²¹⁶.

11.6.1. Causas de prolongación del intervalo qtc: Muchas terapias contra el cáncer comúnmente utilizadas pueden provocar prolongación del intervalo QTc, en particular el trióxido de arsénico y los inhibidores de la tirosin quinasa además de los medi-

camentos complementarios utilizados para tratar los efectos secundarios causados por las terapias contra el cáncer, las enfermedades cardíacas estructurales y el hipotiroidismo pueden contribuir a la prolongación del QT²¹⁷. (ANEXO 8).

Corregibles	No corregibles
Fármacos que prolongan QTcα • Antiarrítmicos • Antibióticos • Antidepresivos • Antifúngicos • Antieméticos • Antihistamínicos • Antipsicóticos • Diuréticos de asa • Opioides (metadona) • Bradiarritmia • Desequilibrios/anomalías electrolíticas • Hipokalemia ($\leq 3,5$ mEq/L) • Hipomagnesemia ($\leq 1,6$ mEq/L) • Hipocalcemia ($\leq 8,5$ mEq/L) • Ajuste inadecuado de la dosis de aclaramiento renal o hepático de los fármacos que prolongan el intervalo QT	Isquemia miocárdica aguda Edad > 65 años Prolongación basal del intervalo QTc b Historia familiar de muerte súbita (SQTL congénito o polimorfismo genético). Sexo femenino Función renal alterada (para fármacos de excreción renal) Enfermedad hepática (para fármacos de excreción hepática) Historia personal de síncope o TdP inducida por fármacos ECV previa (EAC, IC, hipertrofia VI)

Tabla 14. Factores corregibles y no corregibles que contribuyen a la prolongación del intervalo QTc Adaptado de <https://www.crediblemeds.org>. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) para los pacientes con cáncer.

ESC: European Society of Cardiology EAC, enfermedad arterial coronaria; ECV, enfermedad cardiovascular; IC, insuficiencia cardíaca; QTc, intervalo QT corregido; SQTL, síndrome de QT largo; TdP, torsade de pointes; VI, ventricular izquierdo.

RIESGO ALTO QTcF ≥ 10 ms y riesgo de TdP	RIESGO MEDIO QTcF ≥ 10 ms y riesgo bajo o ausencia de TdP (o incierto)	RIESGO BAJO QTcF < 10ms.
Aclarrubicina Trióxido de arsénico Glasdegib Nilotinib Oxaliplatino Pazopanib Ribociclib Sunitinib Toremifeno Vandetanib	Abarelix Belinostat Brigantini Carbozantinib Ceritinib Crizotinib Dovitinib Entrectinib Eribulina Gilteritinib Ivosidenib Lapatinib Lenvatinib Osimertinib Panobinostat Rucaparib Selpercatinib Sorafenib Tipiracil/ trifluridina Vemurafenib	TDA Afatinib Axitinib Binimetinib Bortezomib Bosutinib Carfilzomib Dabrafenib Dasatinib Encorafenib Midostaurin Pertuzumab Ponatinib Romidepsin Quizartinib Tamoxifeno Vorinostat

Tabla 15. Riesgo de prolongación del intervalo según el tratamiento oncológico utilizado QTcF ≥ 10 MS y TdP.

Adaptado de <https://www.crediblemeds.org>. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = QT/3\sqrt{RR}$) para los pacientes con cáncer.

QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TDA, terapia de privación de andrógenos; TdP, torsade de pointes.

Los mecanismos propuestos en la génesis de las arritmias ventriculares comprenden el efecto directo del fármaco en el potencial de acción cardíaco y la presencia de sustrato arritmogénico como presencia de cicatriz miocárdica producto de la inflamación sistémica de la propia enfermedad, cardiopatía estructural previa, o debido a toxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer.²¹⁷. (ANEXO 9). En el caso de arritmia autolimitada inducida por el tratamiento farmacológico no es necesario interrumpir el mismo a menos que exista factores de riesgo cardiovasculares o alteraciones en el ECG persistentes. En el caso de arritmia ventricular sintomática se debe reducir o interrumpir la terapia farmacológica y el paciente debe ser derivado al cardiólogo para valoración y tratamiento²¹⁸.

Dentro del tratamiento de arritmias sintomáticas recurrentes y potencialmente mortales se contempla el uso de los fármacos antia-

rrítmicos con las limitaciones de clase IA, IC y III que prolongan el Intervalo QTc, siendo los betabloqueadores y los antiarrítmicos de clase IB los de mejor perfil en estos escenarios. La indicación de dispositivos como cardio desfibrilador o ablación deberá llevar en cuenta esperanza de vida factores reversibles, y riesgo de complicaciones^{219, 220}. La mayor parte de las arritmias inducidas por fármacos en el tratamiento oncológico se relacionan con la prolongación del QT lo que lleva al desarrollo de Torsade de pointes (TdP) no existe un valor fijo de QTc para el desarrollo de TdP se ha observado que un valor superior a > 500ms se asocia a un riesgo dos a tres veces mayor y Valores ≥ 480 ms requieren vigilancia estricta y corrección de causas corregibles²²¹⁻²²³. Los pacientes con cáncer y prolongación QTc asociada con bradicardia o pausas sinusales pueden beneficiarse de la infusión con isoprenalina o de marcapasos temporal²²³.

Monitorización y valoración del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTcF para todos los pacientes^a.

ECG basal de 12 derivaciones: QTcF

- Corregir los factores de riesgo basales para prolongación de QTc b
- Evitar/interrumpir fármacos concomitantes que prolongan QTc b
- Asegurar K^+ >4.0 mmol/L, Mg^{2+} >2.0 mg/dL (>1.10 mmol/L) y valores normales de Ca^{2+} corregido

Valor QTcF >480 ms Evaluación cardio-oncológica y corregir las causas reversibles^b

Posteriormente nueva valoración:

Si QTcF >500ms optar por terapia alternativa

Si QTcF entre 480 y 500ms Considerar una terapia alternativa

Valor QTcF <480 ms. Iniciar tratamiento más monitorización con electrocardiograma^c.

Posteriormente nueva valoración:

QTcF ≤ 480 ms continuar Monitorización de QTc.

QTcF >480 ms y <500 ms Corregir causas reversibles más monitorización semanal con ECG. Si mantiene QTcF<500ms continuar el tratamiento a la misma dosis o una dosis menor (Clase I)

Si QTcF ≥ 500 ms: Detener el tratamiento.

Corregir las Causas reversibles revalorar QTc b:

Revalorar QTcF:

<480 ms Reanudar el tratamiento a la misma dosis o menor según el protocolo específico del fármaco

>480 y 500 ms Considerar Reiniciar el fármaco a una dosis menor. (Clase IIb)

>500 ms Equipo multidisciplinar para valorar tratamientos oncológicos alternativos. (Clase I)

TdP o arritmias ventriculares sostenidas: interrumpir tratamiento y corregir causas reversibles^b.

Tabla 16. Monitorización del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTc. ADAPTADO DE <https://www.crediblemeds.org.c> Monitorización ECG basal, una vez que se han alcanzado los niveles estacionarios del fármaco antitumoral, después de cada modificación de la dosis o de cualquier interrupción del tratamiento >2 semanas; mensualmente en los primeros 3 meses y posteriormente de forma periódica a lo largo del tratamiento dependiendo de los factores de riesgo específicos del paciente y el tratamiento oncológico. ECG, electrocardiograma; EMD, equipo

multidisciplinar; K+, QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia; TdP, Torsade de pointes.

RECOMENDACIONES	^a CLASE	^b NIVEL
Cómo manejar la prolongación del QT en pacientes con cáncer.		
Se recomienda la interrupción del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen TdP o taquiarritmias ventriculares sostenidas durante el tratamiento ⁵⁴⁹ .	I	C
Se recomienda la interrupción temporal del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc en los pacientes que desarrollen QTcF $\geq$ 500 ms asintomático, y una monitorización ECG cada 24h hasta que se resuelva la prolongación de QTcF.	I	C
Se recomienda la suspensión inmediata de cualquier fármaco causante y la corrección de las anomalías electrolíticas y otros factores de riesgo en los pacientes con cáncer que desarrollen QTcF $\geq$ 500 ms.	I	C
Se recomienda una monitorización ECG semanalmente en pacientes con cáncer asintomáticos con QTcF 480-500 ms que estén recibiendo un tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
Se recomienda ECG de 12 derivaciones después de cualquier aumento de dosis del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C
Reinicio del tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc		
Se recomienda una valoración multidisciplinar antes de reiniciar el tratamiento con los fármacos que prolongan el intervalo QTc en los pacientes que haya desarrollado una prolongación QTcF significativa, con el objeto de considerar tratamientos alternativos del cáncer.	I	C
En los pacientes que experimenten una prolongación QTcF significativa, se puede considerar reiniciar el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc, idealmente a una dosis menor, de acuerdo con las recomendaciones para cada fármaco.	IIb	C
Se recomienda la monitorización ECG semanal durante las primeras 4-6 semanas y posteriormente cada mes después de restablecer el tratamiento oncológico que prolonga el intervalo QTc.	I	C

Tabla 17. Tratamiento de QTc y desarrollo de TdP. Véase <https://www.crediblemeds.org>. ECG, electrocardiograma; QTc, intervalo QT corregido; QTcF, intervalo QT corregido usando la fórmula de Fridericia; TdP, torsade de pointes. aClase de recomendación. bNivel de evidencia. C

Una vez identificada la prolongación del QTc, se deben obtener los niveles de electrolitos séricos y corregir las anomalías, tales como hipopotasemia, hipomagnesemia y la hipocalcemia que pueden ayudar a prevenir la aparición de TdP conjuntamente con la valoración periódica a través del electrocardiograma conforme recomendaciones. Muchos episodios de TdP son auto-limitados. El magnesio intravenoso es una terapia eficaz para la TdP incluso en ausencia de hipomagnesemia²²³.

En la mayoría de los casos de TdP debido a las características de la misma como su frecuencia alta genera inestabilidad y debe ser tratada como VF/TV sin pulso según protocolo ACLS. Si los signos de inestabilidad eléctrica persisten, se recomienda el traslado a la unidad de cuidados intensivos con el inicio de agentes beta-adrenérgicos

como isoproterenol o estimulación temporal para aumentar la frecuencia cardíaca²¹⁵.

11.7. Fibrilación auricular

La arritmia clínica más frecuente, catalogada actualmente como una epidemia, se encuentra en una alta incidencia en paciente que padecen cáncer. La fibrilación auricular (FA) aun considerándose benigna por su mecanismo fisiopatológico, merece ser evaluada y tratada con suma premura, sobre todo por su alto riesgo de complicaciones tromboembólicas en pacientes con neoplasias.²²⁹

- Epidemiología: Los diferentes tipos de cáncer aumentan el riesgo de desarrollar FA, con una prevalencia que ronda entre el 2 al 28% y aún más si se combina con edades por encima de los 65 años; además las

cirugías junto a ciertos quimioterápicos y radioterapia pueden provocar su aparición hasta en un 16% de casos. La colectomía y cirugía de pulmón se han asociado a recurrencia de FA con una tasa de incidencia entre el 4 a 32%²²⁶.

- Fisiopatología: La complejidad de los mecanismos productores de FA es conocida en pacientes sin enfermedades neoplásicas, en el contexto de los pacientes con cáncer, su fisiopatología requiere de mayor detalle²²⁵. Las microrrentadas demostradas en la desembocadura de las venas pulmonares, así como en ciertas áreas de la aurícula izquierda y orejuela, requieren de alteraciones de tipo inflamatorio y estructural celular para perpetuarse. La edad avanzada, comorbilidades metabólicas y cardiovasculares, invasión del cáncer, cirugías y tratamientos oncológicos, desencadenan una cascada de inflamación, hipoxia, desequilibrio de sistema nervioso autónomo (principalmente vagotonía) y manifestaciones paraneoplásicas, que en conjunto son coadyuvantes para iniciar o recurrir en episodios de FA²²⁵.

-Manifestaciones clínicas: Existen múltiples síntomas y signos que acompañan a los pacientes con FA, entre los más prevalente se encuentran, las palpitaciones, disnea, fatiga, lipotimias, dolor precordial y síncope.²²⁶⁻²²⁷ Es de suma relevancia estratificar dichas manifestaciones, mediante el uso de la clasificación de la EHRA fundamentándose en los síntomas y sus consecuencias frente a las actividades cotidianas²²⁵.

Escala	Síntomas	Descripción
1	Ninguno	La FA no causa ningún síntoma
2 ^a	Leve	La actividad diaria no se ve afectada por los síntomas de FA
2 ^b	Moderado	La actividad diaria habitual no se ve afectada por los síntomas, sin embargo, el paciente refiere molestias por los síntomas de FA
3	Severo	La actividad diaria habitual se ve afectada por los síntomas
4	Incapacitante	La actividad diaria habitual se encuentra discontinuada

Tabla 18. Estratificación de manifestaciones, mediante el uso de la clasificación de la EHRA .

Adaptado de Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al. 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in col laboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. Eur Heart J 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.

11.7.1. Manejo de fibrilación auricular: La FA aumenta sustancialmente el riesgo tromboembólico, sin embargo, el riesgo hemorrágico también es significativo en pacientes con cáncer; teniendo en cuenta además que dichos pacientes poseen aumento de riesgo de mortalidad por cualquier causa²²⁸. Es así que se considera óptimo el manejo multidisciplinario de FA en pacientes con cáncer considerando el mismo esquema que nos detallan las guías europeas actuales, AF-CARE²²⁸⁻²³³ C: comorbilidades y factores de riesgo. Entre los reconocidos están la hipertensión arterial, diabetes mellitus, obesidad, inactividad física, consumo excesivo de alcohol, insuficiencia cardíaca, apnea obstructiva del sueño.²²⁸⁻²³³ A: Evitar accidente cerebro vascular y otros eventos tromboembólicos: En la actualidad la escala de riesgo aceptada por las sociedades cardiológicas es el CHADs2VA, el mismo que estratifica como alto riesgo de eventos a un puntaje ≥ 2 ($>2\%$ de riesgo de ACV isquémico)²²⁸⁻²³³. Ante la evaluación del riesgo hemorrágico en pacientes con FA y algún proceso neoplásico, es necesario considerar que se deben tomar en cuenta todos los factores de riesgo modificables de sangrado, tales como; control óptimo de la HTA, evitar la ingesta excesiva de alcohol, suspender el uso innecesario de antiplaquetarios y antiinflamatorios no esteroideos y promover el

control adecuado de INR durante el uso de antagonistas de vitamina K. Son muy pocas las contraindicaciones absolutas al uso de anticoagulantes por alto riesgo hemorrágico, como tumores cerebrales primarios y sangrados relacionados a angiopatía cerebral amiloide²²⁸⁻²³³. Por lo mencionado, y considerando que la mayoría de factores de riesgo hemorrágico son potencialmente modificables, al momento se encuentra contraindicado el uso de escalas de riesgo de sangrado, tales como el HAS-BLED para decidir iniciar terapia anticoagulante en pacientes con FA. Los pacientes en quienes el riesgo tromboembólico es alto, deben recibir tratamiento anticoagulante con antagonistas de vitamina K o anticoagulantes directos (dabigatrán, apixaban, rivaroxabán). Las contraindicaciones para su uso en el caso de los directos persisten en la presencia de estenosis mitral severa y/o una válvula mecánica, teniendo en cuenta además las interacciones farmacológicas²²⁸⁻²³³. Si el riesgo hemorrágico es muy alto, el cierre de orejuela izquierda por vía endovascular se considera una opción terapéutica importante. Dicho procedimiento ha demostrado mediante ensayos aleatorizados, su no inferioridad contra antagonistas de vitamina K y nuevos anticoagulantes orales frente a puntos finales compuestos como ACV isquémico, muerte cardiovascular y tromboembolismos²²⁸⁻²³³. R: Reducción de síntomas mediante control de frecuencia cardíaca y ritmo: La estrategia de elección para el control de síntomas en un paciente con FA, ha evolucionado con el pasar de las últimas décadas. Desde sus inicios se había intentado demostrar que el control del ritmo era la mejor opción, sin embargo; la evidencia no lograba sustentar dicha hipótesis fisiopatológica, hasta el apareamiento del estudio EAST-AFNET⁴ que demostró una reducción significativa en eventos adversos cardiovasculares en aquellos pacientes que recibieron control del ritmo de manera precoz²²⁸⁻²³³. Cabe recalcar que el objetivo de buscar control de ritmo se sustenta ante la evidencia fisiopatológica de que la pre-

sencia de FA siempre genera más FA (perpetúa la fibrilación auricular), con lo cual se han encontrado algunos caminos probados para llegar a recuperar el ritmo sinusal. El uso de cardioversión farmacológica, eléctrica, ablación por radiofrecuencia y mapeo tridimensional, ablación con balón y pulsos de radiofrecuencia, crioablación con balón, ablación endoscópica, ablación híbrida y quirúrgica y hasta la ablación del nodo auriculoventricular con posterior implante de marcapasos y estimulación fisiológica de la rama izquierda del Haz de his, son las múltiples opciones que al momento se encuentran disponibles desde la perspectiva electrofisiológica, sin embargo la elección debe pasar por el enfoque multidisciplinario del cuadro clínico del paciente, además de la evaluación de riesgos y complicaciones de los procedimientos mencionados²²⁸⁻²³³. La ablación de FA, ha tomado mucha fuerza como estrategia de elección en recuperación de ritmo sinusal, en primera instancia se la tenía como opción únicamente en aquellos pacientes en quienes se haya demostrado un fracaso terapéutico farmacológico y que no posean cardiopatía estructural. Actualmente ha subido grandes escalones en la evidencia científica, demostrando ser la primera elección para los pacientes con FA paroxística, independientemente del uso previo de fármacos antiarrítmicos, además de ser parte del tratamiento de primera línea para aquellos que han desarrollado taquicardiomiopatía por FA, y convertirse en una excelente opción en pacientes con FA persistente a pesar de sus comorbilidades y cardiopatía estructural²²⁸⁻²³³.

Los centros de electrofisiología que hoy en día realizan dicho procedimiento son muchos, debido a que requieren apenas un mínimo de 25 ablaciones anuales por operador para considerarse acreditados, con lo cual se garantiza no solo la eficacia del procedimiento, sino además la alta tasa de seguridad y bajas complicaciones.

E: Evaluación y reanálisis dinámico: Una vez se haya decidido la estrategia terapéu-

tica anticoagulante en base a la escala de riesgo y el control del ritmo o frecuencia cardíaca según el contexto clínico del paciente, es importante mantener un seguimiento cercano y una constante reevaluación de los factores de riesgo, así como de las distintas opciones terapéuticas²²⁸⁻²³³.

- Realizar frecuentemente electrocardiogramas de control, holter de arritmias, estudios de imagen y estudios séricos.
- Evaluar la presencia de nuevos factores de riesgo que perpetúen la FA.
- Chequear el beneficio sintomático luego de la estrategia terapéutica elegida y mantenerse alerta de la aparición de nuevos síntomas.
- Chequear los riesgos hemorrágicos modificables.
- Mantener la terapia anticoagulante aún después de obtener retorno al ritmo sinusal, fundamentándose en la escala del CHADs2VA.

11.8. Enfermedad valvular y cáncer

En pacientes con cáncer, la enfermedad valvular puede ocurrir en varios escenarios:^{234,235,236,13}

- Enfermedad valvular preexistente y/o diagnosticada antes del tratamiento del cáncer.
- Diagnóstico incidental durante pruebas de imagen para el diagnóstico del cáncer.
- Endocarditis relacionada con inmunosupresión o uso de catéteres.
- Endocarditis trombótica no bacteriana como primer síntoma posible de cáncer
- Valvulopatía causada por disfunción del ventrículo izquierdo secundaria a tratamiento para el cáncer.
- Quimioterapia: Ciertos agentes quimioterapéuticos, como las antraciclinas, se correlacionan con mayor riesgo de valvulopatía. Asociada a RT aumenta más el riesgo de disfunción valvular^{234,236}.
- Radioterapia: Puede ocasionar fibrosis, daño endotelial y aumento del estrés oxidativo, que producen cambios en las válvulas cardíacas, afectando su estructura y función con el tiempo²³⁷.

La exposición a la radiación del mediastino, generalmente utilizada para el tratamiento

del linfoma de Hodgkin y otras neoplasias malignas torácicas, se asocia con mayor riesgo de afectación valvular. Este riesgo está directamente proporcional a la dosis de radiación recibida (dosis > 30 Gy) y mayor duración de exposición a la misma²³⁷. La radiación en el hemitórax izquierdo, por el campo de radiación, afecta sobre todo a las válvulas izquierdas del corazón (aórtica y mitral).

Se ha visto enfermedad valvular clínicamente significativa en el 1% de los pacientes 10 años después de la radioterapia; en el 5%, después de 15 años; y en el 6%, después de 20 años. Aproximadamente el 60% de los pacientes desarrollan aterosclerosis significativa de la aorta ascendente y el 15% de pacientes presentan aorta de porcelana²³⁴.

- **Edad:** al momento del tratamiento: La edad avanzada sea para recibir RT o quimioterapia constituye un factor de riesgo para el desarrollo de valvulopatías²³⁸.

- **Otros factores de riesgo:** Diabetes, dislipidemia y la duración del seguimiento post-tratamiento también se han identificado como factores de riesgo potenciales para el desarrollo de valvulopatías inducidas por quimio o radioterapia²².

La severidad de la enfermedad valvular se evalúa de la misma forma en pacientes con o sin cáncer, conforme a las guías de recomendación clínica actuales, tomando en cuenta el pronóstico del cáncer y las preferencias del paciente (clase IC)²³⁸. Los pacientes con valvulopatías graves, preexistentes tienen alto riesgo de cardiotoxicidad, en especial los pacientes tratados con antraciclinas, anticuerpo monoclonal anti-receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER-2) y terapia combinada con inhibidores de RAF y MEK²³⁴. Dado esto, el reconocimiento oportuno a través de un monitoreo continuo y el tratamiento temprano de la disfunción valvular secundaria al tratamiento oncológico es fundamental²³⁴.

11.8.1. Manejo: Por lo antes dicho, se deben considerar algunos aspectos en el manejo de las valvulopatías en pacientes con cáncer para garantizar resultados óptimos²³⁴:

1. Manejo multidisciplinario, por un equipo compuesto por cardiólogos, cirujanos cardíacos, cardiólogos intervencionistas, cardiólogo especialista en imagen cardiovascular, oncólogos, especialistas en cuidados paliativos y anestesiólogos para la toma de decisiones en cuanto al tratamiento integral e intervención sea percutánea o quirúrgica o manejo paliativo, dependiendo del caso, es decir individualizando la valoración de cada paciente. Además, esto permite la coordinación de manejo y continuidad de atención durante todo el tratamiento del paciente. Este enfoque coordinado minimiza las brechas en la atención, reduce el riesgo de errores médicos y mejora la calidad general de la atención brindada al paciente. (clase I, nivel C).^{234-236,13}.

2. Esperanza de vida y pronóstico para decidir sobre estrategias del tratamiento, sea esta percutánea, quirúrgica o tan solo tratamiento clínico²³⁸.

3. Monitoreo durante el tratamiento del cáncer: Es adecuado realizar ecocardiograma y biomarcadores, para detectar y controlar los posibles efectos cardiotoxicos²³⁸.

4. La ecocardiografía es la prueba de imagen de primera línea para el diagnóstico y seguimiento de las enfermedades valvulares. La angiotomografía cardíaca permite determinar la factibilidad de los procedimientos percutáneos y quirúrgicos. Además, ayuda a identificar complicaciones relacionadas con la endocarditis infecciosa. La resonancia magnética es otra herramienta de imagen que puede ayudar a cuantificar la severidad de la valvulopatía, así como evaluar la fibrosis miocárdica²⁴⁰⁻²⁴².

5. Evaluación del riesgo quirúrgico: los pacientes con enfermedades que recibirán tratamiento oncológico, especialmente, quimioterapia, deben ser sometidos a una evaluación exhaustiva

del riesgo quirúrgico, considerando los efectos secundarios relacionados a dicho tratamiento²³⁸.

6. Evaluar el tipo de procedimiento: Dar preferencia a procedimientos menos invasivos, sobre todo en pacientes de alto riesgo quirúrgico en relación al cáncer u otras comorbilidades. Entre los procedimientos que pueden considerarse están: la intervención transcáteter de la válvula aórtica (TAVI), la valvuloplastia aórtica con balón o la reparación transcáteter de borde a borde (TEER) dependiendo de la valvulopatía²⁴¹.

7. Manejo de los factores de riesgo cardiovascular modificables como la HTA, la dislipidemia, la diabetes y la obesidad, puesto que esto puede ayudar a reducir la progresión de la valvulopatía en pacientes con cáncer^{235,13}.

8. Seguimiento a largo plazo para los sobrevivientes de cáncer con enfermedad valvular es importante para monitorear la progresión de la enfermedad, evaluar la eficacia del tratamiento y abordar las potenciales complicaciones²³⁴.

11.8.2. Cirugía de valvulas cardíacas en pacientes con cáncer:

Tanto en los pacientes sobrevivientes de cáncer como los que presentan cáncer activo pueden requerir cirugía de reemplazo o corrección valvular cardíaca. Entre 2% y 4% de los pacientes sometidos a cirugía por valvulopatías habían sido tratados previamente por cáncer. La quimioterapia previa generalmente no contribuyó a mayor riesgo quirúrgico, excepto si produjo cardiotoxicidad con daño permanente^{34,235}. La cirugía valvular cardíaca en pacientes con valvulopatía sintomática no está indicada si no se preve mejora en la calidad de vida o si la expectativa de vida es inferior a 12 meses. En pacientes con buen pronóstico desde el punto de vista oncológico, se debe evaluar qué procedimiento debe realizarse primero: la cirugía cardíaca o la cirugía oncológica in-

dividualizando cada caso. La RT previa en el tórax, por sus posibles secuelas puede causar complicaciones en caso de cirugía cardíaca convencional²³⁸.

12. Supervivientes del cáncer - seguimiento por parte del cardiólogo

El superviviente de cáncer (SC) comienza en el momento del diagnóstico y continúa a lo largo de la vida, estas recomendaciones se dirigen a los casos en los que el tratamiento oncológico cardiotoxico se ha completado con éxito y el pronóstico a largo plazo es bueno¹³. Los cuidados de calidad de los supervivientes incluyen vigilancia de la recurrencia y de segundos tumores, intervención en el control de síntomas y de necesidades psicosociales y coordinación del cuidado. Los diagnósticos y terapias del cáncer han mejorado constantemente en las últimas décadas, aumentando notablemente la esperanza de vida de los pacientes de todas las edades. Sin embargo, las terapias

antineoplásicas convencionales y más nuevas pueden causar cardiotoxicidad a corto y largo plazo y la tasa de supervivencia a 5 años de los pacientes con cáncer está creciendo de manera constante y el número de sobrevivientes de cáncer crece constantemente^{13,243}.

12.1. Superviviente de cáncer infantil: El éxito actual en el tratamiento de los cánceres infantiles y adolescentes es evidente con tasas de supervivencia general de 85 %, y ha dado lugar a una población en constante crecimiento de supervivientes a largo plazo¹⁸⁵. Los sobrevivientes de cáncer infantil tienen una mayor carga de enfermedades cardiovasculares crónicas relacionadas con el tratamiento y una esperanza de vida reducida²⁴⁴. De manera que todos los pacientes independientemente del riesgo se requieren una evaluación clínica anual con exámenes de laboratorio, control de FRCV y toma de ECG.

Grupo de riesgo	Antraciclina (mg/m2)	Radioterapia dirigida al tórax (Gy)	Antraciclina (mg/m2) y radioterapia dirigida al tórax (Gy)	¿Se recomiendan exámenes de detección?	¿En qué intervalo?
Riesgo alto	>=250	>=30	>=100 Y ≤15	Sí	2 años
Riesgo moderado	100 a <250	15 a <30	NA	Tal vez	5 años
Riesgo bajo	> 0 a <100	> 0 a <15	NA	No	Sin exámenes de detección

Tabla 19. Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Association (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS). Recomendaciones sobre los grupos de riesgo y la vigilancia de la miocardiopatía para sobrevivientes de cáncer diagnosticado durante la niñez, adolescencia y adultez temprana.

NA = no aplica. aAdaptación de Ehrhardt et al.28

Afortunadamente, los esfuerzos para reducir la intensidad del tratamiento han disminuido significativamente el riesgo de enfermedad cardiovascular tardía para los sobrevivientes diagnosticados y tratados en épocas más recientes²⁴⁵. Sin embargo, los supervivientes siguen teniendo un riesgo 4 veces mayor de mortalidad relaciona-

da con el corazón en comparación con la población general, y la tasa de exceso de muertes atribuibles a enfermedades cardiovasculares aumenta durante toda la supervivencia y se acelera más allá de los 30 años desde el diagnóstico²⁴⁶. Se recomienda realizar un seguimiento de los SC pediátricos de acuerdo con las indicaciones del

International Late Effects of Childhood Cancer Guideline Harmonization Group. Esto incluye una estratificación del riesgo basado en la dosis acumulada total de quimioterapia con antraciclinas y la DCM administrada (Anexo 10). Está indicado hacer una revisión anual de los FRCV y llevar a cabo un programa de educación para promover un estilo de vida saludable. La frecuencia de la revisión cardiovascular (CV) con ecocardiograma transtorácico depende del riesgo. Se debe considerar una revisión CV cada 5 años para supervivientes adultos al cáncer infantil y adolescente que tengan riesgo moderado, y cada 2 años cuando el riesgo sea alto (TABLA 15). Un análisis retrospectivo reciente ha demostrado que la cuantificación de la FEVI después de 5 años del diagnóstico de cáncer mejora la estratificación del riesgo a largo plazo de los SC infantil²⁴⁷.

12.2. Largo superviviente de cáncer: Es necesario definir el concepto de largo superviviente de cáncer. En general, se define como largo superviviente de cáncer a aquella persona que a los 5 años del diagnóstico y tratamiento se encuentra libre de enfermedad, lo que en la mayoría de los casos

significa curación. Este periodo de 5 años puede ser más reducido en algunos tumores agresivos propios de edades tempranas como ciertos tumores de la infancia, testiculares ó linfomas agresivos y puede ser más extenso en algunos tumores como el cáncer de mama y el cáncer de próstata¹⁸⁵.

12.3. Superviviente de cáncer adulto: En las últimas décadas, debido tanto a la mayor expectativa de vida y una vez que el tratamiento del cáncer termina y se convierte en un superviviente de cáncer, a veces años después, pueden experimentar efectos secundarios relacionados con el cáncer o el tratamiento del cáncer incluida la cardiotoxicidad²⁴⁷, además de afectar su estado de salud física y psicosocial, estos efectos pueden reducir la esperanza y calidad de vida²⁴⁸. La cardiotoxicidad inducida por el tratamiento del cáncer está bien establecida y acompaña a la radiación torácica y una variedad de agentes quimioterapéuticos, por lo cual se debe considerar realizar una ecocardiografía y determinación de biomarcadores séricos cardiacos en los primeros 12 meses de la finalización del tratamiento oncológico²⁴⁸.

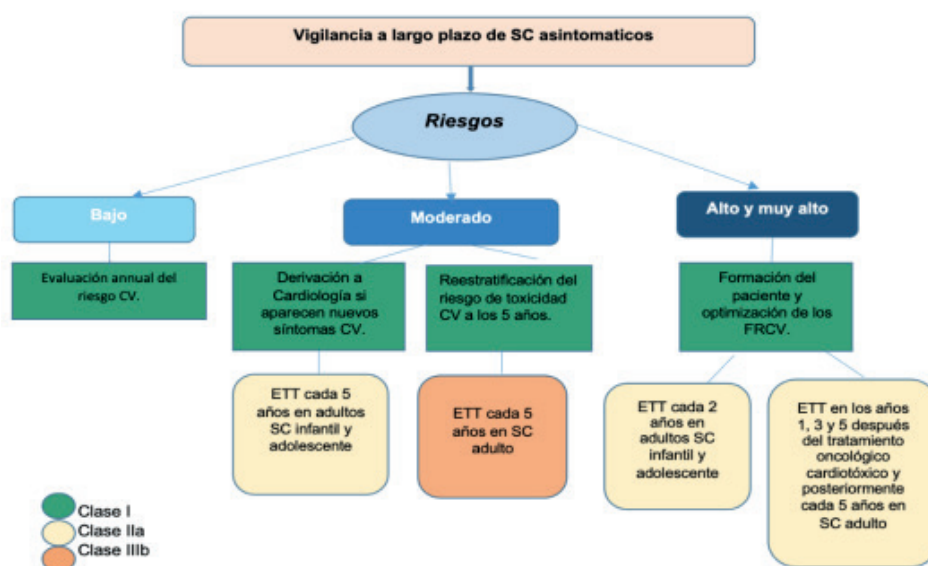


Tabla 20. Seguimiento a largo plazo en supervivientes al cáncer. CV, cardiovascular; EAC, ETT, ecocardiografía transtorácica. Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Association (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS).

15. Anexos

Anexo 1.

Estratificación del Riesgo de Toxicidad Cardiovascular Basal Según la Heart Failure Association International Cardio-Oncology Society.

Factores de riesgo de toxicidad CV basal	Quimioterapia con antraciclinas	Terapias dirigidas a HER2	Inhibidores de VEGF	Inhibidores de la proteína BCR-ABL	Tratamientos para el mieloma múltiple	Inhibidores de RAF y MEK
ECV previa						
IC/miocardiopatía DC-RTC	MA	MA	MA	A	MA	MA
VP grave	A	A	-	-	-	A
IM o ICP o CABC	A	A	MA	-	-	A
Angina estable	A	A	MA	-	-	A
Enfermedad arterial	-	-	MA	MA	MA	-
Índice tobillo-brazo alterado	-	-	-	A	-	-
HP	-	-	-	A	-	-
Trombosis arterial con TKI	-	-	-	MA	-	-
Trombosis venosa (TVP/EP)	-	-	A	M2	MA	-
Arritmia ¹	-	M2	M2	M2	M2	M1
QTc ≥ 480 ms	-	-	A	A	-	-
450 < QTc < 480 ms (hombres)	-	-	M2	M2	-	-
460 < QTc < 480 ms (mujeres)	-	-	-	-	MA	-
Toxicidad CV previa a IP	-	-	-	-	A	-
Toxicidad CV previa a FIM						
FEVI < 50%	A	A	A	A	A	A
FEVI 50-54%	M2	M2	M2	-	M2	M2
Hipertrofia VI	-	-	-	-	M1	-
Hiperlipidemia ¹	-	-	M1	M1	M1	-
Historia familiar de trombofilia	-	-	-	M1	M1	-
Tratamiento oncológico actual						
Dexametasona >160 mg/mes	-	-	-	-	M1	-
Incluye antraciclinas antes de la terapia dirigida a HER2	-	M1	-	-	-	-
Exposición previa a						
Antraciclinas	A	M2	A	-	A	A
Trastuzumab	-	MA	-	-	-	-
RT en tórax izquierdo o mediastino	A	M2	M1	-	M1	M2
Quimioterapia no antracíclica	M1	-	-	-	-	-
Factores de riesgo del estilo de vida						
Fumador actual/historia importante de tabaquismo	M1	M1	M1	A	M1	M1
Obesidad (IMC >30 kg/m ²)	M1	M1	M1	M1	M1	M1

Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. (2022). 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. European Heart Journal, 43(41), 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>

Nivel de riesgo: Riesgo bajo = sin factores de riesgo o un factor de riesgo moderado 1
Riesgo moderado (M) = factores de riesgo moderado con 2-4 puntos totales (Moderado 1 [M1] 1 punto; Moderado 2 [M2] 2 puntos) Riesgo alto (A) = factores de riesgo moderado con 5 puntos totales o cualquier factor de riesgo alto
Riesgo muy alto (MA) = cualquier factor de riesgo muy alto.

Anexo 2.

Dosis de equivalencia de antraciclinas.

	Doxorrubicina	Epirubicina	Daunorrubi- cina	Mitoxantrona	Idarrubicina
Relación de dosis de toxicidad CV	1	0,8	0,6	10,5	5
Dosis isoequivalente	100 mg/m ²	125 mg/m ²	167 mg/m ²	9,5 mg/m ²	20 mg/m ²

Nivel de riesgo: Riesgo bajo = sin factores de riesgo o un factor de riesgo moderado 1
Riesgo moderado (M) = factores de riesgo moderado con 2-4 puntos totales (Moderado 1 [M1] 1 punto; Moderado 2 [M2] 2 puntos) Riesgo alto (A) = factores de riesgo moderado con 5 puntos totales o cualquier factor de riesgo alto
Riesgo muy alto (MA) = cualquier factor de riesgo muy alto.

Anexo 3.

Correlación entre infarto agudo de miocardio por quimioterápicos y fisiopatología

Agentes quimioterapéuticos	Incidencia de IAM	Mecanismo fisiopatológico
Antimetabolitos		
5-FU	0.1 -10%	Vasoespasmo
Capecitabina		
Gemcitabina		
Agentes antimicrotúbulos		
Paclitaxel	0.2-4%	Vasoespasmo
Docetaxel		
Alcaloides vinca		
Vincristina	-	Vasoespasmo
Vinblastina		
Agentes alquilantes		
Cisplatino	2%	Trombosis aguda
Ciclofosfamida		
Inhibidores VEGF		
Bevacizumab	1-3.8%	Trombosis aguda
Sorafenib	1.7%	
Sunitinib	1.4%	
Inhibidores tirosin kinasa		
Nilotinib	8%	Aceleración de aterosclerosis
Ponatinib	2%	
Misceláneos		
Interferón-a	común raro	Disfunción endotelial
Bortezomib		
carfilzomib		

VEGF factor de crecimiento vascular endotelial

Tomada de: Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients.
Front Cardiovasc. Med. 8:590016.

Anexo 4.

Incidencia de hipertensión arterial en los diferentes tratamientos del cáncer.

Clase	Fármacos	Neoplasias	Incidencia
Inhibidores VEGF	Axitinib, Bevacizumab, Cabozantinib, Dasatinib, Lenvatinib, Nilotinib, Pazopanib, Ponatinib, Ramucirumab, Regorafenib,	Renal, hepatocelular, tiroides,	20% - 90%
	Sorafenib, Sunitinib, Tivozanib, Vandetanib	cáncer del estroma gastrointestinal	
Inhibidores de bruto tirosina quinasa	Acalabrutinib, Ibrutinib	Leucemia linfocítica crónica, linfoma de células del manto	71%
Compuestos a base de platino	Carboplatino, Cisplatino, Oxaliplatino	Mesotelioma, cáncer testicular, ginecológico, colorrectal y pulmón	53%
Agentes alquilantes	Busulfán, Ciclofosfamida, Ifosfá-mida	Neoplasias malignas hematológicas y de órganos sólidos	36% adultos
			15% - 58% niños
Inhibidores de la Calcineurina	Ciclosporina, Tacrolimus	Después del trasplante de médula ósea	30% - 60%

Clase	Fármacos	Neoplasias	Incidencia
Inhibidores de Proteasomas	Bortezomib, Carfilzomib	Mieloma múltiple	10% - 32%
Inhibidores BRAF/MEK	Binimetinib, Cobimetinib, Dabrafenib, Encorafenib, Trametinib, Vemurafenib	Melanoma, cáncer colorrectal	19,5%
Inhibidores de la quinasa RET	Pralsetinib, Selpercatinib, Vandetanib	Cáncer de tiroides, cáncer de pulmón de células no pequeñas	21% - 43%
Inhibidores de PARP	Niraparib, Olaparib	Cáncer de mama, ovario	19%
Inhibidores de la mTOR	Everolimus, Sirolimus	Cáncer de células renales, mama y Tumores neuroectodérmicos primitivos	-
Inhibidor de la biosíntesis de andrógenos	Abiraterona	Cáncer de próstata metastásico y no metastásico	26%
Inhibidores del receptor de andrógeno	Enzalutamida	Cáncer de próstata metastásico	11%

Adaptado de Mancia G, Kreutz R, et al. 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension. HTA, hipertensión arterial; VEGF, vascular endothelial growth factor; BRAF, indica el v-raf murino sarcoma viral oncogene homolog B1; MEK, mitogen-activated protein kinase; RET, rearranged during transfection; PARP, polímero de ADP ribosa; mTOR, mammalian target of rapamycin.

Anexo 5.

De acuerdo con las características clínicas y hemodinámicas, la hp puede clasificarse en cinco grupos.

GRUPO 1 Hipertensión arterial pulmonar (HAP)

1. Idiopática
1. 1.1. No respondedores a pruebas de vasorreactividad
1. 1.2 Respondedores agudos a pruebas de vasorreactividad
1. 2. Hereditaria
1. 3. Asociada a drogas y toxinas
1. 4. Asociada a:
 1. 4.1. Enfermedad del tejido conectivo
 1. 4.2. Infección por VIH
 1. 4.3. Hipertensión portal
 - 1.4.4. Cardiopatías congénitas
 1. 4.5. Esquistosomiasis
1. 5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)
1. 6. HP persistente del neonato

GRUPO 2 HP secundaria a cardiopatía izquierda

- 2.1. Insuficiencia cardíaca
 - 2.1.1.con fracción de eyección conservada
 - 2.1.2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida
- 2.2. Valvulopatías
- 2.3. Entidades cardiovasculares congénitas o adquiridas que causan HP poscapilar

GRUPO 3 HP secundaria a enfermedades pulmonares y/o hipoxia

- 3.1 Enfermedad pulmonar obstructiva o enfisema
- 3.2 Enfermedad pulmonar restrictiva
- 3.3. Enfermedad pulmonar con patrón mixto restrictivo y obstructivo
- 3.4. Síndromes de hipoventilación
- 3.5. Hipoxia sin enfermedad pulmonar (p. ej., gran altitud)
- 3.6. Enfermedades del desarrollo pulmonar

GRUPO 4 HP asociada a obstrucciones arteriales pulmonares

- 4.1. HP tromboembólica crónica
- 4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares

GRUPO 5 HP de mecanismo desconocido o multifactorial

- 5.1. Trastornos hematológicos
- 5.2. Trastornos sistémicos
- 5.3. Trastornos metabólicos
- 5.4. Insuficiencia renal crónica con o sin hemodiálisis
- 5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral
- 5.6. Mediastinitis fibrosante

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsen, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN- LUNG). European Heart Journal, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>

Anexo 6.

Diferentes subtipos hemodinámicos de hp

Definición	Características hemodinámicas	Grupo asociado
HP precapilar	PAPm > 20 mmHg PEP 15 mmHg RVP > 2 UW	1,3,4,5
HP poscapilar aislada	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP 2 UW	2 y 5
HP precapilar y poscapilar combinadas	PAPm > 20 mmHg PEP > 15 mmHg RVP > 2 UW	2 y 5
HP durante el ejercicio	Pendiente PAPm/gasto cardiaco entre reposo y ejercicio > 3 mmHg/l/min	

Humbert, M., Kovacs, G., Hoeper, M. M., Badagliacca, R., Berger, R. M. F., Brida, M., Carlsson, J., Coats, A. J. S., Escribano-Subias, P., Ferrari, P., Ferreira, D. S., Ghofrani, H. A., Giannakoulas, G., Kiely, D. G., Mayer, E., Meszaros, G., Nagavci, B., Olsson, K. M., Pepke-Zaba, J., ... ESC/ERS Scientific Document Group. (2022). 2022 ESC/ERS Guidelines for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension: Developed by the task force for the diagnosis and treatment of pulmonary hypertension of the European Society of Cardiology (ESC) and the European Respiratory Society (ERS). Endorsed by the International Society for Heart and Lung Transplantation (ISHLT) and the European Reference Network on rare respiratory diseases (ERN- LUNG). European Heart Journal, 43(38), 3618-3731. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac237>.

Anexo 7.

En los 5 grupos de htp existe el riesgo de desarrollo en pacientes oncológicos

Clasificación clínica de la HP	Subgrupo asociado	Terapia asociada		
GRUPO 1 HAP	1.3. Asociada a drogas y toxinas	Inhibidores de tirosin Kinasa	Dasatinib	
			Bosutinib	
			Ponatinib	
			Lapatinib	
			Nilotinib	
		Inhibidores de la proteasoma	Carfilzomib,	
			Bortezomib	
		Interferón	Interferon Alpha	
GRUPO 1 HAP	1. 5. HAP con características de afectación venosa o capilar (EVOP/HCP)	Agentes alquilantes	Nivolumab	
			Mitomicina C	
			Ciclofosfamida	
GRUPO 2		Pyrimidine analogs	Gemcitabina	
	2.1. Insuficiencia cardíaca	Antraciclinas	Doxorrubicina	
	2.1.1. con fracción de eyección conservada		Daunorrubicina	Enfermedad arterial coronaria acelerada
	2. con fracción de eyección media o ligeramente disminuida		Epirubicina	Cardiomiopatía y Miocarditis por ICI
	2.2. Valvulopatías			Enfermedad cardíaca valvular por radiación

GRUPO 3	3.2 Enfermedad pulmonar restrictivas		Bleomicina	Radiación torácica
	Fibrosis pulmonar)		Busulfán	
GRUPO 4	4.1. HP tromboembólica crónica			Hipercoagulabilidad asociada al cáncer
	4.2. Otras obstrucciones arteriales pulmonares			PTTM, microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
GRUPO 5	5.1. Trastornos hematológicos			NMP, neoplasias mieloproliferativas
	5.2. Trastornos sistémicos			Mieloma múltiple
	5.5. Microangiopatía pulmonar trombótica tumoral MTTP			Linfangioleiomiomatosis LAM, neurofibromatosis tipo 1 NF1

Al-Mansouri, L., & Al-Obaidi, F. (2017). Insights into etiological factors of pulmonary hypertension in cancer patients. *NOWOTWORY Journal of Oncology*, 67, 236-242. Inhibidores del punto de control inmunitario (ICI) MTTP, microangiopatía trombótica tumoral pulmonar NMP, neoplasias mieloproliferativas.

Anexo 8.

Factores corregibles y no corregibles que contribuyen a la prolongación del intervalo qtc.

Corregibles	No corregibles
Fármacos que prolongan QTca	Isquemia miocárdica aguda
Antiarrítmicos	Edad > 65 años
Antibióticos	Prolongación basal del intervalo QTc b
Antidepresivos	Historia familiar de muerte súbita (SQTL congénito o polimorfismo genético).
Antifúngicos	Sexo femenino
Antieméticos	Función renal alterada (para fármacos de excreción renal)
Antihistamínicos	Enfermedad hepática (para fármacos de excreción hepática)
Antipsicóticos	Historia personal de síncope o TdP inducida por fármacos
Diuréticos de asa	ECV previa (EAC, IC, hipertrofia VI)
Opioides (metadona)	
Bradiarritmia	
Desequilibrios/anomalías	
Electrolíticas	
Hipokalemia (≤3,5 mEq/L)	
Hipomagnesemia (≤1,6 mEq/L)	
Hipocalcemia (≤8,5 mEq/L)	
Ajuste inadecuado de la dosis de aclaramiento renal o hepático de los fármacos que prolongan el intervalo QT	

ESC: European Society of Cardiology EAC: enfermedad arterial coronaria; ECV: enfermedad cardiovascular; IC: insuficiencia cardíaca; QTc: intervalo QT corregido; SQTL: síndrome de QT largo; TdP: torsade de pointes; VI: ventricular izquierdo.

α Véase <https://www.crediblemeds.org>. b Se recomienda QTc usando la fórmula de Fride-
ricia ($QTcF = QT/3=RR$) para los pacientes oncológicos. Fuente: Adaptado de Lyon et al.,
2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la Euro-
pean Hematology Asso- ciation (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and
Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

Anexo 9.

Monitorización del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTc.

Monitorización y valoración del intervalo QTc antes y durante el tratamiento con fármacos antitumorales que prolongan el intervalo QTcF para todos los pacientes a.
ECG basal de 12 derivaciones: QTcF Corregir los factores de riesgo basales para prolongación de QTc b Evitar/interrumpir fármacos concomitantes que prolongan QTc b Asegurar K+ >4.0 mmol/L, Mg2+ >2.0 mg/dL (>1.10 mmol/L) y valores normales de Ca2+ corregido
Valor QTcF >480 ms Evaluación cardio-oncológica y corregir las causas reversibles
Posteriormente nueva valoración: Si QTcF >500ms optar por terapia alternativa Si QTcF entre 480 y 500ms Considerar una terapia alternativa
Valor QTcF <480 ms. Iniciar tratamiento más monitorización con electrocardiogramac. .
Posteriormente nueva valoración: QTcF 480 ms continuar Monitorización de QTc.
QTcF >480 ms y <500 ms Corregir causas reversibles más monitorización semanal con ECG. Si mantiene QTcF <500ms continuar el tratamiento a la misma dosis o una dosis menor (Clase I)
Si QTcF 500 ms: Detener el tratamiento. Corregir las Causas reversibles revalorar QTc b: Revalorar QTcF: <480 ms Reanudar el tratamiento a la misma dosis o menor según el protocolo específico del fármaco >480 y 500 ms Considerar Reiniciar el fármaco a una dosis menor. (Clase IIb) >500 ms Equipo multidisciplinar para valorar tratamientos oncológicos alternativos. (Clase I)
TdP o arritmias ventriculares sostenidas: interrumpir tratamiento y corregir causas reversibles b.

ECG: electrocardiograma; EMD: equipo multidisciplinar; K+, QTc: intervalo QT corregido; QTcF: intervalo QTc usando la fórmula de Fridericia; TdP: Torsade de pointes. Se recomienda medir el intervalo QT usando la fórmula de Fridericia ($QTcF = \frac{QT}{\sqrt{RR}}$) en pacientes con cáncer. Los límites superiores de normalidad del 99 % para los valores de QTc en la población general son 450 ms para los hombres y 460 ms para las mujeres. Monitorización ECG basal, una vez que se han alcanzado los niveles estacionarios del fármaco antitumoral, después de cada modificación de la dosis o de cualquier interrupción del tratamiento >2 semanas; mensualmente en los primeros 3 meses y posteriormente de forma periódica a lo largo del tratamiento dependiendo de los factores de riesgo específicos del paciente y el tratamiento oncológico.

Anexo 10.

Categorías de riesgo en adultos asintomáticos supervivientes al cáncer infantil y adolescente.

Grupo de riesgo	Antraciclina (mg / m2)	Radioterapia dirigida al tórax (Gy)	Antraciclina (mg / m2) y radioterapia dirigida al tórax (Gy)	¿Se recomiendan exámenes de detección ?	¿En qué intervalo ?
Riesgo alto	≥250	≥ 30	≥ 100 Y ≤ 15	Sí	2 años
Riesgo moderado	100 a <250	15 a <30	NA	Tal vez	5 años
Riesgo bajo	> 0 a <100	> 0 a <15	NA	No	Sin exámenes de detección

Fuente: Adaptado de Lyon et al., 2023. Guía ESC 2022 sobre Cardio-Oncología desarrollada en colaboración con la European Hematology Association (EHA), la European Society for Therapeutic Radiology and Oncology (ESTRO) y la International Cardio-Oncology Society (IC-OS)

1.Recomendaciones sobre los grupos de riesgo y la vigilancia de la miocardiopatía para supervivientes de cáncer diagnosticado durante la niñez, adolescencia y adultez temprana

NA = no aplica. aAdaptación de Ehrhardt et al.28

16. SIGLAS UTILIZADAS

- OPS: Organización Panamericana de la Salud
- FRCV: Factores de riesgo cardiovasculares
- ECV: Enfermedad cardiovascular:
- IL-6: interleucina-6
- TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa
- TCV-RTC: Toxicidad cardiovascular relacionada con la terapia del cáncer
- HFA: Asociación de insuficiencia cardíaca
- ICOS: Sociedad internacional de Cardio-Oncología
- CV: Cardiovascular
- IM: Infarto de miocardio
- MS: Muerte súbita
- TTO: Tratamiento
- FEVI: Fracción de eyección ventricular izquierda
- ASE: Sociedad Americana de Ecocardiografía
- SGL: Strain Global Longitudinal
- DC-RTC: Disfunción cardíaca relacionada con el tratamiento del cáncer
- HER2: Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano
- ACTC: Angiografía coronaria por tomografía computarizada
- TC: Tomografía computarizada
- EAC: Enfermedad arterial coronaria
- STT: Síndrome de Takotsubo
- DVI: Disfunción ventricular izquierda
- RMC: Resonancia magnética cardíaca
- RT: Radioterapia
- LGE: Secuencias de realce tardío
- SEC= Sociedad Europea de Cardiología
- VD = Ventrículo derecho
- VI= Ventrículo Izquierdo
- FT=Future Tracking
- cTn: troponina
- BNP: Péptidos natriurético cerebral
- VC: Volumen extracelular
- ICI: Inhibidores de puntos de Control Inmunitarios
- ARA II: antagonistas de la angiotensina II
- DB: Diabetes
- HTA: hipertensión arterial
- IECA: Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina
- RCV: Riesgo cardiovascular
- TAT: Tratamientos antitumorales
- TUS: Troponina Ultrasensible
- NT-proBNP: Propéptido natriurético cerebral N-terminal
- TOP2: Topoisomerasa 2
- ARN: Ácido ribonucleico
- ADN: Ácido desoxirribonucleico
- IC: Insuficiencia cardíaca
- ARNI: Antagonista de receptores de neprilisinas
- CM: cáncer de mama
- ITK: Inhibidores de tirosin kinasa
- NRG-1: neuregulina-1
- VEGF: Factor de crecimiento vascular endotelial
- 5FU: 5 Fluoracilo
- CCD: Enfermedad coronaria crónica
- CI: Cardiopatía isquémica
- SDOH: Determinantes sociales de la salud
- SCA: Síndrome coronario agudo
- SCC: Síndrome coronario crónico
- GDMT: Terapia médica dirigida por guías
- CHIP: Hematopoyesis clónica de potencial indeterminado
- CABG: Cirugía de bypass coronario
- ICP: Intervencionismo coronario percutáneo
- IM: Infarto de miocardio
- AHA: American Heart Association
- DAPT: Doble terapia antiplaquetaria
- PCI: Intervención coronaria percutánea
- FDA: Food and Drug Administration
- ASCO: American society of clinical oncology
- BLOQUEO A-V: Bloqueo auriculo-ventricular
- CCG: Cinecoronariografía
- CK: Creatin kinasa
- CK-MB: creatin kinasa muscle brain
- CTLA-4: Antígeno 4 asociado a linfocitos citotóxicos
- ETT: Ecocardiograma trans esofágico
- ESC: EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY
- FEVI: Fracción de eyección ventrículo izquierdo
- ICI: Inmune check inhibitors
- IRAE: Inmune related adverse event

-PD-1: Muerte programada 1
-PD-L1: Ligando 1 de muerte programada
-PET: Positron emission tomography
-LGE: Late gadolinium enhancement
-PN: Péptidos natriuréticos
-QT: Quimioterapia
-RMC: Resonancia magnética cardíaca
-TEV: Trombo embolismo venoso
-VI: Ventrículo izquierdo
-TdP: Torsade de pointes
-MAPA: Monitoreo ambulatorio de presión arterial
-MDPA: Monitoreo Domiciliario de Presión Arterial
-HP: Hipertensión pulmonar
-HAP: Hipertensión arterial pulmonar
-RVP: Resistencia vascular pulmonar
-PMAP: Presión arterial pulmonar media
-PEP: Presión de enclavamiento pulmonar
-UW: Unidades Wood
-LMC: Leucemia mieloide crónica
-FCDP: Factores de crecimiento derivados de plaquetas
-eNOS: Expresión del óxido nítrico sintasa endotelial
-PTTM: Microangiopatía trombótica tumoral pulmonar
-NMP: Neoplasias mieloproliferativas
-EVOP: Enfermedad venooclusiva pulmonar
-SC: Superviviente de cáncer
-DCM: Dosis cardíaca media
-ETT: Ecocardiograma transtorácico
-FEVI: Fracción de eyección del ventrículo izquierdo
-Gy: Gray
-ICC: Insuficiencia cardíaca congestiva
-RT: Radioterapia tórax
-ECG: Electrocardiograma

Bibliografía

1. **Organización Panamericana de la Salud.** (2022). En el 2022, causó 1,6 millones de muertes en las Américas y se proyecta que aumente a 6,7 millones en 2045. Disponible en <https://www.paho.org/es/temas/cancer#:~:text=En%20el%202022%2C%20caus%C3%B3%201,6%2C7%20millones%20en%202045>.

2. **Organización Panamericana de la Salud.** (2021, 19 de septiembre). Enfermedades del corazón siguen siendo la principal causa de muerte en las Américas. Disponible en <https://www.paho.org/es/noticias/29-9-2021-enfermedades-corazon-siguen-siendo-principal-causa-muerte-americas>
3. **Mendoza-Torres, E., Bravo-Sagua, R., Villa, M., Flores, N., Olivares, M. J., Calle, X., Riquelme, J. A., Bambs, C., Castro, P., & Lavandero, S.** (2019). Enfermedades cardiovasculares y cáncer: ¿dos entidades mutuamente relacionadas? *Revista Chilena de Cardiología*, 38(1), 54-63.
4. **Instituto Nacional de Cáncer.** (2015, 29 de abril). Inflamación crónica y cáncer. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/causas-revencion/riesgo/inflamacion-cronica>
5. **González-Villalva, S., Martínez-Rosales, A. M., Rodríguez-López, G., Barroso-Nájera, M., Lira-Velázquez, P., Urbano-Corona, N., et al.** (2024). El endotelio sano y su disfunción en el riesgo cardiovascular. *Revista de la Facultad de Medicina (México)*, 66(6), 37-52.
6. **Raisi-Estabragh, Z., Sanz-Cánovas, A., López-Fernández, L. F., Rodríguez-Alfonso, L., Calle-Bermúdez, M., Raisi-Estabragh, K., et al.** (2024). Consideraciones cardiovasculares antes de la terapia contra el cáncer: lagunas en la evidencia y recomendaciones del panel de expertos en cardiooncología del JACC. *JACC: CardioOncology*, 6(5), 631-654.
7. **Lyon, A. R., Dent, S., Stanway, S., Earl, H., Brezden-Masley, C., Cohen-Solal, A., et al.** (2020). Baseline cardiovascular risk assessment in cancer patients scheduled to receive cardio-toxic cancer therapies: A position statement and new risk assessment tools from the Cardio-Oncology Study Group of the Heart Failure Association of the European Society. *European Journal of Heart Failure*, 22.
8. **Libby, P., Sidlow, R., Lin, A. E., Gupta, D., Jones, L. W., Moslehi, J., et al.** (2019). Clonal hematopoiesis: Crossroads of aging, cardiovascular disease, and cancer: JACC Review Topic of the Week. *Journal of the American College of Cardiology*, 74, 567-577.
9. **Fradley, M. G., & Moslehi, J.** (2015). QT prolongation and oncology drug development. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, 7, 341-355.
10. **Baldassarre, L. A., Ganatra, S., Lopez-Mattei, J., Yang, E. H., Zaha, V. G., Wong, T. C., et al.** (2022). Advances in Multimodality Imaging in Cardio-Oncology: JACC State-of-the-Art Review.

- Journal of the American College of Cardiology, 80(16), 1560-1578. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.08.743>
11. **López Rondón, E. (2019).** Valor de la fracción de eyección ventricular en el paciente crítico. En J. L. Velez Paez (Ed.), *Tópicos selectos en Medicina Intensiva: Fisiopatología y evidencia actual* (pp. 93-117). Ecuador: CIDE Pro.
 12. **Siddiqui, M., Yaacoub, Y., Hanson, H., et al. (2022).** Echocardiographic predictors of symptomatic cardiotoxicity among patients undergoing chemotherapy: A systematic review and meta-analysis. *Medicine*, 101(1), 1-8.
 13. **Lyon, A. R., López-Fernández, T., Couch, L. S., et al. (2022).** 2022 ESC Guidelines on cardio-oncology. *European Heart Journal*, 43(41), 4229-4361. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac244>
 14. **Lang, R., Badano, L., Mor-Avi, V., et al. (2015).** Recommendations for Cardiac Chamber Quantification by Echocardiography in Adults. *Journal of the American Society of Echocardiography*, 28(1), 1-39.
 15. **Kang, Y., & Scherrer-Crosbie, M. (2019).** Echocardiography Imaging of Cardiotoxicity. *Cardiology Clinics*, 37(4), 419-427.
 16. **Lui, J., Branchs, J., Muosavi, N., et al. (2018).** Contemporary Role of Echocardiography for Clinical Decision Making in Patients During and After Cancer Therapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(10), 1122-1131.
 17. **Oikonomou, E., Kokkinidis, D., Kampaktsis, P., et al. (2019).** Assessment of Prognostic Value of Left Ventricular Global Longitudinal Strain for Early Prediction of Chemotherapy-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Cardiology*, 4(10), 1007-1018.
 18. **Herrmann, J., Lenihan, D., Armenian, S., et al. (2022).** Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: An International Cardio-Oncology Society (IC-OS) Consensus Statement. *European Heart Journal*, 43(3), 280-299.
 19. **Herrmann, J. (2020).** Adverse cardiac effects of cancer therapies: Cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature Reviews Cardiology*, 17(8), 474-502
 20. **Phillips, W. J., Johnson, C., Law, A., Turek, M., Small, A. R., Dent, S., & et al. (2019).** Comparison of Framingham risk score and chest-CT identified coronary artery calcification in breast cancer patients to predict cardiovascular events. *International Journal of Cardiology*, 289, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2019.04.032>
 21. **Knuuti, J., Wijns, W., Saraste, A., Capodanno, D., Barbato, E., Funck-Brentano, C., & et al. (2020).** 2019 ESC Guidelines for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes: The Task Force for the diagnosis and management of chronic coronary syndromes of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 41(3), 407-477. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehz425>
 22. **Lopez-Mattei, J. C., Yang, E. H., Ferencik, M., Baldassarre, L. A., Dent, S., & Budoff, M. J. (2021).** Cardiac computed tomography in cardio-oncology: JACC: CardioOncology primer. *JACC: CardioOncology*, 3(4), 635-649. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.10.008>
 23. **Edvardsen, T., Asch, F. M., Davidson, B., Delgado, V., DeMaria, A., Dilsizian, V., & et al. (2022).** Non-invasive imaging in coronary syndromes: Recommendations of the European Association of Cardiovascular Imaging and the American Society of Echocardiography, in collaboration with the American Society of Nuclear Cardiology, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and Society for Cardiovascular Magnetic Resonance. *European Heart Journal - Cardiovascular Imaging*, 23(1), e6-e33. <https://doi.org/10.1093/ehjci/jeac054>
 24. **Iliescu, C. A., Grines, C. L., Herrmann, J., Yang, E. H., Cilingiroglu, M., Charitakis, K., & et al. (2016).** SCAI Expert consensus statement: Evaluation, management, and special considerations of cardio-oncology patients in the cardiac catheterization laboratory. *Catheterization and Cardiovascular Interventions*, 87(2), E202-E223. <https://doi.org/10.1002/ccd.26361>
 25. **Smarz, K., Jaxa-Chamiec, T., Chwyczko, T., Głównczyńska, R., Jegier, A., Niedoszytko, P., & et al. (2019).** Cardiopulmonary exercise testing in adult cardiology: Expert opinion of the Working Group of Cardiac Rehabilitation and Exercise Physiology of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Polska*, 77(7), 730-756. <https://doi.org/10.33963/KP.14867>
 26. **Han, X.-J., Li, J.-Q., Khannanova, Z., & Li, Y. (2019).** Optimal management of coronary artery disease in cancer patients. *Chronic Diseases and Translational Medicine*, 5(4), 221-233. <https://doi.org/10.1016/j.cdtm.2019.11.004>
 27. **Harries, I., Liang, K., Williams, M., Berlot, B., Biglino, G., Lancellotti, P., & et al. (2020).** Magnetic resonance imaging to detect cardiovascular effects of cancer therapy. *JACC: CardioOncology*, 2(2), 270-292. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.05.001>

28. **Zamorano, J. L., Lancellotti, P., Rodríguez Muñoz, D., Aboyans, V., Asteggiano, R., Galderisi, M., & et al.** (2016). 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity: The Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *European Heart Journal*, 37(36), 2768–2801. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehw211>
29. **Menacho, K., Ramirez, S., Segura, P., Nordin, S., Abdel-Gadir, A., Illatopa, V., & et al.** (2018). INCA (Peru) Study: Impact of non-invasive cardiac magnetic resonance assessment in the developing world. *Journal of the American Heart Association*, 7(20), e009300. <https://doi.org/10.1161/JAHA.118.009300>
30. **Bhuva, A. N., Bai, W., Lau, C., Davies, R., Ye, Y., Bulluck, H., & et al.** (2019). A multicenter, scan-rescan, human and machine learning CMR study to test generalizability and precision in imaging biomarker analysis. *Circulation: Cardiovascular Imaging*, 12(10), e009214. <https://doi.org/10.1161/CIRCIMAGING.119.009214>
31. **Romano, S., Judd, R. M., Kim, R. J., Kim, H. W., Klem, I., Heitner, J., & et al.** (2017). Association of feature-tracking cardiac magnetic resonance imaging left ventricular global longitudinal strain with all-cause mortality in patients with reduced left ventricular ejection fraction. *Circulation*, 135(23), 2313–2315. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.116.026500>
32. **Jolly, M.-P., Jordan, J. H., Melendez, G. C., McNeal, G. R., D'Agostino, R. B., & Hundley, W. G.** (2017). Automated assessments of circumferential strain from cine CMR correlate with LVEF declines in cancer patients early after receipt of cardio-toxic chemotherapy. *Journal of Cardiovascular Magnetic Resonance*, 19(1), 59. <https://doi.org/10.1186/s12968-017-0379-2>
33. **Lambert, J., Lamacie, M., Thampinathan, B., Altaha, M. A., Esmailzadeh, M., Nolan, M., et al.** (2020). Variability in echocardiography and MRI for detection of cancer therapy cardiotoxicity. *Heart*, 106(10), 817–823. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2019-316473>
34. **Nakamori, S., Dohi, K., Ishida, M., Goto, Y., Imanaka-Yoshida, K., Omori, T., et al.** (2018). Native T1 mapping and extracellular volume mapping for the assessment of diffuse myocardial fibrosis in dilated cardiomyopathy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 11(1), 48–59. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.06.014>
35. **Meléndez, G. C., Jordan, J. H., D'Agostino, R. B., Vasu, S., Hamilton, C. A., & Hundley, W. G.** (2017). Progressive 3-month increase in LV myocardial ECV after anthracycline-based chemotherapy. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 10(6), 708–709. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2017.01.018>
36. **Altaha, M. A., Nolan, M., Marwick, T. H., Somerset, E., Houbois, C., Amir, E., et al.** (2020). Can quantitative CMR tissue characterization adequately identify cardiotoxicity during chemotherapy? Impact of temporal and observer variability. *JACC: Cardiovascular Imaging*, 13(4), 951–962. <https://doi.org/10.1016/j.jcmg.2019.07.016>
37. **Vasbinder, A., Chen, Y., Procureur, A., Grado-Ne, A., Azam, T. U., Perry, D., et al.** (2022). Biomarker trends, incidence, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-induced myocarditis. *JACC: CardioOncology*, 4(5), 689–700. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.10.002>
38. **Fanaroff, A. C., & Sun, L. L.** (2023). High-sensitivity troponin in patients with cancer. *JACC: CardioOncology*, 5(5), 610–612. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.005>
39. **Mahmood, S. S., Riedell, P. A., Feldman, S., George, G., Sansoterra, S. A., Althaus, T., et al.** (2023). Biomarkers and cardiovascular outcomes in chimeric antigen receptor T-cell therapy recipients. *European Heart Journal*, 44(22), 2029–2042. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehad165>
40. **Narayan, V., Thompson, E. W., Demissei, B., Ho, J. E., Januzzi, J. L., & Ky, B.** (2020). Mechanistic biomarkers informative of both cancer and cardiovascular disease. *Journal of the American College of Cardiology*, 75(21), 2726–2737. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.03.061>
41. **Alvarez-Cardona, J. A., Zhang, K. W., Mitchell, J. D., Zaha, V. G., Fisch, M. J., & Lenihan, D. J.** (2020). Cardiac biomarkers during cancer therapy. *JACC: CardioOncology*, 2(5), 791–794. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2020.09.013>
42. **Walls, G. M., Hill, N., McMahon, M., Kearney, B. Ó., McCann, C., McKavanagh, P., et al.** (2024). Baseline cardiac parameters as biomarkers of radiation cardiotoxicity in lung cancer. *JACC: CardioOncology*, 6(4), 529–540. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2024.06.003>
43. **Kenigsberg, B., Wellstein, A., & Barac, A.** (2018). Left ventricular dysfunction in cancer treatment. *JACC: Heart Failure*, 6(2), 87–95. <https://doi.org/10.1016/j.jchf.2017.10.014>
44. **Mecinaj, A., Gulati, G., Ree, A. H., Gravdehaug, B., Røsjø, H., Steine, K., et al.** (2024). Impact of the ESC cardio-oncology guidelines biomar-

- ker criteria on incidence of cancer therapy-related cardiac dysfunction. JACC: CardioOncology. Advance online publication. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.010>
45. **Porter, C., Azam, T. U., Mohananey, D., Kumar, R., Chu, J., Lenihan, D., et al.** (2022). Permissive cardiotoxicity. JACC: CardioOncology, 4(3), 302-312. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.06.002>
46. **De Michieli, L., & Jaffe, A. S.** (2024). Cancer therapy-related cardiac dysfunction. JACC: CardioOncology, 6(1), 96-98. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.10.006>
47. **Leerink, J. M., Feijen, E. A. M., De Baat, E. C., Merkx, R., Van Der Pal, H. J. H., Tissing, W. J. E., et al.** (2024). A biomarker-based diagnostic model for cardiac dysfunction in childhood cancer survivors. JACC: CardioOncology, 6(2), 236-244. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2023.09.011>
48. **De Boer RA, Daniels LB, Maisel AS, Januzzi JL Jr.** Estado del arte: nuevos biomarcadores en insuficiencia cardíaca. Eur J Heart Fail 2015; 17: 559 – 569
49. **Michel, L., Mincu, R. I., Mahabadi, A. A., Settlemier, S., Al-Rashid, F., Rassaf, T., & Totzeck, M.** (2020). Troponins and brain natriuretic peptides for the prediction of cardiotoxicity in cancer patients: a meta-analysis. European journal of heart failure, 22(2), 350–361. <https://doi.org/10.1002/ehf.1631>
50. **Attanasio U., Di Sarro E., et al.** Cardiovascular Biomarkers in Cardio-Oncology: Antineoplastic Drug Cardiotoxicity and Beyond. Biomolecules, 2024.
51. **Murtagh G.; Januzzi J.; et al.** Circulating Cardiovascular Biomarkers in Cancer Therapeutics-Related Cardiotoxicity: Review of Critical Challenges, Solutions, and Future Directions. Journal of the American Heart Association, 2023.
52. **Kajaluxy Ananthan K., R. Lyon A.** The Role of Biomarkers in Cardio-Oncology. Journal of Cardiovascular Translational Research, 2020.
53. **Alvarez-Cardona JA, Zhang KW, et al.** Cardiac Biomarkers During Cancer Therapy: Practical Applications for Cardio-Oncology. JACC cardiooncol. 2020.
54. **Wieshammer, S., Dreyhaupt, J., et al.** Limitations of N-terminal pro-B-type natriuretic peptide in the diagnosis of heart disease among cancer patients who present with cardiac or pulmonary symptoms. Oncology. 2016.
55. **Pavo, N., Raderer, M., et al.** Cardiovascular biomarkers in patients with cancer and their association with all-cause mortality. Heart. 2015.
56. **Cornell, R. F., Ky, B., Weiss, B. M., et al.** (2019). Prospective study of cardiac events during proteasome inhibitor therapy for relapsed multiple myeloma. Journal of Clinical Oncology.
57. **Chen, L.L.; Dulu, A.O.; Pastores, S.M.** Elevated brain natriuretic peptide in a patient with metastatic cancer without heart failure: A case study. J. Am. Assoc. Nurse Pract. 2023.
58. **Carayol, M., Ninot, G., Senesse, P., Bleuse, J. P** (2019). Short- and long-term impact of adapted physical activity and diet counseling during adjuvant breast cancer therapy: the “APAD1” randomized controlled trial. BMC cancer, 2019(1), 737.
59. **Omland, T., Heck, S. L., & Gulati, G.** (2022). The Role of Cardioprotection in Cancer Therapy Cardiotoxicity: JACC: CardioOncology State-of-the-Art Review. JACC: CardioOncology, 4(1), 19–37. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2022.01.101>
60. **Gómez, Andreina. Parma, Gabriel. Soto, Enrique. Torighelli, Rosanna.** (2021). Recomendaciones para el manejo de la cardiotoxicidad relacionada con el tratamiento del cáncer. Primera parte. Revista Uruguaya de Cardiología, 36(1), e404. Epub 01 de abril de 2021. <https://doi.org/10.29277/cardio.36.1.7>
61. **Dempke, W. C. M., Zielinski, R., Winkler, C., Silberman, S., Reuther, S., & Priebe, W.** (2023). Anthracycline-induced cardiotoxicity — are we about to clear this hurdle? European Journal of Cancer, 000, 1-2. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2023.02.01911> Gao, Y., Wang, R.,
62. **Área de Consensos y Normas.** (2019). Consenso de Cardio-Oncología. Revista Argentina de Cardiología, 87(Suplemento 5), Área de Consensos y Normas – Rev Argent Cardiol.
63. **Li, J., Lee, A. R. Y. B., Tariq, A., Lau, G., Yau, C. E., Tan, L. L., Tyebally, S. M., Lee, M. X., Koo, C. Y., & Sia, C.-H.** (2023). Comparing renin-angiotensin-aldosterone blockade regimens for long-term chemotherapy-related cardiac dysfunction: A network meta-analysis. Cardiovascular Drugs and Therapy. Advance online publication.
64. **Fang, K., Zhang, Y., Liu, W., & He, C.** (2021). Effects of angiotensin-converting enzyme inhibitor/angiotensin receptor blocker use on cancer therapy-related cardiac dysfunction: a meta-analysis of randomized controlled trials.

Heart failure reviews, 26(1), 101–109. <https://doi.org/10.1007/s10741-019-09906-x>.

65. **Hong Lin, Guoxi Liang, Yanxuan Wu, Liming Chen;** Protective Effects of ACEI/ARB on Left Ventricular Function in Anthracycline-Induced Chronic Cardiotoxicity: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Cardiology* 20 July 2021; 146 (4): 469–480. <https://doi.org/10.1159/000512848> ABRIB CONSCIHUB
66. **Dong, H., Yao, L., Wang, M., Wang, M., Li, X., Sun, X., Yu, X., Guo, J., Li, X., & Xu, Y.** (2020). Can ACEI/ARB prevent the cardiotoxicity caused by chemotherapy in early-stage breast cancer a meta-analysis of randomized controlled trials. *Translational cancer research*, 9(11), 7034–7043. <https://doi.org/10.21037/tcr-20-1869>
67. **Ma, Y., Bai, F., Qin, F., Li, J., Liu, N., Li, D., Li, T., Xie, H., Liu, D., Zhou, S., & Liu, Q.** (2019). Beta-blockers for the primary prevention of anthracycline-induced cardiotoxicity: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC pharmacology & toxicology*, 20(1), 18. <https://doi.org/10.1186/s40360-019-0298-6>
68. **Jiang, J. et al.** ACEI/ARB and beta-blocker therapies for preventing cardiotoxicity of antineoplastic agents in breast Cancer: a systematic review and meta-analysis. *Heart Fail Rev* 28, 1405–1415 (2023). <https://doi.org/10.1007/s10741-023-10328-z>
69. **Abdel-Qadir H, Bobrowski D, Zhou L, Austin PC, Calvillo-Argüelles O, Amir E, et al.** Statin exposure and risk of heart failure after anthracycline-or trastuzumab-based chemotherapy for early breast cancer: a propensity score-matched cohort study. *J Am Heart Assoc* 2021;10: e018393.
70. **Fukuda A, Tahara K, Hane Y, Matsui T, Sasaoka S, Hatahira H, et al.** Comparison of the adverse event profiles of conventional and liposomal formulations of doxorubicin using the FDA adverse event reporting system. *PLoS One*. 2017; 12(9):e0185654. doi: 10.1371/journal.pone.0185654
71. **Yuan M, Zhang Z, Tse G, Feng X, Korantzopoulos P, Letsas K, et al.** Association of cancer and the risk of developing atrial fibrillation: a systematic review and meta-analysis. *Cardiol Res Pract* 2019; 19:8985273. doi: 10.1155/2019/8985273
72. **Council, G. et al.** Guidelines Brazilian Cardio-oncology Guideline – 2020. 115, 1006–1043 (2020).
73. **Rivas-Ruiz, R., Ureña-Wong, K., Castelán-Martínez, O. D., Betanzos-Cabrera, Y., Lazo-Cárdenas, C., Ramírez-Portillo, C., & López-Aguilar, E.** (2020). Predictors of anthracycline-induced cardiotoxicity in a retro-prospective cohort of children surviving cancer. Factores predictores de cardiotoxicidad inducida por antraciclinas en una cohorte retroprospectiva de niños supervivientes de cáncer. *Gaceta médica de México*, 156(3), 217–223. <https://doi.org/10.24875/GMM.M20000389>
74. **Avila, M. S., Siqueira, S. R. R., Waldeck, L., Ayub-Ferreira, S. M., Takx, R., Bittencourt, M. S., & Bocchi, E. A.** (2023). Renin-angiotensin System Antagonists and Beta-blockers in Prevention of Anthracycline Cardiotoxicity: a Systematic Review and Meta-analysis. *Antagonistas do Sistema Renina- Angiotensina e Betabloqueadores na Prevenção da Cardiotoxicidade por Antraciclinas: Revisão Sistemática e Metanálise. Arquivos brasileiros de cardiologia*, 120(5), e20220298. <https://doi.org/10.36660/abc.20220298>
75. **Ward ZJ, Walbaum M, Walbaum B, Guzman MJ, Jimenez de la Jara J, Nervi B, et al.** Estimating the impact of the COVID-19 pandemic on diagnosis and survival of five cancers in Chile from 2020 to 2030: a simulation-based analysis. *Lancet Oncol*. 2021;22:1427-37. doi:10.1016/S1470-2045(21)00426-5
76. **Shi Y, Fan X, Deng H, Brezski RJ, Ryczyn M, Jordan RE, et al.** Trastuzumab triggers phagocytic killing of high HER2 cancer cells in vitro and in vivo by interaction with Fcγ receptors on macrophages. *J Immunol*. 2015 May 1;194(9):4379-86. DOI: 10.4049/jimmunol.1402891. Epub 2015 Mar 20. PMID: 25795760.
77. **Dent, S. F., Moore, H., Raval, P., Alder, L. & Guha, A.** How to Manage and Monitor Cardiac Dysfunction in Patients With Metastatic HER2-Positive Breast Cancer. *JACC CardioOncology* 4, 404–408 (2022).
78. **Yu, A. F. et al.** Cardiotoxicity Surveillance and Risk of Heart Failure During HER2 Targeted Therapy. *JACC CardioOncology* 2, 166–175 (2020).
79. **Martel, S., Maurer, C., Lambertini, M., Pondé, N. & De Azambuja, E.** Breast cancer treatment-induced cardiotoxicity. *Expert Opin. Drug Saf.* 16, 1021–1038 (2017).
80. **Dempsey, N., Rosenthal, A., Dabas, N., Kropotova, Y., Lippman, M., & Bishopric, N. H.** (2021). Trastuzumab-induced cardiotoxicity: a review of clinical risk factors, pharmacologic prevention, and cardiotoxicity of other HER2-directed therapies. *Breast cancer research and treatment*,

81. **Gujral, D. M., Lloyd, G., & Bhattacharyya, S.** (2018). Effect of prophylactic betablocker or ACE inhibitor on cardiac dysfunction & heart failure during anthracycline chemotherapy α trastuzumab. *Breast (Edinburgh, Scotland)*, 37, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.breast.2017.10.010>
82. **Pituskin, E., Mackey, J. R., Koshman, S., Jas-sal, D., Pitz, M., Haykowsky, M. J., Pagano, J. J., Chow, K., Thompson, R. B., Vos, L. J., Ghosh, S., Oudit, G. Y., Ezekowitz, J. A., & Paterson, D. I.** (2017). Multidisciplinary Approach to Novel Therapies in Cardio-Oncology Research (MAN-TICORE 101-Breast): A Randomized Trial for the Prevention of Trastuzumab-Associated Cardiotoxicity. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*, 35(8), 870–877. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.68.7830>
83. **McDonagh, T. A., Metra, M., Adamo, M., Gardner, R. S., Baumbach, A., Böhm, M., Burri, H., Butler, J., Celutkiens, J., Chioncel, O., Cleland, J. G. F., Coats, A. J. S., Crespo-Leiro, M. G., Farmakis, D., Gilard, M., Heymans, S., Hoes, A. W., Jaarsma, T., Jankowska, E. A., Lainscak, M., & ESC Scientific Document Group** (2021). 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. *European heart journal*, 42(36), 3599–3726.
84. **Manual de Cardio Oncología.** Sociedad Argentina de Cardiología.
85. **Area de Consensos y Normas,** Consenso de CardioOncología. *Rev Argent Cardiol* 2019;87(5):1-93
86. **Keramida K, Charalampopoulos G, Filippidis D, et al.** Cardiovascular complications of metastatic colorectal cancer treatment *J Gastrointest Oncol*. 2019;10(4):797806.
87. **Kanduri J, More LA, Godishala A, et al.** Fluoropyrimidine-Associated Cardiotoxicity. *Cardiol Clin*. 2019;37(4):399-405.
88. **Depetris I, Marino D, Bonzano A, et al.** Fluoropyrimidine-induced cardiotoxicity. *Crit Rev Oncol Hematol*. 2018;124:1-10
89. **Dyhl-Polk A, Vaage-Nilsen M, Schou M, et al.** Incidence and risk markers of 5 fluoracil and capecitabine cardiotoxicity in patients with colorectal cancer. *Acta Oncol*. 2020;59(4):475-83
90. **Padegimas, A. & Carver, J. R.** How to Diagnose and Manage Patients With Fluoropyrimidine-Induced Chest Pain: A Single Center Approach. *JACC CardioOncology* 2, 650–654 (2020).
91. **Zafar, A. et al.** The Incidence, Risk Factors, and Outcomes With 5-Fluorouracil-Associated Coronary Vasospasm. *JACC CardioOncology* 3, 101–109 (2021).
92. **Postow, M., & Johnson, D. B.** (2024). Toxicidades asociadas con inhibidores de puntos de control inmunológico. In M. Atkins (Ed.), *UpToDate*. <https://www.uptodate.com/contents/toxicities-associated-with-immune-checkpoint-inhibitors?search=Myocardial%20injury%20of%20immunotherapy&source=searchresult&selectedTitle=1%7E150&usageattype=default&displayrank=91>
93. **Schneider, B. J., Naidoo, J., Santomaso, B. D., Lacchetti, C., Adkins, S., Anadkat, M., Atkins, M. B., Brassil, K. J., Caterino, J. M., Chau, I., Davies, M. J., Ernstoff, M. S., Fecher, L., Ghosh, M., Jaimesimi, I., Mammen, J. S., Naing, A., Nastoupil, L. J., Phillips, T., & Bollin, K.** (2021). Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *Journal of Clinical Oncology : Official Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 39(36), 4073–4126. <https://doi.org/10.1200/JCO.21.0144>
94. **Jordi Remon.** (2022, December). La inmunoterapia del cáncer. <https://www.seom.org/100317-informacion-al-publico-guia-de-tratamientos/inmunoterapia-del-cancer>.
95. **Vasbinder, A. et al.** Biomarker Trends, Incidence, and Outcomes of Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis. *JACC CardioOncology* 4, 689–700 (2022).
96. **Palaskas N, Lopez-Mattei J, Durand JB, Lliescu C, Deswal A.** Immuno Check Point Inhibitors Myocarditis; Pathophysiological Characteristics, Diagnosis and Treatment. *J Am Heart Assoc* 2020;9: e013757.
97. **Gougis P, Jouchun F, Abbar B, Dumas E, Bihan K, Lebrun-Viegnies B, Moslehi J, Spano JP, Laas E, Hotton J, Reyat F, Hamy AS, Salem JE.** Clinical Spectrum and Evolution of immune-checkpoint inhibitors toxicities over a decade-a worldwide perspective. *The Lancet*. 2024;70:102536.
98. **Mahmood SS, Fradley MG, Cohen JV, Nohria A, Reynolds KL, Heinzerling LM, Sullivan RJ, Darrongwatanasuk R, Chen CL, Gupta D, Kirchnerberger MC, Awadalla M, Hassan MZO, Moslehi JJ, Shah SP, Ganatra S, Thavendiranathan P, Lawrence DP, Groarke JD, Neilan TG.** Myocarditis in patients treated with immune checkpoint inhibitors. *J Am Coll Cardiol*. 2018;71:1755–1764

99. **Al-Kindi SG, Oliveira GH.** Reporting of immune checkpoint inhibitor-associated myocarditis. *Lancet.* 2018;392:382–383.
100. **Wang DY, Salem J-E, Cohen JV, Chandra S, Menzer C, Ye F, Zhao S, Das S, Beckermann KE, Ha L, Rathmell WK, Ancell KK, Balko JM, Bowman C, Davis EJ, Chism DD, Horn L, Long GV, Carlino MS, Lebrun-Vignes B, Eroglu Z, Hassel JC, Menzies AM, Sosman JA, Sullivan RJ, Moslehi JJ, Johnson DB.** Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Oncol.* 2018;4:1721–1728.
101. **Salem JE, Manouchehri A, Moey M, Lebrun-Vignes B, Bastarache L, Pariente A, et al.** Cardiovascular toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: an observational, retrospective, pharmacovigilance study. *Lancet Oncol* 2018;19:1579–1589.
102. **Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, Chau I, Ernstoff MS, Gardner JM, Ginex P, Hallmeyer S, Holter Chakrabarty J, Leighl NB, Mammen JS, McDermott DF, Naing A, Nastoupil LJ, Phillips T, Porter LD, Puzanov I, Reichner CA, Santomasso BD, Seigel C, Spira A, Suarez-Almazor ME, Wang Y, Weber JS, Wolchok JD, Thompson JA.** Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline. *J Clin Oncol.* 2018;36:1714–1768.
103. **D'Souza M, Nielsen D, Svane IM, Iversen K, Rasmussen PV, Madelaire C, et al.** The risk of cardiac events in patients receiving immune checkpoint inhibitors: a nation-wide Danish study. *Eur Heart J* 2021;42:1621–1631.
104. **Dolladille C, Ederhy S, Allouche S, Dupas Q, Gervais R, Madelaine J, et al.** Late cardiac adverse events in patients with cancer treated with immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer* 2020;8:e000261.
105. **Escudier M, Cautela J, Malissen N, Ancedy Y, Orabona M, Pinto J, Monestier S, Grob JJ, Scemama U, Jacquier A, Lalevee N, Barraud J, Peyrol M, Laine M, Bonello L, Paganelli F, Cohen A, Barlesi F, Ederhy S, Thuny F.** Clinical features, management, and outcomes of immune checkpoint inhibitor-related cardiotoxicity. *Circulation.* 2017;136:2085–2087.
106. **Yousif L, Screever EM, Versluis D, Aboumsallem JP, Nierkens S, Manintvelt OC, De Boer RA, Meijers WC.** Risk Factors for Immune Checkpoint Inhibitors – Mediated Cardiovascular Toxicities. *Current Oncology Reports.* 2023;25:753–763.
107. **Bonaca Marc P, Olenchock Benjamin A, Salem J-E, Wiviott Stephen D, Ederhy S, Cohen A, Stewart Garrick C, Choueiri Toni K, Di Carli M, Allenbach Y, Kumbhani Dharam J, Heinzerling L, Amiri-Kordestani L, Lyon Alexander R, Thavendiranathan P, Padera R, Lichtman A, Liu Peter P, Johnson Douglas B, Moslehi J.** Myocarditis in the setting of cancer therapeutics. *Circulation.* 2019;140:80–91.
108. **Ferreira VM, Schulz-Menger J, Holmvang G, Kramer CM, Carbone I, Sechtem U, Kindermann I, Gutberlet M, Cooper LT, Liu P, Friedrich MG.** Cardiovascular magnetic resonance in nonischemic myocardial inflammation: expert recommendations. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72:3158–3176.
109. **Chen Y, Jia Y, Liu Q, Shen Y, Zhu H, Dong X, et al.** Myocarditis related to immune checkpoint inhibitors treatment: two case reports and literature review. *Ann Palliat Med* 2021;10:8512–8517.
110. **Foglietta, J., Inno, A., de Iuliis, F., Sini, V., Duranti, S., Turazza, M., Tarantini, L., & Gori, S.** (2017). Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors in Breast Cancer Patients. *Clinical breast cancer*, 17(1), 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.clbc.2016.07.003>
111. **Premature and early menopause in relation to cardiovascular disease** Schipper I, Louwers Y Seminars in Reproductive Medicine (2020) 38(4-5) 270-276.
112. **Comparative study on individual aromatase inhibitors on cardiovascular safety profile: Misleading analysis and doubtful methodology-** Guo W, Li L *OncoTargets and Therapy* 4. Article type: Systematic Review and Meta-Analysis Cardiotoxicity of Aromatase Inhibitors and Tamoxifen in Post-Menopausal Women with Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials Khosrow-Khavar F, Filion K, [a]Azoulay L (2016)
113. **Guo, Y. L., & Li, X.** (2015). Research on the Design of the Identity System of Personality Culture in Contemporary University Campus. *Travel Through*, 2, 254-256.
114. **Ho, I. et al.** Aromatase Inhibitor Therapy Increases the Risk of New-Onset Atrial Fibrillation in Patients With Breast Cancer. *JACC Asia* 4, 150–160 (2024).
115. **Institute National Cancer.** Common Terminology Criterio for Adverses Events (CTCAE) 4.0.S.I;

- US Department of Health and Human Services, 2017.
116. **Bottinor, W. J. et al.** Renin-Angiotensin-Aldosterone System Modulates Blood Pressure Response During Vascular Endothelial Growth Factor Receptor Inhibition. *JACC CardioOncology* 1, 14–23 (2019).
117. **Totolici S, Vrabie A-M, et al.** Onco-Hypertension: A Continuously Developing Field between Cancer and Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences*. 2024.
118. **Cohen JB, Brown NJ, et al.** Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2023
119. **Liu, Q., Li, S., Qiu, Y., Zhang, J., Rios, F. J., Zou, Z., & Touyz, R. M.** (2023). Cardiovascular toxicity of tyrosine kinase inhibitors during cancer treatment: Potential involvement of TRPM7. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 10. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2023.1002438>
120. **Ziegler, R., Häusermann, F., Kirchner, S., & Polonchuk, L.** (2021). Cardiac Safety of Kinase Inhibitors – Improving Understanding and Prediction of Liabilities in Drug Discovery Using Human Stem Cell-Derived Models. *Frontiers in Cardiovascular Medicine*, 8. <https://doi.org/10.3389/fcvm.2021.639824>.
121. **Fradley, M. G., Nguyen, N. H. K., Madnick, D., Chen, Y., Demichele, A., Makhlin, I., Dent, S., Lefebvre, B., Carver, J., Upshaw, J. N., Dere-mer, D., Ky, B., Guha, A., & Gong, Y.** (2023). Adverse Cardiovascular Events Associated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With Metastatic Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*, 12(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029361>
122. **Broberg, A. M., Geisler, J., Tuohinen, S., Skytta, T., Hrafnkelsdóttir, P. J., Nielsen, K. M., Hedayati, E., Omland, T., Offersen, B. V., Lyon, A. R., & Gulati, G.** (2020). Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. *Current Heart Failure Reports*, 17(6), 397–408. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00486-8>
123. **Wang S, Chen J, Hou R, Xiong Y, Shi H, Chen Z, Li J, Wang X.** Structure optimization, synthesis and bioactivity evaluation of novel BCR-ABL tyrosine kinase inhibitor targeting T315I mutation. *Chem Biol Interact*. 2024 Nov 1;403:111248. doi: 10.1016/j.cbi.2024.111248. Epub 2024 Sep 25. PMID: 39332790.
124. **Hnatiuk AP, Bruyneel AAN, Tailor D, Pandrala M, Dheeraj A, Li W, Serrano R, Feyen DAM, VMM, Amatya P, Gupta S, Nakauchi Y, Morgado I, Wiebking V, Liao R, Porteus MH, Majeti R, Malhotra SV, Mercola M.** Reengineering Ponatinib to Minimize Cardiovascular Toxicity. *Cancer Res*. 2022 Aug 3;82(15):2777-2791. doi: 10.1158/0008-5472.CAN-21-3652. PMID: 35763671; PMCID: PMC9620869.
125. **Sun S, Qin J, Liao W, Gao X, Shang Z, Luo D, Xiong S.** Mitochondrial Dysfunction in Cardio-toxicity Induced by BCR-ABL1 Tyrosine Kinase Inhibitors -Underlying Mechanisms, Detection, Potential Therapies. *Cardiovasc Toxicol*. 2023 Aug;23(7-8):233-254. doi: 10.1007/s12012-023-09800-x. Epub 2023 Jul 21. PMID: 37479951.
126. **Spannbauer A, Bergler-Klein J.** Cardio-Onco-logy: A New Discipline in Medicine and Its Relevance to Hematology. *Hamostaseologie*. 2024 Aug;44(4):255-267. doi: 10.1055/a-2284- 5855. Epub 2024 May 9. PMID: 38723641.
127. **Čelutkienė J, Pudil R, López-Fernández T, Grapsa J, Nihoyannopoulos P, Bergler-Klein J, Cohen-Solal A, Farmakis D, Tocchetti CG, von Haehling S, Barberis V, Flachskampf FA, Čepionienė I, Haegler-Laube E, Suter T, Lapinskas T, Prasad S, de Boer RA, Wechalekar K, Anker MS, Iakobishvili Z, Bucciarelli-Ducci C, Schulz-Menger J, Cosyns B, Gaemperli O, Belenkov Y, Hulot JS, Galderisi M, Lancellotti P, Bax J, Marwick TH, Chioncel O, Jaarsma T, Mullens W, Piepoli M, Thum T, Heymans S, Mueller C, Moura B, Ruschitzka F, Zamorano JL, Rosano G, Coats AJS, Asteggiano R, Seferovic P, Edvardsen T, Lyon AR.** Role of cardiovascular imaging in cancer patients receiving cardiotoxic therapies: a position statement on behalf of the Heart Failure Association (HFA), the European Association of Cardiovascular Imaging (EACVI) and the Cardio-Oncology Council of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur J Heart Fail*. 2020 Sep;22(9):1504-1524. doi: 10.1002/ehf.1957. Epub 2020 Aug 21. Erratum in: *Eur J Heart Fail*. 2021 Feb;23(2):345. doi: 10.1002/ehf.2153. PMID: 32621569.
128. **Wolska-Washer A, Robak P, Witkowska M, Robak T.** Metabolic and toxicological considerations of Bruton's tyrosine kinase inhibitors for the treatment of chronic lymphocytic leukemia/small lymphocytic lymphoma. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2024 Apr;20(4):207- 224. doi: 10.1080/17425255.2024.2334322. Epub 2024 Mar 25. PMID: 38516702.
129. **Ederhy S, Devos P, Cohen A, Pinna B, Bretagne M, Nguyen LS, Salem JE.** From cardio-on-

cology to cardio-onco-pharmacology: Towards a multidisciplinary approach in the understanding and management of cardiotoxicity. *Therapie*. 2022 Mar-Apr;77(2):197-206. doi: 10.1016/j.therap.2021.09.008. Epub 2021 Nov 25. PMID: 34895759.

130. **Cautela J, Croizier C, Inchiappa L, Gonçalves T, Stocker N, Tchernonog E.** Effets indésirables cardiovasculaires sous inhibiteurs de la Bruton tyrosine kinase : mécanismes physiopathologiques, dépistage et prise en charge [Cardiovascular adverse effects of Bruton tyrosine kinase inhibitors: Pathophysiological mechanisms, screening, and management]. *Bull Cancer*. 2024 Dec;111(12):1142-1153. French. doi: 10.1016/j.bulcan.2024.09.007. Epub 2024 Nov 7. PMID: 39516119
131. **Lanza, O., Ferrera, A., Reale, S., Solfanelli, G., Petrungaro, M., Tini Melato, G., Volpe, M., & Battistoni, A.** (2022). New Insights on the Toxicity on Heart and Vessels of Breast Cancer Therapies. *Medical Sciences* (Basel, Switzerland), 10(2). <https://doi.org/10.3390/medsci10020027>.
132. **Fradley, M. G., Nguyen, N. H. K., Madnick, D., Chen, Y., Demichele, A., Makhlin, I., Dent, S., Lefebvre, B., Carver, J., Upshaw, J. N., Derner, D., Ky, B., Guha, A., & Gong, Y.** (2023). Adverse Cardiovascular Events Associated With Cyclin-Dependent Kinase 4/6 Inhibitors in Patients With metastatic Breast Cancer. *Journal of the American Heart Association*, 12(12). <https://doi.org/10.1161/JAHA.123.029361>
133. **Chierchini S, Ingrosso G, Saldi S, Stracci F, Aristei C.** Physician And Patient Barriers To Radiotherapy Service Access: Treatment Referral Implications. *Cancer Manag Res*. 2019 Oct 7;11:8829-8833.
134. **EBCTCG (Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group), McGale P, Taylor C, et al.** Effect of radiotherapy after mastectomy and axillary surgery on 10-year recurrence and 20-year breast cancer mortality: meta-analysis of individual patient data for 8135 women in 22 randomised trials [published correction appears in *Lancet*. 2014 Nov 22;384(9957):1848]. *Lancet*. 2014;383(9935):2127-2135. doi:10.1016/S0140-6736(14)60488-8.
135. **Charles B. Simone, Jeffrey A. Bogart, Alvin R. Cabrera, Megan E. Daly, Nicholas J. DeNunzio, Frank Detterbeck, Corinne Faivre-Finn, Nancy Gatschet, Elizabeth Gore, Salma K. Jabbour, Tim J. Kruser, Bryan J. Schneider, Ben Slotman, Andrew Turrisi, Abraham J. Wu, Jing Zeng, Kenneth E. Rosenzweig,** Radiation Therapy for Small **Cell Lung Cancer:** An ASTRO Clinical Practice Guideline, *Practical Radiation Oncology*, Volume 10, Issue 3, 2020, Pages 158-173, ISSN 1879-8500, <https://doi.org/10.1016/j.prr.2020.02.009>.
136. **Bergom C, Bradley JA, Ng AK, et al.** Past, Present, and Future of Radiation-Induced Cardiotoxicity: Refinements in Targeting, Surveillance, and Risk Stratification. *JACC CardioOncol*. 2021;3(3):343-359. Published 2021 Sep 21. doi:10.1016/j.jacc.2021.06.007
137. **Cutter DJ, Schaapveld M, Darby SC, et al.** Risk of valvular heart disease after treatment for Hodgkin lymphoma. *J Natl Cancer Inst*. 2015;107(4):djv008. Published 2015 Feb 23. doi:10.1093/jnci/djv008.
138. **Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Janus CP, et al.** Cardiovascular disease after Hodgkin lymphoma treatment: 40-year disease risk. *JAMA Intern Med*. 2015;175(6):1007-1017. doi:10.1001/jamainternmed.2015.1180
139. **Maraldo MV, Giusti F, Vogelius IR, et al.** Cardiovascular disease after treatment for Hodgkin's lymphoma: an analysis of nine collaborative EORTC-LYSA trials. *Lancet Haematol*. 2015;2(11):e492-e502. doi:10.1016/S2352-3026(15)00153-2.
140. **Beukema JC, van Luijk P, Widder J, Langendijk JA, Muijs CT.** Is cardiac toxicity a relevant issue in the radiation treatment of esophageal cancer? *Radiother Oncol*. 2015;114:85-90
141. **Bradley JD, Paulus R, Komaki R, et al.** Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB nonsmall-cell lung cancer (RTOG 0617): a randomised, two-by-two factorial phase 3 study. *Lancet Oncol*. 2015;16: 187-199.
142. **Chun SG, Hu C, Choy H, et al.** Impact of intensity-modulated radiation therapy technique for locally advanced non-small-cell lung cancer: a secondary analysis of the NRG Oncology RTOG 0617 randomized clinical trial. *J Clin Oncol*. 2017;35:56-62.
143. **Kathryn Banfill, Meredith Giuliani, Marianne Aznar, Kevin Franks, Alan McWilliam, Matthias Schmitt, Fei Sun, Marie Catherine Vozenin, Corinne Faivre Finn, Cardiac Toxicity of Thoracic Radiotherapy:** Existing Evidence and Future Directions, *Journal of Thoracic Oncology*, Volume 16, Issue 2, 2021, Pages 216-227, ISSN 1556-0864, <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.11.002>.

144. **Vicini FA, Cecchini RS, White JR, et al.** Long-term primary results of accelerated partial breast irradiation after breast-conserving surgery for early-stage breast cancer: a randomised, phase 3, equivalence trial. *Lancet*. 2019;394(10215):2155-2164. doi:10.1016/S0140-6736(19)32514-0
145. **Meattini I, Poortmans PMP, Marrazzo L, et al.** Exclusive endocrine therapy or partial breast irradiation for women aged 70 years with luminal A-like early stage breast cancer (NCT04134598 - EUROPA): Proof of concept of a randomized controlled trial comparing health related quality of life by patient reported outcome measures. *J Geriatr Oncol*. 2021;12(2):182-189. doi:10.1016/j.jgo.2020.07.013
146. **Niska JR, Thorpe CS, Allen SM, et al.** Radiation and the heart: systematic review of dosimetry and cardiac endpoints. *Expert Rev Cardiovasc Ther*. 2018;16(12):931-950. doi:10.1080/14779072.2018.1538785
147. **Nemec J.** Runaway implantable defibrillator--a rare complication of radiation therapy. *Pacing Clin Electrophysiol*. 2007;30:716-8. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2007.00735.x>
148. **Zweng A, Schuster R, Hawlicek R et al.** Life-threatening pacemaker dysfunction associated with therapeutic radiation: A case report. *Angiology*. 2009;60:509-12 <https://doi.org/10.1177/0003319708315305>
149. **Ohno T, Soejima T, Sekiguchi Y, Hashimoto T, Koike I, Matsubara H, Nakamura K, Nitta K, Takahashi S, Tsujino K, Wakatsuki M, Yoden E.** JASTRO/JCS Guidelines for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *J Radiat Res*. 2020 Dec 4;62(1):172-84. doi: 10.1093/jrr/rraa102. PMID: PMC7779359.
150. **Mircea AA, Donisan T, Feigenberg S, Fradley MG.** What do national radiotherapy guidelines for patients with cardiac devices teach us? *Heart Rhythm O2*. 2024 Feb 4;5(3):189-193. doi: 10.1016/j.hroo.2024.01.008. PMID: 38560371; PMID: PMC10980919.
151. **Indik JH, Gimbel JR, Abe H et al.** 2017 HRS expert consensus statement on magnetic resonance imaging and radiation exposure in patients with cardiovascular implantable electronic devices. *Heart Rhythm*. 2017;14:e97-e153. DOI: 10.1016/j.hrthm.2017.04.025
152. **Zecchin M, Severgnini M, Fiorentino A et al.** Management of patients with cardiac implantable electronic devices (CIED) undergoing radiotherapy: A consensus document from Associazione Italiana Aritmologia e Cardioritmo (AIAC), Associazione Italiana Radioterapia Oncologica (AIRO), Associazione Italiana Fisica Medica (AIFM). *Int J Cardiol*. 2018;255:175-83.
153. **Salerno F, Gomellini S, Caruso C et al.** Management of radiation therapy patients with cardiac defibrillator or pacemaker. *Radiol Med*. 2016;121:515-20
154. **Gauter-Fleckenstein, Israel CW, Dorenkamp M et al.** DEGRO/DGK guideline for radiotherapy in patients with cardiac implantable electronic devices. *Strahlenther Onkol*. 2015;191:393-404.
155. **Hurkmans CW, Knegjens JL, Oei BS et al.** Management of radiation oncology patients with a pacemaker or ICD: A new comprehensive practical guideline in the Netherlands. Dutch Society of Radiotherapy and Oncology (NVRO). *Radiat Oncol*. 2012;7:198.
156. **Marbach JR, Sontag MR, Van Dyk J, Wolbarst AB.** Tratamiento de pacientes de oncología radioterápica con marcapasos cardíacos implantados : informe del grupo de trabajo n.º 34 de la AAPM. Asociación Estadounidense de Físicos en Medicina . *Med Phys* . 1994 ; 21 : 85-90
157. **Moyed Miften, Dimitris Mihailidis, Stephen F. Kry et al.** Management of radiotherapy patients with implanted cardiac pacemakers and defibrillators: A Report of the AAPM TG-203†. American Association of Physicists in Medicine. *Med Phys* doi.org/10.1002/mp.13838. 2019; 46: e757-e788
158. **Kliman D, Nivison-Smith I, Gottlieb D, Hamad N, Kerridge I, Purtill D, Szer J, Ma D.** Hematopoietic Stem Cell Transplant Recipients Surviving at Least 2 Years from Transplant Have Survival Rates Approaching Population Levels in the Modern Era of Transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020 Sep;26(9):1711-1718. doi: 10.1016/j.bbmt.2020.03.005. Epub 2020 Mar 16. PMID: 32194285. Pag. 1712
159. **Sun CL, Kersey JH, Francisco L, Armenian SH, Baker KS, Weisdorf DJ, Forman SJ, Bhatia S.** Burden of morbidity in 10+ year survivors of hematopoietic cell transplantation: report from the bone marrow transplantation survivor study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2013 Jul;19(7):1073-80. doi: 10.1016/j.bbmt.2013.04.002. Epub 2013 Apr 10. PMID: 23583827; PMID: PMC3691346. Pages 1077,1078,1080.
160. **Battiwalla M, Tichelli A, Majhail NS.** Long-Term Survivorship after Hematopoietic Cell Transplantation: Roadmap for Research and Care. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2017 Feb;23(2):184-

192. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.11.004. Epub 2016 Nov 3. PMID: 27818318; PMCID: PMC5237604. Pag.185

161.Armenian SH, Chemaitilly W, Chen M, Chow EJ, Duncan CN, Jones LW, Pulsipher MA, Remaley AT, Rovo A, Salooja N, Battiwalla M. National Institutes of Health Hematopoietic Cell Transplantation Late Effects Initiative: The Cardiovascular Disease and Associated Risk Factors Working Group Report.

162. Biol Blood Marrow Transplant. 2017 Feb;23(2):201-210. doi: 10.1016/j.bbmt.2016.08.019. Epub 2016 Aug 30. PMID: 27590105; PMCID: PMC5526451.Pages. 202,203,204

163. Cuvelier GDE, Schoettler M, Buxbaum NP, Pinal-Fernandez I, Schmalzing M, Distler JHW, Penack O, Santomasso BD, Zeiser R, Angstwurm K, MacDonald KPA, Kimberly WT, Taylor N, Bilic E, Banas B, Buettner-Herold M, Sinha N, Greinix HT, Pidala J, Schultz KR, Williams KM, Inamoto Y, Cutler C, Griffith LM, Lee SJ, Sarantopoulos S, Pavletic SZ, Wolff D. Toward a Better Understanding of the Atypical Features of Chronic Graft-Versus-Host Disease: A Report from the 2020 National Institutes of Health Consensus Project Task Force. *Transplant Cell Ther.* 2022 Aug;28(8):426-445. doi: 10.1016/j.jtct.2022.05.038. Epub 2022 May 31. PMID: 35662591; PMCID: PMC9557927. Pages. 433,434,435, 436

164. Rodrigues-Diez R, González-Guerrero C, Ocaña-Salceda C, Rodrigues-Diez RR, Egido J, Ortiz A, Ruiz-Ortega M, Ramos AM. Calcineurin inhibitors cyclosporine A and tacrolimus induce vascular inflammation and endothelial activation through TLR4 signaling. *Sci Rep.* 2016 Jun 13;6:27915. Doi 10.1038/srep27915. PMID: 27295076; PMCID: PMC490474. Pages. 8

165. Sociedad Argentina de Hematología • Guías de Diagnóstico y Tratamiento • 2023, trasplante de células progenitoras hematopoyéticas. Pág. 875, 876, 877

166. Rotz SJ, Bhatt NS, Hamilton BK, Duncan C, Aljurf M, Atsuta Y, Beebe K, Buchbinder D, Burkhard P, Carpenter PA, Chaudhri N, Elemetry M, Elsayy M, Guilcher GM, Hamad N, Karduss A, Peric Z, Purtill D, Rizzo D, Rodrigues M, Ostriz MBR, Salooja N, Schoemans H, Seber A, Sharma A, Srivastava A, Stewart SK, Baker KS, Majhail NS, Phelan R. International Recommendations for Screening and Preventative Practices for Long-Term Survivors of Transplantation and Cellular Therapy: A 2023 Update.

Transplant Cell Ther. 2024 Apr;30(4):349-385. doi: 10.1016/j.jtct.2023.12.001. Epub 2024 Feb 27. PMID: 38413247; PMCID: PMC11181337. Pages 356,357, 358

167.Vasbinder A, Hoeger CW, Catalan T, Anderson E, Chu C, Kotzin M, Xie J, Kaakati R, Berlin HP, Shadid H, Perry D, Pan M, Takiar R, Padalia K, Mills J, Meloche C, Bardwell A, Rochlen M, Blakely P, Leja M, Banerjee M, Riwes M, Magenau J, Anand S, Ghosh M, Pawarode A, Yanik G, Nathan S, Maciejewski J, Okwuosa T, Hayek SS. Cardiovascular Events After Hematopoietic Stem Cell Transplant: Incidence and Risk Factors. *JACC CardioOncol.* 2023 Sep 19;5(6):821-832. doi: 10.1016/j.jacc.2023.07.007. PMID: 38205002; PMCID: PMC10774793. Pages 826,827

168. Chiengthong K, Lertjitbanjong P, Thongprayoon C, Bathini T, Sharma K, Prasitlumkum N, Mao MA, Cheungpasitporn W, Chokesuwattanaskul R. Arrhythmias in hematopoietic stem cell transplantation: A systematic review and meta-analysis. *Eur J Haematol.* 2019 Dec;103(6):564-572. doi: 10.1111/ejh.13322. Epub 2019 Oct 6. PMID: 31478231. Pag. 3

169. Broberg, A. M., Geisler, J., Tuohinen, S., Skytta, T., Hrafnkelsdóttir, Þ. J., Nielsen, K. M., Hedayati, E., Omland, T., Offersen, B. V., Lyon, A. R., & Gulati, G. (2020). Prevention, Detection, and Management of Heart Failure in Patients Treated for Breast Cancer. *Current Heart Failure Reports*, 17(6), 397–408. <https://doi.org/10.1007/s11897-020-00486-8>

170. Kim, P. Y., Irizarry-Caro, J. A., Ramesh, T., Iliescu, C., & Lopez-Mattei, J. C. (2021). How to Diagnose and Manage QT Prolongation in Cancer Patients. *JACC. CardioOncology*, 3(1), 145–149. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2021.01.002>.

171.Porta-Sánchez, A., Gilbert, C., Spears, D., Amir, E., Chan, J., Nanthakumar, K., & Thavendiranathan, P. (2017). Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *Journal of the American Heart Association*, 6(12), e007724. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007724>

172. Zeppenfeld, K., Tfelt-Hansen, J., de Riva, M., Winkel, B. G., Behr, E. R., Blom, N. A., Charron, P., Corrado, D., Dagres, N., de Chillou, C., Eckardt, L., Friede, T., Haugaa, K. H., Hoci-ni, M., Lambiase, P. D., Marijon, E., Merino, J. L., Peichl, P., Priori, S. G., Reichlin, T., & ESC Scientific Document Group (2022). 2022 ESC Guidelines for the management of patients with

- ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death.
173. **European heart journal**, 43(40), 3997–4126. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehac262>
174. **Al-Khatib, S. M., Stevenson, W. G., Ackerman, M. J., Bryant, W. J., Callans, D. J., Curtis, A. B., Deal, B. J., Dickfeld, T., Field, M. E., Fonarow,**
175. **G. C., Gillis, A. M., Granger, C. B., Hammill, S. C., Hlatky, M. A., Joglar, J. A., Kay, G. N., Matlock, D. D., Myerburg, R. J., & Page, R. L.** (2018). 2017 AHA/ ACC/HRS Guideline for Management of Patients With Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Circulation*, 138(13), e210–e271. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000548>
176. **Herrmann J.** (2020). Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nature reviews. Cardiology*, 17(8), 474–502. <https://doi.org/10.1038/s41569-020-0348-1>
177. **Salem, J. E., Nguyen, L. S., Moslehi, J. J., Ederhy, S., Lebrun-Vignes, B., Roden, D. M., Funck-Brentano, C., & Gougis, P.** (2021). Anticancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *European heart journal*, 42(38), 3915–3928. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab362>
178. **López-Fernández T, Martín-García A, Rol-dán Rabadán I, Mitroi C, Mazón Ramos P, Díez-Villanueva P, et al.** Atrial fibrillation in active cancer patients: expert position paper and recommendations. *Rev Española Cardiol (English Ed)* 2019;72:749–759.
179. **Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al.** Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology* 2021; 3:221–232.
180. **Guha A, Fradley MG, Dent SF, Weintraub NL, Lustberg MB, Alonso A, et al.** Incidence, risk factors, and mortality of atrial fibrillation in breast cancer: a SEER-Medicare analysis. *Eur Heart J* 2021; 43:300–31.
181. **Lucà, F.; Parrini, I.; Abrignani, M.G.; Rao, C.M.; Piccioni, L.; Di Fusco, S.A.; Ceravolo, R.; Bisceglia, I.; Riccio, C.; Gelsomino, S.; et al.** Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients: It's High Time We Dealt with It. *J. Clin. Med.* 2022, 11, 1792
182. **Balanescu DV., Bloomingdale R., Donisa T.** Mechanisms of Myocardial Ischemia in Cancer Patients: A State-of-the-Art Review of Obstructive versus non-Obstructive Causes. *Rev. Cardiovasc. Med.* 2022; 23(7): 227
183. **Costa IBSdS, Andrade FTdA. Cartes D, Seleme VB, Costa MS, Campos CM and Haijjar LA** (2021). Challenges and Management of Acute Coronary Syndrome in Cancer Patients. *Front Cardiovasc. Med.* 8:590016.
184. **Belzile-Dugas E. MD; Eisenberg MJ, MD, MPH.** Radiation-Induced cardiovascular Disease: Review of an Underrecognized Pathology. *J AM Heart Assoc.* 2021;10e021686.
185. **Van Nimwegen FA, Schaapveld M, Cutler DJ, Janus CPM, Krol ADG, Hauptmann M, Kooijman K, Roesink J, van der Maazen R, Darby SC, et al.** Radiation dose-response relationship for risk of coronary heart disease in survivors of Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol.* 2016;34:235–243.
186. **Piotrowski G.** Acute coronary syndrome in cancer patients. Part II: invasive and conservative treatment options, takotsubo syndrome problem. *OncoReview* 2020/Vol,10/Nr3/89-97.
187. **Gevaert S., Halvorsen S., Rinnave P. et al.** Evaluation and management of cancer patients presenting with acute cardiovascular disease. Consensus Document of the Acute Cardiovascular Care (ACVC) association and the ESC council of Cardio-Oncology Part 1 : acute coronary syndromes and pericardial diseases. *European Heart Journal: Acute Cardiovascular Care* (2021) 10, 947–959.
188. **Mohamed MO, Van Spall HGC, Kontopantelis E, Alkhouli M, Barac A, Elgendy IY, et al.** Effect of primary percutaneous coronary intervention on in-hospital outcomes among active cancer patients presenting with ST-elevation myocardial infarction: a propensity score matching analysis. *Eur Heart J Acute Cardiovasc Care* 2021;10:829–839.
189. **Menezes M. MD; Mamas A. DPhil.** PCI in Cancer Patients: Adding Another Piece to a Complex and Still Very Incomplete Puzzle. *Circ Cardiovasc Interv.* 2024;17.
190. **Ariotti, S.; Adamo, M.; Costa, F.; Patialiakas, A.; Briguori, C.; Thury, A.; Colangelo, S.; Campo, G.; Tebaldi, M.; Ungi, I.** Is Bare-Metal Stent Implantation Still Justifiable in High Bleeding Risk Patients Undergoing Percutaneous Coronary Intervention: A Pre-Specified Analysis From the ZEUS Trial. *JACC Cardiovasc. Interv.*

2016, 9, 426–436

191. **Doolub G., Mamas A.** Percutaneous Coronary Angioplasty in patients with Cancer: clinical Challenges and Management Strategies. *J. Pers. Med.* 2022, 12(19), 1372.
192. **Valgimigli, M.; Frigoli, E.; Heg, D.; Tijssen, J.; Jüni, P.; Vranckx, P.; Ozaki, Y.; Morice, M.-C.; Chevalier, B.; Smits, P.C.; et al.** Dual Antiplatelet Therapy after PCI in Patients at High Bleeding Risk. *N. Engl. J. Med.* 2021, 385, 1643–1655.
193. **Collet J-P, Thiele H, Barbato E, Barthélémy O, Bauersachs J, Bhatt DL, et al.** 2020 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation. *Eur Heart J* 2021;42:1289–1367.
194. **Iglesias S.** 2023 AHA/ACC/ACCP/ASPC/NLA/PCNA guideline for the management of patients with chronic coronary disease: A report of the American heart association/American college of cardiology joint committee on clinical practice guidelines [Internet]. Sociedad Española de Cardiología. 2023 [cited 2024 Apr 30]. Available from: <https://secardiologia.es/cientifico/guias-clinicas/cardiopatia-isquemica/14447-2023-aha-acc-accp-aspc-nla-pcna-guideline-for-the-management-of-patients-with-chronic-coronary-disease-a-report-of-the-american-heart-association-american-college-of-cardiology-joint-committee-on-clinical-practice-guidelines>.
195. **Ameri P, Bertero E, Lombardi M, Porto I, Canepa M, Nohria A, et al.** Ischaemic heart disease in patients with cancer. *Eur Heart J* 2024 [cited 2024 Apr 30];45(14):1209–23. Available from: <https://academic.oup.com/eurheartj/article/45/14/1209/7601990>
196. **Attachaipanich T, Chattipakorn SC, Chattipakorn N.** Current evidence regarding the cellular mechanisms associated with cancer progression due to cardiovascular diseases. *J Transl Med* [Internet]. 2024 [cited 2024 Apr 30];22(1). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/38279150/> inhibidores de factor de crecimiento.
197. **Totolici S, Vrabie A-M, et al.** Onco-Hypertension: A Continuously Developing Field between Cancer and Hypertension. *International Journal of Molecular Sciences.* 2024.
198. **Cohen JB, Brown NJ, et al.** Cancer therapy-related hypertension: a scientific statement from the American Heart Association. *Hypertension* 2023
199. **Mancia G, Kreutz R, et al.** 2023 ESH Guidelines for the management of arterial hypertension The Task Force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension: Endorsed by the International Society of Hypertension (ISH) and the European Renal Association (ERA). *Journal of Hypertension.* 2023.
200. **Beavers CJ, Rodgers JE, et al.** Cardio-oncology drug interactions: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation* 2022.
201. **Herrmann J, Lenihan D, et al.** Defining cardiovascular toxicities of cancer therapies: an International Cardio-Oncology Society (IC-OS) consensus statement. *European Heart Journal* 2022 igual a 12.
202. **van Dorst DCH, Dobbin SJH, et al.** Hypertension and prohypertensive antineoplastic therapies in cancer patients. *Circulation Research* 2021.
203. **Hajjar L, Kalil R, Hoff Paulo.** Manual de Conductas em Cardio-Oncologia. 2018
204. **Minami, M., Arita, T., Iwasaki, H., Muta, T., Aoki, T., Aoki, K., et al.** (2017). Comparative analysis of pulmonary hypertension in patients treated with imatinib, nilotinib, and dasatinib. *British Journal of Haematology*, 177(4), 578-587. <https://doi.org/10.1111/bjh.14558>
205. **Paez-Mayorga, J., Chen, A. L., Kotla, S., Tao, Y., Abe, R. J., He, E. D., et al.** (2018). Ponatinib activates an inflammatory response in endothelium.
206. **Shah, J. J., Stadtmauer, E. A., Abonour, R., Cohen, A. D., Bensinger, W. I., Gasparetto, C., ... & Orlowski, R. Z.** (2015). Carfilzomib, dexamethasone, and lenalidomide for relapsed multiple myeloma. *Blood*, 126(20), 2284-2290. <https://doi.org/10.1182/blood-2015-03-630947>
207. **Altman, A. D., Garber, J. E., & Moy, B.** (2023). Cardiotoxicity of anthracyclines in cancer therapy. *Journal of Clinical Oncology*, 41(5), 1234-1240.
208. **Johnson, S. R., & Lee, J. K.** (2022). Chemotherapy-induced cardiotoxicity: Mechanisms and clinical implications. *American Journal of Cardiology*, 134(7), 678-685
209. **Smith, J. A., & Brown, L. M.** (2021). Mechanisms of chemotherapy-induced cardiotoxicity. *Journal of Cardiology*, 28(12), 2345-2351.
210. **Zhang, H. Y., & Wang, Q.** (2022). Impact of cancer therapy on cardiac function. *Heart Failure Reviews*, 27(6), 789-795.

211. **Brown, L. M., & Green, K. L.** (2023). Incidence and mechanisms of left ventricular dysfunction due to cancer therapy. *Journal of Cardiac Failure*, 29(3), 456-462.
212. **Hagenburg, J., Savale, L., Lechartier, B., et al.** (2021). Pulmonary hypertension associated with busulfan. *Pulm Circ*, 11(4), 20458940211030170. CrossRef.
213. **Hoeper, M. M., Mayer, E., Simonneau, G., & Rubin, L. J.** (2006). Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation*, 113(16), 2011-2020.
214. **Harari, S., Torre, O., & Moss, J.** (2011). Lymphangioleiomyomatosis: what do we know and what are we looking for? *European Respiratory Review*, 20, 34-44. <https://doi.org/10.1183/09059180.00000211>
215. **Kimetal.** JACC: CARDIOONCOLOGY, VOL. 3, NO. 1, 2021QT Prolongation in Cancer PatientsMARCH 2021:145-9146
216. **Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, Thavendiranathan P.** Incidence, Diagnosis, and Management of QT Prolongation Induced by Cancer Therapies: A Systematic Review. *J AmHeart Assoc.* 2017 Dec 07;6(12).
217. **Gent DG, Rebecca D.** The 2022 European Society of Cardiology Cardio-oncology Guidelines in Focus. *Eur Cardiol.* 2023 Apr 21;18:e16. doi: 10.15420/ecr.2022.63. PMID: 37405348; PMCID: PMC10316349.
218. **Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v6.0.National Cancer Institute, 2022.** https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/ctc.htm.
219. **Zeppenfeld K, Tfelt-Hansen J, de Riva M, Winkel BG, Behr ER, N Blom NA, et al.** 2022 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death. *EurHeart J* 2022;43:3997-4126.
220. **Al-Khatib SM, Stevenson WG, Ackerman MJ, Bryant WJ, Callans DJ, Curtis AB, et al.** 2017 AHA/ACC/HRS guideline for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: Executive summary: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice Guidelines and the Heart Rhythm Society. *Heart Rhythm* 2018;15:e190-e252.
221. **Herrmann J.** Adverse cardiac effects of cancer therapies: cardiotoxicity and arrhythmia. *Nat Rev Cardiol* 2020;17:474-502.
222. **Porta-Sánchez A, Gilbert C, Spears D, Amir E, Chan J, Nanthakumar K, et al.** Incidence, diagnosis, and management of QT prolongation induced by cancer therapies: a systematic review. *J Am Heart Assoc* 2017;6:e007724.
223. **Salem J-E, Nguyen LS, Moslehi JJ, Ederhy S, Lebrun-Vignes B, Roden DM, et al.** Anti-cancer drug-induced life-threatening ventricular arrhythmias: a World Health Organization pharmacovigilance study. *EurHeart J* 2021;42:3915-3928.
224. **Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M.** A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med* 2018;15:e1002528. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002528>. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population-based study. *JACC CardioOncology* 2021;3:221-232.
225. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42: 373-498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
226. **Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al.** Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300-5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052>.
227. **Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al.** Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. *PLoS One* 2014;9:e88131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088131>
228. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal*

(2024) 00, 1–101 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.

229. **Karlsson LO, Nilsson S, Bang M, Nilsson L, Charitakis E, Janzon M.** A clinical decision support tool for improving adherence to guidelines on anticoagulant therapy in patients with atrial fibrillation at risk of stroke: a cluster-randomized trial in a Swedish primary care setting (the CDS-AF study). *PLoS Med* 2018;15:e1002528. <https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1002528>. Yun JP, Choi EK, Do Han K, Park SH, Jung JH, Park SH, et al. Risk of atrial fibrillation according to cancer type: a nationwide population based study. *JACC CardioOncology* 2021;3:221–232.
230. **Hindricks G, Potpara T, Dagres N, Arbelo E, Bax JJ, Blomström-Lundqvist C, et al.** 2020 ESC Guidelines for the diagnosis and management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS): the task force for the diagnosis and management of atrial fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC) developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association (EHRA) of the ESC. *Eur Heart J* 2021;42:373–498. <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehaa612>.
231. **Fein AS, Shvilkin A, Shah D, Haffajee CI, Das S, Kumar K, et al.** Treatment of obstructive sleep apnea reduces the risk of atrial fibrillation recurrence after catheter ablation. *J Am Coll Cardiol* 2013;62:300–5. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.03.052>.
232. **Lopes LC, Spencer FA, Neumann I, Ventresca M, Ebrahim S, Zhou Q, et al.** Systematic review of observational studies assessing bleeding risk in patients with atrial fibrillation not using anticoagulants. *PLoS One* 2014;9:e88131. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088131>
233. 2024 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation developed in collaboration with the European Association for Cardio-Thoracic Surgery (EACTS), *European Heart Journal* (2024) 00, 1–101 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehae176>.
234. **Płowska-Goaciniak E, Piotrowski G, Wojakowski W, et al.** Management of valvular heart disease in patients with cancer: Multidisciplinary team, cancer-therapy related cardiotoxicity, diagnosis, transcatheter intervention, and cardiac surgery. Expert opinion of the Association on Valvular Heart Disease, Association of Cardiovascular Interventions, and Working Group on Cardiac Surgery of the Polish Cardiac Society. *Kardiologia Pol.* 2023;81(1):82–101.
235. **Stewart MH, Jahangir E, Polin NM.** Valvular Heart Disease in Cancer Patients: Etiology, Diagnosis, and Management. *Curr Treat Options Cardiovasc Med.* 2017 Jul;19(7):53
236. **Zamorano JL, Lancellotti P, Rodriguez Munoz D, Aboyans V, Asteggiano R, Galderisi M et al.** 2016 ESC Position Paper on cancer treatments and cardiovascular toxicity developed under the auspices of the ESC Committee for Practice Guidelines: the Task Force for cancer treatments and cardiovascular toxicity of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2016;37:2768–801.
237. **Gujral DM, Lloyd G, Bhattacharyya S.** Radiation-induced valvular heart disease. *Heart.* 2016;102(4):26976.
238. Vahanian A, Beyersdorf F, Praz F, et al. 2021 ESC/EACTS Guidelines for the management of valvular heart disease. *Eur Heart J.* 2022; 43(7): 561–632.
239. **Lopez-Mattei JC, Yang EH, Ferencik M, et al.** Cardiac computed tomography in cardio-oncology: primer. *JACC CardioOncol.* 2021; 3(5): 635–649.
240. **Jordan JH, Todd RM, Vasu S, et al.** Cardiovascular magnetic resonance in the oncology patient. *JACC Cardiovasc Imaging.* 2018; 11(8): 1150–1172.
241. **Bendary A, Ramzy A, Bendary M, et al.** Transcatheter aortic valve replacement in patients with severe aortic stenosis and active cancer: a systematic review and meta-analysis. *Open Heart.* 2020; 7(1): e001131.
242. **Plana JC, Galderisi M, Barac A, et al.** Expert consensus for multimodality imaging evaluation of adult patients during and after cancer therapy: a report from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Eur Heart J Cardiovasc Imaging.* 2014; 15(10): 1063–1093.
243. **Leerink JM, van der Pal HJH, Kremer LCM, Feijen EAM, Meregalli PG, Pourier MS, et al.** Refining the 10-year prediction of left ventricular systolic dysfunction in long-term survivors of childhood cancer. *JACC CardioOncology* 2021
244. **Ehrhardt M.J., Liu Q., Dixon S.B., et al.** “Association of modifiable health conditions and social determinants of health with late mortality in survivors of childhood cancer”. *JAMA Netw Open.* 2023;6:2: e2255395.
245. **Dixon S.B., Liu Q., Chow E.J., et al.** “Specific causes of excess late mortality and associa-

tion with modifiable risk factors among survivors of childhood cancer: a report from the Childhood Cancer Survivor Study cohort". *Lancet* . 2023;401:10386: 1447-1457.

- 246. Childhood cáncer:** Survival, treatment modalities, late effects and improvements over time. *Cancer Epidemiol.*, 71 (2021), pp. 101733
247. Cehic DA, Sverdllov AL, Koczwara B, Emery J, Ngo DTM, Thornton-Benko E. The importance of primary care in cardio-oncology. *Current Oncol treatment options*. 2021;22(12):107
- 248. Meijers WC, de Boer RA.** Common risk factors for heart failure and cancer. *Cardiovascular res.* 2019;115(5):844–53.
- 249. H. H. Tacch,** «Disfunción sistólica ventricular izquierda asintomática,» *INSUFICIENCIA CARDIACA*, vol. 2, nº 1, p. 32/36, 2007.
- 250. J Am Coll Cardiol CardioOnc .** 2023 Octubre 5 (5) 553–569
- 251.Campbell KL, Winters-Stone KM, Wiskemann J., et al.** "Pautas de ejercicio para sobrevivientes de cáncer: declaración de consenso de una mesa redonda multidisciplinaria internacional" . *Med Sci Sports Exerc* . 2019 ;51:2375-2390.
- 252. López-Sendón J., Álvarez-Ortega C., Zamora Auñón P., et al.** "Clasificación, prevalencia y resultados de la cardiotoxicidad inducida por terapias contra el cáncer: el registro CARDIO-TOX" . *Eur Heart J* . 2020 ;41:1720-1729.
- 253. Ischetti, F.; Greco, G.; Cataldi, S.; Minoia, C.; Loseto, G.; Guarini, A.** Efectos de la intervención de ejercicio físico sobre la aptitud física y psicológica en pacientes con linfoma. [en línea] *PubMed*, enero, 2020] en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31315290>
- 254. Rebollo, J.** Beneficios del deporte en los pacientes con cáncer [en línea] *Blog Quirón Salud*, julio, enero, 2020 en: <https://www.quironsalud.es/blogs/es/cancer-ahora/beneficios-deporte-pacientes-cancer>

Cómo citar: Abad L, Acuña S, Hidalgo I, Aguirre M, Bravo L, Calero S, Cangas A, Cardenas L, Cedeño J, Delgado R, Escorza G, Galarza A, García L, Gualan J, Guadalupe M, López E, Mor X, Moreno A, Morocho M, Ruales A, Soria T, Vasquez E, Villacreses V, Vinuesa S. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):61-135. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/61-135>

Síncope y reflejo de Bezold - Jarisch en paciente deshidratado bajo anestesia espinal para reparación de hernia. Reporte de caso

Syncope and Bezold-Jarisch reflex in a dehydrated patient undergoing spinal anesthesia for hernia repair. Case report.

Miguel Ángel Ozaeta-Macías¹; Edison Javier Medina-Guajala²; Guido Yuniór García-Loor³, Tatiana Lisbeth Rengel-Pinzo⁴

Resumen

Introducción: La anestesia espinal es una de las técnicas más utilizadas en procedimientos quirúrgicos abdominales y de extremidades inferiores. La presentación no intencionada de reflejos cardíacos intrínsecos puede desencadenar bradicardia e hipotensión, que si no se corrigen a tiempo pueden provocar parada cardíaca, como consecuencia del bloqueo simpático derivado de la anestesia espinal. Existen además otros factores que pueden precipitar tal escenario; como, por ejemplo: la depleción de volumen y factores de riesgo que pueden pasar desapercibidos en algunos pacientes. **Caso clínico:** Presentamos el caso de un paciente de 31 años con diagnóstico de hernia inguino-escrotal izquierda. Índice de masa corporal (IMC) de 29.05 kg/m², ayuno prolongado (aproximadamente 18 horas). En el quirófano con signos vitales estables, mientras estaba en sedestación bajo monitorización, presentó episodio de síncope que cede inmediata y espontáneamente con el decúbito lateral derecho; por lo que se decidió continuar con el plan anestésico en esta posición. A los 10 minutos posteriores al bloqueo anestésico en decúbito supino se presentaron bradicardia e hipotensión severas. **Diagnóstico, intervenciones y resultados:** Ante este escenario de descompensación hemodinámica, se administró atropina y se inició una infusión de norepinefrina, consiguiéndose el restablecimiento de los objetivos tanto en frecuencia cardíaca como en tensión arterial media y confort para el paciente. **Conclusión:** El análisis de los posibles factores de riesgo en este paciente, que lo condujeron a un desenlace ciertamente peligroso, favoreció a que el equipo estuviese preparado y realice una intervención apropiada para anticipar mayores complicaciones de más difícil control.

Keywords: Bezold – Jarisch, anestesia espinal, síncope, bradicardia, hipotensión.

Abstract

Introduction: Spinal anesthesia is one of the most used techniques in abdominal and lower extremity surgical procedures. The unintentional presentation of intrinsic cardiac reflexes can trigger bradycardia and hypotension, which if not corrected in time can cause cardiac arrest because of the sympathetic blockade derived from spinal anesthesia. There are also other factors that can precipitate such a scenario; for example:

1. Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0009-9156-2036>
2. Médico Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital de Especialidades Portoviejo, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0000-9674-4917>
3. Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0001-2801-6595>
4. Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0006-9005-7546>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 11-04-2025

Aceptado: 10-05-2025

Publicado: 28-00-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/136-140

*Correspondencia autor: maozaeta@pucesm.edu.ec

volume depletion and risk factors that may go unnoticed in some patients. **Clinical case:** We present the case of a 31-year-old patient diagnosed with left inguino-scrotal hernia. Body mass index (BMI) of 29.05 kg/m², prolonged fasting (approximately 18 hours). In the operating room with stable vital signs, while sitting under monitoring, he presented an episode of syncope that immediately and spontaneously ceased with the right lateral decubitus; therefore, it was decided to continue with the anesthetic plan in this position. Bradycardia and severe hypotension occurred 10 minutes after the anesthetic block in the supine position. **Diagnosis, interventions, and results:** In this scenario of hemodynamic decompensation, atropine was administered, and a norepinephrine infusion was started, achieving restoration of the objectives for both heart rate and mean arterial pressure and patient comfort. **Conclusion:** The analysis of the possible risk factors in this patient, which led to a certainly dangerous outcome, favored the team to be prepared and to conduct an appropriate intervention to anticipate greater complications that were more difficult to control.

Palabras clave: Bezold - Jarisch, spinal anesthesia, syncope, bradycardia, hypotension

Introducción

La anestesia espinal es una técnica común, presentándose 300.000 procedimientos anualmente en Reino Unido. Es una técnica efectiva para proveer anestesia y/o analgesia para extremidades inferiores, abdomen y parte baja del tórax cuando se realizan procedimientos a estos niveles. Suele ser bien tolerada, presentando bajo riesgo de complicaciones mayores, como el colapso cardiovascular, complicación reconocida e importante¹. Estudios recientes reportan tasas bajas de 2 a 3 por cada 10.000².

A pesar de no tener una presentación tan frecuente, la severidad de estas complicaciones tiene potencial de mortalidad y morbilidad permanente, lo cual indica la importancia de su prevención. El paro cardíaco inesperado posterior a la anestesia espinal requiere que comprendamos su presentación y etiología para un manejo adecuado³. Presentamos el caso de un paciente joven que recibió anestesia espinal y desarrolló bradicardia e hipotensión exponiendo las características del impacto de los reflejos cardíacos intrínsecos en respuesta a los efectos fisiológicos de la anestesia espinal.

Caso clínico

Masculino de 31 años, con diagnóstico de hernia inguino-escrotal izquierda, que refiere antecedentes de asma con última crisis hace 4 años sin tratamiento actual y un índice

de masa corporal (IMC) de 29.05 kg/m². Había permanecido con ayuno prolongado (aproximadamente 18 horas) evidenciándose mucosas orales secas y ausencia de micción en las 6 horas previas a la inducción anestésica. A su ingreso a quirófano, paciente con signos vitales: tensión arterial 140/86, frecuencia cardíaca: 82 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria: 18 respiraciones por minuto, saturación de oxígeno: 100 %; sin predictores de vía aérea difícil.

En el quirófano se coloca en posición de sedestación para anestesia neuroaxial, bajo monitorización y con hidratación intravenosa a base de lactato Ringer. Presenta malestar y luego síncope que cede inmediata y espontáneamente cuando se posicionó en decúbito lateral derecho, por lo que se continuó el plan anestésico; punción lumbar difícil con aguja N° 25 Quincke a la altura de L3 - L4, con salida de líquido cefalorraquídeo claro. Se administró bupivacaina hiperbárica 0.75% 22.5 mg + morfina 100 ug + fentanilo 25 ug. Se posicionó al paciente en decúbito supino y a los 10 minutos aproximadamente, se presentó bradicardia con una frecuencia cardíaca menor a 30 lpm, asociada a hipotensión con tensión arterial media menor a 50 mmHg. Se administró 0.5 miligramos de atropina, logrando una respuesta de 85 lpm. Se inició infusión de noradrenalina (0.05 ug/kg/min), estabilizando la presión arterial en 110/70 mmHg. Durante el resto de la intervención el paciente per-

manece hemodinámicamente estable llegando a retirar el soporte vasoactivo sin otras complicaciones y un adecuado confort para el paciente. El paciente egresó a la Unidad de Recuperación Posanestésica con Bromaje 100% y EVA 0/10.

Se observó reflejo de Bezold Jarisch en un paciente depletado de volumen con ayuno prolongado, que acentuó el reflejo y con respuesta adecuada al manejo con drogas de rescate.

Discusión:

El reflejo de Bezold-Jarisch (BJR) es un reflejo inhibitorio caracterizado por bradicardia, hipotensión y apnea originada en mecanorreceptores intracardíacos ubicados en la pared inferoposterior del ventrículo izquierdo⁴. Estos receptores cuando se estimulan provocan un aumento en la actividad vagal eferente y supresión del flujo simpático⁵. El BJR se atribuye a factores que reducen el volumen ventricular o aumenta la contractilidad miocárdica, activando a los mecanorreceptores⁴. Se ha informado un BJR después de varios desencadenantes, incluido posición erguida, maniobra de Valsalva, isquemia o infarto al miocardio de la pared inferior, uso de medicamentos con efectos inotrópicos negativos y anestesia neuroaxial⁶. El bloqueo simpático que se da por las técnicas neuroaxiales conduce a acumulación venosa, vasodilatación periférica y la reducción del volumen ventricular. Al mismo tiempo aumenta el tono vagal sin oposición. En combinación de un estímulo de pared ventricular y la actividad vagal aumentada, puede estimular profundamente los mecanorreceptores cardíacos para provocar BJR⁴.

Bajo condiciones fisiológicas normales, el reflejo contribuye al tono vasomotor y juega un rol importante en el soporte del reflejo barorreceptor arterial en proveer homeostasis del control de la presión arterial⁵. Sin embargo, en un episodio de una reducción

crítica del retorno venoso, como se da después de una anestesia espinal, además de la hipovolemia⁷, se aumenta la contractilidad de un ventrículo izquierdo depletado que puede estimular a los receptores mecánicos en el miocárdico activando el reflejo (figura. 1)⁸.

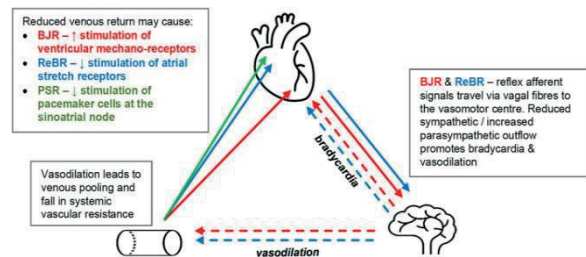


Figura 1. Representación esquemática de la fisiología de los reflejos cardíacos y su papel en la precipitación de bradicardia profunda e hipotensión después de la anestesia espinal. BJR: reflejo de Bezold-Jarisch; ReBR: reflejo inverso de Bainbridge; PSR: reflejo de estiramiento del marcapasos; ↓: disminución, ↑: aumento (La reproducción de la figura ha sido autorizada por su autor original)⁹.

Se sabe que la producción original de este reflejo es cardioprotector porque reduce la demanda miocárdica y mitiga la isquemia cuando hay alteraciones hemodinámicas. Asimismo, se lo cita como el responsable de la bradicardia paradójica que se puede presentar en casos de choque hemorrágico^{8,10}. Los factores de riesgo de bradicardia durante la anestesia espinal incluyen edad menor a 50 años, frecuencia cardíaca basal menor a 60 lpm, estado físico ASA 1, terapia actual con bloqueadores beta-adrenérgicos, intervalo P-R prolongado y altura de bloqueo por encima de T6¹¹.

Se obtuvieron datos de un sistema de registro de anestesia de Estados Unidos de pacientes que presentaron bradicardia posterior a anestesia espinal y epidural, donde 677 (10,2%) pacientes presentaron bradicardia; las variables que tuvieron mayor significancia estadística fueron frecuencia

cardíaca basal menor a 60 lpm ($p = 0.0001$; (OR, 16.2; 95% CI, 12.4-22.0) y sexo masculino ($p = 0.05$; OR, 1.4; 95% CI, 1.2-1.8)¹².

El inicio del BJR -y no el bloqueo de las fibras cardíacas aceleradoras-, es una de las causas más importantes de disminución en la frecuencia cardíaca después del bloqueo neuroaxial. Muchos estudios proponen que además juega un rol crítico en la patogénesis de la bradicardia y asistolia después de la anestesia espinal². Esto caracteriza a un grupo de pacientes diferentes a los que tradicionalmente reconocemos como de riesgo en anestesia como pacientes adultos o riesgo ASA mayor, comorbilidades cardiovasculares, en quienes la simpatectomía del bloque reduce la presión arterial media y la perfusión coronaria. Adicionalmente, bloqueos torácicos altos y estados hipovolémicos pueden exacerbar el compromiso hemodinámico como fue el caso del paciente reportado⁹.

La clave del tratamiento en estas situaciones consiste en restaurar el retorno venoso. Específicamente, vasoconstrictores para aumentar las resistencias vasculares y reducir la capacitancia venosa, anticolinérgicos para inhibir la acción parasimpática y aumentar la frecuencia cardíaca, fluidos intravenosos para corregir la hipovolemia absoluta o relativa y levantar las piernas para facilitar el retorno venoso⁷.

Conclusión

El paciente presentaba factores de riesgo para BJR durante la anestesia espinal. La precarga con líquidos y el uso profiláctico de simpaticomiméticos pudieron haber reducido el riesgo, aunque su eficacia sigue siendo discutida. El reflejo fue identificado a tiempo y tratado de forma agresiva con simpaticomiméticos, logrando una resolución adecuada sin complicaciones. Esto resalta el impacto clínico del BJR y la importancia de una corrección oportuna.

Participación de los autores:

Médico a cargo del seguimiento del paciente y la realización del artículo

Dr. Miguel Ozaeta, Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Dr. Edison Medina, Médico Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital de Especialidades Portoviejo

Dr. Guido García, Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Dra. Tatiana Rengel, Médico Posgradista de Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Pontificia Universidad Católica del Ecuador.

Médicos encargados del desarrollo y tratamiento del caso clínico del paciente:

Dr. Edison Medina, Médico Especialista en Anestesiología, Reanimación y Terapia del Dolor, Hospital de Especialidades Portoviejo

Conflictos de interés

Declaramos no tener ningún conflicto de interés personal, financiero, intelectual, económico y de interés corporativo con el Hospital de Especialidades Portoviejo y los miembros de la revista Metro Ciencia.

Financiación

No hubo financiación externa para la realización de este documento.

Bibliografía

1. Cook TM, Counsell D, Wildsmith JAW. Major complications of central neuraxial block: Report on the Third National Audit Project of the Royal College of Anaesthetists. Br J Anaesth [Internet]. 2009 Feb 1 [cited 2024 Nov 16];102(2):179–90. Available from: <http://www.bjanaesthesia.org/article/S0007091217345282/fulltext>

2. **Kopp SL, Horlocker TT, Warner ME, Hebl JR, Vachon CA, Schroeder DR, et al.** Cardiac arrest during neuraxial anesthesia: Frequency and predisposing factors associated with survival. *Anesth Analg* [Internet]. 2005 [cited 2024 Nov 16];100(3):855–65. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2005/03000/cardiac_arrest_during_neuraxial_anesthesia_42.aspx
3. **Løvstad RZ, Granhus G, Hetland S.** Bradycardia and asystolic cardiac arrest during spinal anaesthesia: A report of five cases. *Acta Anaesthesiol Scand* [Internet]. 2000 Jan 1 [cited 2024 Nov 16];44(1):48–52. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1034/j.1399-6576.2000.440109.x>
4. **Kirsch C, Badwal A, Rabany R, Shabanian J, Dormer CL.** Bezold-Jarisch Reflex Presenting with Bradypnea, Bradycardia, and Hypotension Following Combined Spinal Epidural Prior to Cesarean Section: A Case Report. *Cureus* [Internet]. 2024 Feb 5 [cited 2024 Nov 16];16(2):e53643. Available from: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10917396/>
5. **Campagna JA, Carter C.** Clinical Relevance of the Bezold–Jarisch Reflex. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 May 1 [cited 2024 Nov 16];98(5):1250–60. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-200305000-00030>
6. **Aviado DM, Aviado DG.** The Bezold-Jarisch Reflex. *Ann N Y Acad Sci* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2024 Nov 16];940(1):48–58. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1749-6632.2001.tb03666.x>
7. **Salinas F V., Sueda LA, Liu SS.** Physiology of spinal anaesthesia and practical suggestions for successful spinal anaesthesia. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2003 Sep 1;17(3):289–303.
8. **Crystal GJ, Salem MR.** The Bainbridge and the “reverse” Bainbridge reflexes: History, physiology, and clinical relevance. *Anesth Analg* [Internet]. 2012 Mar [cited 2024 Nov 16];114(3):520–32. Available from: https://journals.lww.com/anesthesia-analgesia/fulltext/2012/03000/the_bainbridge_and_the__reverse__bainbridge.8.aspx
9. **Lacey JR, Dubowitz JA, Riedel B.** Asystole following spinal anaesthesia: the hazards of intrinsic cardiac reflexes. *Anaesth Rep* [Internet]. 2022 Jul 1 [cited 2024 Nov 16];10(2):e12198. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/anr3.12198>
10. **Kinsella SM, Tuckey JP.** Perioperative bradycardia and asystole: relationship to vasovagal syncope and the Bezold–Jarisch reflex. *Br J Anaesth* [Internet]. 2001 Jun 1 [cited 2024 Nov 16];86(6):859–68. Available from: <http://www.bjanaesthesia.org/article/S0007091217363754/fulltext>
11. **Carpenter RL, Caplan RA, Brown DL, Stephenson C, Wu R.** Incidence and Risk Factors for Side Effects of Spinal Anesthesia. *Anesthesiology* [Internet]. 1992 Jun 1 [cited 2024 Nov 16];76(6):906–16. Available from: <https://dx.doi.org/10.1097/00000542-199206000-00006>
12. **Lesser JB, Sanborn K V., Valskys R, Kuroda M.** Severe bradycardia during spinal and epidural anesthesia recorded by an anesthesia information management system. *Anesthesiology* [Internet]. 2003 Oct 1 [cited 2025 Sep 6];99(4):859–66. Available from: https://journals.lww.com/anesthesiology/fulltext/2003/10000/severe_bradycardia_during_spinal_and_epidural.17.aspx

Cómo citar: Ozaeta-Macías MA, Medina-Guajala EJ, García-Loor GY, Rengel-Pinzon TL. Síncope y reflejo de Bezold - Jarisch en paciente deshidratado bajo anestesia espinal para reparación de hernia. Reporte de caso. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):136-140. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/>

Neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella pneumophila*, una entidad infrecuente en Ecuador. Revisión bibliográfica y reporte de caso

Community-acquired pneumonia due to *Legionella pneumophila*, a rare entity in Ecuador. Bibliographic review and case report

Miguel Eduardo Jarrín Estupiñán¹, Zanny Daniela Bastidas Arévalo², Ana Cristina Chilibingua Carvajal³, Stephany Michele Cuenca Hidalgo⁴

Resumen

La enfermedad del legionario es una de las múltiples formas de presentación de la infección por *Legionella pneumophila*, expresada con síntomas respiratorios leves o muy graves, con una mortalidad que oscila entre el 22 al 54%. La incidencia en nuestra región es desconocida debido al subregistro e infradiagnóstico. El tratamiento antibiótico inadecuado o tardío en la neumonía por *Legionella* se ha asociado con un peor pronóstico. De aquí la importancia de la sospecha clínica, el diagnóstico y el tratamiento oportunos. Presentamos el caso de una paciente extranjera que tras la visita a varios países de la región, presentó toma del estado general, síntomas respiratorios agudos llegando a la insuficiencia respiratoria, con alteraciones tomográficas en las que se describen principalmente múltiples opacidades alveolares consolidativas. Tras estos hallazgos, recibió terapia empírica antibiótica y corticoterapia parenteral con una adecuada respuesta clínica. El diagnóstico definitivo se confirmó por medio de analítica sanguínea con reacción en cadena de polimerasa (PCR) para *Legionella pneumophila*.

Palabras clave: *Legionella*, *Legionella pneumophila*, neumonía, revisión bibliográfica, reporte de caso.

Abstract

Legionnaires' disease is one of the many presentations of *Legionella pneumophila* infection, manifesting as mild to very severe respiratory symptoms, with a mortality rate ranging from 22% to 54%. The incidence in our region is unknown due to underreporting and underdiagnosis. Inadequate or delayed antibiotic treatment for *Legionella* pneumonia has been associated with a worse prognosis. Hence the importance of clinical suspicion, timely diagnosis, and treatment. We present the case of a foreign patient who, after visiting several countries in the region, presented with a generalized state, acute respiratory symptoms progressing to respiratory

1. Médico Internista y Neumólogo. Médico tratante del servicio de Neumología. Hospital Metropolitano de Quito; Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0002-7257-1967>
2. Médico posgradista de Medicina Interna. Hospital Metropolitano de Quito; Universidad Internacional del Ecuador; Quito; Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0007-5615-3312>
3. Médico posgradista de Medicina Interna. Hospital Metropolitano de Quito; Universidad Internacional del Ecuador; Quito; Ecuador.  <https://orcid.org/0000-0001-6490-0903>
4. Médico posgradista de Medicina Interna. Hospital Metropolitano de Quito; Universidad Internacional del Ecuador; Quito; Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0005-3405-5549>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-03-2025

Aceptado: 10-07-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/141-147

***Correspondencia autor:** mjarrin85@gmail.com

failure, and CT scans primarily describing multiple consolidative alveolar opacities. Following these findings, she received empirical antibiotic therapy and parenteral corticosteroids with an adequate clinical response. The definitive diagnosis was confirmed by blood tests using polymerase chain reaction (PCR) for *Legionella pneumophila*.

Keywords: *Legionella*, *Legionella pneumophila*, pneumonia, literature review, case report.

Introducción

La legionelosis es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Legionella pneumophila*, con dos formas de presentación clínica: la fiebre de Pontiac y la enfermedad de los legionarios, la primera con un comportamiento leve de manejo ambulatorio y la segunda con comportamiento más agresivo habitualmente manejada en hospitalización. La forma más común de transmisión de *Legionella* ocurre por inhalación de partículas contaminadas en sistemas de agua generadas por pulverizaciones, chorros y nebulizaciones¹. La relevancia de este caso de neumonía grave por *Legionella* radica en la sospecha clínica dado el contexto epidemiológico y la confirmación oportuna gracias al empleo de técnica moleculares que impactan en el manejo adecuado, incidiendo en el buen pronóstico de los pacientes que cursan con esta condición infrecuentemente diagnosticada.

Reporte de caso

Mujer de 73 años procedente de Australia con antecedentes de hipertensión arterial, depresión, tiroiditis de Hashimoto e hipotiroidismo secundario. En las últimas semanas, como parte de su recorrido por Sudamérica, visitó Chile, Brasil, Argentina y Perú. En este último y durante su estancia en Machu Picchu, debuta con un cuadro clínico caracterizado por astenia, disnea de moderados esfuerzos, tos seca y cefalea opresiva holocraneana, tratada con medicación no especificada con mejoría parcial. Sin embargo, pocos días después y tras su llegada a Ecuador los síntomas se agudizan con aumento de la frecuencia e intensidad

de la tos, así como la disnea y el compromiso general caracterizado por astenia, alza térmica y escalofrío. Tras esta presentación clínica es ingresada en el servicio de Emergencia destacando en la valoración clínica taquipnea (24 respiraciones por minuto), hipoxemia medida por pulsioximetría en 79%, con necesidad de aporte de oxígeno suplementario, taquicardia (100 latidos por minuto). En la auscultación pulmonar con presencia de crepitantes difusos y sibilancias basales, además edema de miembros inferiores. Dentro de la evaluación complementaria destaca la presencia de leucocitosis y neutrofilia, elevación de proteína C reactiva y la elevación significativa del dímero D (tabla 1). El panel respiratorio por PCR de 13 patógenos fue negativo. En los estudios de imagen infiltrados alveolares multilobares con broncograma aéreo y un estudio angiotomográfico sin evidencia de defectos de llenado que sugieran tromboembolia pulmonar (TEP) (figuras 1-3).

Tabla 1. Exámenes de laboratorio.

Parámetro	Valor
Leucocitos	16.82 K/uL
Neutrófilos	15.00 K/uL
Linfocitos	708 K/uL
Hemoglobina	12.9 g/dL
Hematocrito	38.3 %
Plaquetas	261.00 K/uL
Dímero D	1.17 ug UEF/ml
Proteína C reactiva	281.25 mg/l
Procalcitonina	1.87 ng/ml
Glucosa	127 mg/dl
Creatinina	0.81 mg/dl
Sodio	128 mmol/l
Potasio	4.15 mmol/l
Cloro	91 mmol/l
PCR* <i>Legionella pneumophila</i> en sangre	Positivo
PCR <i>Legionella pneumophila</i> en aspirado traqueal	Negativo

*PCR: reacción en cadena de polimerasa.

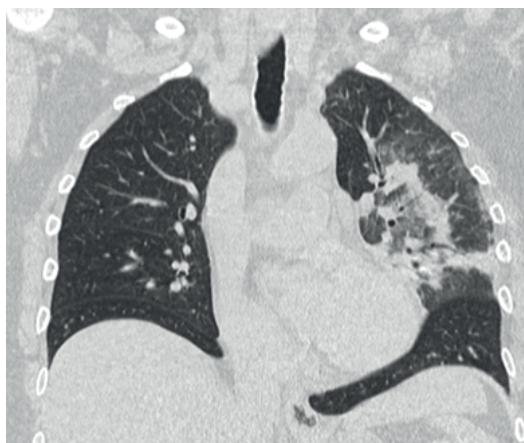


Figura 1. Tomografía de tórax simple de alta resolución, corte coronal: presencia de consolidado en lóbulo superior izquierdo y región apical del segmento 6, signo del halo inverso.

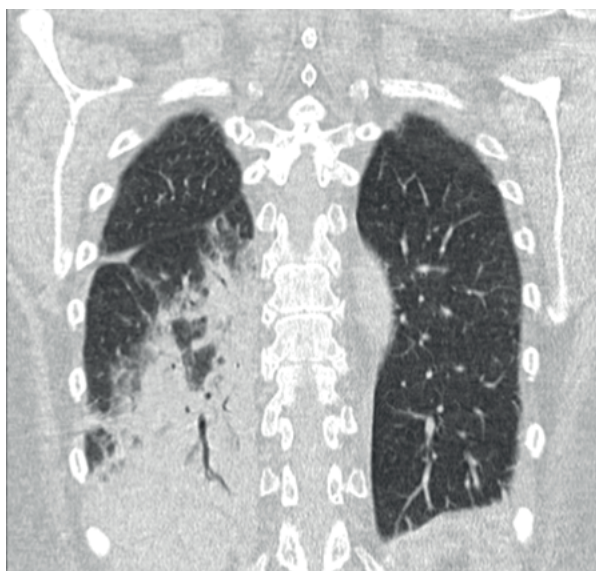


Figura 2. Tomografía de tórax simple de alta resolución, corte coronal: presencia de consolidado con broncograma aéreo en lóbulo inferior derecho.



Figura 3. Tomografía de tórax de alta resolución, corte axial. Izquierda: presencia de consolidado en lóbulo inferior derecho. Derecha: Lingula.

La sospecha diagnóstica en este caso se fundamentó principalmente por los antecedentes de viajes recientes, así como el compromiso multilobar de la neumonía y su asociación con hiponatremia severa. El estudio confirmatorio de la enfermedad del legionario se realizó con el resultado positivo de PCR de *Legionella* (*Legionella* spp/ *Legionella pneumophila*) sérica (tabla 1). Una vez confirmado el diagnóstico, el tratamiento consistió en antibioticoterapia con quinolonas (levofloxacina) y corticoide parenterales, acompañado de terapia respiratoria, logrando mejoría ventilatoria y de hipoxemia.

Discusión

Legionella pneumophila es una bacteria Gram-negativa que habita en agua contaminada dulce, como lagos y ríos, y que tiene la gran capacidad de proliferar en sistemas de agua artificiales^{2,3}. El término legionelosis se utiliza para describir cualquier cuadro clínico relacionado con la infección causada por bacterias del género *Legionella*. El espectro clínico abarca un síndrome no neumónico, similar a la gripe, denominado fiebre de Pontiac y que generalmente se contrae durante brotes; así como la enfermedad del legionario, el cual es una forma

más seria que se manifiesta con neumonía⁴. Su descubrimiento se debe a la investigación realizada tras un brote de neumonía severa que afectó a 182 participantes de una convención de la Legión Americana (de allí su el origen de su nombre) en el año de 1976 en Filadelfia, debido a la contaminación del sistema de aire acondicionado del hotel por *Legionella pneumophila*³⁻⁵.

En América Latina, no se reportan datos epidemiológicos confiables sobre la *Legionella*, lo que limita el conocimiento acerca de la incidencia de esta enfermedad en la región. La falta de una infraestructura adecuada para la recolección y análisis de datos, así como la escasa vigilancia epidemiológica, dificulta la obtención de cifras precisas sobre los casos de infección por *Legionella*. Esto contribuye a una subestimación de la enfermedad y dificulta la implementación de estrategias de prevención y control efectivas. La carencia de datos oficiales resalta la necesidad urgente de mejorar la capacidad de diagnóstico y monitoreo de *Legionella* en América Latina. En Santiago de Chile, se realizó un estudio prospectivo multicéntrico durante 18 meses, entre el 2005 y 2006, con casos de neumonía grave adquirida en la comunidad, en donde *Legionella pneumophila* fue identificada como la segunda causa más común con una incidencia del 8,6%, después de *Streptococcus pneumoniae*⁶.

La legionelosis representa un verdadero desafío para la salud pública en numerosos países del tercer mundo en donde se desconoce su incidencia real debido al infradiagnóstico. Es una infección emergente que está relacionada con el avance de la tecnología, la industrialización, la proliferación de sistemas de refrigeración y la estadía en hoteles⁷. En los países más desarrollados las notificaciones han ido en aumento en los últimos años debido a la mayor sospecha clínica y a la identificación de los casos con el avance de las pruebas de detección². Las cifras varían entre las distintas regiones del mundo; en Europa, Australia y Estados Unidos, se reportan anual-

mente entre 10 y 15 casos de legionelosis por cada millón de habitantes^{2,8}. Las tasas parecen ser más elevadas en países de altos ingresos y en las zonas templadas. Sin embargo, no hay suficientes investigaciones en países de ingresos bajos y medios para llegar a conclusiones sobre las tasas en estas áreas. Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades estima que cada año se producen de 10.000 a 20.000 casos en los Estados Unidos, de los cuales tan solo de 1500 a 1800 son notificados. De todos los casos de neumonía adquirida en la comunidad, las especies de *Legionella* son responsables del 2 al 10%, siendo más frecuente en los casos de enfermedad grave⁵. Los factores de riesgo para la legionelosis incluyen edad avanzada, sexo masculino, condiciones de inmunosupresión, cáncer, diabetes, trasplantados, inhibidores del factor de necrosis tumoral alfa, medicamentos anti CD52, sobrecarga de hierro, tabaquismo, enfermedades respiratorias crónicas, enfermedades cardiovasculares, enfermedad renal crónica, consumo de alcohol, exposición a depósitos de agua artificiales contaminados^{1,4}.

Clínicamente, se manifiesta con fiebre, tos y disnea, síntomas que se presentan entre 2 a 10 días después de la exposición a la fuente de contaminación (suministros de agua en hospitales, hoteles, edificios, jacuzzis, piscinas, fuentes, viajes y contacto con tierra)^{7,9}. Al examen físico, se puede identificar estertores u otros signos de consolidación. Como en el caso presentado, la muestra de esputo suele ser difícil de recolectar^{3,10}. Los hallazgos radiológicos son muy variables e inespecíficos. Generalmente, se presenta con infiltrados unilobulares irregulares, que pueden progresar a consolidaciones. Se han descrito algunas situaciones adicionales que aumentan el índice de sospecha de legionelosis: síntomas gastrointestinales (náusea, vómito y diarrea), hiponatremia, elevación de transaminasas hepáticas y proteína C reactiva mayor a 100 mg/L⁴. Dado que el diagnóstico temprano y el tratamiento

adecuado con terapia antimicrobiana están relacionados con mejores resultados en los pacientes con enfermedad del legionario, se debe realizar pruebas a los siguientes grupos de pacientes:^{3,4} todos aquellos con neumonía adquirida en la comunidad (NAC) de moderada a grave o que necesiten hospitalización, pacientes con NAC o neumonía nosocomial que hayan tenido una posible o confirmada exposición a *Legionella* (por ejemplo, durante un brote), y pacientes inmunodeprimidos, quienes tienen un mayor riesgo de infección por *Legionella*.

Las principales opciones para diagnosticar la infección por *Legionella* incluyen la detección de ácidos nucleicos (como la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), pruebas de antígenos en orina y cultivo. Cuando se realizan pruebas para *Legionella* en pacientes con neumonía se prefiere utilizar PCR en una muestra del tracto respiratorio inferior (por ejemplo, esputo o muestra de lavado broncoalveolar), ya que la PCR ofrece una alta precisión diagnóstica y es capaz de detectar el germen. La PCR es la prueba preferida para diagnosticar la enfermedad del legionario. Se puede realizar en casi cualquier tipo de muestra y es capaz de detectar todas las especies y serotipos clínicamente relevantes de *Legionella*. Por otro lado, la prueba de antígeno de *Legionella* en orina es una alternativa utilizada para diagnosticar esta enfermedad. La sensibilidad de las pruebas de antígeno en orina varía entre el 70 y el 80% y la especificidad alcanza casi el 100% en pacientes con la enfermedad del legionario causada por *L. pneumophila* serotipo 1. Los antígenos de *Legionella* pueden detectarse en la orina tan solo un día después del inicio de los síntomas y permanece presente durante días a semanas^{1,4,11}.

Legionella representa entre el 1% y el 10% de los casos de neumonía adquirida en la comunidad. En la mayoría al seleccionar un tratamiento antibiótico empírico para pacientes con NAC, generalmente se incluye un antibiótico dirigido contra *Legionella*,

como una fluoroquinolona o un macrólido. La elección de estos agentes y la necesidad de antibióticos adicionales dependen de la gravedad de la neumonía, las comorbilidades del paciente y la epidemiología local^{4,5}. La levofloxacina y la azitromicina son los antibióticos preferidos para tratar la enfermedad del legionario, ya que son bactericidas, alcanzan altas concentraciones intracelulares, penetran en el tejido pulmonar y son efectivos contra todas las especies de *Legionella*¹². Para los pacientes con neumonía moderada o grave (cualquier paciente hospitalizado o aquellos con una puntuación CRB/CURB-65 ≥ 1 o índices de gravedad de la neumonía [PSI] $>II$ causados por cualquier especie de *Legionella*, se utiliza una fluoroquinolona o un macrólido. En pacientes con neumonía leve (con una puntuación CRB/CURB-65 de 0 o PSI de I a II) debido a *L. pneumophila*, preferimos administrar levofloxacino o azitromicina. No obstante, no es necesario modificar el tratamiento si los pacientes están siendo tratados con otras fluoroquinolonas, macrólidos o tetraciclinas y están respondiendo favorablemente^{4,12}. Las dosis mayores de levofloxacino (como 750 mg diarios) pueden lograr una resolución más rápida de los síntomas en comparación con las dosis más bajas (500 mg diarios); por esta razón, optamos por usar dosis más altas de este medicamento. Los macrólidos, excepto la azitromicina, tienen un efecto bacteriostático contra *Legionella* y parecen ser menos efectivos que el levofloxacino o la azitromicina⁴. La duración ideal del tratamiento para la enfermedad del legionario no ha sido establecida y depende del antibiótico utilizado, la gravedad de la enfermedad y la respuesta del paciente a la terapia. En general, se recomienda un mínimo de cinco días de tratamiento y no se suspende hasta que el paciente esté clínicamente estable y sin fiebre durante al menos 48 horas. Los pacientes con neumonía grave o enfermedades crónicas asociadas pueden responder más lentamente y, por lo tanto, suelen necesitar entre 7 y 10 días de tratamiento. Aquellos con complicaciones

(como abscesos pulmonares, empiema o infecciones extrapulmonares) y los pacientes inmunodeprimidos generalmente requieren tratamientos más prolongados. El uso adicional de glucocorticoides puede ser beneficioso en pacientes con enfermedad del legionario grave. Debido a que las infecciones por *Legionella* provocan una respuesta inflamatoria significativa, el tratamiento con glucocorticoides parece prometedor. La mayoría de los pacientes con la enfermedad del legionario responden de manera rápida al tratamiento, mejorando en un plazo de dos a cinco días. La normalización de los cambios radiográficos ocurre generalmente después de la mejoría clínica^{1,4}.

Conclusiones

La legionelosis es un desafío para la salud pública en países subdesarrollados, donde su incidencia real es difícil de determinar debido al infradiagnóstico. Las personas con un sistema inmunológico comprometido, enfermedades crónicas o hábitos de riesgo como el tabaquismo y el consumo excesivo de alcohol son más vulnerables a contraer la enfermedad por *Legionella*. La exposición a fuentes de agua contaminada, como sistemas de climatización o depósitos artificiales, incrementa la probabilidad de infección. La legionelosis se manifiesta clínicamente con fiebre, tos y disnea, apareciendo entre 2 y 10 días después de la exposición a fuentes de contaminación. Las principales opciones para diagnosticar la infección por *Legionella* incluyen la detección de ácidos nucleicos (como la reacción en cadena de la polimerasa [PCR]), pruebas de antígenos en orina y cultivo. La levofloxacina y la azitromicina son los antibióticos preferidos para tratar la enfermedad del legionario, ya que son bactericidas, alcanzan altas concentraciones intracelulares, penetran en el tejido pulmonar y son efectivos contra todas las especies de *Legionella*. En nuestro medio es una entidad infrecuente y la sospecha clínica en pacientes con viajes recién

tes y neumonía, debe ser considerada.

Contribución de autores:

Diagnóstico, seguimiento y tratamiento del paciente: MJ.

Concepción y diseño del trabajo: MJ, AC, ZB, MC.

Análisis e interpretación de datos, redacción del manuscrito y revisión crítica del manuscrito: MJ, AC, ZB, MC.

Financiación:

No fue necesario financiamiento económico.

Conflicto de interés:

Los autores declaramos no tener ningún tipo de conflicto de interés con el Hospital Metropolitano, ni con los miembros de la revista MetroCiencia.

Confidencialidad de los datos:

Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derechos a la privacidad y consentimiento informado:

Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos del paciente.

Bibliografía

1. **Moffa MA, Rock C, Galiatsatos P, Gamage SD, Schwab KJ, Exum NG.** Legionellosis on the rise: A scoping review of sporadic, community-acquired incidence in the United States. *Epidemiol Infect* [Internet]. 28 de julio de 2023 [citado 9 de febrero de 2025];151. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/37503568/>
2. **Graham FF, Finn N, White P, Hales S, Baker MG.** Global Perspective of *Legionella* Infection in Community-Acquired Pneumonia: A Systematic Review and Meta-Analysis of Observational Studies. *Int J Environ Res Public Health* [Internet]. 1 de febrero de 2022 [citado 9 de febrero de 2025];19(3):1907. Disponible en: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC8835084/>

3. **Clinical manifestations and diagnosis of Legionella infection - UpToDate [Internet].** [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/clinical-manifestations-and-diagnosis-of-legionella-infection?search=legionella%20pneum%C3%B3filo&source=search_result&selectedTitle=2%7E30&usage_type=default&display_rank=2
4. **Viasus D, Gaia V, Manzur-Barbur C, Carratalà J. Legionnaires' Disease: Update on Diagnosis and Treatment.** Infect Dis Ther. 1 de junio de 2022;11(3):973-86.
5. **Rello J, Allam C, Ruiz-Spinelli A, Jarraud S.** Severe Legionnaires' disease. Annals of Intensive Care 2024 14:1 [Internet]. 2 de abril de 2024 [citado 9 de febrero de 2025];14(1):1-14. Disponible en: <https://annalsofintensivecare.springeropen.com/articles/10.1186/s13613-024-01252-y>
6. **Cipolla L, Rocca F, Armitano R, López B, Prieto M.** Enfermedad del legionario en Argentina: evolución de la estrategia diagnóstica en el laboratorio. Rev Argent Microbiol [Internet]. 1 de abril de 2023 [citado 4 de mayo de 2025];55(2):160-6. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-argentina-microbiologia-372-articulo-enfermedad-del-legionario-argentina-evolucion-S0325754122001031>
7. **Vaqué Rafarta J, Martínez Gómez X.** Epidemiología de la legionelosis. Medicina Integral [Internet]. octubre de 2002 [citado 9 de febrero de 2025];40:271-81. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-epidemiologia-legionelosis-13038561>
8. **Enfermedad del legionario:** Informe epidemiológico anual 2021 [Internet]. [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/publications-data/legionnaires-disease-annual-epidemiological-report-2021>
9. **Enrique Gea-Izquierdo, Universidad de las Américas.** Vigilancia epidemiológica de la neumonía y la legionelosis [Internet]. UDLA Ediciones. Vol. 1. Quito; 2023 [citado 9 de febrero de 2025]. 3-17 p. Disponible en: https://www.udlaediciones.com.ec/wp-content/uploads/2023/03/Vigilancia_Epidemiologica.pdf
10. **Guía de control de la enfermedad del legionario [Internet].** [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://www.health.nsw.gov.au/Infectious/controlguideline/Pages/legion.aspx>
11. **Ma H, Bavishi A, Jain B.** Legionella associated rhabdomyolysis: a case report. J Med Case Rep [Internet]. 1 de diciembre de 2023 [citado 9 de febrero de 2025];17(1):1-5. Disponible en: <https://jmedicalcasereports.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13256-023-04000-1>
12. **Guía de Sanford: Legionella sp. [Internet].** [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: <https://web.sanfordguide.com/en/sanford-guide-online/disease-clinical-condition/legionella-sp>
13. **Legionelosis, ¿una nueva realidad en la República del Ecuador?** [Internet]. [citado 9 de febrero de 2025]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-55522015000200017

Cómo citar: Jarrín Estupiñán ME, Bastidas Arévalo ZD, Chilibringa Carvajal AC, Cuenca Hidalgo SM. Neumonía adquirida en la comunidad por *Legionella pneumophila*, una entidad infrecuente en Ecuador. Revisión bibliográfica y reporte de caso. MetroCiencia [Internet]. 15 de septiembre de 2024;33(3):141-147. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/141-147>

Acute respiratory symptoms are not always a common pediatric respiratory disease: a clinical case report

Los síntomas respiratorios agudos no siempre corresponden a enfermedades pediátricas habituales: reporte de caso clínico

María Teresa Ferri¹, Abigail Lima Moncayo², Andrea Ordóñez Paz³, Santiago Campos-Miño⁴

Summary

Background: Respiratory symptoms caused by viral or bacterial agents are highly prevalent among pediatric patients and represent one of the leading causes of visits to the emergency department. Children with asthma or atopic conditions exhibit an increased susceptibility to respiratory infections and often experience a more prolonged disease course compared to those without such conditions. However, various other pathologies can present respiratory symptoms that mimic infectious or allergic etiologies, necessitating a thorough differential diagnosis. **Case report:** We report a case of a 5-year-old child with asthma and allergic rhinitis who presented to the emergency department with nasal congestion, cough, hypoxemia (SpO₂ 77%), tachypnea (respiratory rate 43/min), tachycardia (heart rate 129/min), pallor, perioral cyanosis, and intercostal retractions. Physical examination revealed erythematous nasal and oropharyngeal mucosa with white exudates, decreased breath sounds, and the presence of bilateral fine crackles with a peculiar character, featuring an unusually high-pitched tone not observed in previous admissions; wheezing and a prolonged expiratory phase were not present. Initial presumptive diagnosis was a viral acute lower respiratory tract infection; supplemental oxygen and inhaled salbutamol were initiated. However, recent exposure to a poorly ventilated, chlorinated indoor pool and brief submersion with possible aspiration led to a revised diagnosis of chlorine-induced chemical pneumonitis. Treatment with prednisone resulted in clinical improvement. The patient was discharged on day three with salbutamol and continued asthma management. **Conclusions:** Although chlorine is a well-recognized respiratory hazard, there is a relative scarcity of clinical case reports documenting pneumonitis due to chlorine inhalation in pediatric patients. Given that respiratory symptoms are a frequent reason for medical consultations, health-care providers are often inclined to consider more common respiratory conditions. However, a thorough clinical assessment remains essential, always keeping in mind alternative diagnoses such as chlorine inhalation to ensure accurate identification and appropriate management.

Keywords: chlorine gas; chlorine inhalation; chemical pneumonitis; pool chemicals; pediatric.

Resumen

Antecedentes: Los síntomas respiratorios son altamente prevalentes en pacientes pediátricos y representan una de las principales causas de consulta en los servicios de urgencias pediátricas. Los niños con asma o enfermedades atópicas presentan una mayor susceptibilidad a infecciones respiratorias y, con frecuencia, experimentan una evolución más prolongada en comparación con aquellos sin estas condiciones. Sin embar-

1. Pediatric Residency Program, Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0009-7106-059X>
2. Pediatric Residency Program, Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0009-0007-1249-297X>
3. Pediatric Residency Program, Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0000-0002-0936-5044>
4. Director of Clinical Research and Attending Pediatrician, Department of Pediatrics, Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador.  <https://orcid.org/0000-0003-4686-7358>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-0-2025

Aceptado: 10-06-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/148-154

***Correspondencia autor:** m.teresaferrin@gmail.com

go, diversas patologías pueden manifestarse con síntomas respiratorios que imitan etiologías infecciosas o alérgicas, lo que hace necesaria una evaluación diferencial exhaustiva. **Reporte de caso:** Se presenta el caso de un niño de 5 años con antecedentes de asma y rinitis alérgica que acudió al servicio de urgencias con congestión nasal, tos, hipoxemia (SpO_2 77%), taquipnea (43 respiraciones/minuto), taquicardia (129 latidos/minuto), palidez, cianosis perioral y retracciones intercostales. El examen físico reveló mucosa nasal y orofaríngea eritematosa con exudados blancos, ruidos respiratorios disminuidos y la presencia de estertores finos bilaterales de carácter peculiar, con un timbre inusualmente agudo que no se había observado en ingresos previos. El diagnóstico presuntivo inicial fue infección aguda del tracto respiratorio inferior, por lo que se inició oxigenoterapia suplementaria e inhalación de salbutamol. Sin embargo, la exposición reciente a una piscina cubierta con cloración en un ambiente mal ventilado y un breve episodio de inmersión llevaron a una revisión del diagnóstico, identificándose neumonitis química inducida por cloro. El tratamiento con prednisona resultó en una mejoría clínica. El paciente fue dado de alta al tercer día con salbutamol y continuó con su manejo habitual para el asma. **Conclusiones:** Aunque el cloro es un reconocido agente nocivo para el sistema respiratorio, existe una relativa escasez de informes de casos clínicos que documenten neumonitis por inhalación de cloro en pacientes pediátricos. Dado que los síntomas respiratorios son una causa frecuente de consulta médica, los profesionales de la salud suelen considerar primero las condiciones más comunes. No obstante, una evaluación clínica minuciosa es fundamental, manteniendo siempre en cuenta diagnósticos diferenciales como la inhalación de cloro para garantizar una identificación precisa y un manejo adecuado.

Palabras clave: gas cloro; inhalación de cloro; neumonitis química; químicos en piscinas; pediatría

Introduction

Respiratory symptoms caused by viral or bacterial agents are highly prevalent among pediatric patients and represent one of the leading causes of visits to the emergency department (1). Children with asthma or atopic conditions exhibit an increased susceptibility to respiratory infections and often experience a more prolonged disease compared to those without such conditions (2). However, various other pathologies can present with respiratory symptoms that mimic infectious or allergic etiologies, necessitating a thorough differential diagnosis.

Clinical case

A 5-year-old boy with previous history of frequent admissions for pneumonia and acute asthma presented with 30 hours of nasal congestion and cough. His condition worsened over the last 6 hours, leading to respiratory distress and oxygen desaturation (measured by his mother as <80% at home). The patient's past medical history includes allergic rhinitis and asthma, managed with fluticasone and fexofenadine. There is a history of four previous hospitalizations for acute asthma and pneumonia, the most recent occurring two months ago and treated with antibiotics. His immunization status is

incomplete for his age. The parents deny any exposure to tobacco smoke or biomass fuels. On physical examination, his oxygen saturation was 77%, respiratory rate 43/min, and heart rate 129/min. He appeared pale, with perioral cyanosis. The conjunctival, nasal and oropharyngeal mucosa showed erythema. Intercostal retractions were noted along with diminished breath sounds with no wheezing and a peculiar finding of bilateral high-pitched rales. There were no other clinical findings of relevance. Oxygen and inhaled salbutamol (albuterol) were started. Laboratory investigations, including a complete blood count, venous blood gas analysis, C-reactive protein, and a respiratory micro-array PCR panel, were unremarkable, except for a mild elevation in the absolute number of lymphocytes (Table 1). The chest X-ray revealed accentuated bilateral interstitial and peribronchovascular markings (Figure 1).

Table 1. Laboratory test results at admission (Figura 1). Se complementó estudio con hormona tiroxina libre (FT4) 1.3 ng/dl (normal), hormona tiroxina total (TT4) 13.1 ug/dl (alta) y anticuerpos anti-receptor TSH (TRAb) elevados, con estos resultados se suspende levotiroxina.

En la semana 20 de gestación presentó cuadro de infección por COVID-19 leve. En

la semana 27 de gestación por TSH suprimida y presencia de síntomas como diaforesis nocturna, temblor, calor y rubor facial, se inició terapia farmacológica antitiroidea con metimazol 2.5 mg al día.

En último control previo al parto, a la 37 semana de gestación se evidencia TSH 5.07 uUI/ml (elevada), FT4 0,57 ng/dl (baja) y TRAb negativos, se suspendió terapia con metimazol.

A la semana 38 fue parto sin complicación.

En control post parto, a la octava semana

valor de TSH 0,14 uUI/ml (baja) con FT4 y TT4 total normal, por lo que se continuó con conducta expectante, a la semana 13 se evidenció valor de TSH 218.5 uUI/ml, FT4 0.18 ng/dl con sintomatología de hipotiroidismo como voz ronca, mialgias, fatiga, intolerancia al frío, edema, incremento de peso, depresión, piel seca, caída de cabello por lo que se instaura suplemento con levotiroxina 150 mcg por 7 días, luego a 100 mcg obteniendo un mejor control con una TSH de 3.38 uUI/ml y mejoría clínica, manteniéndose con levotiroxina a 88 mcg cada día (*Tabla 1*).

Table 1. Laboratory test results at admission

	Patient's value	Reference range
White blood cells (mm3)	10870	5500-15500
Lymphocytes (mm3)	5457	1125-6500
Neutrophils (mm3)	4272	1125-7800
Lymphocytes (%)	50.2	25-50
Neutrophils (%)	39.3	25-60
Red blood cells (103/mm)	5330	3600-5200
Hemoglobin (g/dL)	14.7	10.7-14.7
Hematocrit (%)	44	35-43
Mean corpuscular volume (FL)	82.6	72-88
Platelets (103/mm)	440	217-497
pH (venous)	7.36	7.35-7.45
PCO2 (mmHg) (venous)	34.73	
PO2 (mmHg) (venous)	45.94 *	
SO2 (%) (venous)	86.04 *	
HCO3 (mmol/L) (venous)	19.3 *	21-28
Base excess (mmol/L) (venous)	-6.13 *	2-3
Lactate (mmol/l) (venous)	1.7	1-1.8
CRP (mg/L)	<1	1-5
8 virus, Mycoplasma and Chlamydia panel (microarray PCR)	Negative	

Note: abnormal values are shown in bold. The reference range values for blood gas analysis are based on arterial samples, while in this case it is a venous sample.

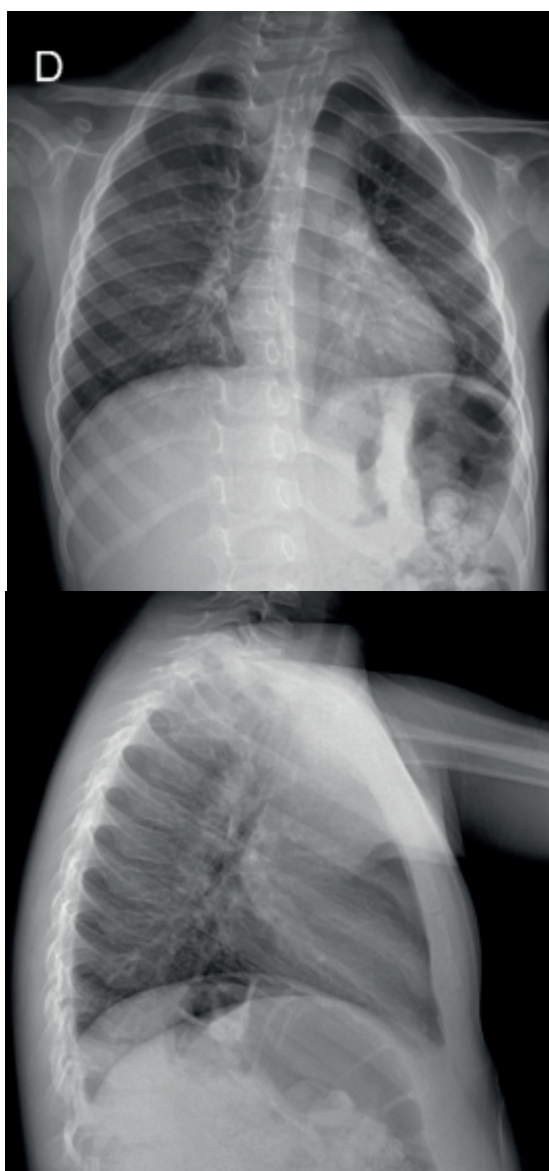


Figure 1. Chest X-ray at admission.

Chest X-ray (PA and lateral views) shows a centrally positioned trachea with normal patency. The cardiac silhouette is within normal limits. Pulmonary parenchyma displays adequate expansion. No consolidations or nodular lesions are present. There is an accentuation of bilateral interstitial and peribronchovascular markings. Both costophrenic and cardio phrenic angles are clearly visible. Soft tissues and bony structures appear unremarkable, with no visible abnormalities.

The patient was admitted to the hospital with a presumptive diagnosis of an acute lower respiratory infection. Oxygen requirement was low (0.5- 1 L/min), respiratory distress

was rapidly released and clinical findings consistent with acute asthma were never present. However, the peculiar high-pitched bilateral rales persisted, sounds that were not found in previous admissions and office visits when the patient had respiratory infections or acute asthma. Due to this finding, further investigation was conducted through an interview with the parents, and a key detail emerged: the patient had been participating in daily swimming lessons at an indoor pool with no ventilation. Most notably, on the day the symptoms began, the pool had been freshly chlorinated, just before the lesson and a hard chloride smell was noted. Moreover, during the class, an attempt by the swimming instructor to teach the patient to float resulted in a brief submersion, leading to coughing, red eyes, respiratory difficulty, and the subsequent development of his symptoms. Therefore, the presumptive diagnosis was revised to chlorine-induced chemical pneumonitis and treatment was adjusted by incorporating prednisone. By day 3, the patient maintained adequate oxygen saturation and had been without supplemental oxygen for 24 hours. On physical examination, the respiratory rate averaged 24 breaths per minute (50th percentile for age). Bilateral breath sounds were preserved, with mild fine rales noted. A follow-up chest X-ray revealed mild bilateral thickening of the peribronchovascular interstitium, primarily in the perihilar and basal regions (Figure 2). Given the patient's favorable clinical status, he was discharged with prednisone, salbutamol and his regular medication regimen. A follow-up consultation after discharge was unremarkable.



Figure 2. Chest X-ray at day 3 of admission

Chest X-ray (PA view) report: cardiac silhouette is within normal limits. Mild bilateral thickening of the peribronchovascular interstitium in the perihilar and basal regions bilaterally. No airway consolidations are observed. Costophrenic and cardio phrenic angles are clear.

Discussion

Respiratory symptoms caused by viral or bacterial agents are highly prevalent among pediatric patients and represent one of the leading causes of visits to the emergency department¹. Children with asthma or atopic conditions exhibit an increased susceptibility to respiratory infections and often experience a more prolonged disease compared to those without such conditions². However, various other pathologies can present with respiratory symptoms that mimic infectious or allergic etiologies, necessitating a thorough differential diagnosis. We present a case of a 5-year-old child with asthma and allergic rhinitis presented to the emergency department with nasal congestion, cough, hypoxemia (SpO_2 77%), tachypnea (respiratory rate 43/min), tachycardia (heart rate 129/min), pallor, perioral cyanosis, and in-

tercostal retractions. Examination revealed erythematous nasal/oropharyngeal mucosa with white exudates, diminished breath sounds, and peculiar high-pitched rales, which were not present in previous admissions; wheezing and a prolonged expiratory phase were not present. Initial presumptive diagnosis was a viral acute lower respiratory tract infection; supplemental oxygen and inhaled salbutamol were initiated. However, recent exposure to a poorly ventilated, chlorinated indoor pool and brief submersion with possible aspiration led to a revised diagnosis of chlorine-induced chemical pneumonitis. Treatment with prednisone resulted in clinical improvement. The patient was discharged on day three with salbutamol and continued asthma management.

Approximately 4,500 visits to the emergency department due to chlorine inhalation are reported annually in the United States³. The forms of chlorine associated with respiratory toxicity include chlorine gas, hypochlorous acid, chlorine dioxide, and chloramine⁴. For pool maintenance chlorine gas is more frequently used. The localization of the lesions caused by inhalation of an irritant chemical product depends on its water solubility. Chlorine gas has intermediate solubility; therefore, it can lead to both upper and lower respiratory tract damage; the main anatomical area affected goes from the nose to the bronchi. The exact mechanism of chlorine-induced respiratory damage is not fully understood. However, it is hypothesized that chlorine gas (Cl_2) interacts with the mucus of the respiratory epithelial lining leading to the formation of hydrochloric acid (HCl) and hypochlorous acid (HOCl). Chlorine gas and hypochlorous acid can interact with reactive oxygen species (ROS) such as superoxide (O_2^-) and hydrogen peroxide (H_2O_2) leading to oxidative injury. This process can overstimulate mitochondria to produce more ROS, creating a cycle of cellular injury; studies suggest that this process may be the basis of cardiopulmonary damage due to chlorine inhalation. Furthermore, neutrophils

are also recruited by inflammatory mediators, and neutrophil myeloperoxidase can create more HOCl from hydrogen peroxide. Chlorine gas exposure causes overexpression of inducible nitric oxide synthase which produces inflammation and more oxidative stress. This whole inflammatory process generates airway edema, injury, and inflammation, which can result in acute bronchoconstriction and, in some cases, long-term fibrosis and airway hyperreactivity⁴.

The symptoms of pool chemical exposure range widely, from skin and mucosal irritation to acute respiratory distress and pulmonary edema; depending on factors such as the duration of exposure, the amount and concentration of chlorine involved, the patient's medical history, and other variables. Regarding chlorine gas levels, humans can detect the odor of chlorine gas at concentrations ranging from 0.1 to 0.3 parts per million (ppm); the health damage that chlorine may cause depends on the level of exposure (Table 2). Notably, studies have shown that the risk of allergic rhinitis and asthma in atopic individuals increases proportionally to their attendance at chlorinated swimming pools⁴.

Table 2. Health effects depend on the level of chlorine gas.

Levels of chlorine gas (ppm)	Adverse Health Effects
1-3 ppm	Mild mucosa irritation can be tolerated for approximately an hour.
5-15 ppm	Moderate mucosa irritation
≥30 ppm	Immediate substernal chest pain, shortness of breath and cough.
40-60 ppm	Toxic pneumonitis and/or acute pulmonary edema.
>400 ppm	Fatal over 30 minutes.
>1000	Fatal over a few minutes.

Adapted from: Achanta & Jordt, 2019

A systematic review was conducted in 1565 symptomatic individuals exposed to chlorine gas; of those, 425 (27%) were due to pool chlorine exposure (median age was

12.5 years). Govier and Coulson (2018) reported a total of 2,407 clinical features, listed in decreasing order: cough, dyspnea, sore throat, eye irritation, excessive sputum or hemoptysis, wheeze, nausea or vomiting, headache, and non-cardiogenic pulmonary edema/acute respiratory distress syndrome (ARDS)⁵. Death rates range from 1% to 2%, typically due to edema and hemorrhage⁴. In our patient, pulmonary auscultation revealed bilateral high-pitched rales, an atypical finding in cases of chlorine gas inhalation. Most documented cases report wheezing and diminished breath sounds, whereas high-pitched rales have not been commonly described. This emphasizes the need to include high-pitched rales as a potential clinical sign of chlorine-induced chemical pneumonitis, warranting further investigation and inclusion in the differential diagnosis.

In terms of epithelial repair, bronchial biopsies from humans have demonstrated epithelial desquamation occurring between 3 and 15 days following accidental Cl₂ exposure. This is followed by epithelial regeneration, characterized by basal cell proliferation, which begins approximately two months after exposure⁴.

Currently, there are no established biomarkers for chlorine exposure diagnosis, nonetheless the interest in this field has increased due to the use of chlorine as a chemical weapon in armed conflicts. Recently, the first study of chlorine exposure biomarkers in large mammals was conducted and found palmitoyl-oleoyl phosphatidylglycerol chlorohydrin (POPG-HOCl) and the lipid derivative oleoyl ethanolamide chlorohydrin (OEA-HOCl) in bronchoalveolar lavage fluid (BALF) samples from spontaneously breathing pigs after chlorine exposure. These are formed when chlorine interacts with unsaturated phospholipids present in pulmonary surfactant⁶.

Conclusions

The differential diagnosis of respiratory illnesses can be challenging due to shared symptoms among various diseases, the need for a thorough clinical examination, accurate interpretation of findings, and reliance on caregiver-reported information. This case emphasizes the importance of considering atypical presentations, as bilateral high-pitched rales, though not classically associated with chlorine-induced chemical pneumonitis, prompted further investigation. Maintaining a broad clinical perspective is essential, as the absence of expected symptoms should not lead to the premature exclusion of potential diagnoses.

Ethical issues

The mother of the patient gave the informed consent for the publication of this clinical case.

Conflict of interest

The authors do not state any conflicts of interest.

Participation of the authors

Conceptualization: SCM, MTF

Collection of references: MTF, AO, ALM

Writing of the manuscript: MTF, AO, ALM, SCM

Revision and final approval: SCM

References

1. **Porter P, Brisbane J, Tan J, Bear N, Choveaux J, Della P, et al.** Diagnostic Errors Are Common in Acute Pediatric Respiratory Disease: A Prospective, Single-Blinded Multicenter Diagnostic Accuracy Study in Australian Emergency Departments. *Front Pediatr*. 2021 Nov 18;9.
2. **Kisiel MA, Zhou X, Björnsson E, Holm M, Dahlman-Höglund A, Wang J, et al.** The risk of respiratory tract infections and antibiotic use in a general population and among people with asthma. *ERJ Open Res*. 2021 Oct 1;7(4).
3. **Ross JA, Seitz SR, Wernicki P, Fielding RR, Charlton N.** First Aid for Pool Chemical Exposure: A Narrative Review. *Cureus*. 2021 Jul 30;
4. **Achanta S, Jordt SE.** Toxic Effects of Chlorine Gas and Potential Treatments: A Literature Review. *Toxicol Mech Methods*. 2019 Sep 18;6–26.
5. **Govier P, Coulson JM.** Civilian exposure to chlorine gas: A systematic review. *Toxicol Lett*. 2018 Sep 1;293:249–52.
6. **Hemström P, Jugg B, Watkins R, Jonasson S, Elfsmark L, Rutter S, et al.** Phospholipid chlorohydrins as chlorine exposure biomarkers in a large animal model. *Toxicol Lett*. 2024 Jan 1;391:32–8.
7. **Moscoso P, Navarro D, Espinosa N.** Complicaciones neurológicas en un niño con neumonía por influenza: reporte de caso clínico [Internet]. Quito; 2020. Available from: <https://revistametrociencia.com.ec/index.php/revista/article/view/74/88>

Cómo citar: Ferri MT, Lima Moncayo A, Ordóñez Paz A, Campos-Miño S. Acute respiratory symptoms are not always a common pediatric respiratory diseases: a clinical case report . *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):148-154. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/148-154>

Manejo expectante de la ruptura prematura de membranas lejos de término con resultado neonatal favorable: reporte de caso clínico

Expectant management of premature rupture of membranes far from term with favorable neonatal outcome: a clinical case report

Melissa Abigail Hidalgo Valencia¹, Alejandra Elizabeth Calero Tipantuña², Doménica Isabel Campoverde Verdugo³, Vanessa Michelle García Gudiño⁴; Juan Sebastián Sandoval León⁵

Resumen

La ruptura prematura pretérmino de membranas complica menos del 4% de las gestaciones únicas y menos del 50% presenta un parto pretérmino. El diagnóstico es clínico, sin embargo, existen exámenes complementarios confirmatorios, el tratamiento depende de la edad gestacional. Existen pocos reportes de casos sobre el manejo expectante asociado a un periodo de latencia prolongado con adecuados resultados maternos y neonatales, se describe el siguiente caso clínico. Se trata de una mujer de 37 años que acude a emergencia cursando embarazo de 31 semanas y 3 días de edad gestacional por fecha de última menstruación de su primer embarazo, producto de fertilización in-vitro con salida de líquido claro por vagina de dos horas previo a su valoración, sin síntomas acompañantes. Se evidencia al examen físico hidrorrea clara sin grumos y se realizan exámenes complementarios que confirman diagnóstico. La paciente permanece hospitalizada con manejo expectante por 11 días, se decide finalizar el embarazo debido a la presencia de manifestaciones clínicas incipientes que reflejan el inicio de una corioamnionitis. Al nacimiento el neonato ingresa a cuidados intensivos neonatales y posteriormente a cuidados intermedios, es dado de alta a los 15 días de nacimiento debido a resultados neonatales favorables.

Palabras clave: RPM pretérmino, latencia, resultados del manejo expectante

Abstract

Premature rupture of membranes complicates less than 4% of singleton pregnancies and less than 50% of deliveries are preterm. Diagnosis is clinical, although confirmatory tests are available, and treatment depends on gestational age. There are few case reports of expectant management associated with a prolonged latency period with adequate maternal and neonatal outcomes, the following case report is described. This is a 37-year-old woman who comes to the emergency department with a pregnancy of 31 weeks and 3 days gestational age due to the last menstrual period of her first pregnancy, a product of in vitro fertilization, with loss of clear fluid from the vagina two hours prior to her evaluation, with no accompanying symptoms. Physical examination reveals clear hydorrhea without lumps and complementary tests were performed which confirmed the

1. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-6848-1902>
2. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0005-3623-7688>
3. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0003-2905-4486>
4. Posgradista de Ginecología y Obstetricia de la Universidad Internacional del Ecuador; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0000-0001-9269-5986>
5. Especialista en Ginecología y Obstetricia médico tratante Hospital Metropolitano; Quito, Ecuador;  <https://orcid.org/0009-0000-4493-7514>



Usted es libre de:
Compartir — copiar y redistribuir el material en cualquier medio o formato.

Adaptar — remezclar, transformar y construir a partir del material para cualquier propósito, incluso comercialmente.

Recibido: 20-06-2025

Aceptado: 10-08-2025

Publicado: 28-09-2025

DOI: 10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/155-162

***Correspondencia autor:** meli.abi.hidalgo22@gmail.com

diagnosis. The patient remains in hospitalization with expectant management for 11 days, and it was decided to terminate the pregnancy due to the presence of incipient clinical manifestations reflecting the onset of chorioamnionitis. At birth, the neonate was admitted to neonatal intensive care and subsequently to intermediate care, and was discharged 15 days after birth due to favorable neonatal outcomes.

Keywords: PPRM, latency, outcome of expectant management.

Introducción

La ruptura prematura de membranas (RPM) es la rotura de las membranas ovulares antes del inicio del trabajo de parto con la consiguiente salida de líquido amniótico¹; se produce por la influencia de varios mecanismos como la inflamación y estrés oxidativo, la producción de metaloproteinasas de matriz especialmente las isoformas uno, dos y nueve, además de la transición epitelial a mesenquimal². También se han descrito la presencia de microfracturas, la disminución de remodelación de las membranas, el envejecimiento celular, la producción de trombina inducida por infecciones y finalmente factores genéticos y epigenéticos². Cada uno de estos mecanismos influye en la integridad de las membranas y se asocia a su debilitamiento. El diagnóstico temprano de esta patología y el manejo apropiado según la edad gestacional de presentación y otros elementos coyunturales a la paciente, el feto o el embarazo, son determinantes para asegurar los mejores resultados perinatales tanto materno como fetales¹.

Clasificación

La RPM se clasifica en cuatro grupos de acuerdo a la edad gestacional³.

- RPM previable: ocurre antes de las 23 semanas y 0 días de gestación. Durante este periodo, el feto no es capaz de sobrevivir fuera del útero y no es candidato a intervenciones de soporte vital³.
- RPM periviable: ocurre entre las 23 semanas y 0 días y las 23 semanas y 6 días de gestación. En esta etapa, el feto puede sobrevivir fuera del útero con intervenciones de soporte vital, aunque existe un alto riesgo de mortalidad o morbilidad grave³.
- RPM pretérmino: En este grupo los fetos son viables y pueden sobrevivir fuera del útero. Este grupo se subdivide en:

- Lejos de término: Entre las 24 semanas y 0 días a las 32 semanas y 6 días de gestación³.

- Cerca de término: Entre las 33 semanas y 0 días a las 36 semanas y 6 semanas de gestación³.

- RPM a término: Corresponde a las 37 o más semanas de gestación, antes del inicio del trabajo de parto³.

Epidemiología: la RPM en las gestaciones previables y periviables es rara, afectando a menos del 1% de embarazos⁴; sin embargo, la RPM pretérmino complica del 2% al 4% de las gestaciones únicas y entre el 7% y el 20% de las gestaciones gemelares¹. El curso del embarazo se ve afectado puesto que del 30% al 40% de las gestaciones finaliza en forma de parto pretérmino⁴, siendo lo más común (72% y 95% de los casos), finalizando en parto espontáneo en las primeras 24 horas posteriores al diagnóstico de RPM⁴.

Factores de riesgo: se han descrito múltiples factores de riesgo, el antecedente de parto pretérmino, especialmente si fue a una edad gestacional muy temprana (antes de la semana 20) es particularmente relevante¹. Elementos anatómicos como aquellos consecuencia de cirugía cervical previa (traquelectomía, cono frío y LEEP) múltiples legrados, anomalías uterinas son comúnmente citados⁵. Además, factores socio-demográficos como edad materna (17 años y 35 años), raza negra no hispana o indígena, nivel socioeconómico bajo, IMC <18,5 kg/m² o peso previo al embarazo <50 kg (<120 lb), largas horas de trabajo (>80 horas/semana), estar de pie más de 8 horas y periodo intergenésico corto no deben ser pasados por alto⁵. Por otra parte, la concepción mediante técnicas de reproducción asistida, la gestación múltiple, las anomalías fetales cromosómicas y estructurales, la restricción de crecimiento intrauterino, el sangrado durante la primera y segunda

mitad del embarazo, se han asociado frecuentemente con RPM⁴. Factores adicionales como las condiciones médicas maternas asociadas a enfermedades crónicas no transmisibles, cirugía abdominal materna durante el embarazo, problemas psicológicos⁴. Otros como el consumo de alcohol, tabaco o drogas. Infecciones genitales, infección intrauterina, infección intraamniótica e infección de vías urinarias⁵. Así mismo, tener una longitud cervical corta entre las 14 y 28 semanas⁴. Por último, la exposición a procedimientos como amniocentesis, fetoscopia, cirugía fetal, toma de muestras de sangre de la vena umbilical por vía percutánea, cerclaje y traumatismos, entre otros⁵.

Reporte de caso

Paciente de 37 años sin antecedentes patológicos personales ni gineco-obstétricos relevantes, que acude para valoración por emergencia cursando embarazo de 31 semanas y 3 días de edad gestacional por fecha de última menstruación de su primer embarazo, producto de fertilización in-vitro, con la preocupación de salida de líquido claro por vagina en abundante cantidad, dos horas previo a su valoración sin presentar síntomas acompañantes. Al examen físico

presenta un útero gestante, feto único vivo, transverso dorso superior, altura de fondo uterina acorde a edad gestacional, actividad uterina clínicamente ausente, frecuencia cardíaca fetal con 134 latidos por minuto, movimientos fetales presentes, genitales externos de nulípara, a la especuloscopia se evidencia cérvix central cerrado con hidrorrea macroscópica con líquido claro sin grumos en abundante cantidad, tacto vaginal diferido. Monitoreo electrónico fetal categoría I sin actividad uterina. Se administra primera dosis de maduración pulmonar con betametasona 12 miligramos intramuscular, se realiza ecografía obstétrica con frecuencia cardíaca fetal de 128 latidos por minuto, presentación transversa dorso superior, con biometrías acordes a la edad gestacional, peso fetal estimado de 1859 (± 271 gramos) percentil 65, placenta anterior, se identifica líquido amniótico disminuido con bolsillo vertical máximo de 0.8 cm (Figura 1), sexo masculino. Se realizan exámenes de laboratorio con reporte de leucocitos 9.72 K/uL, neutrófilos 82.2%, linfocitos 10.8%, plaquetas 198.000 K/uL, hemoglobina 13.9 g/dL, hematocrito 40%, proteína C reactiva 4.80 mg/L, interleucina-6 3.19 pg/mL, elemental y microscópico de orina no infeccioso, cultivo para estreptococo grupo B negativo.

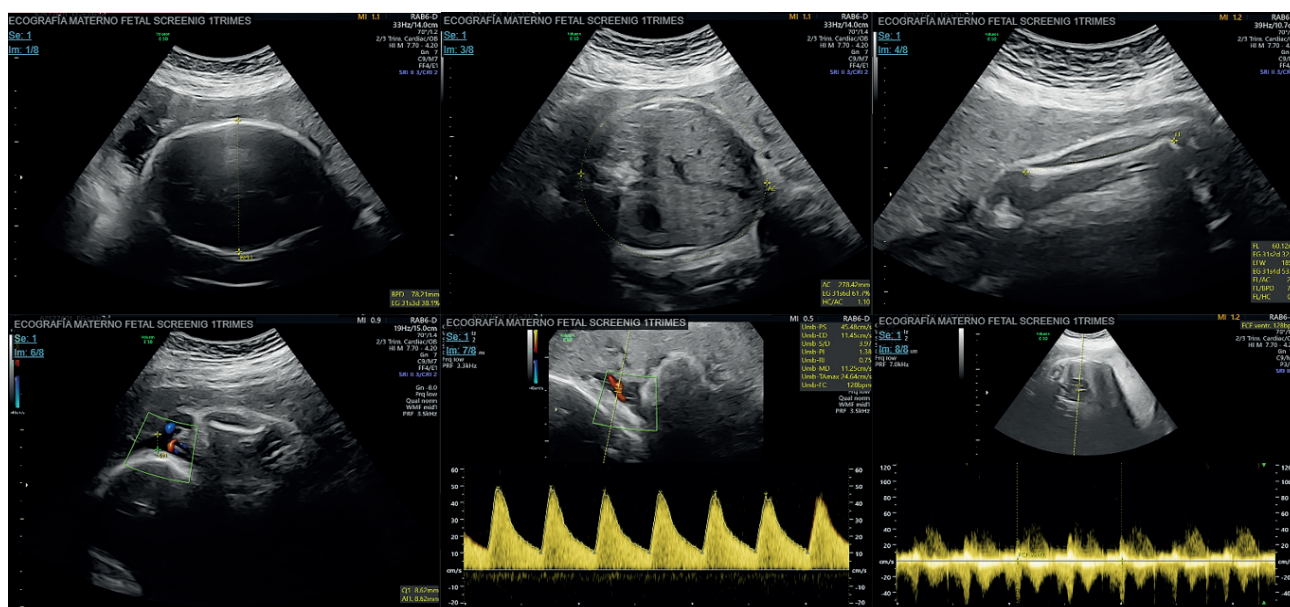


Figura 1. Ecografía obstétrica al ingreso de la paciente. A) BDP: 78.2 mm. B) PA: 278.4 mm. C) LF: 60.1 mm. D) Bolsillo máximo 0.8 cm. E) Doppler AU: percentil 89. F) FCF: 128 lpm.

Fuente. Imagen tomada de reporte ecográfico realizado en el Hospital Metropolitano de Quito, 2024

Tratamiento: tras corroborar el bienestar materno-fetal y diagnosticar la evidente ruptura prematura pretérmino de membranas, se ingresó a la paciente para manejo expectante con antibioticoterapia a base de ampicilina 2 gramos intravenoso y eritromicina 250 mg vía oral en ese momento, neuroprotección a base de sulfato de magnesio con dosis de impregnación de 4 gramos intravenoso en 20 minutos y de mantenimiento con dosis de 1 gramo intravenoso cada hora por 24 horas. Se administró una segunda dosis de maduración pulmonar con betametasona 12 miligramos intramuscular a la misma hora de administración de la primera dosis al siguiente día y se mantuvo con antibioticoterapia a base de ampicilina 2 gramos intravenoso cada 6 horas más azitromicina 1 gramo vía oral cada día hasta las 31 semanas y 4 días. Posteriormente se suspendió la antibioticoterapia a base de la ampicilina, se mantuvo la azitromicina y se agregó amoxicilina 250 mg vía oral cada 8 horas hasta las 32 semanas y 1 día, se suspendió la antibioticoterapia a base de azitromicina y se continuó con amoxicilina hasta las 32 semanas y 4 días; a esa edad gestacional se realizaron exámenes de laboratorio con parámetros normales. La paciente se mantuvo clínicamente estable, con monitoreos electrónicos fetales categoría I.

A las 32.6 semanas la paciente refirió dolor abdominal (escala visual analógica 6/10) y salida de líquido escaso. A la exploración

se observó un útero gestante con feto único vivo, transverso dorso superior, altura de fondo uterino acorde a edad gestacional, actividad uterina clínicamente palpable irregular, frecuencia cardíaca fetal con 140 latidos por minuto, movimientos fetales presentes, genitales externos de nulípara con evidencia de hidrorrea macroscópica con líquido claro sin grumos en escasa cantidad, tacto vaginal diferido. Monitoreo electrónico fetal categoría I con actividad uterina irregular. Se realizan exámenes de laboratorio con parámetros normales. Se procede a realizar cesárea obteniendo un recién nacido vivo, masculino, peso 1990 gramos, perímetro cefálico 32.5 centímetros, talla 41.4 centímetros, APGAR 7-9. Se evidencia anhidramnios y se envía placenta para estudio histopatológico.

Anatomía patológica

Macroscópico: Placenta de 15 x 12 x 2 cm, ovoide de 338,5 gramos. Superficie fetal integra, amnios opaco. Superficie materna lacerada, completa, con infartos.

Microscópico: Decidua basal con focos de hemorragia reciente, depósitos de fibrina, vellosidades necróticas, nódulos sincitiales 5%, calcificaciones dispersas, membranas corioamnióticas engrosadas con depósitos de fibrina e infiltrados leucocitarios (Figura 2).

Diagnóstico: Placenta inmadura con infartos antiguos y recientes, hematoma laminas retroplacentarias, inflamación crónica.

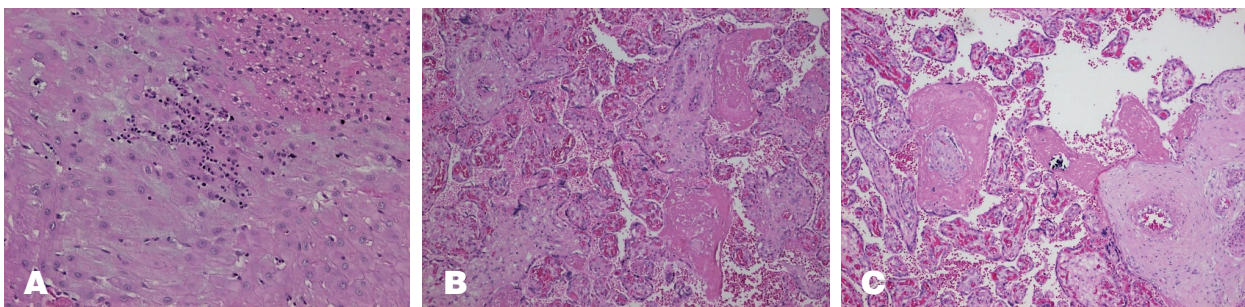


Figura 2. Corte histológico teñido con Hematoxilina-Eosina. A) Membranas amnióticas con signos de inflamación crónica y linfocitos. B) Placenta con infartos y hemorragia. C) Placenta con calcificaciones.

Fuente. Colaboración del Dr. Enrique Hermida, servicio de patología del Hospital Metropolitano de Quito, 2024

Resultados y seguimiento

En el primer día del puerperio inmediato la paciente recibe cefazolina 1 gramo intravenoso cada 8 horas, refiere alza térmica 37.6°C aislada, por lo que en el segundo día del puerperio mediano se realizan exámenes de laboratorio con resultado normal. Se añade al tratamiento antibiótico previo clindamicina 900 miligramos intravenoso cada 8 horas y gentamicina 120 miligramos intravenoso. Al tercer día del puerperio mediano la paciente presenta temperatura de 38.3°C con clínica de dificultad respiratoria con adecuada entrada de aire y murmullo vesicular disminuido en ambas bases pulmonares sin ruidos sobreañadidos. Se toman tres muestras para hemocultivo con resultado negativo. Se realiza radiografía de tórax en dos posiciones con reporte de presencia de líquido laminar a nivel de la cisura menor e infiltrados alveolo-intersticiales en pulmón izquierdo. En consecuencia, se suspende antibioticoterapia a base de cefazolina y se continúa con antibioticoterapia a base de clindamicina y gentamicina por 3 días más. Al séptimo día, la paciente tuvo una evolución clínica favorable sin signos de dificultad respiratoria, ni picos febriles, por lo que es dada de alta al octavo día.

En cuanto al resultado perinatal, el recién nacido ingresa a cuidados intensivos neonatales con diagnóstico de bajo peso al nacimiento, síndrome de dificultad respiratoria y sospecha de sepsis. Se inicia antibioticoterapia a base de ampicilina 100 miligramos intravenoso cada 12 horas y gentamicina 9 miligramos intravenoso cada 36 horas, con toma de hemocultivos. Además, requiere ventilación mecánica durante los primeros dos días de nacimiento. Posteriormente ingresa a cuidados intermedios donde recibe oxígeno por cánula nasal, fototerapia por dos ocasiones y mantiene antibioticoterapia, la cual se suspende al cuarto día de hospitalización debido a resultado negativo de hemocultivos. Al octavo día presenta signos clínicos de conjuntivitis por lo que recibe tratamiento con polimixina B, neomicina y gra-

micidina 1 gota en cada ojo cada 4 horas por 7 días, manteniéndose estable durante el resto de días que estuvo en cuidados intermedios. Es dado de alta a los 15 días de vida con peso de 2145 gramos con edad gestacional corregida de 35 semanas. Al seguimiento, el recién nacido mostró un adecuado desarrollo psicomotor para su edad.

Discusión

De acuerdo al caso presentado, la paciente tuvo una ruptura prematura de membranas pretérmino lejos de término, que corresponde al 10%⁴. Descrito anteriormente complica entre el 2% y el 4% de las gestaciones únicas¹. En cuanto al curso de esta patología hay autores que sugieren que hasta un 14% de los casos, el cuadro se autolimita, ya sea por un resellado de las membranas o por cambios en la decidua y el miometrio que pueden bloquear fugas². También el 25% de las rupturas pueden acumular líquido durante su manejo expectante². En relación al tiempo de latencia, aproximadamente la mitad de pacientes da a luz en la primera semana después de la ruptura de membranas³. Por otra parte, se ha descrito que el periodo de latencia promedio, en aquellas que no dan a luz dentro de las primeras 24 horas es de 10 a 14 días, y el 84% de las mujeres que permanece embarazada después de las primeras dos semanas de haber ocurrido la ruptura de membranas, da a luz a los 28 días posteriores a la ruptura⁴. Por otro lado para el diagnóstico, la evidencia de hidrorrea macroscópica es clave, sin embargo en ausencia de esta, se pueden realizar pruebas complementarias para el diagnóstico de RPM, como la medición del bolsillo vertical máximo o el índice amniótico¹, así como otras pruebas confirmatorias como PAMG-1 (amnisure), IGFBP-1 (actim prom), proteína placentaria 12 y alfafetoproteína, nitrazina, cristalografía, fibronectina y en casos muy seleccionados, se puede realizar la prueba de instilación de índigo carmín o fluoresceína¹.

Dentro del manejo inicial, tras corroborar la edad gestacional, presentación y bienestar fetal, es fundamental identificar presencia o ausencia de trabajo de parto, signos de infección materna o fetal, puesto que ello determina la conducta de manejo⁴. Se indica el ingreso para manejo intrahospitalario a partir de las 22 semanas¹. La ACOG deja a criterio del médico la elección entre el manejo expectante o parto inmediato si la RPM ocurre entre las 34 semanas y 0 días y las 36 semanas y 6 días de gestación, pero es enfática en recomendar manejo expectante en diagnósticos antes de 34 semanas y 0 días de edad gestacional, siempre y cuando no existan signos de infección, labor de parto u otra contraindicación evidente para este enfoque⁴. El embarazo debe terminar de inmediato en el contexto de infección intrauterina, prolapso del cordón umbilical, desprendimiento de placenta, labor de parto o alteración en las pruebas de bienestar fetal⁴. No hay recomendación alguna de terminar el embarazo por un hallazgo aislado de oligohidramnios o anhidramnios³. En cuanto al manejo expectante, la ACOG recomienda la administración de corticoides para maduración pulmonar entre las 23 semanas y 0 días y las 33 semanas y 6 días de gestación⁴. Además, antibioticoterapia de latencia antes de las 34 semanas y 0 días por 7 días, a base de ampicilina 2 g IV cada 6 horas y eritromicina 250 mg IV cada 6 horas por 48 horas, seguido de amoxicilina 250 mg vía oral cada 8 horas y eritromicina de 333 mg vía oral cada 8 horas⁴. Sin embargo, existen múltiples esquemas antibióticos que pueden ser aplicados dentro del manejo expectante para casos de alergia a los antibióticos mencionados o idiosincrasias de la paciente⁶. No debe ser pasado por alto, el tomar una muestra vagino-rectal para cultivo de estreptococo del grupo B al momento de realizar el diagnóstico de RPM, puesto que es crucial la administración de profilaxis para el estreptococo del grupo B en caso de que sea positivo¹. La ACOG indica tocolisis para el uso de los corticoides por 48h en menores de 34 semanas 0 días,

contraindicando su uso por más de 48 h, o en casos de trabajo de parto avanzado (dilatación >4 cm) o con hallazgos subjetivos de corioamnionitis y si hay pruebas fetales no tranquilizadoras⁴. El uso de sulfato de magnesio como neuroprotección entre las 24 semanas 0 días y 31 semanas 6 días, en caso de que se anticipe el parto antes de las 32 semanas⁴. En definitiva, la conducta expectante y la decisión de cuándo terminar el embarazo comprende el manejo del equilibrio entre el beneficio de llegar a una mayor edad gestacional versus los riesgos de prematurez y de complicaciones por el tiempo prolongado de ruptura de membranas³. Las principales complicaciones maternas del manejo expectante de la RPM pretérmino son infección intraamniótica, endometritis, infección postparto, desprendimiento de placenta y sepsis⁴. Por otra parte, las principales complicaciones fetales son dificultad respiratoria, septicemia, hemorragia intraventricular, enterocolitis necrotizante y deterioro del desarrollo neurológico⁴.

De acuerdo a un ensayo controlado aleatorizado por el Cochrane en el 2017 se evaluó la relación entre el efecto del parto temprano planificado versus el manejo expectante⁷. Los autores de este artículo indicaron que el parto temprano se asocia con un aumento en la incidencia del síndrome de dificultad respiratoria neonatal, mortalidad neonatal, endometritis, inducción del parto y la probabilidad de parto por cesárea, con menor incidencia de corioamnionitis⁷. Además, Baser et al, compararon los resultados maternos y neonatales asociados a la RPM pretérmino con diferentes periodos de latencia en los que la edad gestacional media de finalización del embarazo fue de 31.6 ± 2.5 semanas y la latencia media de 15.1 ± 13.8 días, concluyendo que la actitud expectante hasta las 32 semanas aumenta el beneficio neonatal con mejores resultados sin aumentar los riesgos maternos y fetales⁸. La RPM pretérmino puede causar morbilidad neonatal independientemente de la edad gestacional⁸. T. Cobo et al, indican manejo

expectante hasta las 34 semanas y hasta las 35 semanas en caso de que la ruptura se haya dado a partir de las 32 semanas¹. En nuestro caso la paciente tuvo un tiempo de latencia de 11 días, recibió manejo expectante tomando en cuenta la edad gestacional al ingreso como indica el ACOG, se finalizó el embarazo debido a que la paciente presentó manifestaciones clínicas incipientes que sugirieron el inicio de una corioamnionitis (dolor uterino, abdominal, contracciones uterinas). Diagnóstico que fue además sugerido por el curso puerperal con endometritis postparto y confirmado por el reporte histopatológico de placenta y membranas con evidencia de corioamnionitis. A pesar de lo mencionado el recién nacido tuvo un buen curso y desarrollo neonatal, por lo que este manejo logró obtener buenos resultados maternos y neonatales.

CONCLUSIÓN

Existen diferentes formas de manejo de la RPM pretérmino de acuerdo a la edad gestacional, el manejo expectante se recomienda siempre en menores de 34 semanas si no existen contraindicaciones maternas o fetales. Se ha descrito que la duración prolongada de la latencia no empeora el pronóstico neonatal con respecto a la supervivencia y no hay evidencia de que el parto inmediato después de la RPM evite riesgos maternos o neonatales, ya que si se decide finalizar prematuramente el embarazo pueden haber consecuencias graves a nivel del desarrollo del sistema nervioso y respiratorio, por lo que se debe realizar un manejo individualizado tomando en cuenta los riesgos y beneficios para la madre y el feto.

Contribución de Autores

- Valoración de la paciente, manejo clínico, pre y postquirúrgico: Juan Sebastián Sandoval.
- Diseño, escritura, análisis, revisión científica del manuscrito: Melissa Hidal-

go, Doménica Campoverde, Alejandra Calero, Vanessa García.

c. Revisión crítica del manuscrito: Juan Sebastián Sandoval

d. Aprobación de su versión final: Juan Sebastián Sandoval

Conflicto de intereses

Los autores declaramos no tener ningún conflicto de interés personal asociado con la publicación de este artículo, todos los autores participamos en la elaboración, escritura, diseño y análisis de esta publicación declaramos no haber recibido apoyo de ninguna entidad que pueda tener interés que afecte la validez de los resultados presentados.

Agradecimientos

Agradecemos a todas las personas que hicieron posible la realización de este artículo y al Hospital Metropolitano de Quito por abrirnos las puertas para publicar este caso clínico.

Financiación

No fue necesario recibir algún tipo de financiamiento para la elaboración del presente artículo.

Bibliografía

- Cobo T.** Protocolo Rotura prematura membranas - Medicina Fetal Barcelona. Centro de Medicina Fetal y Neonatal de Barcelona [Internet]. 2023 Mar 13 [cited 2025 Jan 19];1–14. Available from: <https://fetalmedicinebarcelona.org/wp-content/uploads/2024/02/rotura-prematura-de-membranas-hcp-hsjd.pdf>
- Menon R, Behnia F, Poletti J, Richardson LS.** Novel pathways of inflammation in human fetal membranes associated with preterm birth and preterm pre-labor rupture of the membranes [Internet]. Vol. 42, Seminars in Immunopathology. Germany: Springer Science and Business Media Deutschland GmbH; 2020 [cited 2025 Jan 19]. p. 431–50. Available from: <https://doi.org/10.1007/s00281-020-00808-x>
- Battarbee AN, Osmundson SS, McCarthy AM, Louis JM.** Society for Maternal-Fetal Medici-

ne Consult Series #71: Management of previable and perivable preterm prelabor rupture of membranes. *Am J Obstet Gynecol* [Internet]. 2024 Oct 1 [cited 2025 Jan 19];231(4):B2–15. Available from: <https://publications.smfm.org/publications/573-society-for-maternal-fetal-medicine-consult-series-71/>

4. **Kluwer W, Ehsanipoor R, Pettker C.** ACOG PRACTICE BULLETIN Clinical Management Guidelines for Obstetrician-Gynecologists Prelabor Rupture of Membranes [Internet]. Washington; 2020 Mar. Available from: <http://journals.lww.com/greenjournal>
5. **Wolde M, Mulatu T, Alemayehu G, Alemayehu A, Assefa N.** Predictors and perinatal outcomes of pre-labor rupture of membrane among pregnant women admitted to Hiwot Fana Comprehensive Specialized University Hospital, Eastern Ethiopia: a retrospective study. *Front Med (Lausanne)* [Internet]. 2023 Jan 23 [cited 2025 Jan 19];10:1–10. Available from: <https://doi.org/10.3389/fmed.2023.1269024>
6. **De Souza LimaT, Pagani FM, Borges CB, Petrini CG, Paschoini MC, Júnior EA, et al.** Association between antibiotic prophylaxis and adverse peri-

natal outcomes in premature rupture of membranes. *Rev Assoc Med Bras* [Internet]. 2023 Jan 18 [cited 2025 Jan 19];69(1):24–9. Available from: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.20211299>

7. **Bond DM, Middleton P, Levett KM, van der Ham DP, Crowther CA, Buchanan SL, et al.** Planned early birth versus expectant management for women with preterm prelabour rupture of membranes prior to 37 weeks' gestation for improving pregnancy outcome [Internet]. Cochrane Pregnancy and Childbirth Group, editor. Cochrane Database of Systematic Reviews. Sydney: John Wiley and Sons Ltd; 2017 [cited 2025 Jan 19]. p. 1–108. Available from: <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004735.pub4>.
8. **Baser E, Aydogan Kirmizi D, Ulubas Isik D, Ozdemirci S, Onat T, Serdar Yalvac E, et al.** The effects of latency period in PPROM cases managed expectantly. *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. 2020 Jul 2 [cited 2025 Jan 19];33(13):2274–83. Available from: <https://doi.org/10.1080/14767058.2020.1731465>

Cómo citar: Hidalgo Valencia MA, Calero Tipantuña AE, Campoverde Verdugo DI, García GudiñoVM, Sandoval León JS. Manejo expectante de la ruptura prematura de membranas lejos de término con resultado neonatal favorable: reporte de caso clínico. *MetroCiencia* [Internet]. 15 de septiembre de 2025;33(3):155-162. Disponible en: <https://doi.org/10.47464/MetroCiencia/vol33/3/2025/155-162>