

REVISTA MÉDICA

CLÍNICA LAS CONDES

VOL. 36 Nº 3 / MAYO-JUNIO 2025

E-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640



TEMA CENTRAL

NEUROHOSPITALISMO: INTEGRAR LA NEUROLOGÍA A LA PRÁCTICA HOSPITALARIA MODERNA

- Crisis miasténica, diagnóstico y tratamiento
- Complicaciones neurológicas relacionadas con la inmunoterapia en pacientes oncológicos
- Inteligencia artificial aplicada al cuidado del ataque cerebrovascular: una descripción del estado del arte y expectativas futuras
- Hospitalización en los pacientes con enfermedad de Parkinson
- Cefalea por uso excesivo de fármacos
- Injuria cerebral precoz en la hemorragia subaracnoidea aneurismática: comprendiendo la fisiopatología para optimizar el manejo intensivo
- Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1: revisión de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos

ARTÍCULO ESPECIAL

- Golpe de calor: claves para el reconocimiento y manejo precoz en tiempos de cambio climático

OTROS TEMAS

- Coledococoele en adulto mayor: una causa inusual de pancreatitis aguda a repetición. Reporte de caso
- Cáncer de mama HER2-bajo: una nueva era en terapias dirigidas
- Duelo perinatal, salud mental y la importancia del acompañamiento psicológico

PORTADA

- *"Una sala de hospital durante la visita del médico jefe"* - Luis Jimenez Aranda



Universidad
Finis Terrae



REVISTA MÉDICA Clínica Las Condes

Desde 1989 edición ininterrumpida

EDITORES GENERALES

José Antonio Del Solar
Renato Palma
Ronald Youlton
Jaime Arriagada
Susana Benítez
Patricio Burdiles
Cynthia Argüello

INDEXADA DESDE EL 2019 EN EMERGING SOURCES CITATION INDEX (ESCI) DE WEB OF SCIENCE GROUP



Web of
Science
Group

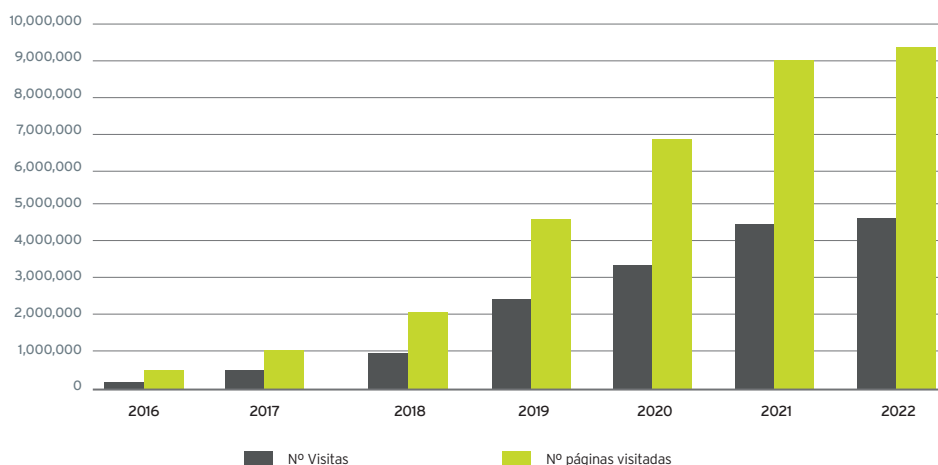
A Clarivate Analytics company



Scopus

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES ESTÁ EN ELSEVIER Y SCIENCE DIRECT DESDE EL AÑO 2016

Accesos web



LA VISIBILIDAD SE HA INCREMENTADO EN 20 VECES DESDE EL AÑO 2015



<https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202>



Universidad
Finis Terrae

ÍNDICE

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 36 nº3 / Mayo - Junio 2025



TEMA CENTRAL NEUROHOSPITALISMO: INTEGRAR LA NEUROLOGÍA A LA PRÁCTICA HOSPITALARIA MODERNA

COMITÉ EDITORIAL

...135-135

EDITORIAL

Editores invitados - Dres. Andrés Reccius-Meza y Luis Pedraza Castillo

...136-136

- Crisis miasténica, diagnóstico y tratamiento - Luis Gutiérrez Panchana y col. ...137-145
- Complicaciones neurológicas relacionadas con la inmunoterapia en pacientes oncológicos - Gabriela Montecinos y col. ...146-155
- Inteligencia artificial aplicada al cuidado del ataque cerebrovascular: una descripción del estado del arte y expectativas futuras - Esteban Basáez-Miranda ...156-162
- Hospitalización en los pacientes con enfermedad de Parkinson - Marcos E. Franchello y cols. ...163-168
- Cefalea por uso excesivo de fármacos - Alex R. Espinoza ...169-180
- Injuria cerebral precoz en la hemorragia subaracnoidea aneurismática: comprendiendo la fisiopatología para optimizar el manejo intensivo - Andrés Reccius-Meza ...181-191
- Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1: revisión de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos - Dianelys Herrada y cols. ...192-197

ARTÍCULO ESPECIAL

- Golpe de calor: claves para el reconocimiento y manejo precoz en tiempos de cambio climático - Eva Araya ...198-204

OTROS TEMAS

- Coledococoele en adulto mayor: una causa inusual de pancreatitis aguda a repetición. Reporte de caso - Eduardo Segovia-Vergara y cols. ...205-209
- Cáncer de mama HER2-bajo: una nueva era en terapias dirigidas - César Sánchez y cols. ...210-220
- Duelo perinatal, salud mental y la importancia del acompañamiento psicológico - Francisca Cortés-Cataldo y cols. ...221-227

COMENTARIO DE PORTADA

- "Una sala de hospital durante la visita del médico jefe" - Luis Jimenez Aranda ...228-228

GUÍA DE PUBLICACIÓN PARA AUTORES

...229-232

Revista Médica CLC disponible en Elsevier:
www.elsevier.es/revistamedicaclinicalascondes
www.sciencedirect.com



INDEX

Revista Médica Clínica Las Condes / vol. 36 n°3 / May-Jun 2025



MAIN TOPIC

NEUROHOSPITALISM: INTEGRATING NEUROLOGY INTO MODERN HOSPITAL PRACTICE

EDITORIAL BOARD

...135-135

EDITORIAL

Guest editors - Andrés Reccius-Meza and Luis Pedraza Castillo

...136-136

- Myasthenic crisis, diagnosis and treatment - Luis Gutiérrez Panchana et al. ...137-145
- Neurological Complications Related To Immunotherapy In Oncologic Patients - Gabriela Montecinos et al. ...146-155
- Artificial Intelligence Applied to Stroke Care: A Description of the State of the Art and Future Expectations - Esteban Basáez-Miranda ...156-162
- Hospitalization in Patients with Parkinson's Disease - Marcos E. Franchello et al. ...163-168
- Medication Overuse Headache - Alex R. Espinoza ...169-180
- Early Brain Injury In Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Understanding The Pathophysiology To Optimize Intensive Management - Andrés Reccius-Meza ...181-191
- Autoimmune Encephalitis Associated with Anti-LGI1 Antibodies: A Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects - Dianelys Herrada et al. ...192-197

ESPECIAL ARTICLES

- Heatstroke: Keys to Early Recognition and Management in Times of Climate Change - Eva Araya ...198-204

OTHER THEMES

- Choledochocoele in an Elderly Adult: An Unusual Cause of Recurrent Acute Pancreatitis. Case Report - Eduardo Segovia-Vergara et al. ...205-209
- HER2-Low Breast Cancer: A New Era in Targeted Therapies - César Sánchez et al. ...210-220
- Perinatal grief, mental health and the importance of psychological support - Francisca Cortés-Cataldo et al. ...221-227

COVER PAGE COMMENTARY

- "A Hospital Ward during the Chief Physician's Round" - Luis Jimenez Aranda ...228-228

GUIDE FOR AUTHORS

...229-232

Revista Médica CLC in Elsevier:
www.elsevier.es/revistamedicaclinicalascondes
www.sciencedirect.com



Revista Médica Clínica Las Condes is a bimonthly publication.

"The content of the manuscripts in this journal does not necessarily represent the vision and policy of Clínica Las Condes and therefore, is the responsibility of its authors".

REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

Editor-in-Chief

Cynthia Argüello Guerra, MD, MPH, MBA

Academic Direction, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Scientific Editor

Claudia Hurtado Riveros, PhD, DAGCH, DDUCS

Cellular and Molecular Biology Laboratory, Research Core and Academic Direction, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

EDITORIAL BOARD MEMBERS

Rodrigo Canales Rojas, MD, MSc

Servicio de Urología, Hospital El Carmen de Maipú. Santiago, Chile. Profesor Asistente, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Alessandra Cassana Abad, MD, PhD(c).

Joint Doctoral Degree Program in Medical Sciences-Coloproctology, Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Immunogastroenterology Laboratory, Hospital Clínico Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Andrea Eberhard Aguirre, O.T.

Credenciales y Acreditación Médica, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Andrés Ferre Contreras, MD, MSc

Jefe Técnico, Unidad Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile. Associate Professor, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Rodrigo Gil Dib, MD

Centro de Enfermedades Respiratorias y Cirugía Torácica, Clínica La Condes. Santiago, Chile. Assistant Professor, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

María Patricia Gómez Morales, MD, FACP, MECS

Associate Professor, Universidad de Chile and Universidad Andrés Bello. Santiago, Chile. Academic Director, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Rogelio González Pérez, MD

High Risk Unit, Hospital San José. Santiago, Chile. Departamento de Ginecología y Obstetricia, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Alejandro Zárate Castillo, MD

Assistant Professor, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

EDITORIAL ADVISORY BOARD

María Elena Alvarado Bretón, MD, MPH, PhD

Instituto de Neurocirugía Dr. Alfonso Asenjo. Santiago, Chile. Profesora Adjunto, Escuela de Salud Pública, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

Fanny Cortés Monsalve, MD

Rare Disease Center, Clínica Las Condes. Santiago, Chile

Raúl J. Gazmuri MD, PhD, FCCM, FAHA

Professor of Medicine and Professor of Physiology & Biophysics, Rosalind Franklin University of Medicine and Science. Chicago, USA.

Andrés Giglio Jimenez, MD, MSc, MHA, MPH

Multidisciplinary Sepsis Group, Son Llatzer Hospital and IdISBa. Balearic Islands, Spain.

Carlos Guillén Astete, MD

Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid, Spain.

Julia Guerrero, MD, PhD

Faculty of Medicine, Universidad de Chile. Santiago, Chile. Department of Internal Medicine, Hospital Clínico de la Universidad de Chile José Joaquín Aguirre. Santiago, Chile.

Justo Padilla Ygrede, MD, MPH

Instituto Nacional de Salud del Niño. Lima, Perú.

Objetivos de la Revista Médica de Clínica Las Condes (Aims & Scope)

Revista Médica de Clínica Las Condes (RMCLC) es el órgano de difusión científica de Clínica Las Condes, hospital privado chileno de alta complejidad. Esta revista, de edición bimestral, publica revisiones bibliográficas de la literatura biomédica, actualizaciones, experiencias clínicas derivadas de la práctica médica, artículos originales y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud.

Cada número se estructura en torno a un tema central, el cual es organizado por un editor invitado especialista en ese ámbito de la medicina. Los artículos desarrollan este tema central en detalle, considerando sus diferentes perspectivas y son escritos por autores altamente calificados, provenientes de diferentes instituciones de salud, tanto chilenas como extranjeras. Todos los artículos son sometidos a un proceso de revisión por pares.

El objetivo de RMCLC es ofrecer una instancia de actualización de primer nivel para los profesionales de la salud, además de constituir una herramienta de apoyo para la docencia y de servir como material de estudio para los alumnos de medicina de pre- y postgrado y de todas las carreras de la salud.

Revista Médica Clínica Las Condes is the scientific journal of Clínica Las Condes, a Chilean high complexity private hospital. This is a biomedical review journal and is published every two months. It also publishes original studies and clinical or radiological cases, in all the medical specialties.

Each edition has a main topic, planned by the editorial board, with an invited editor who is a specialist on the topic. Different articles are developed in detail around the principal topic, and written by highly qualified authors, from different Chilean or foreign health institutions. All the articles are submitted to peer review.

The aim of Revista Médica Clínica Las Condes is to offer a high level of up-to-date knowledge for health professionals, and to be a teaching tool for undergraduates and graduate medical students.

REPRESENTANTE LEGAL

Sr. Pablo Yarmuch Fierro

EDITORIA GENERAL

carguello@clinalascondes.cl
Fono: (+562) 2610 3153

EDITORIA CIENTÍFICA/EJECUTIVA

churtado@clinalascondes.cl
Fono: (+562) 2610 3153

DISEÑO Y DIAGRAMACIÓN

Macarena Márquez A.
Email: infocalico@gmail.com



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

EDITORIAL

Editores invitados

Dr. Andrés Reccius-Meza

Centro de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Dr. Luis Pedraza Castillo

Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Laboratorio de Neurofisiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Tema central

Neurohospitalismo: integrar la neurología a la práctica hospitalaria moderna

El paciente hospitalizado moderno representa un desafío clínico cada vez más complejo. Envejecimiento poblacional, múltiples morbilidades, fragilidad, interacciones farmacológicas y estadías hospitalarias prolongadas son características más frecuentes de nuestros pacientes. Esto es particularmente evidente en el paciente neurológico hospitalizado. En este contexto, surge el concepto de neurohospitalismo, entendido como una forma de ejercer la neurología en el entorno hospitalario, y que en los últimos años ha evolucionado hacia el reconocimiento formal incluso como una subespecialidad de la neurología. En países desarrollados, el neurohospitalismo se ha ganado un espacio y ha avanzado progresivamente, con una definición estructurada, con programas de formación específicos, sociedades científicas dedicadas (como la Neurohospitalist Society) y publicaciones que abordan exclusivamente esta forma de práctica clínica.

El neurohospitalista es un neurólogo que centra su actividad clínica en el hospital, integrándose activamente en la toma de decisiones en servicios de urgencia, unidades de hospitalización general, y unidades de alta complejidad. Su rol no se limita a la interconsulta ocasional, sino que implica una activa presencia en la evolución clínica, una interacción estrecha con otros equipos y una capacidad de resolución diagnóstica y terapéutica rápida y eficiente. Esta figura se ha hecho cada vez más necesaria, dada la creciente carga de enfermedad neurológica en pacientes hospitalizados, tanto por patologías primarias del sistema nervioso como por complicaciones neurológicas asociadas a enfermedades sistémicas.

Dentro del trabajo hospitalario, las primeras áreas desarrolladas como subespecialidades de la Neurología han sido la patología vascular y las enfermedades neuro-críticas, que junto al manejo de las crisis convulsivas y compromisos encefalopáticos han sido el núcleo del desarrollo del neurohospitalismo. De igual modo, también se incorpora el manejo de otros desordenes neurológicos en situación de hospitalización, como las epilepsias, enfermedades desmielinizantes, neuromusculares y trastornos del movimiento, entre otros.

Este número de la Revista Médica Clínica Las Condes está dedicado al neurohospitalismo. Su objetivo es múltiple: visibilizar esta forma de práctica clínica, actualizar conocimientos relevantes, y aportar herramientas concretas para el manejo neurológico en pacientes hospitalizados, sin importar la especialidad del lector. Los artículos aquí reunidos abordan escenarios frecuentes y complejos, todos ellos bajo la mirada de la neurología hospitalaria. Se abordan transversalmente temas que van desde el neurointensivo hasta patologías neurológicas crónicas que requieren hospitalización, así como problemas neurológicos frecuentes de pacientes hospitalizados por patologías no neurológicas.

Invitamos a los lectores a explorar este número, a reflexionar sobre el rol de la neurología en el hospital y a considerar cómo integrar estos conceptos en su propia práctica clínica, porque el sistema nervioso, incluso cuando no es el foco primario de la enfermedad, rara vez permanece ajeno al sufrimiento del paciente hospitalizado.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Crisis miasténica, diagnóstico y tratamiento

Myasthenic crisis, diagnosis and treatment

Luis Gutiérrez Panchana, MD^{a,b,d}✉; Luis Pedraza Castillo, MD^{a,c,d}.

^a Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Neurología, Hospital Clínico Félix Bulnes. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^d Laboratorio de Neurofisiología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 27/03/2025

Aceptado: 17/06/2025

Keywords:

Myasthenia Gravis,
Myasthenic Crisis,
Immunotherapy,
Inmunoglobulins,
Plasmapheresis.

Palabras clave:

Crisis Miasténica,
Inmunoterapia,
Inmunoglobulinas,
Plasmaferesis, Miastenia
Gravis.

RESUMEN

La crisis miasténica (CM) es una complicación grave y potencialmente fatal de la miastenia gravis autoinmune (MG), caracterizada por un empeoramiento agudo de la musculatura bulbar y respiratoria que puede llevar a insuficiencia respiratoria. Puede presentarse hasta en el 20% de los pacientes con MG, y en algunos casos constituye la manifestación inicial de la enfermedad. El reconocimiento precoz y la intervención temprana son claves para mejorar el pronóstico.

La CM requiere un manejo urgente y multidisciplinario. El soporte respiratorio temprano, la inmunoterapia con inmunoglobulina (IgIV) o plasmaféresis (PLEX) y el uso apropiado de inmunosupresores son fundamentales para obtener buenos resultados. Las investigaciones actuales sobre terapias biológicas ofrecen nuevas alternativas para pacientes con enfermedad refractaria.

El objetivo de este trabajo es comentar la evidencia actual y ofrecer una visión integral de las características clínicas, el enfoque diagnóstico, los factores desencadenantes y las estrategias terapéuticas en el manejo de la CM, sintetizando los mecanismos fisiopatológicos, protocolos de manejo en UCI, intervenciones inmunoterapéuticas y nuevas terapias biológicas.

ABSTRACT

Myasthenic crisis (MC) is a severe and potentially fatal complication of autoimmune myasthenia gravis (MG), characterized by an acute worsening of bulbar and respiratory muscle weakness that can lead to respiratory failure. It may occur in up to 20% of patients with MG, and in some cases constitutes the initial manifestation of the disease. Early recognition and early intervention are key to improving prognosis.

MC requires urgent, multidisciplinary management. Early respiratory support, immunotherapy with IVIG or PLEX, and appropriate use of immunosuppressants are critical for good outcomes. Current research on biologic therapies offers new alternatives for patients with refractory disease.

This article aims to comment on the current evidence and provide a comprehensive overview of the clinical features, diagnostic approach, triggering factors and therapeutic strategies in the management of MC, synthesizing pathophysiological mechanisms, ICU management protocols, immunotherapeutic interventions and new biologic therapies.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: lgutierrez@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis autoinmune es una condición que afecta la unión neuromuscular, caracterizada esencialmente por debilidad focal o generalizada, con fatigabilidad muscular como elemento principal. La fatigabilidad corresponde a un fenómeno clínico que puede tener diversos orígenes, en el caso de la fatiga neuromuscular se define como la sensación de agotamiento o disminución de la capacidad energética que el sujeto experimenta, generalmente tras la realización prolongada de una actividad. Habitualmente este síntoma tiende a ser menor al inicio del día y tras el reposo, empeorando a lo largo de las horas y en determinadas circunstancias, como por ejemplo en ambientes calurosos, presencia de fármacos y de infecciones concomitantes.

Las estimaciones actualizadas de la epidemiología de la MG, basadas en análisis poblacional estadounidense, demuestran un aumento en la incidencia y prevalencia reportadas previamente desde hace más de 20 años. Según dichos estudios se estima una incidencia aproximada de entre 31 a 68 casos nuevos por millón de personas-año con una prevalencia aproximada de entre 316,4 a 370 por millón de habitantes^{1,2}.

Los anticuerpos más comunes que se encuentran en pacientes con MG se dirigen contra el receptor de acetilcolina (AChR, por sus siglas en inglés), lo que define el fenotipo clásico de MG seropositiva. Estos anticuerpos están presentes en aproximadamente el 85% de los pacientes con MG generalizada y en aproximadamente el 50% de los pacientes con MG ocular³. Otros anticuerpos relevantes de menor frecuencia son anti-tirosina quinasa músculo específico (MuSK) y anti receptor de lipoproteínas de baja densidad (LRP4). Alrededor del 10 al 20% de los pacientes con miastenia generalizada no tienen anticuerpos anti-AChR en la sangre⁴.

La MG puede evolucionar como crisis miasténica, condición severa que genera riesgo vital, caracterizada por un deterioro marcado de la fuerza muscular. Esta situación determina una falla respiratoria por compromiso de la musculatura bulbar y/o respiratoria, que requiere intubación y ventilación asistida⁵. Adicionalmente requiere apoyo alimentario y manejo en unidades de pacientes críticos. La crisis miasténica puede desarrollarse en horas a días, incluso semanas.

Incidencia

La incidencia anual de crisis miasténica es alrededor de 2,5% de los casos de MG, de acuerdo con un estudio poblacional retrospectivo^{6,7}. Se estima que un 15 a 20% de los miasténicos presentarán una crisis miasténica durante su evolución, la cual se presenta generalmente antes de los 2 a 3 años del inicio de los

síntomas. El tiempo medio de presentación de esta complicación esta entre 8 y 12 meses⁸, existiendo un grupo menor que debuta con una crisis miasténica.

En un estudio alemán, la duración de la intubación endotraqueal se estimó alrededor de 20 días y aproximadamente un 30% de los pacientes se manejaron con ventilación mecánica no invasiva para evitar la intubación⁹. En un estudio realizado en Mayo Clinic, la crisis miasténica dio cuenta de cerca de un tercio de las fallas respiratorias por causa neuromuscular en las unidades de cuidados intensivos (UCI)¹⁰.

La mortalidad descrita en los años sesenta era mayor al 40%, pero con el advenimiento de la ventilación mecánica con presión positiva y el desarrollo de las unidades de pacientes críticos, la mortalidad se ha reducido a alrededor de un 2-5%, que se da principalmente relacionada a las complicaciones médicas y comorbilidades^{8,11}.

Elementos clínicos de alerta previos a una crisis miasténica (banderas rojas)

Los signos premonitores son la debilidad rápida y progresiva de la musculatura respiratoria y bulbar. En la mayoría de los casos el cuadro evoluciona en días o incluso semanas. Muchas veces un paciente miasténico conocido presenta síntomas nuevos o acentuación de la ptosis, disfagia, disartria o paresia extensora cervical¹². La debilidad de la musculatura bulbar puede generar obstrucción de la vía aérea superior. Se debe realizar una evaluación de la función respiratoria, tanto inspiratoria como espiratoria. La determinación de la capacidad vital (CV), fuerza inspiratoria negativa (NIF) y fuerza espiratoria positiva son parámetros útiles en el seguimiento de casos en evaluación¹³.

Es fundamental la detección de los signos clínicos de alerta (banderas rojas), como hallazgos inminentes de una crisis miasténica. La presencia de signos premonitores y banderas rojas son un factor muy importante en la detección y manejo precoz de las crisis¹⁴ (Tabla 1).

Como factor de riesgo destacan: edad mayor de 50 años, crisis previa, una enfermedad severa, compromiso bulbar, presencia de anticuerpos anti-MuSK y timoma¹⁵. Por otro lado, la presencia de síntomas leves desde el inicio de la enfermedad por más de 12 meses pronostica un bajo riesgo de exacerbación.

La media del nivel de anticuerpos anti-AChR, es mayor en pacientes que presentan crisis miasténica¹⁶.

Factores desencadenantes

Otro punto relevante en la crisis miasténica son los factores generadores, que podrían producir una crisis en un paciente ya diag-

Infecciones febriles recientes
Capacidad vital <1 500 ml (hombres) o <1 000 ml (mujeres)
Tos insuficiente
Disartria afónica
Debilidad de músculos erectores cervicales (cabeza caída)
Barbilla caída: la mandíbula inferior cae hacia abajo después de masticar (durante un tiempo prolongado)
Debilidad facial de reciente inicio o progresiva
Disfagia progresiva
-Salida de alimentos por la nariz, voz nasal progresiva
-Tos gatillada por la deglución
-Baja de peso debido a disfagia o problemas para tomar alimentos

Tabla 1. Signos clínicos de alerta de crisis miasténica probable

nosticado o *de novo*. El principal gatillo son las infecciones agudas (30-50%), especialmente las respiratorias, ya sean respiratoria altas, bronquiales o pulmonares. Contrariamente, en torno al 20-30% pueden ocurrir sin factor desencadenante¹⁷.

Los medicamentos son un factor desencadenante importante y frecuente. Dentro de los antibióticos destacan los macrólidos, fluoroquinolonas y aminoglucósidos¹⁸. Los esteroides, que paradójicamente son un tratamiento clásico de la MG, también pueden ser un factor desencadenante. Esto ocurre más habitualmente en presencia de uso de dosis altas, pacientes mayores, o con compromiso bulbar o severo; por lo cual esta alternativa terapéutica debe usarse con extremo cuidado en pacientes con signos premonitorios y de alerta¹⁹.

Otro desencadenante a considerar son las cirugías, con especial mención a las crisis posteriores a una timectomía. El riesgo aumenta en las cirugías que presentan mayor tiempo operatorio, pérdida sanguínea significativa (más de 1 litro), presencia de timoma y cuando se realiza una timectomía transternal (versus por videoscopia)²⁰.

CLÍNICA

La crisis miasténica en pacientes con diagnóstico previo, se caracteriza por una acentuación progresiva de los síntomas y signos miasténicos. Generalmente con evolución rápida de los signos bulbares, disartria nasal, habla arrastrada, disfagia, regurgitación nasal, tos ineficiente, además de la disminución de fuerza de la musculatura cervical posterior. La presencia de debilidad diafragmática produce el signo clásico de respiración paradójica, con expansión torácica baja y aparición de uso de musculatura accesoria (escalenos, esternocleidomastoideos y abdominales). Por último, aparece debilidad en las extremidades^{21,22}. Existen casos que presentan solo falla respiratoria aguda. De igual modo, la de-

bilidad de la musculatura orofaríngea y bulbar puede ocasionar una obstrucción severa de la vía aérea, produciendo aspiración y falla respiratoria^{17,23}.

Un desafío diagnóstico mayor es que un quinto de los pacientes no tienen el antecedente de miastenia, siendo la CM su primera manifestación²³.

Además de la evaluación clínica y seguimiento estricto de los pacientes, es relevante el estudio y análisis de la función respiratoria. En relación a la función inspiratoria se considera indicadores de debilidad respiratoria significativa, una CV menor de 1 litro (o >20-25 ml/kg) o la NEF menor de 20 cmH₂O. Se estima que, dentro de estos parámetros, el criterio menos predictivo es la CV^{24,25}.

Crisis colinérgica

Históricamente la crisis colinérgica, producida por exceso uso de anticolinesterásicos, se planteaba como diagnóstico diferencial en pacientes con miastenia conocida. En estos pacientes, además de la debilidad muscular asociado a la toxicidad nicotínica, destacan los signos clásicos muscarínicos como sudoración, salivación excesiva, bradicardia y fasciculaciones, entre otros.

Es importante incluir la crisis colinérgica en el diagnóstico diferencial al evaluar un paciente con sospecha de CM, pero en la actualidad es poco frecuente. En pacientes con CM es recomendable la reducción o suspensión de anticolinesterásicos, para evitar el exceso de secreciones traqueobronquiales^{26,27}.

Manejo de crisis miasténica

Todas las crisis miasténicas deberían ser admitidas en UCI. Para definir la necesidad de apoyo en una UCI se pueden utilizar diversas escalas de actividades de la vida diaria como la MG *Activity of Daily Living* (ADL) Scale (Tabla 2), que a través de su puntuación refleja su

severidad. Un score superior a 18 puntos predice la necesidad de UCI con una sensibilidad de 75% y especificidad de 78%²⁸.

Manejo de la vía área

Dentro del manejo en UCI, resulta fundamental el cuidado de la vía área. Una temprana intubación y ventilación mecánica son quizás los pasos más importantes y así evitar las complicaciones de una intubación de urgencia.

Indicaciones para intubación

Debido a la naturaleza fluctuante de la miastenia, no es recomendable utilizar un único parámetro para predecir la necesidad de soporte ventilatorio. La saturación de oxígeno y los gases arteriales no son suficientemente sensibles para ser usados de forma aislada¹⁶.

- Algunos parámetros utilizados en la decisión de intubación son:
- 1.- Signos de distrés respiratorio con taquipnea y disminución de volumen pulmonar.
 - 2.- Severa disfunción bulbar, tos débil y dificultad para manejo de secreciones.
 - 3.- Hipercarbía progresiva.
 - 4.- Presencia de atelectasias y aspiración significativa en radiografías de tórax.

La regla 20/30/40 (Capacidad vital (VC) <20 ml/kg; una Fuerza Inspiratoria Negativa (NIF) peor que -30 cmH₂O; y una Presión Es-piratoria Máxima (PEM) <40 cmH₂O) es una herramienta útil para guiar las decisiones con respecto a la intubación²⁰.

Algunos expertos sostienen que una VC de menos de 15 ml/kg, un volumen corriente de menos de 4 a 5 ml/kg, NIF peor de 20 cmH₂O o PEM de menos de 40 cmH₂O indican la necesidad de intubación¹⁵. Sin embargo, es importante señalar que la decisión de intubar es siempre una decisión clínica integral y no debe de-pender únicamente de mediciones de parámetros aislados.

Extubación y traqueostomía

El destete debería ser considerado cuando hay una mejoría clínica significativa con adecuado VC (>15 ml/kg). Para el destete se debe enfatizar la determinación diaria de los siguientes parámetros: oxige-nación satisfactoria, PaO₂/FiO₂ ≥200, Presión Positiva de Espiración (PEEP) ≤8 cmH₂O, que el paciente presente un nivel de conciencia suficiente y la capacidad para toser eficazmente. Después de la ex-tubación, se recomienda un período de observación de 48 horas en UCI antes del traslado a una unidad de menor complejidad.

Los predictores de fracaso de extubación incluyen edad >50 años, antecedentes de crisis miasténica, complicaciones pulmonares

	Puntuación = 0 NORMAL	Puntuación = 1	Puntuación = 2	Puntuación =3 MAS SEVERO	Puntuación (0-3)
1. Habla	Normal	Arrastra las palabras de forma intermitente o habla por la nariz.	Arrastra las palabras constantemente, pero se puede entender.	Dificultad para entender lo que habla.	
2. Masticación	Normal	Fatiga con alimentos sólidos	Fatiga con alimentos blandos.	Sonda gástrica.	
3. Deglución	Normal	Raro episodio de asfixia.	Asfixia frecuente que requiere cambios en la dieta.	Sonda gástrica.	
4. Respiración	Normal	Dificultad para respirar con el esfuerzo.	Dificultad para respirar en reposo.	Dependencia del ventilador.	
5. Deterioro de la capacidad para cepillarse los dientes o peinarse	Normal	Esfuerzo adicional, pero sin necesidad de períodos de descanso.	Períodos de descanso necesarios.	No se puede realizar una de estas funciones.	
6. Deterioro de la capacidad de levantarse de una silla	Normal	Leve, a veces usa los brazos.	Moderado, siempre usa los brazos.	Grave, requiere asistencia.	
7. Visión doble	Normal	Ocurre, pero no todos los días.	Diario, pero no constante.	Constante.	
8. Caída del párpado	Normal	Ocurre, pero no todos los días.	Diario, pero no constante.	Constante.	
Puntuación MG-ADL Total = Sumar líneas 1-8					

Tabla 2. Escala miastenia gravis actividades de la vida diaria (MG-ADL)²⁹.

(atelectasia, neumonía), intubación de larga duración y VC baja en el momento de la extubación^{30,31}.

Uso de ventilación no invasiva

La ventilación no invasiva provee poco soporte a la musculatura respiratoria. No es ideal para un paciente con fatiga muscular. Puede ser útil previo y posterior a la intubación. En general, el uso inicial de la ventilación no invasiva se asocia con una duración del soporte ventilatorio y estancia en UCI más corta. Una prueba con BiPAP antes de que se produzca la hipercapnia puede prevenir la intubación y la ventilación prolongada, reduciendo así las complicaciones pulmonares y la duración de la estancia en UCI y en el hospital³².

TRATAMIENTO

Inmunoglobulinas y plasmaféresis

Aproximadamente entre el 15% y el 20% de los pacientes experimentan crisis respiratorias al menos una vez en la vida. La mortalidad de la primera crisis es aproximadamente del 2 al 5%¹². Históricamente las intervenciones de rescate utilizadas para prevenir la progresión a la CM son la inmunoglobulina intravenosa (IgIV) y plasmaféresis (PLEX)^{33,34}.

Diversos estudios controlados aleatorios sugieren que las dos intervenciones son iguales en eficacia, pero no hay evidencia clara con respecto a su intercambiabilidad o superioridad³⁵.

Inmunoglobulinas intravenosas

Las preparaciones de IgIV contienen inmunoglobulina humana extraídas de diferentes donantes. El modo de acción exacto no está claro. Parecen estar involucrados en procesos reguladores de las células T y B. Algunos mecanismos conocidos serían: la modulación de autoanticuerpos, inhibición del complemento, la disrupción del complejo de ataque a membranas (CAM) y modulación de citoquinas e inmunidad celular³⁶.

La IgIV se ha utilizado durante décadas como terapia de rescate en la miastenia gravis a pesar de su precio y disponibilidad. La dosis estándar de inmunoglobulina es de 2 gramos por kilogramo, dosis total repartida en 3 a 5 días.

Por varios factores, entre los cuales se incluyen la conveniencia y simplicidad de su aplicación, en los últimos años se ha observado una tendencia a preferir la inmunoglobulina por sobre la plasmaféresis. Además, en pacientes sin una comorbilidad médica relevante (como insuficiencia renal, diabetes mellitus, hipertensión arterial o estados de hipercoagulabilidad), la inmunoglobulina es segura y ofrece un efecto favorable a largo plazo.

Los efectos colaterales habituales de la IgIV son cefalea, escalofríos, mialgias e hipertensión transitoria. Estos efectos se relacionan principalmente con el inicio del tratamiento y con la velocidad de infusión de la terapia. Aun cuando se describen complicaciones graves, en general resultan poco frecuentes; entre ellas están la meningitis aséptica transitoria, trombosis venosa profunda, anemia hemolítica, reacciones anafilácticas y el deterioro de la función renal en pacientes susceptibles^{37,38}.

Plasmaféresis (PLEX)

Este procedimiento involucra la remoción, regreso o intercambio del plasma sanguíneo usando técnicas específicas. Estas técnicas pueden ser mediante la centrifugación (basado en gravedades diferenciales de las moléculas) o en filtración de membrana (basado en tamaños diferenciales de las moléculas). Una de las diferencias clave entre estas dos técnicas es que, en la centrifugación, el plasma filtrado se elimina y se utiliza plasma de un donante y co-loides como reemplazo. En la filtración por membrana, el plasma se devuelve al paciente. Por lo general, el procedimiento estándar implica 5-6 sesiones en días alternos, con un volumen diario de 2-4 litros. Una técnica más reciente implica la inmunoadsorción específica de antígeno.

La plasmaféresis requiere acceso venoso central, que pudiera ser un factor limitante para utilizar el procedimiento.

Plasmaféresis vs. inmunoglobulinas intravenosas

Tradicionalmente, los expertos han catalogado a la inmunoglobulina y la plasmaféresis como procedimientos igualmente efectivos en el tratamiento de la miastenia severa o de las crisis miasténicas. La selección de cada procedimiento se basa en factores como las características del paciente, la experiencia institucional, accesibilidad y experiencia y guías prácticas de la institución.

También existen ciertas concepciones sobre las características de cada procedimiento en el uso clínico que se resumen en la siguiente tabla 3³⁹.

Se han realizado estudios clínicos para comparar diversos aspectos de estos procedimientos. En un estudio aleatorizado de 1997⁴⁰, se evaluó la tolerabilidad y eficacia de PLEX vs IgIV en miastenia gravis exacerbada. Se utilizó la escala *Myasthenic Muscular Score* (MMS) a los 15 días como resultado primario. De 87 pacientes, 41 fueron a PLEX en tres sesiones y 46 recibieron IgIV en dosis diarias de 0,4 g/kg/día durante 3 o 5 días consecutivos. El estudio no reveló diferencias significativas en términos de eficacia, pero se observó una mejor tolerabilidad en el grupo de pacientes tratados con inmunoglobulina. El esquema de 5 días de IgIV no fue superior al esquema de 3 días.

Aspectos	Plasmaféresis	Inmunoglobulinas EV
Ventajas	<ul style="list-style-type: none">- Adecuado para intervención inmediata- Eliminación rápida de anticuerpos que pudieran generar enfermedad	<ul style="list-style-type: none">- Adecuado para intervención inmediata- Requiere intervención mínimamente invasiva- Adecuado para el ambulatorio- No elimina la terapia aplicada
Desventajas	<ul style="list-style-type: none">- Procedimiento invasivo que requiere acceso vascular- Requiere instrumentos especiales y personal capacitado- Elimina la terapia utilizada previamente	<ul style="list-style-type: none">- Opción de tratamiento más costosa- Puede haber escasez de suministros

Tabla 3. Comparación de beneficios y desventajas de inmunoglobulinas y plasmaféresis

En otro estudio multicéntrico retrospectivo se comparó la eficacia y la tolerabilidad de ambos tratamientos³⁴. El estudio analizó el tratamiento de 54 episodios de crisis miasténica y observó el estado ventilatorio de los pacientes a las 2 semanas (incluida la capacidad de extubación) y el resultado funcional al cabo de 1 mes. Los pacientes del grupo PLEX tuvieron 5-6 sesiones realizadas en días alternos. Los pacientes del grupo IgIV recibieron 0,4g/kg/día de IgIV durante un total de 5 días. El estudio demostró que la plasmaféresis produjo resultados superiores en comparación con la IgIV en términos de extubación a las 2 semanas y resultados funcionales al mes. Sin embargo, la tasa de complicaciones fue mayor con PLEX en comparación con la IgIV, observándose complicaciones de naturaleza cardiovascular e infecciosa.

Más recientemente, en 2022, Wang et al⁴¹, realizaron un estudio de cohorte prospectivo que involucró a 40 pacientes con crisis miasténica, todos los cuales tenían anticuerpos anti-AChR positivos. Sus hallazgos indicaron que la plasmaféresis se asoció con una estadía más corta en la UCI y una mejoría clínica más rápida. Sin embargo, la eficacia clínica al mes fue similar con ambos tratamientos. El tratamiento con IgIV se asoció con una disminución significativa del título de anticuerpos anti-AChR.

En 2010, Barth et al.⁴², realizaron un estudio aleatorizado en pacientes con miastenia gravis moderada a grave, comparando la eficacia de la IgIV frente a la PLEX. El estudio contó con 84 pacientes e incluyó no solo a pacientes con crisis miasténica, sino también a pacientes con miastenia gravis con una puntuación cuantitativa de miastenia grave (*Quantitative Myasthenia Gravis Scale*, QMG) >10,5 y empeoramiento de la debilidad. No se excluyeron a los pacientes seronegativos, y la presencia de anticuerpos anti-AChR y anticuerpos anti-MuSK se consideraron como un hallazgo que apoyaba el diagnóstico. Los pacientes fueron aleatorizados a grupos de tratamiento que incluían IgIV o PLEX. El grupo de IgIV recibió 1 g/kg/día de IgIV durante 2 días consecutivos. El grupo PLEX recibió 5 sesiones de intercambio de plasma en total realizadas cada 2 días. Este estudio proporcionó evidencia clase

1 de eficacia comparable con 1 g/kg/día de IgIV o 5 sesiones de PLEX en pacientes con miastenia gravis de moderada a grave. La presencia de un peor estado clínico inicial y títulos positivos anti-AChR sugirieron una mejor respuesta a ambas terapias.

Murthy et al⁴³, realizaron un estudio retrospectivo de 23 episodios de crisis miasténica tratados con PLEX o IgIV. El resultado primario fue el número de días necesarios para la estabilización de la enfermedad, medido por el tiempo necesario para la extubación del paciente. El tiempo de estabilización de la enfermedad fue de 8 días en el grupo PLEX y de 10 días en el grupo IgIV. En conclusión, este estudio retrospectivo demostró que tanto la IgIV como la PLEX tienen la misma eficacia en la estabilización de la enfermedad, medida según el número de días necesarios para la extubación.

Pavlekovics et al. en 2023⁴⁴ realizaron una revisión sistemática y un metaanálisis de la eficacia y seguridad de PLEX frente a IgIV en la miastenia gravis de moderada a grave, con especial atención en un control más rápido de las recaídas. Dos ensayos clínicos aleatorizados cumplieron los estrictos criterios de inclusión para el metaanálisis sumando un total de 114 pacientes. El estudio incluyó a pacientes con miastenia gravis moderada (QMG de 10 a 16) y miastenia gravis severa (QMG >16). No se demostraron diferencias significativas entre los dos tratamientos en términos de perfiles de efectos secundarios. El PLEX podría tener un efecto mayor como lo demuestra la diferencia en la puntuación QMG de más de 2,5 puntos de mejoría con PLEX en comparación con IgIV a las 2 semanas. Desde un punto de vista práctico, los autores consideramos ambas alternativas como válidas y la elección se debe basar en las características de cada paciente, la situación clínica y la presencia de comorbilidades que puedan contraindicar alguna de ellas.

Piridostigmina

La piridostigmina debe suspenderse en pacientes intubados con CM. Su potencial beneficio, aunque escaso, se ve contrarrestado

por el riesgo de promover la secreción y la formación de tapones mucosos. El uso de piridostigmina también dificulta la evaluación de la respuesta a otras terapias. Por otro lado, una pausa en el tratamiento puede aumentar la respuesta a la piridostigmina^{20,45}. La piridostigmina puede reiniciarse antes de la retirada gradual de la ventilación mecánica en pacientes que se recuperan de CM. La infusión intravenosa de piridostigmina va de la mano de una valoración del riesgo de su uso, pues puede gatillar arritmias complejas.

Corticoides

En pacientes que no reciben corticoides al momento de una descompensación y debido al riesgo de profundización de esta, muchos expertos aconsejan diferir el inicio de los corticoides para después de la plasmaféresis o inmunoglobulina, hasta que se observe el efecto buscado^{22,45}. Muchas veces se pueden iniciar si es que el paciente ya se encuentra intubado. Una vez intubado o luego de la mejoría clínica después de la plasmaféresis o la inmunoglobulina intravenosa es posible utilizar dosis moderadas a altas de prednisona. En el caso de un paciente inestable, se puede preferir un inicio escalonado. Es importante tener en cuenta que los corticosteroides pueden aumentar el riesgo de miopatía del paciente crítico. Si existe una infección significativa, el tratamiento con corticosteroides debe retrasarse hasta que la infección esté controlada.

Inmunosupresores

Los medicamentos inmunosupresores, como la azatioprina, el micofenolato mofetil, el tacrolimus, el metotrexato y la ciclosporina, no son particularmente útiles durante la CM, principalmente debido a su inicio de acción retardado (tabla 5). El inicio de terapia con inmunosupresores debe considerar las comorbilidades del paciente, los efectos secundarios y el costo de los medicamentos, así como la preferencia del especialista neuromuscular. Su uso se contempla idealmente al finalizar el tratamiento agudo en la UCI o en el ámbito ambulatorio.

Terapia	Latencia del efecto
PE/IA (plasmaféresis/inmunoabsorción)	Menor a 1 semana
IVIG (inmunoglobulina intravenosa)	Menor a 1 semana
Cortisona	3-4 semanas
Azatioprina	3-9 (-12) meses
Micofenolato	6-12 meses
Rituximab	2-3 meses
Timectomía	Meses - años

Tabla 5. Latencias de las principales terapias de miastenia gravis

Pese al efecto retardado se puede plantear el inicio de inmunosupresión durante el tratamiento de la CM, en especial en paciente con escasa tolerancia a los corticoides. De los fármacos disponibles se prefiere frecuentemente la azatioprina como primera opción. La dosificación óptima de azatioprina se basa en el recuento total de leucocitos y linfocitos: se debe aspirar a un recuento absoluto de linfocitos de 0,6-1,0 linfocitos/nanolitros, evitando una leucopenia por debajo de 3,0 linfocitos/nanolitros⁴⁵.

La aparición de una crisis bajo inmunosupresión efectiva (miastenia gravis refractaria al tratamiento) suele ser motivo para escalar a rituximab, que se administra tras completar la terapia de recambio plasmático o la terapia con inmunoglobulina intravenosa. El rituximab ha demostrado eficacia en la miastenia seropositiva para anticuerpos anti-AChR y más aún en la miastenia anti-MuSK (+), la que a menudo responde de manera insatisfactoria a los inmunosupresores convencionales. Se administra en dos dosis de 1 g con un intervalo de 14 días, siguiendo un esquema similar al tratamiento de la artritis reumatoide⁴⁵.

El efecto terapéutico comienza aproximadamente entre 8 y 12 semanas después de la administración. Sin embargo, la evidencia de su eficacia en la miastenia gravis refractaria al tratamiento se basa únicamente en análisis retrospectivos y series de casos, por lo que su uso sigue siendo fuera de indicación (*off-label*).

Fármacos nuevos potencialmente útiles en crisis miasténica

Desde su aprobación, el eculizumab se ha convertido en una nueva opción de terapia de escalación para la MG previamente refractaria al tratamiento. Al unirse a la proteína C5, interrumpe la cascada del complemento y puede usarse como coadyuvante en terapias inmunosupresoras existentes.

El eculizumab se ha utilizado en un escaso número de pacientes que no obtuvieron respuesta a la IgIV, la plasmaféresis o ambas. La mayoría presentaba anticuerpos anti-AChR. En los estudios se han observado mejoras rápidas y sostenidas, que generalmente se produjeron dentro de los 10 días posteriores a la primera dosis de eculizumab^{46,47}. En la mayoría de los pacientes, se suspendió la ventilación invasiva y no invasiva, sin observarse efectos secundarios significativos. Las guías del Consenso Internacional para el Manejo de la Miastenia Gravis de 2020, recomiendan considerar el eculizumab en el tratamiento de la MG generalizada, grave y refractaria, con anticuerpos anti-AChR positivo⁴⁸.

Otro fármaco utilizado es el efgartigimod, el cual se une al FcRn (receptor Fc neonatal) que se une a la inmunoglobulina IgG e interrumpe el proceso de reciclaje y reduce los niveles de IgG, incluidos los anticuerpos anti-AChR, en la sangre, debido a lo que

es considerado como una "plasmaféresis médica". Pese a lo anterior su respuesta es más lenta, en torno a las 1 a 2 semanas ^{22,49}.

Timectomía y riesgo de crisis miasténica

La timectomía no se considera parte del tratamiento de la CM. Eventualmente pueden existir situaciones puntuales en las que es necesario su realización, por ejemplo, si existe una necesidad urgente de extirpar un timoma debido a posibles complicaciones cardiopulmonares y riesgo de metástasis. En estos casos, se puede realizar una timomectomía cuando el paciente se encuentra hemodinámicamente estable mientras permanece intubado. Idealmente, debería realizarse después de la administración de IgIV o PLEX para minimizar la debilidad⁴⁸.

Alguno factores de riesgos pre y posoperatorios para desarrollar una CM tras la timectomía se resumen en un metaanálisis de 2020⁵⁰, donde se describieron los siguientes factores de riesgo independientes para desarrollar una CM post timectomía: antecedentes preoperatorios de CM, síntomas bulbares preoperatorios, estadio de Osserman de MG preoperatoria IIb a IV, dosis preoperatorias altas de piridostigmina, niveles séricos preoperatorios elevados de anticuerpos anti-AChR (> a 100 nm/l), función pulmonar anormal previa a la cirugía, complicaciones posoperatorias mayores, dura-

ción de la enfermedad antes de la timectomía, pérdida sanguínea, toracotomía, infección pulmonar posoperatoria y timoma.

CONCLUSIÓN

La CM es una condición de riesgo vital caracterizada por una debilidad severa y progresiva de la musculatura respiratoria y/o bulbar, que ocurren en hasta un quinto de las MG autoinmunes. Su detección precoz es fundamental en pacientes miasténicos conocidos, teniendo una especial atención en las condiciones de exacerbación y los signos de alerta. Por otro lado, se debe mantener un alto índice de sospecha en los pacientes que debutan su MG con una crisis y falla respiratoria. Los avances del manejo respiratorio y las unidades de cuidado intensivo han reducido significativamente la mortalidad en la actualidad, manteniéndose como pilares fundamentales, las terapias con inmunoglobulinas intravenosas y la plasmaféresis. Resulta de gran importancia el concientizar tanto a médicos residentes de las unidades de paciente crítico y no especialistas, como educar a los paciente y familiares que padezcan de MG sobre los síntomas premonitores, pues de esta forma se pueden prevenir las complicación asociadas a esta severa condición.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Rodrigues E, Umeh E, Aishwarya, Navaratnarajah N, Cole A, Moy K. Incidence and prevalence of myasthenia gravis in the United States: A claims-based analysis. *Muscle Nerve*. 2024 Feb;69(2):166-171. doi: 10.1002/mus.28006.
- Ye Y, Murdock DJ, Chen C, Liedtke W, Knox CA. Epidemiology of myasthenia gravis in the United States. *Front Neurol*. 2024 Feb 16;15. doi: 10.3389/fneur.2024.1339167.
- Vinciguerra C, Bevilacqua L, Lupica A, Ginanneschi F, Piscosquito G, Rini N, Rossi A, Barone P, Brighina F, Di Stefano V. Diagnosis and Management of Seronegative Myasthenia Gravis: Lights and Shadows. *Brain Sci*. 2023 Sep 5;13(9):1286. doi: 10.3390/brainsci13091286.
- Carr AS, Cardwell CR, McCarron PO, McConville J: A systematic review of population based epidemiological studies in myasthenia gravis. *BMC Neurol* 18:10:46, 2010. doi: 10.1186/1471-2377-10-46 doi: 10.1186/1471-2377-10-46.
- Bedlack RS, Sanders DB. On the concept of myasthenic crisis. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2002 Sep;4(1):40-2. doi: 10.1097/00131402-200209000-00009.
- Berrouscho J, Baumann I, Kalischewski P, Sterker M, Schneider D. Therapy of myasthenic crisis. *Crit Care Med*. 1997 Jul;25(7):1228-35. doi: 10.1097/00003246-199707000-00027.
- Bershad EM, Feen ES, Suarez JJ. Myasthenia gravis crisis. *South Med J*. 2008 Jan;101(1):63-9. doi: 10.1097/SMJ.0b013e31815d4398.
- Lizarraga AA, Lizarraga KJ, Benatar M. Getting rid of weakness in the ICU: an updated approach to the acute Management of Myasthenia Gravis and Guillain-Barré Syndrome. *Semin Neurol*. 2016;36(6):615-624. doi: 10.1055/s-0036-1592106.
- Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al.; German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313. doi: 10.1212/WNL.0000000000008688.
- Cabrera Serrano M, Rabinstein AA. Causes and outcomes of acute neuromuscular respiratory failure. *Arch Neurol*. 2010;67(9):1089-1094.
- Cohen MS, Younger D. Aspects of the natural history of myasthenia gravis: crisis and death. *Ann N Y Acad Sci*. 1981;377:670-677. doi: 10.1111/j.1749-6632.1981.tb33765.x.
- Stetefeld H, Schroeter M. SOP myasthenic crisis. *Neurol Res Pract*. 2019;1:19. doi: 10.1186/s42466-019-0023-3.
- Juel VC. Myasthenia gravis: management of myasthenic crisis and perioperative care. *Semin Neurol*. 2004;24(1):75-81. doi: 10.1055/s-2004-829595.

14. Schroeter M, Thayssen G, Kaiser J. Myasthenia Gravis - Exacerbation and Crisis. *Neurol Int Open*. 2018;02(01): E10-E15. doi: 10.1055/s-0043-118441.
15. Thomas CE, Mayer SA, Gungor Y, Swarup R, Webster EA, Chang I, et al. Myasthenic crisis: clinical features, mortality, complications, and risk factors for prolonged intubation. *Neurology*. 1997;48(5):1253-1260. doi: 10.1212/wnl.48.5.1253.
16. Meriggioli MN, Sanders DB. Muscle autoantibodies in myasthenia gravis: beyond diagnosis? *Expert Rev Clin Immunol*. 2012;8(5):427-438. doi: 10.1586/eci.12.34.
17. Neumann B, Angstwurm K, Mergenthaler P, Kohler S, Schönenberger S, Bösel J, et al.; German Myasthenic Crisis Study Group. Myasthenic crisis demanding mechanical ventilation: A multicenter analysis of 250 cases. *Neurology*. 2020;94(3):e299-e313. doi: 10.1212/WNL.0000000000008688.
18. Wendell LC, Levine JM. Myasthenic crisis. *Neurohospitalist*. 2011;1(1):16-22. doi: 10.1177/1941875210382918.
19. Pascuzzi RM, Coslett HB, Johns TR. Long-term corticosteroid treatment of myasthenia gravis: report of 116 patients. *Ann Neurol*. 1984;15(3):291-298. doi: 10.1002/ana.410150316.
20. Iori E, Mazzoli M, Ariatti A, Bastia E, Agnoletto V, Gozzi M, et al. Predictors of outcome in patients with myasthenic crisis undergoing non-invasive mechanical ventilation: A retrospective 20 year longitudinal cohort study from a single Italian center. *Neuromuscul Disord*. 2021;31(12):1241-1250. doi: 10.1016/j.nmd.2021.08.008.
21. Rabinstein A, Wijdicks EF. BiPAP in acute respiratory failure due to myasthenic crisis may prevent intubation. *Neurology*. 2002;59(10):1647-1649. doi: 10.1212/01.wnl.0000033797.79530.16.
22. Claytor B, Cho SM, Li Y. Myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2023 Jul;68(1):8-19. doi: 10.1002/mus.27832.
23. Godoy DA, Mello LJ, Masotti L, Di Napoli M. The myasthenic patient in crisis: an update of the management in Neurointensive Care Unit. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013;71(9A):627-639. doi: 10.1590/0004-282X20130108.
24. Rabinstein AA, Wijdicks EF. Warning signs of imminent respiratory failure in neurological patients. *Semin Neurol*. 2003;23(1):97-104. doi: 10.1055/s-2003-40757.
25. Ahmed S, Kirmani JF, Janjua N, Alkawi A, Khatri I, Yahia AM, Souyah N, Qureshi AI. An Update on Myasthenic Crisis. *Curr Treat Options Neurol*. 2005;7(2):129-141. doi: 10.1007/s11940-005-0022-2.
26. Lacomis D. Myasthenic crisis. *Neurocrit Care*. 2005;3(3):189-194. doi: 10.1385/NCC:3:3:189.
27. Wijdicks EFM. Breaking Down Myasthenic Crisis. *Neurocrit Care*. 2020;32(3):875-879. doi: 10.1007/s12028-020-00918-2.
28. Sakaguchi H, Yamashita S, Hirano T, Nakajima M, Kimura E, Maeda Y, et al. Myasthenic crisis patients who require intensive care unit management. *Muscle Nerve*. 2012;46(3):440-442. doi: 10.1002/mus.23445.
29. Wolfe GI, Herbelin L, Nations SP, Foster B, Bryan WW, Barohn RJ. Myasthenia gravis activities of daily living profile. *Neurology*. 1999 Apr 22;52(7):1487-9. doi: 10.1212/wnl.52.7.1487.
30. Kirmani JF, Yahia AM, Qureshi AI. Myasthenic Crisis. *Curr Treat Options Neurol*. 2004;6(1):3-15. doi: 10.1007/s11940-004-0034-3.
31. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Predictors of extubation failure in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008;65(7):929-933. doi: 10.1001/archneur.65.7.929.
32. Seneviratne J, Mandrekar J, Wijdicks EF, Rabinstein AA. Noninvasive ventilation in myasthenic crisis. *Arch Neurol*. 2008;65(1):54-58. doi: 10.1001/archneur.2007.1.
33. Achiron A, Barak Y, Miron S, Sarova-Pinhas I. Immunoglobulin treatment in refractory Myasthenia gravis. *Muscle Nerve*. 2000;23(4):551-555. doi: 10.1002/(sici)1097-4598(200004)23:4<551::aid-mus14>3.0.co;2-o.
34. Qureshi AI, Choudhry MA, Akbar MS, Mohammad Y, Chua HC, Yahia AM, et al. Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin treatment in myasthenic crisis. *Neurology*. 1999;52(3):629-632. doi: 10.1212/wnl.52.3.629.
35. Sieb JP. Myasthenia gravis: an update for the clinician. *Clin Exp Immunol*. 2014;175(3):408-418. doi: 10.1111/cei.12217.
36. Jani-Acsadi A, Lisak RP. Myasthenic crisis: guidelines for prevention and treatment. *J Neurol Sci*. 2007;261(1-2):127-133. doi: 10.1016/j.jns.2007.04.045.
37. Brannagan TH 3rd, Nagle KJ, Lange DJ, Rowland LP. Complications of intravenous immune globulin treatment in neurologic disease. *Neurology*. 1996 Sep;47(3):674-7. doi: 10.1212/wnl.47.3.674.
38. Wittstock M, Benecke R, Zettl UK. Therapy with intravenous immunoglobulins: complications and side-effects. *Eur Neurol*. 2003;50(3):172-5. doi: 10.1159/000073059.
39. Pavlekovic M, Engh MA, Lugosi K, Szabo L, Hegyi P, Terebessy T, et al. Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin in Worsening Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis with Special Attention to Faster Relapse Control. *Biomedicines*. 2023;11(12):3180. doi: 10.3390/biomedicines11123180.
40. Gajdos P, Chevret S, Clair B, Tranchant C, Chastang C. Clinical trial of plasma exchange and high-dose intravenous immunoglobulin in myasthenia gravis. Myasthenia Gravis Clinical Study Group. *Ann Neurol*. 1997;41(6):789-796. doi: 10.1002/ana.410410615.
41. Wang Y, Huan X, Jiao K, Jiang Q, Goh LY, Shi J, et al.; Pan-Yangtze River Delta Alliance for Neuromuscular Disorders (PYDAN). Plasma exchange versus intravenous immunoglobulin in AChR subtype myasthenic crisis: A prospective cohort study. *Clin Immunol*. 2022;241:109058. doi: 10.1016/j.clim.2022.109058.
42. Barth D, Nabavi Nouri M, Ng E, Nwe P, Bril V. Comparison of IVIg and PLEX in patients with myasthenia gravis. *Neurology*. 2011;76(23):2017-2023. doi: 10.1212/WNL.0b013e31821e5505.
43. Murthy JM, Meena AK, Chowdary GV, Naryanan JT. Myasthenic crisis: clinical features, complications and mortality. *Neurol India*. 2005;53(1):37-40; discussion 40. doi: 10.4103/0028-3886.15050.
44. Pavlekovic M, Engh MA, Lugosi K, Szabo L, Hegyi P, Terebessy T, et al. Plasma Exchange versus Intravenous Immunoglobulin in Worsening Myasthenia Gravis: A Systematic Review and Meta-Analysis with Special Attention to Faster Relapse Control. *Biomedicines*. 2023;11(12):3180. doi: 10.3390/biomedicines11123180.
45. Stetefeld HR, Schroeter M. Myasthenic Krise [Myasthenic Crisis]. *Fortschr Neurol Psychiatr*. 2018;86(5):301-307. German. doi: 10.1055/a-0599-0811.
46. Yeo CJ, Pleitez MY. Eculizumab in refractory myasthenic crisis. *Muscle Nerve*. 2018;58(2):E13-E15. doi: 10.1002/mus.26124.
47. Strano CMM, Sorrenti B, Bosco L, Falzone YM, Fazio R, Filippi M. Eculizumab as a fast-acting rescue therapy in a refractory myasthenic crisis: a case report. *J Neurol*. 2022;269(11):6152-6154. doi: 10.1007/s00415-022-11222-8.
48. Narayanaswami P, Sanders DB, Wolfe G, Benatar M, Cea G, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Kuntz NL, Massey J, Melms A, Murai H, Nicolle M, Palace J, Richman D, Verschuuren J. International Consensus Guidance for Management of Myasthenia Gravis: 2020 Update. *Neurology*. 2021 Jan 19;96(3):114-122. doi: 10.1212/WNL.0000000000001124.
49. Howard JF Jr, Bril V, Vu T, Karam C, Peric S, Margania T, et al.; ADAPT Investigator Study Group. Safety, efficacy, and tolerability of efgartigimod in patients with generalised myasthenia gravis (ADAPT): a multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. *Lancet Neurol*. 2021;20(7):526-536. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00159-9. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2021;20(8):e5. doi: 10.1016/S1474-4422(21)00216-7.
50. Liu C, Liu P, Zhang X, Li WQ, Qi G. Assessment of the risks of a myasthenic crisis after thymectomy in patients with myasthenia gravis: a systematic review and meta-analysis of 25 studies. *J Cardiothorac Surg*. 2020;15(1):270. doi: 10.1186/s13019-020-01320-x.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Complicaciones neurológicas relacionadas con la inmunoterapia en pacientes oncológicos

Neurological Complications Related To Immunotherapy In Oncologic Patients

Gabriela Montecinos, MD^a✉, Florencia del Río, MD^a.

^a Departamento de Neurología, Clínica Alemana de Santiago. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 05/02/2025

Aceptado: 13/06/2025

Keywords:

Immunotherapy; Immune Checkpoint Inhibitors; Adverse Effects; Central Nervous System; Peripheral Nervous System.

Palabras clave:

Immunoterapia; Inhibidores de Punto de Control Inmunitario; Efectos Adversos; Sistema Nervioso Central; Sistema Nervioso Periférico.

RESUMEN

Los inhibidores de punto de control inmunológico, mejor conocidas como inmunoterapias, han revolucionado el tratamiento oncológico permitiendo respuestas tumorales duraderas e incluso curativas en diversas neoplasias. Sin embargo, su uso está asociado con efectos adversos inmunológicos, entre los cuales los efectos adversos neurológicos representan una entidad poco frecuente pero clínicamente relevante.

Este artículo aborda la epidemiología, clasificación, claves diagnósticas y manejo de las complicaciones neurológicas más relevantes de las inmunoterapias, proporcionando a los profesionales de la salud, y en especial en el área de neurología, herramientas clave para su reconocimiento y tratamiento oportuno.

ABSTRACT

Immune checkpoint inhibitors, better known as immunotherapies, have revolutionized oncological treatment, allowing long-lasting and even curative tumor responses in various neoplasms. Their use, however, is associated with immunological adverse effects, among which neurological adverse effects represent a rare but clinically relevant entity.

This article addresses the epidemiology, classification, diagnostic keys and management of the most frequent neurological complications of immunotherapies, providing health professionals, and especially neurologists, with key tools for their recognition and timely treatment.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: fdelrio@alemana.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Los inhibidores de punto de control inmunológico (ICIs) actúan bloqueando reguladores negativos del sistema inmunológico, como CTLA-4, PD-1 y PD-L1, potenciando de tal manera las respuestas inmunes antitumorales. Aunque efectivos, estos agentes pueden desencadenar respuestas autoinmunes desreguladas, conocidas como irAEs (*immune related adverse effects*, por sus siglas en inglés) y sus variantes neurológicas (n-irAEs)¹. Estas complicaciones pueden involucrar tanto el sistema nervioso central (SNC) como el periférico (SNP), con una presentación clínica y pronóstico variables. No obstante, el riesgo de presentar complicaciones neurológicas sigue siendo menor al asociado con el uso de quimioterapia².

La severidad de los irAEs se estratifica usando los Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE, por sus siglas en inglés) del National Cancer Institute de Estados Unidos³; estos se han adoptado de forma universal (tabla 1).

Grado 1	Toxicidad leve
Grado 2	Toxicidad moderada
Grado 3	Toxicidad severa e indeseable
Grado 4	Toxicidad que amenaza la vida o incapacita de forma importante
Grado 5	Muerte tóxica

Tabla 1. Criterios Comunes de Terminología para Efectos Adversos (CTCAE)³

El rol del especialista en neurología es diagnosticar la complicación neurológica, definir su gravedad y asistir en su tratamiento. Lo anterior le permite al especialista en hemato-oncología definir si retrasar el tratamiento y/o suspenderlo de acuerdo a la severidad y respuesta al mismo.

El diagnóstico correcto por parte de Neurología es de gran relevancia, pues, así como puede ofrecer las alternativas terapéuti-

cas apropiadas, en ocasiones debe proponer suspender definitivamente⁴ una terapia potencialmente curativa en un paciente con una enfermedad oncológica grave.

EPIDEMIOLOGÍA

Los n-irAEs ocurren con una incidencia reportada entre el 2-12%, siendo entre el 1-3% de presentación grave (Grado 3-4)^{3,5}. Se describe una frecuencia de n-irAEs de un 3,8% en los pacientes tratados con anti-CTLA-4; de un 6% en los pacientes tratados con anti-PD-L1 y de hasta 12% en los que reciben terapias combinadas⁶. Se ha descrito una frecuencia algo más alta de este tipo de complicaciones en pacientes con melanoma y cáncer de pulmón de células no pequeñas⁷. Los factores de riesgo para presentar una n-irAEs incluyen el uso combinado de ICIs, tratamientos prolongados o con altas dosis acumulativas, y la presencia de enfermedades autoinmunes preexistentes⁸.

El tipo de n-irAEs también varía según el tipo de inhibidor: los anti-CTLA-4 se asocian más frecuentemente con meningitis⁹, mientras que los anti-PD-1/PD-L1 se vinculan más con encefalitis, miastenia gravis y neuropatías periféricas^{9,10}.

Es importante saber que, si bien estas complicaciones pueden aparecer de forma precoz (como por ejemplo es el caso de la meningitis aséptica), en la mayoría de los casos se manifiestan luego de la 3.ª o 4.ª dosis de inmunoterapia, por lo que se debe mantener un alto índice de sospecha durante todo el curso del tratamiento⁵.

Todas las complicaciones neurológicas pueden presentarse de forma aguda, subaguda o crónica y con gravedades variables. Los diversos patrones de presentación clínica se definen como crónica activa, crónica inactiva, fulminante y monofásica. En la tabla 2 se especifican las entidades más frecuentes según los diferentes cursos de evolución.

Patrón	Definición	SNP/n-irAEs	SNC/n-irAEs
Monofásico	Un episodio agudo con recuperación completa	Miositis	Meningitis aséptica, encefalitis
Crónica activa	Síntomas persistentes o progresivos por más de 3 meses, inmunomodulación	Polineuropatías	Desmielinizante, encefalitis
Crónica inactiva	Secuelas (persisten luego de 3 meses) sin evidencia de actividad clínica	Polineuropatías	Secuelas cognitivas post encefalitis, desmielinizantes
Fulminante	Inicio rápido y deterioro severo	Síndrome de Guillain-Barré, miositis, síndrome MMM	Encefalitis

Tabla 2. Patrones evolutivos y n-irAEs de mayor frecuencia

Abreviaciones: SNP: sistema nervioso periférico; n-irAEs: *neurologic-immune related adverse effects*; SNC: sistema nervioso central; MMM: miocarditis-miositis-miastenia gravis.

Dado que los n-irAEs abarcan un amplio espectro de síndromes neurológicos, decidimos dividirlos para fines prácticos en aquellos que afectan el SNP y SNC, abarcando primero las entidades que se presentan con mayor frecuencia según la literatura.

I. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO PERIFÉRICO

Las complicaciones periféricas son 2 a 3 veces más frecuentes que las del SNC^{10,11} e incluyen principalmente la miositis, miastenia gravis y neuropatías periféricas, cuyas presentaciones resumimos a continuación.

La miositis es la manifestación neurológica más frecuente asociada a ICIs (32% de las n-irAEs)^{1,10}. Está asociada más comúnmente con los agentes anti-PD-L1¹.

Se caracteriza por debilidad muscular proximal progresiva, habitualmente sin mialgias (si bien pueden existir, especialmente en casos severos). Puede aparecer *de novo* o como una reactivación de un síndrome paraneoplásico previo^{1,8}.

A diferencia de las miositis no relacionadas a inmunoterapia, en los casos secundarios a n-irAEs el compromiso oculo-bulbar es muy frecuente (40-50% de los casos)¹, y se caracteriza por ptosis, diplopía, disfagia, disartria e, incluso, dificultad respiratoria¹⁰. La enfermedad puede tener un curso fulminante, en especial si existe compromiso del miocardio, por lo que una alta sospecha e inicio de tratamiento precoz es necesario⁶.

Los exámenes diagnósticos pueden mostrar una elevación de la creatina quinasa (CK), sin embargo esta suele ser normal¹². La electromiografía (EMG) muestra un patrón miopático¹⁰ y en la resonancia magnética (RM) se evidencia edema muscular^{10,12}. En ocasiones la única forma de hacer el diagnóstico certero en un paciente en el que se sospecha esta complicación es la biopsia de músculo¹⁰.

En casos leves (Grado 1), la inmunoterapia puede continuar con monitoreo estrecho. En casos moderados a severos (Grado 2-4), se recomienda la suspensión temporal o definitiva según la respuesta al tratamiento con inmunosupresores⁶ (Ver Anexo 1).

La miastenia gravis constituye el 14% de las n-irAEs^{1,10}. Sus manifestaciones incluyen ptosis, diplopía y debilidad fluctuante, que en casos severos puede progresar a insuficiencia respiratoria. Se diagnostica clínica y electromiográficamente. Si bien la identificación de anticuerpos anti-receptor de acetilcolina o anti-MuSK (tirosina quinasa muscular) es confirmatoria, en caso de que se encuentren negativos no se excluye el diagnóstico (20% de los casos)^{9,10}. En casos leves o Grado 1 puede considerarse continuar

la inmunoterapia bajo supervisión clínica estricta. En Grado 2 o superior, es necesaria la suspensión inmediata del tratamiento y el inicio de terapia inmunosupresora agresiva, dado el riesgo de evolucionar a un síndrome miasténico grave o, incluso, a un síndrome de sobreposición (el que se debe buscar y descartar activamente)^{6,13}. (Ver Anexo 2).

Síndrome de sobreposición de miocarditis, miositis y miastenia gravis relacionado con el uso de ICIs o síndrome "MMM"

La asociación miocarditis-miositis-miastenia gravis, tríada conocida como triple M, conlleva entre un 38-50% de mortalidad^{9,13}.

El cuadro clínico se caracteriza por la coexistencia de debilidad muscular proximal progresiva típica de la miositis, manifestaciones oculobulbares fluctuantes propias de la miastenia gravis, y síntomas cardiovasculares como dolor torácico, disnea o insuficiencia cardíaca, indicativos de miocarditis. La presencia de compromiso respiratorio severo es común y puede ser el primer signo de alerta en estos pacientes¹⁰.

Según un reciente metanálisis¹⁴, los síntomas de presentación más frecuentes en estos casos son: ptosis (58%), disnea (48%), diplopía (42%), mialgias (36%), debilidad muscular (28%) y disfagia (26%).

El diagnóstico debe ser integral y rápido, combinando estudios tales como niveles de CK, aldolasa, EMG, RM muscular y detección de anticuerpos específicos, junto con la evaluación cardíaca mediante troponinas, ecocardiografía y RM cardíaca^{13,14}. En algunos casos, puede ser necesaria una biopsia muscular o miocárdica para confirmar el diagnóstico, lo cual es el *gold standard*, ya que los estudios, en especial los cardíacos, pueden encontrarse normales o sólo levemente peor que el basal del paciente¹³.

El tratamiento requiere la suspensión inmediata y definitiva de la inmunoterapia, junto con el inicio de altas dosis de corticosteroides intravenosos y terapias inmunomoduladoras como inmunoglobulina intravenosa o plasmaféresis. Micofenolato y rituximab son los agentes inmunosupresores de mayor uso frente a falla de la terapia con corticoides^{6,14}.

Las neuropatías periféricas (22% n-irAEs)^{1,10} son principalmente de tipo sensitivo-motor si bien pueden existir patrones sensitivos puros largo dependiente, motores puros e incluso autonómicos¹⁰. Es importante hacer un adecuado diagnóstico clínico para excluir otras patologías oncológicas como las plexopatías por infiltración y las neuropatías o radiculopatías por enfermedad meníngea. También deben excluirse las polineuropatías asociadas

a las enfermedades reumatológicas gatilladas o empeoradas por la inmunoterapia⁶.

La EMG, los estudios de conducción nerviosa y los estudios autonómicos son importantes para el diagnóstico y seguimiento. A los patrones desmielinizantes se les debe rápidamente ofrecer tratamiento específico^{6,15}. Se debe considerar la necesidad de realizar estudio de líquido cefalorraquídeo (LCR) en casos seleccionados¹¹.

En neuropatías leves (Grado 1) se puede continuar con la inmunoterapia con monitoreo frecuente. En casos moderados o graves (Grado 2-4), se recomienda suspender los ICIs y tratar con inmunoglobulina intravenosa (IVIG) o plasmaféresis⁶.

El síndrome de Guillain-Barré asociado con ICIs, es indistinguible de la presentación esporádica¹ y se caracteriza por debilidad ascendente, arreflexia y, en casos severos, disfunción autonómica. El LCR típicamente muestra una elevación de proteínas con pleocitosis mínima. Es clave solicitar estudio citológico del LCR de estos pacientes para descartar la presencia de células neoplásicas⁶.

Este síndrome se presenta generalmente dentro de los primeros 3 ciclos de tratamiento e incluso se describe dentro de los primeros 6 meses tras el inicio de la inmunoterapia y requiere de manejo intensivo con IVIG o plasmaféresis^{1,6,12}. La inmunoterapia debe suspenderse de manera inmediata en todos los casos Grado 2 o superior^{6,15}. (Ver Anexo 3).

II. EFECTOS EN EL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

Las complicaciones neurológicas asociadas al SNC incluyen principalmente encefalitis, meningitis aséptica y enfermedades desmielinizantes, entre otras¹⁰. Se debe siempre considerar que la etiología inmunomediada por ICIs es mucho menos frecuente que las metástasis del neuroeje y las infecciones del SNC, lo cual debe ser primariamente descartado.

La meningitis aséptica es una complicación muy rara (3%)¹⁰ y habitualmente suele manifestarse posterior a los primeros dos ciclos de inmunoterapia¹⁶. Se presenta con cefalea intensa, rigidez de nuca, fotofobia y, en ocasiones, fiebre. El diagnóstico se basa en el LCR, que muestra pleocitosis con una media descrita de 143 células/ μ l¹⁰, niveles elevados de proteínas (media de 150 mg/dl)¹⁰ y glucosa normal o levemente disminuida. La RM puede revelar realce meníngeo difuso, pero no es necesario para confirmar el diagnóstico, siendo normal en más del 50% de los casos¹. En los cuadros leves (Grado 1), la inmunoterapia puede continuar con precaución, mientras que en Grado 2 o superior se recomienda su suspensión temporal o definitiva dependiendo de la respuesta al manejo con corticoides⁶. En general, se considera una com-

plicación de favorable evolución y respuesta a corticoides, que incluso puede revertir sólo al suspender la inmunoterapia¹. (Ver Anexo 4).

La encefalitis por inmunoterapia corresponde al 13% de todas las n-irAEs^{1,10}. Se caracteriza por alteraciones del estado mental que pueden incluir confusión o compromiso cuantitativo de conciencia, acompañadas de convulsiones y déficits neurológicos focales como hemiparesia o afasia. Aparte de la clínica, las claves diagnósticas incluyen la RM cerebral, que suele mostrar realce cortical o subcortical en secuencias T2/FLAIR e incluso de ganglios basales, similar a lo descrito para otras encefalitis autoinmunes. Sin embargo, también puede ser normal^{17,18}. El análisis de LCR típicamente presenta pleocitosis con una media de 17 células/ μ l¹⁷. En algunos casos, se identifican anticuerpos específicos como anti-NMDA o anti-GABA (ácido gamma-aminobutírico), lo que sugiere una etiología autoinmune secundaria a los ICIs⁶. La temporalidad de aparición más frecuente es de 2-3 meses tras el inicio de la inmunoterapia¹⁰. Es indispensable descartar las causas infecciosas, autoinmunes y complicaciones del cáncer, como anemias y trombocitopenias muy severas, que pudiesen simular encefalitis. En cuanto a la inmunoterapia, en casos leves a moderados (Grado 1-2), se puede continuar con estrecha monitorización clínica, mientras que en casos severos (Grado 3-4) es obligatoria la suspensión inmediata del tratamiento y la introducción de inmunosupresión con altas dosis de corticoides^{6,15}. (Ver Anexo 5).

La hipofisitis o hipopituitarismo es una complicación endocrinológica de la inmunoterapia, pero es necesario estar atenta a ella ya que inicialmente puede manifestarse solo con síntomas cognitivos y/o cefalea, que son motivo de consulta neurológica.

Se presenta entre el 2-10%¹⁹ de los pacientes tratados con inmunoterapia, pero puede superar el 10% en aquellos tratados con anti-CTLA-4 (principalmente ipilimumab)¹⁹ a diferencia de aquellos en monoterapia con anti-PD-1/PD-L1 que reportan su presencia en el 0,5-1% de los pacientes.

Puede ser de inicio precoz en el primer ciclo de tratamiento, describiéndose una media de 9-12 semanas con uso de ipilimumab (en monoterapia o combinado) y de 26 semanas con anti PD-1/PD-L1¹⁹. En este tipo de hipofisitis la deficiencia de ACTH es más frecuente que la deficiencia de TSH, pero ésta última no es poco común. Lo más prevalente son los síntomas asociados a la insuficiencia adrenal como fatiga y náuseas, pudiendo, además, presentar manifestaciones secundarias a la inflamación pituitaria como cefalea, emesis, diplopía¹⁹. Entendiendo entonces que la presentación clínica de estos pacientes puede ser con síntomas inespecíficos se puede solicitar

en un primer enfrentamiento cortisol matinal, perfil tiroideo y electrolitos plasmáticos. El hallazgo de un cortisol matinal levemente bajo, aun sin alteraciones electrolíticas, debe generar un alto nivel de sospecha^{6,15}, sobre todo si se asocia a alteración tiroidea. El estudio imagenológico se debe realizar idealmente con RM de cerebro con énfasis en silla turca, pudiendo evidenciarse un aumento de volumen hipofisiario captante de contraste que puede confundirse con imagen de “adenoma”. No obstante, una imagen normal no descarta una hipofisitis²⁰. La frecuencia de los hallazgos imagenológicos depende de la terapia en uso: con anti-CTLA-4 hasta 98% de los pacientes pueden presentar aumento de tamaño hipofisiario, por el contrario, con anti-PD-1/PD-L1 sobre el 70% puede no tener alteraciones en la RM²⁰. Por lo mismo, se sugiere interconsultar precozmente con endocrinología e iniciar hidrocortisona en dosis bajas. Esta sola intervención es muchas veces suficiente para que el paciente recupere su basal cognitivo. Si se requiere reemplazo de hormona tiroidea, verificar niveles de cortisol antes de iniciar suplementación, ya que la suplementación tiroidea en hipocortisolismo no tratado puede generar una crisis adrenérgica^{6,15}. Con respecto a la decisión de continuidad de la inmunoterapia, ésta depende de la severidad de los síntomas, siendo más probable la suspensión transitoria. En general, no es necesaria la discontinuación si hay buen control de síntomas con la suplementación y monitorización apropiada.

Los trastornos desmielinizantes (2% de las n-irAEs)¹⁷ pueden presentarse como mielitis transversa, neuritis óptica o un cuadro similar a la esclerosis múltiple. Los pacientes pueden experimentar déficits motores, sensoriales y autonómicos. La RM cerebro y médula espinal es fundamental, mostrando lesiones hiperintensas en T2 y FLAIR con posible realce en secuencias T1 tras la administración de contraste⁶. En algunos casos, se identifican autoanticuerpos como anti-MOG o anti-AQP4¹⁰. Este tipo de complicaciones tiende a aparecer de forma tardía, generalmente después de 12-16 semanas de iniciado el tratamiento. En desmielinización de Grado 1-2, puede considerarse continuar con la inmunoterapia, siempre con un monitoreo estrecho y tratamiento inmunomodulador⁶. En Grado 3-4, es imperativa la suspensión de ICIs y la administración de terapia intensiva con corticoides o inmunoglobulina intravenosa (IVIG). (Ver Anexo 6).

PRONÓSTICO

Como mencionamos previamente, todas las n-irAEs tienen diversas formas de presentación o patrones. Pueden ser monofásicas, crónica activa, crónica inactiva y las fulminantes¹⁴.

El pronóstico vital y funcional varía según el tipo, severidad, forma de presentación y respuesta al tratamiento inmunomodulador de

la n-irAE. Los cursos fulminantes son siempre de mal pronóstico con sobrevida de menos de 12 semanas desde inicio de los síntomas¹⁷. Las manifestaciones monofásicas suelen resolverse por completo con tratamiento inmunosupresor, mientras que las crónicas pueden dejar secuelas neurológicas persistentes¹⁷. Estas secuelas pueden ser leves o altamente incapacitantes por lo que el tratamiento debe apuntar no sólo a preservar la vida, sino que también a preservar función.

En otro escenario, un estudio retrospectivo del 2020²¹, observó que de los pacientes que suspenden inmunoterapia y se reexponen al mismo ICI, recurren en un 28,8% con el mismo irAEs, y en un 4,4% con uno diferente al inicial, lo cual es sustancial conocer frente al escenario de retomar tratamiento en el contexto oncológico.

DISCUSIÓN

El aumento en el uso de ICIs subraya la importancia del reconocimiento temprano y manejo multidisciplinario de los n-irAEs. La falta de protocolos estandarizados, tanto en el diagnóstico como en los tratamientos, además de la variabilidad en la presentación clínica plantea un reto significativo para las especialidades que diagnostican y tratan estas complicaciones. En este artículo abordamos las complicaciones neurológicas más frecuentes de las inmunoterapias, sin embargo, no debemos olvidar que, al ser terapias relativamente nuevas, se continúan reportando nuevas entidades clínicas no mencionadas en esta revisión. Es indispensable que los neurólogos participen en el proceso diagnóstico y conozcan la evolución de estos cuadros, ya que por sí solos constituyen un factor pronóstico desfavorable, independiente de la enfermedad oncológica de base.

Dado los cambios demográficos a nivel global, es fundamental que quienes se dedican a la neurología se formen en Neurooncología, una subespecialidad cada vez más relevante en el manejo de personas con enfermedades oncológicas (figura 1).

CONCLUSIONES

Los n-irAEs son complicaciones raras pero graves del tratamiento con ICIs. Su manejo requiere un enfoque multidisciplinario que combine la suspensión o modificación del tratamiento oncológico con intervenciones inmunosupresoras dirigidas. La investigación futura debe centrarse en identificar factores predictivos y nuevas estrategias terapéuticas.

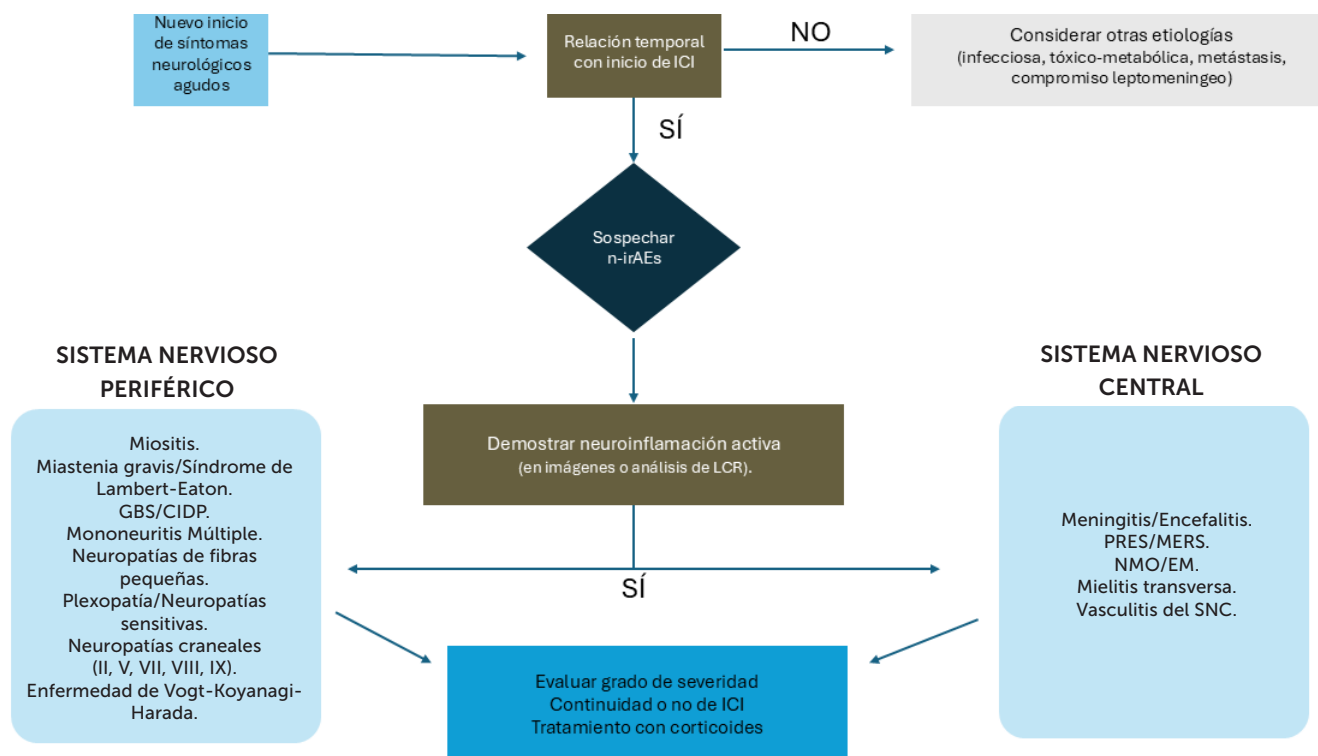


Figura 1. Flujograma diagnóstico de n-irAEs

Adaptado de Stavropoulou De Lorenzo S et al. ¹.

Abreviaciones: ICI: inhibidor de punto de control inmunológico; n-irAEs: efectos adversos neurológicos de relación inmune; LCR: líquido cefalorraquídeo; GBS: síndrome de Guillain-Barré; CIDP: polineuropatía desmielinizante inflamatoria crónica; PRES: síndrome de encefalopatía posterior reversible; MERS: encefalopatía leve con lesión esplénica reversible; NMO: neuromielitis óptica; EM: esclerosis múltiple; SNC: sistema nervioso central.

Conflictos de interés:

Los autores de este artículo declaran no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

Las autoras declaran no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Stavropoulou De Lorenzo S, Andravizou A, Alexopoulos H, Michailidou I, Bokas A, Kesidou E, et al. Neurological Immune-Related Adverse Events Induced by Immune Checkpoint Inhibitors. *Biomedicines*. 2024;12(6):1319. doi: 10.3390/biomedicines12061319.
2. Farooq MZ, Aqeel SB, Lingamaneni P, Pichardo RC, Jawed A, Khalid S, et al. Association of Immune Checkpoint Inhibitors With Neurologic Adverse Events: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2022;5(4):e227722. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2022.7722.
3. National Cancer Institute. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v5.0. 2017. Available at: https://ctep.cancer.gov/protocoldevelopment/electronic_applications/docs/CTCAE_v5_Quick_Reference_5x7.pdf
4. Guidon AC, Burton LB, Chwalisz BK, Hillis J, Schaller TH, Amato AA, et al. Consensus disease definitions for neurologic immune-related adverse events of immune checkpoint inhibitors. *J Immunother Cancer*. 2021;9(7):e002890. doi: 10.1136/jitc-2021-002890. Erratum in: *J Immunother Cancer*. 2021;9(12):1. doi: 10.1136/jitc-2021-002890corr1.
5. Pepys J, Stoff R, Ramon-Gonen R, Ben-Betzalel G, Grynberg S, Frommer RS, et al. Incidence and Outcome of Neurologic Immune-Related Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors in Patients With Melanoma. *Neurology*. 2023;101(24):e2472-e2482. doi: 10.1212/WNL.000000000000207632.
6. Schneider BJ, Naidoo J, Santomaso BD, Lacchetti C, Adkins S, Anadkat M, et al. Management of Immune-Related Adverse Events in Patients Treated With Immune Checkpoint Inhibitor Therapy: ASCO Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2021;39(36):4073-4126. doi: 10.1200/JCO.21.01440. Erratum in: *J Clin Oncol*. 2022;40(3):315. doi: 10.1200/JCO.21.02786.
7. Farina A, Birzu C, Elsensohn MH, Picca A, Muñiz-Castrillo S, Vogrig A, et al. Neurological outcomes in immune checkpoint inhibitor-related neurotoxicity. *Brain Commun*. 2023;5(3):fcad169. doi: 10.1093/braincomms/fcad169.
8. Farina A, Villagrán-García M, Vogrig A, Zekeridou A, Muñiz-Castrillo S, Velasco R, et al. Neurological adverse events of immune checkpoint inhibitors and the development of paraneoplastic neurological syndromes. *Lancet Neurol*. 2024;23(1):81-94. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00369-1.

9. Johnson DB, Manouchehri A, Haugh AM, Quach HT, Balko JM, Lebrun-Vignes B, et al. Neurologic toxicity associated with immune checkpoint inhibitors: a pharmacovigilance study. *J Immunother Cancer*. 2019;7(1):134. doi: 10.1186/s40425-019-0617-x.

10. Marini A, Bernardini A, Gigli GL, Valente M, Muñiz-Castrillo S, Honnorat J, et al. Neurologic Adverse Events of Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Neurology*. 2021;96(16):754-766. doi: 10.1212/WNL.00000000000011795.

11. Rossi S, Gelsomino F, Rinaldi R, Muccioli L, Comito F, Di Federico A, et al. Peripheral nervous system adverse events associated with immune checkpoint inhibitors. *J Neurol*. 2023;270(6):2975-2986. doi: 10.1007/s00415-023-11625-1.

12. Brahmer JR, Abu-Sbeih H, Ascierto PA, Brufsky J, Cappelli LC, Cortazar FB, et al. Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) clinical practice guideline on immune checkpoint inhibitor-related adverse events. *J Immunother Cancer*. 2021;9(6):e002435. doi: 10.1136/jitc-2021-002435.

13. Pathak R, Katel A, Massarelli E, Villaflor VM, Sun V, Salgia R. Immune Checkpoint Inhibitor-Induced Myocarditis with Myositis/Myasthenia Gravis Overlap Syndrome: A Systematic Review of Cases. *Oncologist*. 2021;26(12):1052-1061. doi: 10.1002/onco.13931.

14. Lipe DN, Qdaisat A, Krishnamani PP, Nguyen TD, Chافتari P, El Messiri N, et al. Myocarditis, Myositis, and Myasthenia Gravis Overlap Syndrome Associated with Immune Checkpoint Inhibitors: A Systematic Review. *Diagnostics (Basel)*. 2024;14(16):1794. doi: 10.3390/diagnostics14161794.

15. Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, Atkins MB, Brassil KJ, Caterino JM, et al.; National Comprehensive Cancer Network. 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(17):1714-1768. doi: 10.1200/JCO.2017.77.6385.

16. Nannini S, Koshenkova L, Baloglu S, Chaussemy D, Noël G, Schott R. Immune-related aseptic meningitis and strategies to manage immune checkpoint inhibitor therapy: a systematic review. *J Neurooncol*. 2022;157(3):533-550. doi: 10.1007/s11060-022-03997-7.

17. Rossi S, Farina A, Malvaso A, Dinoto A, Fionda L, Cornacchini S, et al. Clinical Course of Neurologic Adverse Events Associated With Immune Checkpoint Inhibitors: Focus on Chronic Toxicities. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(6):e200314. doi: 10.1212/NXI.000000000000200314.

18. Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.

19. Wright JJ, Powers AC, Johnson DB. Endocrine toxicities of immune checkpoint inhibitors. *Nat Rev Endocrinol*. 2021;17(7):389-399. doi: 10.1038/s41574-021-00484-3.

20. Qi QYD, Vettivel J, Solanki K, Davis A, Russell AW, Bach LA. The Utility of Magnetic Resonance Imaging for Hypophysitis Secondary to Immune Checkpoint Inhibitor Use. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2025;102(6):699-705. doi: 10.1111/cen.15240.

21. Dolladille C, Ederhy S, Sassier M, Cautela J, Thuny F, Cohen AA, et al. Immune Checkpoint Inhibitor Rechallenge After Immune-Related Adverse Events in Patients With Cancer. *JAMA Oncol*. 2020;6(6):865-871. doi: 10.1001/jamaoncol.2020.0726.

ANEXOS

Recomendaciones de la Sociedad Americana de Oncología Clínica (*American Society of Clinical Oncology*, ASCO por sus siglas en inglés) sobre el manejo de las n-iRAE según patología y grado de severidad.

Anexo 1. Miositis

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
Debilidad leve con/sin dolor	Debilidad moderada que limita actividades instrumentales de la vida diaria.	Debilidad severa que limita actividades de autocuidado.
Continuar con el tratamiento con ICIs - Si las CK/aldolasa están elevadas, iniciar corticosteroides orales (prednisona 0,5 mg/kg/día) - Considerar analgésicos (paracetamol o AINES, si no hay contraindicaciones) -Suspender estatinas si están en uso	Suspender temporalmente el tratamiento con ICIs hasta que los síntomas se controlen. - Derivación temprana a reumatología o neurología. - Iniciar prednisona o equivalente (0,5-1 mg/kg/día) si la CK está elevada (>3 veces el límite superior normal).	Suspender el tratamiento con ICIs. - Considerar hospitalización si hay debilidad severa, compromiso respiratorio, disfagia o rabdomiólisis. - Iniciar metilprednisolona intravenosa (1-2 mg/kg/día o bolos de dosis alta). - Evaluar el uso de plasmaféresis en casos severos/agudos. - Considerar inmunoterapia adicional como IVIG o inmunosupresores (p. ej., rituximab, antagonistas de TNFα o IL-6).

Abreviaciones: AINES: antiinflamatorios no esteroideos; CK: creatina quinasa; IVIG: inmunoglobulina endovenosa; TNFα: factor de necrosis tumoral alfa.

Anexo 2. Miastenia gravis

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
	Los síntomas interfieren en las actividades diarias: esos síntomas pueden ser oculares puros o debilidad generalizada leve.	Debilidad severa que limita el autocuidado o incluye disnea, disfagia o crisis miasténica.
no hay Grado 1	Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico. <ul style="list-style-type: none"> - Consulta neurológica. - Considerar ingreso hospitalario, ya que los pacientes pueden deteriorarse rápidamente. - Iniciar piridostigmina (30 mg por vía oral 3 veces al día, aumentando hasta un máximo de 120 mg 4 veces al día según tolerancia y síntomas). - Iniciar corticosteroides: prednisona 0,5 mg/kg/día (reducir según mejora de síntomas). - Puede reanudarse el tratamiento solo si los síntomas se resuelven y se completa el descenso de corticosteroides. 	Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico. <ul style="list-style-type: none"> -Admisión hospitalaria inmediata, preferentemente en UCI si hay compromiso respiratorio. - Monitoreo frecuente: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación diaria neurológica. • Evaluación continua de la función pulmonar para detectar insuficiencia respiratoria. - Continuar corticosteroides; iniciar metilprednisolona IV (1-2 mg/kg/día) con posterior reducción progresiva. - IVIG (2 g/kg IV divididos en 5 días) o plasmaféresis. - Considerar rituximab si no hay respuesta a IVIG/plasmaféresis.

Abreviaciones: UCI: unidad de cuidados intensivos; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

La miastenia gravis requiere evaluación y manejo inmediato debido al riesgo de compromiso respiratorio progresivo. La admisión hospitalaria puede ser necesaria incluso en grados bajos.

Consideraciones adicionales:

- Evitar el reinicio del tratamiento inmunoterapéutico en casos graves.
- Monitoreo frecuente de la función respiratoria y neurológica para evitar deterioros rápidos.

Anexo 3. Síndrome de Guillain Barré

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
	Síntomas interfieren con las actividades diarias.	Síntomas severos que pueden incluir debilidad progresiva, disfagia y disnea.
No hay Grado 1	Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico. <ul style="list-style-type: none"> - Admisión hospitalaria inmediata, preferentemente en UCI si hay compromiso respiratorio. - Monitoreo frecuente: <ul style="list-style-type: none"> • Evaluación diaria neurológica. • Evaluación continua de la función pulmonar para detectar insuficiencia respiratoria. - Iniciar tratamiento con IVIG o plasmaféresis. - Considerar corticosteroides de dosis alta: <ul style="list-style-type: none"> • Metilprednisolona (2-4 mg/kg/día) o pulsos de 1 g/día durante 5 días, seguido de un descenso gradual. - Tratamiento del dolor neuropático: <ul style="list-style-type: none"> • Opciones como pregabalina, gabapentina o duloxetina. - Manejo de complicaciones: <ul style="list-style-type: none"> • Tratamiento de íleo/constipación y monitoreo de disfunción autonómica. 	

Abreviaciones: UCI: unidad de cuidados intensivos; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

Requieren evaluación y manejo inmediato debido al riesgo de compromiso respiratorio progresivo. La admisión hospitalaria debe considerarse para todos los grados.

Consideraciones adicionales:

- Extremar precauciones si se considera reiniciar el tratamiento inmunoterapéutico tras la resolución completa de los síntomas y el descenso de la inmunosupresión.

Anexo 4. Meningitis aséptica

Grado 1	Grado 2	Grado 3 y 4
Síntomas leves sin interferir en las actividades diarias.	Síntomas moderados que interfieren con las actividades diarias.	Síntomas severos que limitan el autocuidado o ponen en riesgo la vida.
Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico. - Monitoreo cercano sin necesidad de corticosteroides. - Reevaluación según evolución clínica.	Suspender temporalmente el tratamiento inmunoterapéutico. - Considerar consulta neurológica. - Iniciar tratamiento empírico con antivirales (aciclovir IV) y antibióticos hasta que los resultados del LCR descarten infección bacteriana o viral. - Si los síntomas persisten tras excluir infecciones: <ul style="list-style-type: none">• Considerar prednisona oral (0,5-1 mg/kg/día) o metilprednisolona IV (1 mg/kg/día).• Reducir progresivamente los corticosteroides durante 2-4 semanas mientras se monitorea la recurrencia de síntomas.	Suspender permanentemente el tratamiento inmunoterapéutico. - Ingreso hospitalario inmediato, especialmente en casos con alteración significativa del estado mental o disfunción neurológica progresiva. - Iniciar: <ul style="list-style-type: none">• Antivirales y antibióticos empíricos hasta descartar infecciones.• Metilprednisolona IV (1-2 mg/kg/día) con reducción progresiva durante 4-6 semanas. - Considerar hospitalización en UCI si los síntomas son graves o hay riesgo de complicaciones.

Abreviaciones. LCR: líquido cefalorraquídeo; UCI: unidad de cuidado intensivo

Consideraciones adicionales:

- La reanudación del tratamiento inmunoterapéutico debe discutirse caso a caso, considerando los riesgos y beneficios.
- Monitoreo continuo durante el uso de corticosteroides para evitar complicaciones inmunosupresoras.

Anexo 5. Encefalitis

Grado 1 y 2	Grado 3 y 4
No hay interferencia con las funciones diarias o es leve, y los síntomas no preocupan al paciente.	Los síntomas limitan el autocuidado y requieren ayudas para las actividades diarias.
Nota: cualquier problema de nervios craneales debe manejarse como grado moderado (Grado 2).	Los síntomas incluyen debilidad significativa, disfunción neurológica progresiva o problemas graves que comprometen la vida del paciente.
Suspender temporalmente el tratamiento con inmunoterapia y evaluar los riesgos/beneficios de reiniciarlo. - Consulta neurológica. - Considerar tratamiento empírico con antivirales (aciclovir IV) hasta que los resultados de PCR sean negativos. - Iniciar corticosteroides: <ul style="list-style-type: none">• Metilprednisolona 1-2 mg/kg/día. En casos moderados: disminución gradual de esteroides durante al menos 4-6 semanas, monitoreando la recurrencia de síntomas.	Suspender permanentemente el tratamiento con inmunoterapia. - Admisión hospitalaria con monitoreo intensivo. - Tratamiento inicial: <ul style="list-style-type: none">• Pulsos de metilprednisolona (1 g/día por 3-5 días), seguido de disminución gradual durante 4-6 semanas. - Considerar terapias adicionales si los síntomas son graves/progresivos: <ul style="list-style-type: none">• IVIG: 2 g/kg dividido en 5 días (0,4 g/kg/día).• Plasmaféresis en combinación con corticosteroides. - Si hay evidencia de encefalitis autoinmune/paraneoplásica o la respuesta es limitada: <ul style="list-style-type: none">• Evaluar el uso de rituximab.

Abreviaciones: PCR: proteína C reactiva; IVIG: inmunoglobulina endovenosa.

Consideraciones adicionales:

- Monitorear estrechamente a los pacientes por signos de progresión o recaída durante el tapering de esteroides.
- Reconsiderar la inmunoterapia solo si los síntomas están completamente resueltos y el paciente está fuera de inmunosupresión.
- Incluir equipos multidisciplinarios para el manejo de complicaciones.

Anexo 6. Enfermedades desmielinizantes: incluye esclerosis múltiple, mielitis transversa, neuritis óptica, neuromielitis óptica, encefalitis aguda diseminada (ADEM, por sus siglas en inglés).

Grado 1	Grado 2	Grado 3	Grado 4
Asintomático o síntomas leves sin impacto en las actividades diarias.	Síntomas moderados que afectan mínimamente las actividades instrumentales de la vida diaria.	Síntomas graves pero no inmediatamente mortales; limitan el autocuidado.	Consecuencias que amenazan la vida (p. ej., insuficiencia respiratoria).
Continuar con la inmunoterapia, a menos que los síntomas empeoren.	<p>Suspender temporalmente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Consulta neurológica. - Descartar infecciones antes de iniciar corticosteroides. - Iniciar prednisona oral 1 mg/kg/día con reducción gradual durante 1 mes. 	<p>Suspender permanentemente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Admisión hospitalaria en UTI. - Iniciar pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3-5 días. - Considerar IVIG (2 g/kg divididos en 5 días) o plasmaféresis si no hay mejoría después de 3 días. - Continuar con corticosteroides orales y reducir gradualmente durante al menos 4 semanas. 	<p>Suspender permanentemente la inmunoterapia.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Admisión hospitalaria; monitorización en UCI si es necesario. - Iniciar pulsos de metilprednisolona 1 g/día durante 3-5 días. - Considerar IVIG (2 g/kg divididos en 5 días) o plasmaféresis si no hay mejoría después de 3 días. - Continuar con corticosteroides orales y reducir gradualmente durante al menos 4 semanas.

Abreviaturas: UTI: unidad de tratamiento intermedio; IVIG: inmunoglobulina endovenosa

Adaptado de: Schneider B. et al. ⁶

Consideraciones adicionales:

- Precaución con reiniciar la inmunoterapia: sólo en casos leves y con síntomas completamente resueltos.
- Control del dolor neuropático: opciones como pregabalina, gabapentina o duloxetina.
- Equipo multidisciplinario: neurología, urología y otras especialidades según las complicaciones.

REVISIÓN / REVIEW

Inteligencia artificial aplicada al cuidado del ataque cerebrovascular: una descripción del estado del arte y expectativas futuras

Artificial Intelligence Applied to Stroke Care: A Description of the State of the Art and Future Expectations

Esteban Basáez-Miranda, MD^{a,b}✉

^a Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 14/04/2025

Aceptado: 17/06/2025

Keywords:

Stroke; Artificial Intelligence; AI.

Palabras clave:

ACV; Ataque Cerebrovascular; Inteligencia Artificial; IA; Ictus.

RESUMEN

El ataque cerebro vascular (ACV) es la segunda causa de muerte y la primera causa de discapacidad en Chile. Dado el comportamiento epidemiológico de nuestro país, se proyecta que las cifras de pacientes con ACV siga aumentando en el futuro, por lo que es imprescindible contar con nuevas estrategias de salud pública para hacer frente a ese escenario de gran carga de atención en salud. Es así como la inteligencia artificial se convierte en una herramienta de enorme utilidad en el manejo del ACV en sus distintas etapas (detección, manejo, prevención tanto primaria como secundaria, y rehabilitación). Desde una forma narrativa se describen las diferentes modalidades de inteligencia artificial y sobre sus bases, se exponen las diversas aplicaciones plasmadas en distintos trabajos clínicos según las diferentes fases del ACV. Finalmente, se exploran potenciales y proyecciones, así como las perspectivas futuras y los desafíos éticos, técnicos y de políticas de salud pública asociados.

ABSTRACT

Stroke is the second leading cause of death and the first cause of disability in Chile. Given the epidemiological behavior of our country, it is projected that the number of stroke patients will continue to increase in the future, so it is essential to have new public health strategies to address this scenario of high healthcare burden. Artificial intelligence has thus become an extremely useful tool in the management of stroke in its different stages (detection, management, primary and secondary prevention, and rehabilitation). In a narrative way, the different modalities of artificial intelligence are described and, based on their foundations, applications are presented as shown in various clinical works according to the different phases of stroke. Finally, potentials and projections are explored, along with future perspectives and the associated ethical, technical, and public health policy challenges.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ebasaez@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.007>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El ataque o accidente cerebro vascular (ACV) sigue siendo la segunda causa principal de muerte y una de las principales causas de discapacidad permanente en adultos^{1,2}. La carga económica asociada es sustancial, con costos directos e indirectos que ascienden a más de US\$890 mil millones, equivalente al 0,66% del producto interno bruto (PIB) mundial². En este contexto, la implementación efectiva de tecnologías emergentes como la inteligencia artificial (IA) ofrece un potencial significativo para transformar el paradigma actual de atención al ACV.

El presente trabajo desea, desde una visión narrativa, entregar elementos para entender la IA desde sus fundamentos, pasando a la aplicabilidad práctica en la medicina y específicamente en el campo de ACV, describiendo usos actuales y potenciales en el futuro.

METODOLOGÍA

Se realizó una revisión de la literatura científica utilizando las principales bases de datos biomédicas y tecnológicas para identificar estudios relevantes sobre la aplicación de IA en el ACV. La búsqueda se ejecutó en PubMed/MEDLINE; Web of Science, plataforma multidisciplinaria que abarca literatura científica en medicina, ingeniería y tecnología con cobertura global; y IEEE Xplore Digital Library, repositorio especializado en ingeniería eléctrica, electrónica, ciencias de la computación e innovación tecnológica en salud. La estrategia de búsqueda combinó términos MeSH y palabras clave relacionadas con "stroke", "cerebrovascular accident", "artificial intelligence", "machine learning", "deep learning" y "neural networks", aplicando filtro temporal de los últimos 10 años y filtro de idioma a español e inglés.

FUNDAMENTOS DE LA INTELIGENCIA ARTIFICIAL (IA)

La IA se define como la capacidad de las máquinas para realizar tareas que típicamente requieren inteligencia humana, como el razonamiento, el aprendizaje, la planificación y la creatividad³. El campo de la IA ha experimentado un crecimiento exponencial en las últimas décadas, impulsado por avances significativos en capacidad computacional, disponibilidad de datos y librerías disponibles⁴.

Principales tecnologías de IA en Medicina

Aprendizaje automático (machine learning)

El aprendizaje automático constituye un subconjunto de la IA que permite a los sistemas aprender y mejorar a partir de la experiencia (datos) sin ser explícitamente programados. Los algoritmos de aprendizaje automático se pueden categorizar en:

- **Aprendizaje supervisado:** En este método, se le "entrega" al modelo un conjunto de datos etiquetados de-

talladamente, de tal modo que pueda realizar tareas de clasificación o predicción con nuevos datos no conocidos. En la práctica, los operadores utilizan grandes volúmenes de datos discretos y clasificados que son utilizados como entrada de distintos modelos matemáticos como, por ejemplo, regresión lineal, regresión logística, árboles de decisión y máquinas de soporte vectorial, entregando un resultado probabilístico de la variable que se desea predecir. Los resultados obtenidos son evaluados con las etiquetas verdaderas y se calcula una función de pérdida que guía la optimización matemática. En este punto se sigue iterando en un loop de ensayo y error hasta lograr un punto de máximo rendimiento del modelo⁵.

- **Aprendizaje no supervisado:** Identifica patrones ocultos o estructuras en datos no etiquetados, sin contar con resultados predefinidos que guíen el entrenamiento. En este método, el operador entrega a los algoritmos grandes volúmenes de datos sin clasificación previa, y los modelos son capaces de agrupar la información según similitudes o características comunes que descubren automáticamente. Como ejemplo práctico, podría entregarse a estos algoritmos una gran base de datos de pacientes que han sufrido ACV, y el sistema podría identificar subgrupos de pacientes con perfiles de riesgo similares, incluyendo combinaciones de factores que previamente no habían sido consideradas como patrones relevantes⁶. Otro ejemplo sería analizar una extensa colección de imágenes cerebrales de pacientes con ACV, donde el algoritmo podría reagruparlas según características radiológicas sutiles, revelando subtipos que no eran evidentes para el análisis clínico convencional⁷.
- **Aprendizaje por refuerzo:** En este enfoque, un agente artificial aprende a tomar decisiones óptimas a través de la interacción continua con su entorno, recibiendo señales de recompensa o penalización según el resultado de sus acciones. A diferencia del aprendizaje supervisado, no requiere datos etiquetados previamente, sino que el algoritmo descubre por sí mismo la estrategia óptima mediante un proceso de prueba y error sistemático. En medicina, este enfoque ha demostrado particular utilidad en la optimización de protocolos de tratamiento personalizados, como la dosificación adaptativa de medicamentos o la personalización de regímenes de rehabilitación física. Por ejemplo, el sistema puede ajustar automáticamente la intensidad y duración de ejercicios de fisioterapia según la respuesta individual del paciente, recibiendo "recompensas" cuando se observan mejoras funcionales y "penalizaciones" cuando el progreso se estanca. Este paradigma de aprendizaje basado en retroalimentación tiene paralelos

interesantes con los mecanismos de adaptación observados en sistemas biológicos, donde las respuestas exitosas tienden a reforzarse mientras que las no exitosas se modifican o eliminan. Este enfoque es clínicamente muy útil para tareas repetitivas y con refuerzos constantes, por ejemplo, en terapias de rehabilitación⁸.

Aprendizaje profundo (deep learning)

Representa una evolución avanzada del aprendizaje automático, basada en redes neuronales artificiales de múltiples capas ocultas ("profundo"). Inspirado en la arquitectura del sistema nervioso central, este enfoque utiliza redes de neuronas artificiales interconectadas organizadas en capas. Los datos de entrada son procesados secuencialmente a través de estas capas, donde cada una extrae características cada vez más complejas y abstractas de la información original. Esta arquitectura multicapa permite al sistema aprender representaciones de datos de forma automática y generar modelos significativamente más sofisticados que los métodos tradicionales de aprendizaje automático.

El aprendizaje profundo requiere grandes volúmenes de datos para entrenar efectivamente sus múltiples parámetros y alcanzar su máximo potencial. Esta característica lo convierte en una herramienta especialmente valiosa para el análisis de imágenes médicas complejas, donde ha demostrado rendimiento excepcional en la interpretación de tomografías computarizadas (TC) y resonancias magnéticas (RM) para el diagnóstico y caracterización del ACV, superando en muchos casos la precisión del análisis humano tradicional⁹. Las principales arquitecturas del aprendizaje profundo incluyen:

-Redes Neuronales Convolucionales (CNN): Son un tipo especializado de red neuronal artificial diseñada específicamente para procesar datos que tienen una estructura espacial, como las imágenes. Su funcionamiento se basa en la operación matemática llamada "convolución", donde filtros o "*kernels*" pequeños procesan sistemáticamente la imagen, detectando características específicas como bordes, texturas y otros distintos tipos de patrones. Estos filtros actúan como detectores especializados: las primeras capas identifican características simples (líneas horizontales, verticales, curvas), las capas intermedias reconocen formas más complejas (círculos, esquinas, texturas específicas), y las capas finales combinan toda esta información para reconocer objetos completos o patrones complejos. Lo que distingue a las CNN de otras redes neuronales es su capacidad de preservar la información espacial de los datos de entrada mientras reduce progresivamente su tamaño mediante operaciones de "*pooling*", lo que les permite ser computacionalmente eficientes y muy efectivas para tareas de reconocimiento de imágenes, desde identificar objetos en fotografías hasta detectar anomalías en imágenes médicas como radiografías o tomografías.

-Redes Neuronales Recurrentes (RNN): Son un tipo de red neuronal diseñada para procesar secuencias de datos donde el orden y la relación temporal son fundamentales, como analizar el historial médico de un paciente a lo largo del tiempo o interpretar señales fisiológicas continuas, como en un electroencefalograma (EEG). A diferencia de las redes neuronales tradicionales que procesan cada entrada de forma independiente, las RNN poseen una "memoria interna" que les permite recordar información de entradas anteriores mientras procesan la entrada actual. Como en medicina, la serie de tiempo de un historial médico no solo considera los síntomas actuales, sino que también relaciona y conecta esta información con las consultas previas, los tratamientos administrados y la respuesta del paciente a lo largo del tiempo. De manera similar, las RNN procesan cada elemento de una secuencia (como cada latido cardíaco en un electrocardiograma (ECG) o cada valor de presión arterial en un monitoreo continuo) mientras mantienen un "estado interno" que preserva información relevante de los datos previos, permitiéndoles detectar patrones temporales complejos, tendencias progresivas y anomalías que solo se hacen evidentes cuando se analiza la evolución completa de los datos a lo largo del tiempo. Esta capacidad de mantener dependencias temporales las hace ideales para tareas como el procesamiento de lenguaje natural en registros médicos, análisis de señales como ECG o EEG, predicción de series temporales de parámetros vitales, y cualquier aplicación donde el contexto secuencial y la evolución temporal de los datos sean fundamentales para obtener resultados precisos¹⁰.

-Procesamiento del lenguaje natural (NLP)

Es una técnica computacional para realizar distintos tipos de tareas procesando una secuencia de caracteres, como lo es el lenguaje humano. Este es el mecanismo que opera cuando un programa sugiere la siguiente palabra dada la ingresada previamente, en los correctores ortográficos o cuando grandes modelos de lenguaje (*Large Language Models* o LLM) como GPT o Gemini reciben como entrada consultas en lenguaje natural y devuelven una respuesta en lenguaje humano comprensible. En esencia, el NLP actúa como un sofisticado "traductor" bidireccional entre el lenguaje humano y el lenguaje de las máquinas.

Su aplicación médica abre posibilidades transformadoras, especialmente considerando que tradicionalmente se ha asumido que los datos no estructurados o no tabulados representan información "perdida" para el análisis. Mediante NLP aplicado a grandes volúmenes de datos médicos, es posible realizar tareas críticas como la extracción automática de información relevante de historias clínicas electrónicas, identificando diagnósticos, tratamientos, evolución clínica y resultados que previamente requerían revisión manual exhaustiva.

Esta automatización representa un avance significativo para el manejo del ACV, donde organizaciones como la World Stroke Organization han promovido durante años el uso de algoritmos clínicos estandarizados y sistemas de indicadores de calidad que permiten la certificación de centros especializados en ACV. El NLP facilita tanto la entrada como la extracción automatizada de estos datos e indicadores desde las fichas electrónicas, optimizando los procesos de monitoreo de calidad y cumplimiento de protocolos. Esta capacidad, integrada con otras modalidades de IA, representa la base para el desarrollo de sistemas de apoyo clínico más sofisticados.

–Sistemas basados en reglas y sistemas expertos

Son sistemas automáticos basados en reglas lógicas. En términos prácticos, estos sistemas digitales replican y automatizan los "árboles de decisiones" que los médicos utilizan rutinariamente en los algoritmos de manejo clínico. Al igual que cuando seguimos un protocolo clínico paso a paso —evaluando síntomas, interpretando exámenes y eligiendo el siguiente curso de acción según guías establecidas— estos sistemas informáticos pueden ejecutar automáticamente estas mismas secuencias lógicas de decisión. La ventaja radica en que pueden procesar simultáneamente múltiples variables clínicas, aplicar consistentemente las guías de práctica clínica que previamente hemos programado en el sistema, y generar recomendaciones de manejo en tiempo real. Por ejemplo, al ingresar los datos de un paciente con sospecha de ACV —tiempo de inicio de síntomas, escala de ACV del *National Institute of Health* (NIHSS), resultados de neuroimagen, contraindicaciones para trombólisis— el sistema puede evaluar automáticamente la elegibilidad para diferentes tratamientos y sugerir el protocolo más apropiado según las guías actualizadas. Esto no solo agiliza la toma de decisiones en situaciones críticas donde el tiempo es fundamental, sino que también ayuda a estandarizar la atención y reducir la variabilidad en el manejo clínico entre diferentes profesionales y centros de salud¹¹.

Ya teniendo en mente las distintas formas de IA y la forma en que el personal asistencial clínico puede interactuar con ella, es más fácil visualizar en qué tareas y procesos estas herramientas pueden tomar un rol fundamental.

En el caso específico del ACV encontramos una patología con características muy particulares como:

- Ser una patología de alta incidencia y prevalencia
- Tener síntomas de presentación que pueden ser muy diversos y a veces difíciles de reconocer
- Ser una patología tiempo dependiente: mientras más precoz sea su reconocimiento y más rápida sea la toma de decisiones, mejor será el resultado funcional del paciente
- El hecho de que existen guías clínicas bien definidas y universales, para todo el proceso de la enfermedad.

Por ello existen varios ejemplos de cómo las distintas formas de IA se están aplicando en las distintas fases de la enfermedad. A continuación, se irán detallando y ejemplificando algunas de ellas.

INTELIGENCIA ARTIFICIAL APLICADA EN LAS DISTINTAS ETAPAS DEL ACV

El diagnóstico rápido y preciso es fundamental en el manejo del ACV, donde por mucho tiempo se ha usado la útil y concreta frase "el tiempo es cerebro". La ventana terapéutica limitada para intervenciones como la trombólisis o la trombectomía mecánica hace que la velocidad y precisión diagnóstica sean particularmente críticas¹².

En este escenario, la identificación temprana de síntomas de ACV en el entorno prehospitalario puede reducir significativamente uno de los indicadores de salud más importantes que se utilizan, que es el "tiempo puerta – aguja" (tiempo que transcurre entre el ingreso del paciente a un recinto asistencial y el momento en que efectivamente se le administra el agente trombolítico endovenoso). Las aplicaciones de IA en este contexto incluyen:

• **Sistemas de optimización de triage para paramédicos.** En un estudio retrospectivo publicado en *Stroke* 2021, se usaron las notas clínicas de los paramédicos de 965 pacientes atendidos por el sistema prehospitalario de Chicago y otros 17 centros regionales de ACV. De ellos, 580 tuvieron finalmente un diagnóstico clínico de ACV. De este total, se analizó un 70% mediante un modelo de procesamiento de lenguaje natural (NPL) y el otro 30% se analizó mediante un modelo basado en la aplicación de escala de Cincinnati y 3I-SS score. Comparando ambos métodos, el modelo de NPL fue nominalmente superior, pero sin superioridad estadística que el de Cincinnati y 3I-SS para la identificación de pacientes con ACV (0,73 [95% CI, 0,67–0,79] versus 0,67 [95% CI, 0,61–0,73], $P=0,165$)¹³. Si bien este estudio tiene limitaciones metodológicas como el número de registros y la ubicación geográfica de los pacientes y centros, genera espacio a nuevos estudios que exploren el NPL para optimizar el despacho de pacientes a centros primarios de ACV.

• **Aplicaciones móviles de detección de ACV:** Se ha explorado también el uso de aplicaciones para apoyo de triage telefónico para aumentar la sensibilidad a un ACV por oclusión de grandes vasos. En un estudio publicado el 2021¹⁴ se utilizó una aplicación para teléfonos inteligentes que transmitía en línea información al personal de despacho de ambulancia, combinado con la escala FAST, entregó un 82% de sensibilidad con un 78% de especificidad para la correcta detección de oclusión de grandes vasos, y aumentó en consecuencia la correcta derivación a un centro de alta complejidad.

Respecto al análisis de imágenes, esta es quizás el área donde la IA ha mostrado mayor impacto en el diagnóstico del ACV. Algunos de los ejemplos más notables son:

- **Detección automatizada de hemorragia intracraneal:**

En el estudio de 2018 de Chan et al.¹⁵ se usaron imágenes de 10 159 TAC de cerebro para entrenar una red neuronal convolucional para la detección de hemorragia; primero en una forma retrospectiva, y en una segunda etapa en forma prospectiva. La sensibilidad para hemorragia cerebral llegó a un 97,5% con una especificidad del 79,3%.

- **Análisis de perfusión cerebral:** Existen varios modelos que automatizan la interpretación de estudios de perfusión por TC, identificando áreas de penumbra isquémica susceptibles de reperfusión. El año 2018 se publicaron dos ensayos clínicos controlados^{16,17} que utilizaron el software RAPID para evaluar área de penumbra cerebral isquémica. Los pacientes con penumbra isquémica significativa (definida como un volumen inicial del infarto menor de 70 ml, una proporción del volumen de tejido isquémico/volumen inicial del infarto de 1,8 o más, y un volumen absoluto de isquemia potencialmente reversible de 15 ml o más) y con un tiempo de inicio de síntomas de entre 6 y 24 horas, podían ser tratados con trombectomía mecánica, en el caso de presentar una oclusión de grandes vasos cerebrales. La evolución funcional medida por escala de Rankin a los tres meses fue significativamente mejor en el grupo de pacientes tratados con trombectomía comparados con el grupo de tratamiento médico, lo que generó un cambio muy importante al ampliar la ventana terapéutica de los pacientes con ACV hasta las 24 horas.

- **Predicción de transformación hemorrágica:** existen varios estudios en que se combina información de imágenes e información clínica para predecir el riesgo de transformación hemorrágica. Por ejemplo, en el estudio de Jiang et al. 2023¹⁸, se analizaron imágenes de RM de cerebro de 338 pacientes sometidos a trombectomía mecánica, mediante un modelo de redes neuronales convolucionales. Se compararon dos modelos con análisis uniparamétrico y multiparamétrico, logrando el segundo un valor predictivo positivo de 0,658 en el modelo multivariable.

Posterior a la etapa hiperaguda del ACV, generalmente se intenta establecer la etiología del ACV isquémico. Este es un proceso crítico en la decisión de la terapia de prevención secundaria que se le indicará al paciente. Al respecto, existen varios ejemplos de trabajos de IA aplicada a esta tarea:

- **Etiología cardioembólica:** Los algoritmos de *machine learning* han demostrado capacidad superior para la identificación

automatizada de subtipos etiológicos específicos de ACV isquémico. En el estudio de Guan et al. del 2021¹⁹ se utilizaron datos clínicos de la ficha electrónica de 1598 pacientes del Massachusetts General Hospital Ischemic Stroke Registry, de los cuales 1068 presentaban características ecocardiográficas altamente compatibles con una fuente cardioembólica del ACV. El sistema integró 11 características ecocardiográficas derivadas automáticamente con un valor predictivo positivo promedio de 95% (rango 88%-100%), identificando fibrilación auricular, edad, miocardiopatía dilatada, insuficiencia cardíaca congestiva, foramen oval permeable, calcificación del anillo mitral e infarto del miocardio reciente como variables más discriminatorias. El modelo predictivo alcanzó una precisión de 92,2% (AUC = 91,1%, IC 95%: 87,5%-93,9%).

- **Reclasificación etiológica de ESUS y detección de fibrilación auricular paroxística:** Los algoritmos de *machine learning* han revolucionado la identificación de fibrilación auricular oculta en pacientes con accidente cerebrovascular embólico de fuente indeterminada (ESUS, por sus siglas en inglés). Un modelo de *machine learning* aplicado a 580 casos de ESUS²⁰ demostró que 44% (IC 95%: 39%-49%) de estos casos probablemente resultaron de embolia cardíaca, con la probabilidad individual de fuente cardioembólica significativamente asociada con detección eventual de fibrilación auricular (OR por cada 10% de aumento: 1,27, IC 95%: 1,03-1,57; c-statistic: 0,68). Se ha demostrado también que el monitoreo cardíaco prolongado con registradores implantables ha confirmado la importancia de la duración de vigilancia²¹, detectando fibrilación auricular oculta en 20,4% de pacientes ESUS durante una mediana de seguimiento de 1051 días (RIC: 478-1287). Los modelos predictivos que integran variables clínicas y ecocardiográficas (edad, HDL-C, frecuencia cardíaca de ingreso, velocidad pico de onda A mitral y volumen auricular izquierdo) han alcanzado un AUC de 0,736-0,737 para identificar pacientes con alta probabilidad de fibrilación auricular no diagnosticada, superando significativamente la práctica estándar y facilitando estrategias de monitoreo personalizado²².

- **Análisis avanzado de placa carotídea mediante deep learning:** Los algoritmos de aprendizaje profundo han transformado la caracterización no invasiva de placas carotídeas vulnerables, superando significativamente las limitaciones de los métodos convencionales. En ultrasonido carotídeo, un modelo basado en redes neuronales convolucionales de 13 capas²³ demostró una precisión de 89,7% y AUC de 0,91 ($p < 0,0001$) para clasificar placas sintomáticas versus asintomáticas, utilizando características de distribución de escala de grises. El modelo Faster R-CNN con ResNet-50 aplicado a 5 611 imágenes de ultrasonido carotídeo multicentro alcanzó sensibilidad de 94%, especificidad de 71% y AUC de 0,91 para

detección de placas vulnerables²⁴. En otro estudio que utiliza imágenes de angio-TC carotídea, algoritmos de *machine learning* que integran composición de placa (volúmenes de lípido, hemorragia intraplaca, calcio) con grado de estenosis²⁵ lograron AUC de 0,89 para identificar placas sintomáticas, superando significativamente el análisis tradicional basado únicamente en grado de estenosis (AUC: 0,51, $p < 0,001$).

Ya entrando en la fase de rehabilitación, se debe mencionar que la carga de rehabilitación entregada al paciente, sobre todo en las fases más agudas del ACV, es uno de los factores que determina fuertemente el resultado funcional a largo plazo. En los grandes ensayos clínicos se mide con escala de Rankin modificada medida a los 3 y 6 meses posterior al ACV. Por este motivo, se busca entregar experiencias de rehabilitación lo más sostenidas en el tiempo y personalizadas, considerando también una monitorización recurrente de los logros alcanzados, para orientar mejor la rehabilitación y sobre todo sustentar la motivación en el tiempo.

Existen estudios que han demostrado la utilidad del análisis de marcha usando dispositivos de sensores de movimiento y medidas anatómicas de los pacientes, para generar un análisis de marcha. Específicamente, el 2021 Schwartz et al.²⁶ comunican un estudio en el cual se miden variables de 28 pacientes que sufrieron un ACV, considerando medidas biométricas (tamaño de cabeza, esternón, sacro, brazos superiores, antebrazos, manos, hombros, muslos, piernas inferiores y pies) y cruzándolo con datos de análisis de marcha propiamente tal en 10 metros (velocidad total de recorrido, cantidad de pasos, angulación articular de caderas, rodillas, entre otros). Ambos sets de datos se compararon contra población normal, logrando identificar factores como el largo del paso y velocidad de recorrido de 10 y 6 metros en forma lineal, con el pronóstico funcional del paciente. En suma, el mayor aporte de este estudio es abrir la posibilidad de análisis de marcha con sensores simplificados, como un predictor importante de recuperación funcional en pacientes que han sufrido un ACV.

DESAFÍOS Y CONSIDERACIONES ÉTICAS

La implementación de soluciones basadas en IA en el manejo del ACV enfrenta numerosos desafíos técnicos, clínicos, regulatorios y éticos que deben abordarse para una traslación efectiva a la práctica clínica. Por un lado, hay que considerar limitaciones técnicas y metodológicas, que van desde la adquisición hasta el almacenamiento y procesamiento de una enorme cantidad de datos. Esto requiere sistemas de registro avanzados, incluyendo un alto grado de digitalización en salud y sistemas informáticos del alto desarrollo. Además, debe existir un alto grado de inte-

gración entre los profesionales de la salud que dan la atención clínica y los centros informáticos. Particularmente en Chile, este nivel de integración solo se encuentra en centros de salud asociados a universidades. Existe un gran desafío logístico y técnico para los próximos años²⁷.

También se deben considerar aspectos éticos, como el consentimiento y privacidad de los datos de salud, que están regulados como datos sensibles en nuestra legislación. Otro aspecto importante es la equidad en el acceso a las tecnologías de salud de punta, que, dada nuestra estructura de sistema de salud, geografía y otras particularidades, pueden convertirse en una barrera significativa para la implementación de estas tecnologías.

CONCLUSIONES

La integración de inteligencia artificial en el continuo asistencial del ACV representa un cambio paradigmático con potencial para transformar significativamente el diagnóstico, tratamiento agudo, rehabilitación y prevención secundaria. Los avances actuales demuestran mejoras tangibles en precisión diagnóstica, tiempos de intervención, personalización terapéutica y accesibilidad a cuidados especializados.

Sin embargo, la traslación efectiva de estas innovaciones a la práctica clínica rutinaria requiere abordar desafíos sustanciales relacionados con validación rigurosa, integración en sistemas existentes, consideraciones éticas y modelos sostenibles de implementación. La colaboración interdisciplinaria entre profesionales clínicos, científicos de datos, ingenieros, reguladores y pacientes será fundamental para maximizar beneficios mientras se minimizan riesgos potenciales.

El futuro probablemente verá una implementación progresivamente mayor de soluciones basadas en IA, evolucionando desde herramientas de apoyo a decisiones hacia sistemas más autónomos en aspectos específicos del cuidado. Esta evolución tiene el potencial de democratizar el acceso a atención especializada, reducir la variabilidad asistencial, optimizar recursos limitados y, fundamentalmente, mejorar resultados para millones de pacientes afectados por ACV globalmente.

Las expectativas incluyen sistemas predictivos cada vez más precisos para identificación de poblaciones en riesgo, plataformas integradas que coordinen toda la cadena asistencial, dispositivos adaptativos que faciliten recuperación funcional incluso en casos previamente considerados irreversibles, y modelos proactivos que transformen fundacionalmente nuestra aproximación a esta devastadora condición neurológica.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de intereses.

Financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA):

Este artículo tuvo colaboración de diversas herramientas de IA en su redacción y revisión ortográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Li XY, Kong XM, Yang CH, Cheng ZF, Lv JJ, Guo H, et al. Global, regional, and national burden of ischemic stroke, 1990–2021: an analysis of data from the global burden of disease study 2021. *EClinicalMedicine*. 2024 Jul;75:102758. doi: 10.1016/j.eclinm.2024.102758.
- Feigin VL, Brainin M, Norrving B, Martins SO, Pandian J, Lindsay P, et al. World Stroke Organization: Global Stroke Fact Sheet 2025. *Int J Stroke*. 2025;20(2):132–144. doi: 10.1177/17474930241308142.
- Russell S, Norvig P. *Artificial Intelligence: A Modern Approach*. 4th ed. Pearson; 2020.
- Davenport T, Kalakota R. The potential for artificial intelligence in healthcare. *Future Healthc J*. 2019;6(2):94–98. doi: 10.7861/futurehosp.6-2-94.
- Sidey-Gibbons JAM, Sidey-Gibbons CJ. Machine learning in medicine: a practical introduction. *BMC Med Res Methodol*. 2019;19(1):64. doi: 10.1186/s12874-019-0681-4.
- Akyea RK, Ntaios G, Kontopantelis E, Georgiopoulos G, Soria D, Asselbergs FW, et al. A population-based study exploring phenotypic clusters and clinical outcomes in stroke using unsupervised machine learning approach. *PLOS Digit Health*. 2023;2(9):e0000334. doi: 10.1371/journal.pdig.0000334.
- Pinto A, Pereira S, Meier R, Wiest R, Alves V, Reyes M, et al. Combining unsupervised and supervised learning for predicting the final stroke lesion. *Med Image Anal*. 2021;69:101888. doi: 10.1016/j.media.2020.101888.
- Pelosi AD, Roth N, Yehoshua T, Itah D, Braun Benyamin O, Dahan A. Personalized rehabilitation approach for reaching movement using reinforcement learning. *Sci Rep*. 2024;14(1):17675. doi: 10.1038/s41598-024-64514-6.
- Lisowska A, Beveridge E, Muir K, Poole I. Thrombus Detection in CT Brain Scans using a Convolutional Neural Network. In *Proceedings of the 10th International Joint Conference on Biomedical Engineering Systems and Technologies (BIOSTEC 2017)*: 24–33. doi: 10.5220/0006114600240033.
- Shin HC, Tenenholz NA, Rogers JK, Schwarz CG, Senjem ML, Jeffrey L, Gunter JL, et al. Medical image synthesis for data augmentation and anonymization using generative adversarial networks. *MICCAI Workshop on Simulation and Synthesis in Medical Imaging*. 2018:1–11. doi: 10.1007/978-3-030-00536-8_1
- Sun MC, Chan JA. A clinical decision support tool to screen health records for contraindications to stroke thrombolysis—a pilot study. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2015;15:105. doi: 10.1186/s12911-015-0229-4.
- Saver JL. Time is brain—quantified. *Stroke*. 2006;37(1):263–266. doi: 10.1161/01.STR.0000196957.55928.ab.
- Mayampurath A, Parmianpour Z, Richards CT, Meurer WJ, Lee J, Ankenman B, et al. Improving Prehospital Stroke Diagnosis Using Natural Language Processing of Paramedic Reports. *Stroke*. 2021;52(8):2676–2679. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.033580.
- Frank B, Lembeck T, Toppe N, Brune B, Bozkurt B, Deuschl C, et al. FAST-ED scale smartphone app-based prediction of large vessel occlusion in suspected stroke by emergency medical service. *Ther Adv Neurol Disord*. 2021;14:17562864211054962. doi: 10.1177/17562864211054962.
- Chang PD, Kuoy E, Grinband J, Weinberg BD, Thompson M, Homo R, et al. Hybrid 3D/2D Convolutional Neural Network for Hemorrhage Evaluation on Head CT. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(9):1609–1616. doi: 10.3174/ajnr.A5742.
- Albers GW, Marks MP, Kemp S, Christensen S, Tsai JP, Ortega-Gutierrez S, et al.; DEFUSE 3 Investigators. Thrombectomy for Stroke at 6 to 16 Hours with Selection by Perfusion Imaging. *N Engl J Med*. 2018;378(8):708–718. doi: 10.1056/NEJMoa1713973.
- Nogueira RG, Jadhav AP, Haussen DC, Bonafe A, Budzik RF, Bhuva P, et al.; DAWN Trial Investigators. Thrombectomy 6 to 24 Hours after Stroke with a Mismatch between Deficit and Infarct. *N Engl J Med*. 2018;378(1):11–21. doi: 10.1056/NEJMoa1706442.
- Jiang L, Zhou L, Yong W, Cui J, Geng W, Chen H, et al. A deep learning-based model for prediction of hemorrhagic transformation after stroke. *Brain Pathol*. 2023;33(2):e13023. doi: 10.1111/bpa.13023.
- Guan W, Ko D, Khurshid S, Trisini Lipsanopoulos AT, Ashburner JM, Harrington LX, et al. Automated Electronic Phenotyping of Cardioembolic Stroke. *Stroke*. 2021;52(1):181–189. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.030663.
- Kamel H, Navi BB, Parikh NS, Merkler AE, Okin PM, Devereux RB, et al. Machine Learning Prediction of Stroke Mechanism in Embolic Strokes of Undetermined Source. *Stroke*. 2020;51(9):e203–e210. doi: 10.1161/STROKEAHA.120.029305.
- Ming C, Lee GJW, Teo YH, Teo YN, Toh EMS, Li TYW, et al. Machine Learning Modeling to Predict Atrial Fibrillation Detection in Embolic Stroke of Undetermined Source Patients. *J Pers Med*. 2024;14(5):534. doi: 10.3390/jpm14050534.
- Ntaios G, Perlepe K, Lambrou D, Sirimarco G, Strambo D, Eskandari A, et al. Identification of patients with embolic stroke of undetermined source and low risk of new incident atrial fibrillation: The AF-ESUS score. *Int J Stroke*. 2021;16(1):29–38. doi: 10.1177/1747493020925281.
- Saba L, Sanagala SS, Gupta SK, Koppula VK, Johri AM, Sharma AM, et al. Ultrasound-based internal carotid artery plaque characterization using deep learning paradigm on a supercomputer: a cardiovascular disease/stroke risk assessment system. *Int J Cardiovasc Imaging*. 2021;37(5):1511–1528. doi: 10.1007/s10554-020-02124-9.
- Zhang H, Zhao F. Deep Learning-Based Carotid Plaque Ultrasound Image Detection and Classification Study. *Rev Cardiovasc Med*. 2024;25(12):454. doi: 10.31083/j.rcm2512454.
- Pisu F, Williamson BJ, Nardi V, Paraskevas KI, Puig J, Vagal A, et al. Machine Learning Detects Symptomatic Plaques in Patients With Carotid Atherosclerosis on CT Angiography. *Circ Cardiovasc Imaging*. 2024;17(6):e016274. doi: 10.1161/CIRCIMAGING.123.016274.
- Schwarz A, Al-Haj Husain A, Einaudi L, Thürlimann E, Läderach J, Awai Easthope C, et al. Reliability and Validity of a Wearable Sensing System and Online Gait Analysis Report in Persons after Stroke. *Sensors (Basel)*. 2023;23(2):624. doi: 10.3390/s23020624.
- Silcox C, Zimlichmann E, Huber K, Rowen N, Saunders R, McClellan M, Kahn CN 3rd, Salzberg CA, Bates DW. The potential for artificial intelligence to transform healthcare: perspectives from international health leaders. *NPJ Digit Med*. 2024 Apr 9;7(1):88. doi: 10.1038/s41746-024-01097-6.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Hospitalización en los pacientes con enfermedad de Parkinson

Hospitalization in Patients with Parkinson's Disease

Marcos E. Franchello, MD^{a,b,c,d}✉, Juan José Paz, MD, MSc^e.

^a Servicio de Neurología, Hospital Ángel C. Padilla de Tucumán. Tucumán, Argentina.

^b Servicio de Neurología, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

^c Centro Pacientes Críticos, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

^d Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^e Departamento de Neurociencias, Clínica Mayo. Tucumán, Argentina.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 26/03/2025

Aceptado: 13/06/2025

Keywords:

Hospitalization; Parkinson Disease; Palliative Care.

Palabras clave:

Hospitalización;
Enfermedad de Parkinson;
Cuidados Paliativos.

RESUMEN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa de evolución crónica. Es la tercera causa de discapacidad en mayores de 80 años y la quinta en mayores de 60 años. La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Parkinson ha aumentado significativamente a nivel global desde 1990 hasta 2021. Todos los pacientes con EP tienen un riesgo importante de padecer hospitalizaciones que requieran una mayor complejidad en el manejo de las comorbilidades, de las complicaciones y/o interurrencias. El objetivo de esta breve revisión es actualizar el manejo del paciente con EP durante la internación.

ABSTRACT

Parkinson's disease (PD) is a chronic, progressive neurodegenerative disorder. It is the third leading cause of disability in individuals over 80 years old and the fifth in those over 60. The incidence and prevalence of Parkinson's disease have significantly increased worldwide from 1990 to 2021. All patients with PD have a significant risk of requiring hospitalizations that demand greater complexity in managing comorbidities, complications, and/or intercurrent conditions. The aim of this brief review is to update the management of patients with PD during hospitalization.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: efranchello@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.005>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una patología neurodegenerativa con una incidencia de 11 800 casos nuevos por año a nivel mundial, cifra que ha aumentando considerablemente en las últimas tres décadas. Es la tercera causa de discapacidad en mayores de 80 años y la quinta en mayores de 60 años. La incidencia y prevalencia de la enfermedad de Parkinson han aumentado significativamente a nivel global desde 1990 hasta 2021, con China, India y EE.UU. liderando en estos indicadores a nivel global. El número de DALYs (años de vida ajustados por discapacidad) en enfermedad de Parkinson, también ha aumentado de forma significativa en las últimas tres décadas¹.

Un estudio realizado en Chile con datos provenientes de pacientes registrados en el sistema de Garantías Explícitas en Salud (GES), halló que la prevalencia de la enfermedad para el país es de 160,7/100 000 habitantes, resultando en más de 33 000 pacientes registrados².

En cuanto a la fisiopatología de la EP, hay evidencia de la interacción de factores ambientales y genéticos en la formación de cuerpos de Lewy que a su vez se componen principalmente de alfa-sinucleína. Esta proteína neuronal que se encuentra principalmente en las terminaciones nerviosas presinápticas, se ha evidenciado que se pliega de manera errónea y pasa a formar agregados insolubles depositándose en los cuerpos de Lewy causando la degeneración de neuronas dopaminérgicas mediante la activación de la glía³.

Clínicamente se presenta con una etapa premotora con hiposmia y trastornos del sueño REM (*Rapid Eye Movement*, por sus siglas en inglés); en la etapa motora predominan la bradicinesia, el temblor y la rigidez; y a medida que la enfermedad progresa, se establece una mayor prominencia del deterioro en la marcha y el equilibrio, a lo que se suman otros síntomas no motores como los trastornos disautonómicos, deglutorios, cognitivos y conductuales⁴. El tratamiento de la enfermedad apunta a restituir la calidad de vida de los pacientes, y el mismo debe estar a cargo de un equipo multidisciplinario que se encargue de la evaluación y el manejo de cada uno de los aspectos de la enfermedad⁵.

Las opciones de tratamiento para aliviar los síntomas motores en las primeras etapas de la EP se basan en fármacos que producen el aumento del tono dopaminérgico con levodopa, inhibidores de la monoamino oxidasa B (IMAO-B), agonistas dopaminérgicos (DAs) o una combinación de estos que se brindan en el tratamiento ambulatorio⁶.

La EP es crónica, con un deterioro que se produce a lo largo de años. Es por esto que debe llamar la atención la pérdida de fun-

ción o un empeoramiento clínico que se produzca en horas o unas pocas semanas. El deterioro puede incluir trastornos en el estado de consciencia como el delirium, psicosis agudas; síntomas gastrointestinales como disfagia o constipación; y trastornos motores como discinesias o crisis acinéticas. Las causas subyacentes suelen ser infecciones, dolor o errores en la toma de la medicación. Es preciso conocerlas y tenerlas en cuenta a la hora de recibir un paciente en un servicio de emergencia o al atender un paciente internado. Sin embargo, todos los pacientes con EP tienen un riesgo importante de padecer internaciones que requieran una mayor complejidad en el manejo de las comorbilidades, de las complicaciones y/o interurrencias. Las tasas de hospitalización en personas con EP, son entre 1,44 y 1,5 mayores que las de controles ajustados por edad y sexo^{7,8}. A su vez, las complicaciones hospitalarias son más frecuentes en pacientes con EP y un riesgo significativo de deterioro de sus síntomas, independientemente del motivo de su ingreso. Los efectos acumulativos de las hospitalizaciones en pacientes con EP aumentan la carga de atención, los costos hospitalarios, la morbilidad y la mortalidad⁹. El objetivo de esta breve revisión es actualizar el manejo del paciente con EP durante su hospitalización.

CAUSAS DE INTERNACIÓN EN PACIENTES CON EP

Las causas de internación en pacientes con EP pueden ser múltiples y no excluyentes unas de otras. En una revisión sistemática de estudios analíticos observacionales se incluyeron 9 artículos de 7 283 analizados, en los que pudieron categorizar en orden de frecuencia las causas de hospitalización en pacientes con EP: infecciones (infecciones del tracto urinario y neumonía), empeoramiento de los síntomas motores, caídas con o sin fracturas, comorbilidades cardiovasculares (insuficiencia cardíaca y síndrome coronario agudo), complicaciones neuropsiquiátricas (alucinaciones, psicosis y depresión) y problemas gastrointestinales (estreñimiento, disfagia, náuseas y vómitos)¹⁰.

Un estudio sobre pacientes con EP que requirieron internación demostró que, aunque las hospitalizaciones de los participantes no estuvieran directamente relacionadas con los síntomas de la enfermedad, la presencia de un diagnóstico de EP y el hecho de que el equipo de atención médica reconociera activamente dicho diagnóstico tenía un impacto significativo en la percepción de la atención, tanto por parte de las personas con EP como de sus cuidadores¹¹. A su vez, en este mismo estudio se encontró que las internaciones planificadas (por ej. cirugías electivas), tenían un mejor manejo y una mejor experiencia para los pacientes internados. En tanto, las hospitalizaciones no planificadas terminaban siendo descritas por los pacientes como situaciones caóticas¹². A pesar de no ser algo esperable, hay muchos pacientes que presentan un deterioro en la función motora al momento del alta

hospitalaria. Los errores en la medicación fue el factor de riesgo más importante relacionado con el deterioro, seguido de las infecciones durante la hospitalización y la falta de control sobre su propia medicación para la EP¹³.

MANEJO FARMACOLÓGICO DEL PACIENTE INTERNADO CON EP

Como medida inicial es importante tener un esquema detallado de la medicación del paciente. Uno de los errores más frecuentes a la hora del manejo de pacientes con EP es la toma de medicación en horarios no establecidos, o cambios en el tipo de formulación que el paciente está habituado a tomar¹⁴. En caso de tener dificultades en la deglución se puede optar por levodopa dispersable vía sonda nasogástrica (SNG) suspendiendo la alimentación 30 minutos previos a la administración del medicamento. También existe la posibilidad del reemplazo de levodopa y agentes dopaminérgicos a través de parches de Rotigotina, para esto es necesario realizar el cálculo de la dosis equivalente de dopaminérgicos que recibe el paciente (LEDD-*Levodopa Equivalent Daily Doses*) y así administrar la dosis correspondiente con los parches¹⁵. En casos de disponibilidad, puede instalarse una bomba de apomorfina para el manejo de los síntomas en pacientes con dificultad deglutoria severa a fin de obtener un mejor control de síntomas y poder evitar la vía oral. Esta debe ser manejada por un neurólogo especializado que podrá ir ajustando las dosis de acuerdo a la evolución y respuesta terapéutica del paciente¹⁶.

A la hora de abordar pacientes con EP es importante tener en cuenta la interacción que pueden tener los diferentes fármacos tanto con los síntomas de la enfermedad, así como también, con los fármacos utilizados para el manejo de los síntomas del Parkinson. En esta línea tiene que señalarse que la mayoría de los antipsicóticos, en especial los típicos, están contraindicados en la EP, es por eso que se recomienda utilizar solo quetiapina o clozapina. De igual modo, se debe tener precaución con las interacciones que pueden surgir entre los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) y los inhibidores de la monoami-

nooxidasa B (MAO-B) (tabla 1)^{17,18}. Es por esto que se recomienda el entrenamiento del equipo y la posibilidad de la flexibilización de horarios para la administración de fármacos en este grupo de pacientes, debido a que también llevaría a la reducción del tiempo de hospitalización^{16,19}.

IDENTIFICACIÓN Y MANEJO DE SÍNTOMAS NO MOTORES

Los síntomas no motores suelen no detectarse con celeridad por parte de los equipos tratantes y pueden convertirse en el principal problema de los pacientes. A continuación, comentaremos algunos de ellos y su manejo básico.

En los pacientes con diversas comorbilidades y enfermedad de larga data, es importante diferenciar el delirium de la demencia y de la psicosis dopaminérgica. El primero es el estado de consciencia alterado que se instala en horas o días; la segunda es un cuadro de instalación lenta y progresiva que suele aparecer en meses o años, en el caso de la psicosis dopaminérgica, en la EP suele estar relacionada con altas dosis de agonistas dopaminérgicos y se caracteriza fundamentalmente, por alucinaciones visuales y trastornos del control de impulso. Para el manejo del delirium es importante reconocer cuales son las causas que pueden desencadenar este tipo de cuadros clínicos²⁰⁻²³. La constipación, la polifarmacia y el dolor suelen ser las más frecuentes.

La búsqueda activa de la disfagia es otro de los objetivos a la hora del manejo del paciente con EP, ya que es una de las complicaciones no motoras más frecuentes con una prevalencia aproximada del 37%²⁴. La terapia de la disfagia en la EP consiste en intervenciones farmacológicas y tratamiento de la deglución por logopedas o terapeutas del habla y el lenguaje. Los métodos utilizados durante el tratamiento de la deglución deberán seleccionarse según el patrón individual de disfagia de cada paciente²⁵. Dentro de las estrategias terapéuticas, siempre se debe considerar que lo óptimo es que el paciente reciba los alimentos mientras se encuentra en estado de *ON* (es decir cuando la medicación está controlando los síntomas)²⁶.

BLOQUEAN RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS			
Antieméticos	Antipsicóticos típicos	Antipsicóticos atípicos	Analgésicos y narcóticos
Clorpromazina	Clorpromazina	Aripiprazol	Meperidina
Droperidol	Flufenazina	Lurasidona	Metadona
Metoclopramida	Haloperidol	Risperidona	Propoxifeno
Prochlorperazina	Loxapina	Olanzapina	Tramadol

Tabla 1. Fármacos que deben evitarse en pacientes con enfermedad de Parkinson

Una revisión sistemática destacó la relación significativa entre el estado nutricional y la calidad de vida en pacientes con EP, así como la influencia en los síntomas motores y no motores con mejoría en la calidad de vida. También se observó una asociación en el eje intestino-cerebro, donde un estado nutricional adecuado influyó en el equilibrio de la microbiota intestinal jugando un rol importante en la neuroprotección del deterioro cognitivo y mejorando la calidad de vida de los pacientes con EP²⁷.

La disfunción gastrointestinal (GI) o intestinal en la EP puede deberse tanto a un deterioro motor como no motor (disautonómico). Existe una mejor descripción de la disfunción intestinal en la EP, y ahora se ha establecido que los trastornos GI son comunes y afectan prácticamente a todos los niveles del sistema GI²⁸. Para el manejo de la constipación se pueden utilizar cambios dietarios, aumento del aporte de líquidos, aumento de la proporción de fibras que se proporcionan a través de la dieta, así como también la utilización de laxantes²⁹. Un tema que tomó mucha relevancia es el rol de la disbiosis de la microbiota intestinal y su relación con la EP. La microbiota influye significativamente en la interacción bidireccional entre el cerebro y el intestino mediante mecanismos neurológicos, inmunológicos y neuroendocrinos sincronizados, y existen numerosos factores que inducen progresivamente la aparición de disbacteriosis, la cual puede exacerbar la EP^{30,31}. Un metaanálisis que analizó 12 estudios con un total de 818 pacientes demostró que los síntomas de estreñimiento mejoraron luego del tratamiento con probióticos, un menor uso de laxantes y una menor puntuación en la Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS-III) de Parkinson³².

Los pacientes con EP padecen de fluctuaciones de dolor en relación con su actividad motora³³. En cuanto al manejo del dolor hay que identificar si es un dolor que esté en relación con los estados de *OFF* (es decir cuando los efectos de la medicación han desaparecido) y que responda a la administración de levodopa o si es un dolor por otra causa, para esto es importante evaluar al paciente en estados de *ON* y *OFF* en relación con la levodopa³⁴.

MANEJO DEL PACIENTE CON EP EN LOS ESTADIOS FINALES DE LA VIDA

La EP es progresiva, lo que conlleva al deterioro crónico de la calidad de vida de los pacientes, muchos de los cuales experimentan a la enfermedad como terminal, con una inseguridad importante y el requerimiento de cuidadores y atención especializada^{35,36}.

La limitación del esfuerzo terapéutico en pacientes con EP debe realizarse por un grupo de especialistas en cuidados paliativos, pero existen hitos que se corresponden con los estadios de fin de vida como: deterioro nutricional crítico en el último año (incapa-

cidad para mantener una ingesta suficiente de líquidos/calorías y deshidratación, o IMC <18, o pérdida de peso del 10% en 6 meses y rechazo de métodos de alimentación artificial); complicaciones potencialmente mortales en el último año (neumonía aspirativa recurrente, caídas con fracturas, pielonefritis, sepsis, fiebre recurrente o úlceras por presión en estadio 3 o 4); síntomas motores que responden mal a los medicamentos dopaminérgicos o que no pueden tratarse con estos debido a efectos secundarios inaceptables³⁷.

La carga de síntomas en pacientes con EP avanzada (Hoehn y Yahr 3-5) es probablemente similar o peor que la de aquellos que ingresan a cuidados paliativos con diagnósticos de cáncer, lo que destaca la gran necesidad de un enfoque paliativo para aquellos con EP^{38,39}. Existen cinco pilares de los cuidados paliativos en equipo para el abordaje de la EP avanzada que implican: i) el apoyo a los cuidadores: son esenciales para obtener resultados óptimos que benefician al paciente, pero presentan un alto riesgo de agotamiento y otros eventos adversos, por lo que el especialista en movimientos anormales debe evaluar a los cuidadores, derivarlos a trabajo social o salud mental y brindarles orientación; ii) tratar los síntomas no motores: son determinantes de la calidad de vida y también impactan en la percepción de la enfermedad que tiene la persona que los cuida, es necesario detectar sistemáticamente estos síntomas y dirigir o coordinar el tratamiento; iii) apoyo espiritual y emocional, más allá del manejo de los síntomas neuropsiquiátricos, es fundamental para acompañar al paciente y a su cuidador; iv) la planificación anticipada de la atención es esencial para brindar una atención coherente con los objetivos y valores, el neurólogo puede proporcionar a los pacientes y sus familias una hoja de ruta para el manejo paliativo de su enfermedad; v) cuidados paliativos especializados para el manejo de síntomas complejos, como el dolor crónico intenso, o para la atención al final de la vida⁴⁰⁻⁴².

Por otro lado, existe una deficiencia en la formación y en la estructuración de consensos interdisciplinarios para la realización de guías locales que permitan el abordaje integral de los cuidados paliativos contemplando el marco legal y factibilidad sanitaria con el objetivo de mejorar las etapas avanzadas de la enfermedad^{43,44}.

CONCLUSIONES

Debido a la complejidad del manejo de los pacientes con EP y a la mayor tasa de internaciones, es fundamental que tanto la institución como el equipo de salud estén preparados para atender a estos pacientes. Dado el aumento en la incidencia de la enfermedad, es previsible que estos casos sean cada vez más frecuentes. Un equipo de salud que no está entrenado en el manejo de pacientes con EP tiene una mayor tasa de error a la hora del manejo

de fármacos en pacientes con EP que se traduce en internaciones más prolongadas. Es importante que el equipo de salud tenga conocimientos sobre el manejo del paciente con EP al momento de la internación, tener equipos formados, indagar de forma activa sobre la medicación de base para una correcta optimización que permita mejor confort del paciente, así como también mejores resultados terapéuticos.

Proponemos, de acuerdo a lo expuesto, la necesidad de elaborar un documento consensado por neurólogos expertos en movimientos y fundamentado en la medicina basada en evidencia, con el propósito que sea una guía para el manejo de los pacientes hospitalizados con EP, incluyendo el abordaje de los cuidados paliativos en etapas avanzadas de la enfermedad.

Conflictos de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

Financiamiento:

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Luo Y, Qiao L, Li M, Wen X, Zhang W, Li X. Global, regional, national epidemiology and trends of Parkinson's disease from 1990 to 2021: findings from the Global Burden of Disease Study 2021. *Front Aging Neurosci.* 2025;16:1498756. doi: 10.3389/fnagi.2024.1498756.
2. Vial F, Delgado I, Idiaquez JF, Canals F, Chana-Cuevas P. Epidemiology of Parkinson's Disease in Chile. *Neuroepidemiology.* 2021;55(5):393-397. doi: 10.1159/000517750.
3. Yi S, Wang L, Wang H, Ho MS, Zhang S. Pathogenesis of α -Synuclein in Parkinson's Disease: From a Neuron-Glia Crosstalk Perspective. *Int J Mol Sci.* 2022 Nov 5;23(23):14753. doi: 10.3390/ijms232314753.
4. Simuni T, Chahine LM, Poston K, Brumm M, Buracchio T, Campbell M, et al. A biological definition of neuronal α -synuclein disease: towards an integrated staging system for research. *Lancet Neurol.* 2024;23(2):178-190. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00405-2.
5. de Bie RMA, Clarke CE, Espay AJ, Fox SH, Lang AE. Initiation of pharmacological therapy in Parkinson's disease: when, why, and how. *Lancet Neurol.* 2020;19(5):452-461. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30036-3.
6. Pringsheim T, Day GS, Smith DB, Rae-Grant A, Licking N, Armstrong MJ, et al.; Guideline Subcommittee of the AAN. Dopaminergic Therapy for Motor Symptoms in Early Parkinson Disease Practice Guideline Summary: A Report of the AAN Guideline Subcommittee. *Neurology.* 2021;97(20):942-957. doi: 10.1212/WNL.00000000000012868.
7. Guttman M, Slaughter PM, Theriault ME, DeBoer DP, Naylor CD. Burden of parkinsonism: a population-based study. *Mov Disord.* 2003;18(3):313-319. doi: 10.1002/mds.10333.
8. Pressley JC, Louis ED, Tang MX, Cote L, Cohen PD, Glied S, et al. The impact of comorbid disease and injuries on resource use and expenditures in parkinsonism. *Neurology.* 2003;60(1):87-93. doi: 10.1212/wnl.60.1.87.
9. Hassan A, Wu SS, Schmidt P, Dai Y, Simuni T, Giladi N, et al.; NPF-QII Investigators. High rates and the risk factors for emergency room visits and hospitalization in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(11):949-954. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.06.006.
10. Okunoye O, Kojima G, Marston L, Walters K, Schrag A. Factors associated with hospitalisation among people with Parkinson's disease - A systematic review and meta-analysis. *Parkinsonism Relat Disord.* 2020;71:66-72. doi: 10.1016/j.parkreldis.2020.02.018.
11. Shurer J, Golden SLS, Mihos P, Browner N. More than medications: a patient-centered assessment of Parkinson's disease care needs during hospitalization. *Front Aging Neurosci.* 2023;15:1255428. doi: 10.3389/fnagi.2023.1255428.
12. Gerlach OH, Broen MP, Weber WE. Motor outcomes during hospitalization in Parkinson's disease patients: a prospective study. *Parkinsonism Relat Disord.* 2013;19(8):737-741. doi: 10.1016/j.parkreldis.2013.04.017.
13. Lance S, Travers J, Bourke D. Reducing medication errors for hospital inpatients with Parkinsonism. *Intern Med J.* 2021;51(3):385-389. doi: 10.1111/imj.14782.
14. Martinez-Ramirez D, Giugni JC, Little CS, Chapman JP, Ahmed B, et al. Missing dosages and neuroleptic usage may prolong length of stay in hospitalized Parkinson's disease patients. *PLoS One.* 2015;10(4):e0124356. doi: 10.1371/journal.pone.0124356.
15. Julien C, Hache G, Dulac M, Dubrou C, Castelnovo G, Giordana C, et al. The clinical meaning of levodopa equivalent daily dose in Parkinson's disease. *Fundam Clin Pharmacol.* 2021;35(3):620-630. doi: 10.1111/fcp.12646.
16. Viudez-Martínez A, Ramírez-López A, López-Nieto J, Climent-Grana E, Riera G. Antiparkinsonian Medication Reconciliation as a Strategy to Improve Safety by Preventing Medication Errors. *Mov Disord Clin Pract.* 2023;10(7):1090-1098. doi: 10.1002/mdc3.13789.
17. Veilleux Carpentier A, Salloum RG, Okun MS. Practical proactive and preventative Parkinson's disease strategies for management in the hospital setting. *Parkinsonism Relat Disord.* 2023;113:105515. doi: 10.1016/j.parkreldis.2023.105515.
18. Ramirez-Zamora A, Tsuboi T. Hospital Management of Parkinson Disease Patients. *Clin Geriatr Med.* 2020;36(1):173-181. doi: 10.1016/j.cger.2019.09.009.
19. Azmi H, Cocozziello L, Nyirenda T, Douglas C, Jacob B, Thomas J, et al. Adherence to a strict medication protocol can reduce length of stay in hospitalized patients with Parkinson's Disease. *Clin Park Relat Disord.* 2020;3:100076. doi: 10.1016/j.prdoa.2020.100076.
20. Sung CB, Danoudis M, Paul E, Iansek R. The Use of Liquid Sinemet in Routine Clinical Practice of Advanced Parkinson's Disease: A Comparison of Available Options. *J Parkinsons Dis.* 2023;13(4):609-617. doi: 10.3233/JPD-225117.
21. Cullinan RJ, Richardson SJ, Yarnall AJ, Burn DJ, Allan LM, Lawson RA. Documentation and diagnosis of delirium in Parkinson's disease. *Acta Psychiatr Scand.* 2023;147(5):527-535. doi: 10.1111/acps.13470.

22. Daniels C, Rodríguez-Antigüedad J, Jentschke E, Kulisevsky J, Volkmann J. Cognitive disorders in advanced Parkinson's disease: challenges in the diagnosis of delirium. *Neurol Res Pract.* 2024;6(1):14. doi: 10.1186/s42466-024-00309-4.
23. Gallagher J, Gochanour C, Caspell-Garcia C, Dobkin RD, Aarsland D, Alcalay RN, et al.; Parkinson's Progression Markers Initiative. Long-Term Dementia Risk in Parkinson Disease. *Neurology.* 2024;103(5):e209699. doi: 10.1212/WNL.00000000000209699
24. Braun T, Juenemann M, Viard M, Meyer M, Fuest S, Reuter I, et al. What is the value of fibre-endoscopic evaluation of swallowing (FEES) in neurological patients? A cross-sectional hospital-based registry study. *BMJ Open.* 2018;8(3):e019016. doi: 10.1136/bmjopen-2017-019016.
25. Gong S, Gao Y, Liu J, Li J, Tang X, Ran Q, et al. The prevalence and associated factors of dysphagia in Parkinson's disease: A systematic review and meta-analysis. *Front Neurol.* 2022;13:1000527. doi: 10.3389/fneur.2022.1000527.
26. Sutttrup I, Warnecke T. Dysphagia in Parkinson's Disease. *Dysphagia.* 2016;31(1):24-32. doi: 10.1007/s00455-015-9671-9.
27. Mentxakatorre NA, Tijero B, Acera MÁ, Fernández-Valle T, Ruiz-Lopez M, Gómez-Esteban JC, et al. Implication of nutrition in severity of symptoms and treatments in quality of life in Parkinson's disease: a systematic review. *Front Nutr.* 2024;11:1434290. doi: 10.3389/fnut.2024.1434290.
28. Williams L, Qiu J, Waller S, Tsui D, Griffith J, Fung VS. An approach to acute clinical deterioration in patients with late-stage Parkinson's disease. *Aust J Gen Pract.* 2022;51(8):577-583. doi: 10.31128/AJGP-03-22-6363.
29. Pfeiffer RF. Gastrointestinal dysfunction in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2011;17(1):10-15. doi: 10.1016/j.parkreldis.2010.08.003.
30. Mukherjee A, Biswas A, Das SK. Gut dysfunction in Parkinson's disease. *World J Gastroenterol.* 2016;22(25):5742-5752. doi:10.3748/wjg.v22.i25.5742
31. Kaur G, Behl T, Bungau S, Kumar A, Uddin MS, Mehta V, et al. Dysregulation of the Gut-Brain Axis, Dysbiosis and Influence of Numerous Factors on Gut Microbiota Associated Parkinson's Disease. *Curr Neuropharmacol.* 2021;19(2):233-247. doi: 10.2174/1570159X18666200606233050.
32. Xie L, Chen D, Zhu X, Cheng C. Efficacy and safety of probiotics in Parkinson's constipation: A systematic review and meta-analysis. *Front Pharmacol.* 2023;13:1007654. doi: 10.3389/fphar.2022.1007654.
33. Omotosho AO, Tajudeen YA, Oladipo HJ, Yusuff SI, AbdulKadir M, Muili AO, et al. Parkinson's disease: Are gut microbes involved? *Brain Behav.* 2023;13(8):e3130. doi: 10.1002/brb3.3130.
34. Storch A, Bremer A, Gandor F, Odin P, Ebersbach G, Löhle M. Pain Fluctuations in Parkinson's Disease and Their Association with Motor and Non-Motor Fluctuations. *J Parkinsons Dis.* 2024;14(7):1451-1468. doi: 10.3233/JPD-240026.
35. Tai YC, Lin CH. An overview of pain in Parkinson's disease. *Clin Park Relat Disord.* 2019;2:1-8. doi: 10.1016/j.prdoa.2019.11.004
36. Pedrosa AJ, van Munster M, Timmermann L, Pedrosa DJ. Safety perception in patients with advanced idiopathic Parkinson's disease - a qualitative study. *Front Aging Neurosci.* 2023 Sep 6;15:1200143. doi: 10.3389/fnagi.2023.1200143.
37. Fox S, Cashell A, Kernohan WG, Lynch M, McGlade C, O'Brien T, et al. Palliative care for Parkinson's disease: Patient and carer's perspectives explored through qualitative interview. *Palliat Med.* 2017;31(7):634-641. doi: 10.1177/0269216316669922.
38. Akbar U, McQueen RB, Bemski J, Carter J, Goy ER, Kutner J, et al. Prognostic predictors relevant to end-of-life palliative care in Parkinson's disease and related disorders: a systematic review. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2021;92(6):629-636. doi: 10.1136/jnnp-2020-323939.
39. Kluger BM, Shattuck J, Berk J, Sebring K, Jones W, Brunetti F, et al. Defining Palliative Care Needs in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2018;6(2):125-131. doi: 10.1002/mdc3.12702.
40. Ghoche R. The conceptual framework of palliative care applied to advanced Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2012;18 Suppl 3:S2-S5. doi: 10.1016/j.parkreldis.2012.06.012.
41. Hvisdak V, Huang AP, Kluger BM. Palliative Care of End Stage Parkinsonism: An Overview Including the Five Pillars Framework. *Mov Disord Clin Pract.* 2022;10(Suppl 2):S63-S67. doi: 10.1002/mdc3.13620.
42. Seshadri S, Dini M, Macchi Z, Auinger P, Norton SA, Holtrop JS, et al. Reach of Palliative Care for Parkinson Disease: Results From a Large National Survey of Patients and Care Partners. *Neurol Clin Pract.* 2023;13(6):e200214. doi: 10.1212/CPL.00000000000200214.
43. Fox S, Gannon E, Cashell A, Kernohan WG, Lynch M, McGlade C, et al. Survey of Health Care Workers Suggests Unmet Palliative Care Needs in Parkinson's Disease. *Mov Disord Clin Pract.* 2015;2(2):142-148. doi: 10.1002/mdc3.12133.
44. Lennaerts H, Steppe M, Munneke M, Meinders MJ, van der Steen JT, Van den Brand M, et al. Palliative care for persons with Parkinson's disease: a qualitative study on the experiences of health care professionals. *BMC Palliat Care.* 2019;18(1):53. doi: 10.1186/s12904-019-0441-6.



REVISIÓN/REVIEW

Cefalea por uso excesivo de fármacos

Medication Overuse Headache

Alex R. Espinoza, MD^{a,b}✉

^a Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 16/04/2025

Aceptado: 16/06/2025

Keywords:

Medication Overuse Headache; Preventive Therapy.

Palabras clave:

Cefalea por Sobreuso de Fármacos; Terapia Preventiva.

RESUMEN

La cefalea por uso excesivo de medicamentos (MOH, por sus siglas en inglés) es una entidad compleja y aún en desarrollo, con criterios diagnósticos establecidos en la III edición de la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-3). Tiene una prevalencia del 2,2% en la población general y produce una severa carga de enfermedad en quienes la padecen. Los pacientes son heterogéneos por varios aspectos, no se ha determinado si genéticamente el paciente desencadena una cefalea crónica y por esa razón consume en exceso los medicamentos o los medicamentos son los causantes únicos de la cronificación de la cefalea primaria de base del paciente. Existe la MOH complicada y no complicada. El tratamiento debe ser multidisciplinario y tiene varias aristas. La desintoxicación abrupta, asociado al inicio precoz de terapia preventiva es lo que ha demostrado mayor efectividad. Las nuevas terapias para el tratamiento preventivo de la migraña han generado nuevos paradigmas en el manejo de la MOH, existiendo actualmente una serie de alternativas terapéuticas. Existen tres regímenes de desintoxicación: régimen ambulatorio, internación en centro de salud y hospitalización diurna. El pronóstico a mediano y largo plazo es positivo, pero se requiere un programa de seguimiento de estos pacientes en el tiempo por su alta tasa de recaídas, en especial durante el primer año.

ABSTRACT

Medication overuse headache (MOH) is a complex and still-developing entity, with diagnostic criteria established in the 3rd edition of the International Classification of Headache Disorders (ICHD-3). It has a prevalence of 2.2% in the general population and produces a severe burden of disease in those who suffer from it. Patients are heterogeneous in several respects; it has not been determined whether the patient's genetic makeup triggers a chronic headache, or if the medications themselves are the sole cause of the chronicity of the patient's primary baseline

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: aespinoza@clinalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.006>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



headache. There are complicated and uncomplicated MOH. Treatment must be multidisciplinary. Abrupt detoxification, associated with the early initiation of preventive therapy, has been shown to be most effective. New therapies for the preventive treatment of migraine have generated new paradigms in the management of MOH, and there are currently several therapeutic alternatives. There are three detoxification regimens: outpatient regimen, hospitalization in a health center, and day hospitalization. The medium and long-term prognosis is positive, but a follow-up program is required for these patients over time due to their high relapse rate, especially during the first year.

DEFINICIÓN

La cefalea por uso excesivo de fármacos, (MOH, *medication overuse headache*) es una cefalea secundaria debido a la ingesta mensual elevada de fármacos analgésicos indicados para aliviar una cefalea aguda en una persona que sufre de cefalea primaria de base. Esta entidad ha sido descrita ya desde 1951 por Horton y Peters, quienes publicaron casos de pacientes migrañosos que empeoraban con el uso de tartrato de ergotamina¹. Aproximadamente 30 años después, en 1982, Kudrow et al.², plantearon que el tratamiento profiláctico con amitriptilina era inefectivo en pacientes con MOH; al comparar pacientes con amitriptilina sin MOH tenía 72% de efectividad vs. 30% de efectividad en pacientes con amitriptilina y MOH, planteando “*the paradoxical effects to frequent analgesic use*”. Por su parte, Mathew³ observó que, si se les realizaba un tratamiento adecuado a pacientes con MOH, regresaban a su patrón previo de dolor.

Se acuñaron diferentes términos para denominar esta entidad, como cefalea de rebote, cefalea por uso indebido de medicamentos, cefalea por adaptación a medicamentos, cefalea inducida por drogas, entre otros⁴, hasta que en el año 1988 se publicó la primera clasificación internacional de desórdenes de cefalea (ICHD-1, *International Classification of Headache Disorders-1*) en la cual se acuñó el término “*medication overuse headache*”. Se planteó que correspondía a una cefalea secundaria, definiendo una serie de criterios diagnósticos que con el paso de los años y acumulación de experiencia en el manejo de estos pacientes se fueron modificando, quedando los cambios plasmados en las subsecuentes clasificaciones hasta llegar a los actuales criterios diagnósticos de la clasificación ICHD-3⁵ y la actual definición de uso excesivo de medicamentos.

Criterios diagnósticos ICHD-3 para MOH

1. Cefalea que se presenta ≥ 15 días al mes en un paciente con un trastorno de cefalea preexistente.
2. Uso excesivo regular durante > 3 meses de uno o más medicamentos analgésicos para el tratamiento agudo y/o sintomático de las cefaleas
3. No se explica mejor por otro diagnóstico de la ICHD-3

¿Cómo se define el uso excesivo de analgésicos?

- a. ≥ 10 días al mes para triptanes, ergotamínicos, opioides, analgésicos combinados
- b. ≥ 15 días al mes para analgésicos simples (como paracetamol o antiinflamatorios no esteroideos (AINEs))
- c. ≥ 10 días al mes para combinaciones de múltiples clases de fármacos.

Cabe mencionar que para el manejo agudo de la migraña los gepantes (rimegepante y ubrogepante) y ditanes (lasmiditan) representan una nueva generación de tratamientos para la migraña, ofreciendo alternativas a los triptanes tradicionales. Los gepantes no han demostrado generar MOH al utilizar frecuentemente^{6,7} y si bien no hay estudios clínicos que vinculen lasmiditan⁸ con MOH si estudios preclínicos en modelos de MOH en ratas han determinado que induce sensibilización central y alodinia cutánea determinando eventual riesgo de MOH, lo cual debe ser confirmado por estudios clínicos y por otra parte, la definición de uso excesivo de analgésicos no tiene relación con la dosis específica del fármaco en cuestión, ni con la frecuencia diaria en que se administró, sino que tiene relación con cuantos días al mes fue ingerido.

Al diagnosticar MOH estamos atribuyendo la causalidad del aumento de la frecuencia de la cefalea del paciente al uso excesivo de analgésicos, pero cuando hay un uso excesivo de analgésicos sin causalidad directa en el incremento de la frecuencia de la cefalea se denomina uso excesivo de medicación, en inglés *medication overuse* (MO)⁹. Al respecto, es muy interesante destacar un estudio observacional en 120 pacientes con migraña crónica que encontró que aquellos con uso excesivo de fármacos tenían puntajes significativamente más altos en cuestionarios como HIT-6 y MIDAS (que miden discapacidad y pérdida de funcionalidad) en comparación con pacientes con migraña crónica y bajo uso de medicamentos¹⁰.

Para lograr un mejor entendimiento de las diferentes definiciones debemos hacer algunas distinciones.

El término “cefalea crónica diaria” (CCD), es un síndrome que se define como cefaleas ≥ 15 días al mes por más de 3 meses seguidos independiente de la causa y de las características clínicas de

la cefalea. CCD se subclasifica en corta duración, si la cefalea diariamente tiene una duración menor a 4 horas y de larga duración, si tiene una duración diaria de más de 4 horas. Frente a una CCD de corta duración y que se asocia a síntomas neuroautónómicos craneofaciales se debe sospechar una cefalea en racimos crónica entre otras entidades trigémino-autónómicas. Frente a una CCD de larga duración y descartando causa secundaria, la etiología más frecuente es la migraña crónica (MC) definida en la clasificación ICHD-3⁵ (tabla 1).

Otras causas primarias de CCD de larga duración es la cefalea tipo tensional crónica (CTTC), la cefalea diaria persistente *de novo* y la hemicránea continua. Esta última se diferencia de las anteriores por presentar síntomas neuroautónómicos hemicraneales. Para sospechar una cefalea diaria persistente *de novo*, un elemento clínico sugerente es que la cefalea haya iniciado en un día e incluso en un horario recordado en detalle por el paciente y después de su debut, a los 3 días se torna crónica, hecho muy raro de ver en pacientes con MC o CTTC.

La MOH es una de las causas secundarias más importante de CCD y es muy frecuente la presencia de MOH en pacientes con MC. Alrededor del 90% de los pacientes que sufren de MOH tienen de base MC o CTTC¹¹.

Aquellos pacientes que no sufren de una cefalea primaria de base y consumen una elevada cantidad mensual de analgésicos por otras etiologías de dolor crónico no desarrollan MOH¹².

EPIDEMIOLOGÍA

Con respecto a la incidencia de MOH, el estudio HUNT (The Nord-Trøndelag Health Survey), estudio noruego de cohorte longitudinal basado en la población, con seguimiento de 11 años de 26197 respondedores (63% de 41766 elegibles), encontró una incidencia de 0,72 casos de MOH por 1000 personas/año¹³. Con respecto a la prevalencia, el Global Burden of Disease Study (GBD) con reportes de 16 países, sitúa la prevalencia de MOH

entre el 1 a 2% de la población general¹⁴, lo cual extrapolado a 8 billones de habitantes equivale a entre 50-100 millones de personas que sufren de esta condición en el mundo. Existe gran variabilidad en lo reportado en distintos países, por ejemplo, un estudio pakistaní del 2017 realizado en 4 223 pacientes reportó una prevalencia del 0,7% en hombres y 0,8% en mujeres¹⁵ y en Mongolia en el año 2019 en un seguimiento de 2 043 pacientes se pesquisó prevalencia del 5,7% (con tendencia a ser más alta en mujeres)¹⁶. Estas diferencias tienen una serie de explicaciones que van desde el modelo de sistema de salud de cada país, los seguros sociales, el tipo de seguimiento de los pacientes, la metodología, heterogeneidad de los pacientes y temas culturales en la relación con la salud, medicamentos, entre otros. Asimismo, se reportan distintas cifras de proporción mujeres: hombres afectados por MOH, entre 1,3:1¹⁵ (Pakistán) a 5:1 en India y 3:1 en China en un estudio del año 2012 en 5 041 personas¹⁷. El GBD hasta el 2015 evaluaba MOH como una entidad independiente (ahora está considerada dentro de las complicaciones de migraña y cefalea tipo tensional)¹⁸ informando que alrededor de 59 millones de personas en el mundo la padecían y situándola en el sexto lugar de las enfermedades neurológicas que producían más años vividos con discapacidad en el mundo¹⁴.

En datos regionales, en la sección latinoamericana del proyecto COMOESTAS, con datos de Chile y Argentina, la edad media de MOH fue de 38,7 años (rango 18-72 años), 80,4% fueron mujeres, 75% nivel educacional técnico o profesional, la migraña fue la cefalea de base más frecuente (77,8%) en pacientes con MOH y en menor proporción la cefalea tipo tensional crónica (15,9%), y el fármaco con mayor uso excesivo fue la ergotamina sola (70%) o en combinación con antiinflamatorios no esteroideos (AINES)¹⁹. En relación a los factores de riesgo asociados a MOH, en distintos estudios transversales se ha observado el sexo femenino, bajo nivel educacional, adultez (en torno a los 40 años) y bajos ingresos familiares²⁰ y en un estudio longitudinal se confirma el sexo femenino y el bajo nivel educacional como factores de riesgo para la incidencia de MOH (OR 1,9), la cefalea de base con mayor riesgo es la migraña (migraña vs no migraña OR 8,1), otras asociaciones

Cefalea durante ≥15 días al mes, por al menos 3 meses seguidos, con historia previa de ≥5 crisis de migraña y de esos 15 días al menos ≥8 días al mes la cefalea cumple los criterios de migraña tales como:	
Al menos ≥2 de los siguientes:	a) unilateral; b) pulsátil; c) dolor moderado o severo; d) agravado por actividad física
Y ≥1 de los siguientes:	a) náusea o vómitos; b) fotofobia y fonofobia
Y/o que las crisis se alivien con terapia antimigrañosa específica como triptanes o ergotamínicos.	
No atribuible a otro trastorno como causa.	

Tabla 1. Definición de migraña crónica

con doble riesgo es: historia de latigazo (*whiplash*), enfermedades musculoesqueléticas crónicas, ansiedad y depresión¹³. En el *American Migraine Study II* se confirman los mismos factores riesgos, pero se agregan mujer blanca y ser dueña de casa²¹.

Dentro de las comorbilidades con MOH, las más frecuentes son ansiedad y depresión, los cuales constituyen fuertes factores de riesgo de cronificación de una cefalea primaria y de MO. Se asocian a mayor discapacidad de la MOH y son predictores de mala evolución, pobre respuesta terapéutica y mayor riesgo de ideación suicida²². Otras comorbilidades existentes son enfermedades musculoesqueléticas crónicas, insomnio, hipotiroidismo, trastornos gastrointestinales (úlceras, síndrome de intestino irritable), síndrome metabólico, hipertensión arterial esencial, y tabaquismo²³.

Con respecto a la carga de enfermedad que produce la MOH, la GBD en el año 2013 la situó en el lugar decimotercero entre las enfermedades que más años vividos con discapacidad existen en el mundo²⁴, generando severa discapacidad y pérdida de funcionalidad en las personas que lo padecen y en el estudio Eurolight en la Unión Europea se estimó un gasto anual el 2011 en MOH de 37 billones de euros, siendo el 92% de ese monto por pérdida de productividad²⁵.

CLÍNICA

Cuando un paciente consulta por cefalea presente todos o casi todos los días durante más de tres meses consecutivos, cumpliendo los criterios ICHD-3 y descartando causas secundarias como hipertensión intracraneana idiopática, cefalea por hipotensión de líquido céfalo-raquídeo, hidrocefalia o cefalea post traumatismo encefalocraneano, entre otras (se recomienda el esquema de trabajo que acuña la sigla SNOOP10²⁶ para banderas rojas en cefalea), lo más probable es que se encuentre frente a una persona que padece de MOH. En centros de cefalea especializados en EE.UU., alrededor del 50-80% de los pacientes con migraña crónica tienen concomitantemente una MOH²⁷. En esta situación, además de realizar la anamnesis habitual, se debe preguntar rigurosamente cuál o cuáles medicamentos analgésicos consume al mes, detallando principios activos, dosis, tiempo de uso, frecuencia diaria y sobre todo la cantidad de días al mes que los consume para confirmar el diagnóstico de MOH.

Con respecto a las características específicas de la cefalea, los criterios diagnósticos ICHD-3 no aportan mayores luces, sólo hacen mención del número de días de cefalea y su relación directa con el uso excesivo de analgésicos. En general, las características clínicas son muy variables, pero lo observado en la práctica clínica es que las características de la cefalea de MOH depende en gran

medida de la cefalea primaria que padece el paciente y del fármaco usado en exceso²⁸. En este sentido, un estudio prospectivo de pacientes con migraña con o sin aura o cefalea tipo tensional o ambas, cuando se usan excesivamente los AINES, la cefalea de MOH tiende a ser sorda, opresiva, holocraneana, a menudo sin muchos síntomas "migrañosos" asociados. En cambio, en pacientes de similares características que usan excesivamente de triptanes, la cefalea de MOH tiende a tener claros elementos migrañosos como náuseas, vómitos, foto o sonofobia, propenden a ser matinales en su presentación y responder relativamente rápido al uso de otros triptanes, pero característicamente la cefalea retorna a las pocas horas o al día siguiente²⁸. La situación geográfica y económica de los países también impactan en los fármacos sobre usados, por ejemplo, en EE.UU. existe un alto uso de fármacos opioides y barbitúricos, en el este de Europa de fármacos ergotamínicos, en el oeste de Europa de fármacos triptanes y en países en vías de desarrollo, como Latinoamérica, de ergotamínicos y AINES^{29,30}.

En la evaluación clínica de estos pacientes es fundamental contar con un calendario de cefalea ya sea manual o electrónico. Está demostrado la infra o sobrevaloración que el paciente puede tener con respecto a sus cefaleas en intensidad y frecuencia mensual llevando a errores diagnósticos y por ende indicación de tratamientos no adecuados por parte del médico tratante, bajo 8 días al mes de dolor, el reporte tiende a ser infravalorado y sobre esa cifra, ser supervalorado por los pacientes³¹. Llevar el registro también evita el efecto "*telescoping*" (fenómeno descrito en donde los pacientes evalúan un período de tiempo en base a la última crisis sufrida antes del control médico sin sopesar realmente como evolucionaron durante todo el período).

Recomendaciones clínicas para sospechar MOH:

- Cefalea que se torna refractaria con frecuencia diaria o casi diaria.
- Antecedentes de cefalea primaria preexistente.
- La cefalea varía en sus características generales habituales.
- Disminución del umbral al dolor.
- Astenia, síntomas gastrointestinales, irritabilidad, ansiedad, dificultad concentración.
- Taquicardia, frío en extremidades, parestesias, hipertensión arterial en caso de uso de ergotamínicos o combinaciones con cafeína.
- Ritmicidad droga-dependiente, rebote REM.
- Tolerancia farmacológica a la terapia preventiva y abortiva de crisis de cefalea.
- Síntomas de abstinencia al suspender el fármaco usado en exceso.
- Mejoría con la discontinuación del fármaco usado en exceso.
- Disminución de efecto de preventivos mientras mantiene el uso excesivo de analgésicos.

En adición al aumento de frecuencia de la cefalea y de cambios en sus características habituales, muchos pacientes comienzan a presentar una ritmicidad droga-dependiente, con crisis de dolor o rebote durante el sueño REM. Una característica clínica relevante de la cefalea en estos pacientes es que tienden a despertarse en la noche después del primer o segundo ciclo de sueño REM con una cefalea de gran intensidad y/o despertarse a primera hora de la mañana con una intensa cefalea, posiblemente, por la abstinencia de varias horas del fármaco debido al tiempo transcurrido en el sueño. Otra de las características clínicas es que la terapia preventiva habitual comienza a no tener la misma efectividad que previo a la MOH.

Con respecto al fármaco usado en exceso, el estudio AMPP (*American Migraine Prevalence and Prevention*) informó que la cronificación (es decir, la transformación de migraña episódica [EM, por sus siglas en inglés] a migraña crónica [CM, por sus siglas en inglés]) ocurre a una tasa de ~ 2,5% por año³². De los medicamentos agudos evaluados, el uso de opioides y analgésicos que contienen barbitúricos se asoció con un riesgo significativamente mayor de cronificación a CM (opioides: OR=1,44 [IC95% 1,10-2,08]; barbitúricos: OR=1,73 [IC95% 1,10-2,73])^{32,33}. Los resultados fueron similares para mujeres y hombres, excepto que el riesgo de cronificación con el uso de opioides fue mayor en hombres (OR=2,76, IC95% 1,20-6,38) versus mujeres (OR=1,28, IC95% 0,81-1,97)³².

En aquellos pacientes que sufren de una cefalea primaria y tiene un MO sin desarrollar aún una MOH, estudios han demostrado que tenían puntajes significativamente más altos en cuestionarios como HIT-6 y MIDAS (mayor discapacidad y menos funcionalidad por la cefalea), en comparación con los pacientes con bajo uso frecuente de medicamentos³⁴.

Existen dos grupos de pacientes con MOH: MOH complicada y MOH no complicada (tabla 2). Los pacientes con MOH complicada tienden a tener más riesgos de recaídas y mala respuesta al tratamiento vs pacientes con MOH no complicada.

Por último, hay evidencia científica que demuestra que muchos pacientes con MOH tienen antecedentes de traumas o eventos estresantes en su vida³⁵.

TRATAMIENTO

Conceptos generales: el primer punto relevante en el tratamiento y que siempre vale la pena recalcar, es desarrollar la sospecha clínica sobre este cuadro para realizar acertadamente el diagnóstico de MOH y así poder indicar el tratamiento correcto. Sin un correcto diagnóstico nunca se le podrá ofrecer a estos pacientes una solución a su problema de salud; hay estudios que evidencian que solo entre el 5 a 15% de pacientes con MOH reciben un tratamiento adecuado^{36,37}. La educación a los pacientes sobre el riesgo de MOH es fundamental para su prevención, lo que contrasta con hallazgos de un reciente estudio que evidenció que cerca del 40% de los pacientes con cefalea crónica no conocían el concepto de MOH³⁸. Se debe ser enfáticos en la educación continua y concientización al cuerpo médico en su conjunto, a nuestros pacientes y a la población en general sobre los riesgos de automedicarse o de una toma excesiva de analgésicos para el manejo de sus cefaleas.

El manejo de MOH tiene una serie de aristas: educación al paciente, discontinuación o desintoxicación del fármaco utilizado en exceso, manejo cognitivo-conductual, tratamiento farmacológico preventivo para MOH y la cefalea primaria de base y planificación de estrategias de tratamiento abortivo para el manejo agudo de crisis de cefalea. A lo anterior se agrega el seguimiento y monitoreo a largo plazo de los pacientes mediante, entre otras cosas, un calendario de cefalea, manejo por equipo multidisciplinario, manejo de comorbilidades y complicaciones de las terapias, idealmente en un centro con expertise en el manejo de cefalea y que ofrezca la posibilidad de hospitalizar al paciente en caso de necesidad.

MOH complicada	MOH no complicada
Uso excesivo de opioides y barbitúricos	Uso excesivo de AINEs, analgésicos simples, triptanes y/o ergotamina
Uso concomitante de fármacos sedantes o tranquilizantes	No uso de fármacos sedantes o tranquilizantes
Comorbilidad psiquiátrica relevante	Sin comorbilidad psiquiátrica relevante
Antecedentes de fallas previas de desintoxicación	Sin antecedentes previos de falla de desintoxicación
Pobre red de apoyo	Buena red de apoyo
Uso excesivo de múltiples fármacos y por tiempos prolongados	Uso excesivo de un fármaco y uso previo no prolongado

Tabla 2. MOH complicada y MOH no complicada

Abreviaciones: AINEs:antinflamatorios no esteroideos; MOH: medication overuse headache.

Dentro de la educación al paciente es necesario plantearles lo siguiente³⁸:

- La comprensión de que el uso frecuente de medicamentos agudos para tratar el dolor de cabeza puede contribuir a más dolores de cabeza
- La eliminación de la medicación aguda es probable que mejore los dolores de cabeza a largo plazo
- Es poco probable que la mejoría del dolor de cabeza sea completa
- El uso de medicamentos preventivos para la migraña en paralelo puede reducir la MOH
- El tratamiento de la condición de salud mental coexistente (por ejemplo, depresión y ansiedad) puede ofrecer beneficios adicionales
- La reexposición a la medicación para el dolor agudo después de una retirada exitosa puede causar la recaída de una MOH
- Después de la retirada exitosa de la medicación para el dolor agudo, es necesario tratar el dolor de cabeza subyacente
- El tratamiento exitoso de la MOH puede llevar muchas semanas o meses.

Para el tratamiento farmacológico preventivo y abortivo de crisis de dolor en MOH no existen claras directrices de ensayos clínicos referente a la elección de los pacientes, end points primarios y secundarios, extensión del seguimiento, entre otros; siendo los ensayos son muy heterogéneos entre sí, lo que hace difícil sistematizar la información disponible³⁹.

Lo primero es centrarse en la educación al paciente, su diagnóstico de MOH, los riesgos de complicaciones médicas y eventualmente quirúrgicas por el sobreuso de analgésicos. Es necesario dedicar tiempo ya que para muchos pacientes sonará paradójico que lo mejor para su estado de salud actual es el retiro del analgésico que le ayuda a su dolor, aunque sea momentáneamente. Por otro lado, se debe explicar que es esperable que, de manera inicial y transitoria, secundario a la desintoxicación del fármaco analgésico sus cefaleas podrían empeorar. Este punto es muy importante, sobre todo por un estudio que evidencia que el solo consejo médico de los puntos antes mencionados, en ambiente de atención primaria, puede ser tan efectivo como indicar tratamiento farmacológico a pacientes con MOH no complicada⁴⁰.

Posterior al diagnóstico y a la educación del paciente, se debe realizar la desintoxicación del fármaco usado en exceso, la cual se puede realizar de forma brusca e inmediata o de forma escalonada. Aún existe debate sobre este punto. Un ensayo multicéntrico demostró que iniciar el tratamiento preventivo sin una desintoxicación brusca inicial fue más eficaz para reducir la carga total de cefaleas. Sin embargo, la disminución en el número de días con cefalea respecto al basal fue significativa en el grupo que discontinuó el fármaco utilizado en exceso⁴¹.

En este sentido se dispone de varios posibles esquemas terapéuticos:

- Discontinuación precoz del fármaco usado en exceso sin terapia preventiva.
- Discontinuación precoz del fármaco usado en exceso + terapia preventiva.
- Terapia preventiva con restricciones en el uso del fármaco sobre usado.
- Terapia preventiva sin discontinuación ni restricciones en el uso del fármaco usado en exceso.

Una revisión sistemática comparó las primeras dos estrategias y evidenció que la discontinuación precoz + terapia preventiva fue superior que la sola discontinuación del fármaco usado en exceso⁴². Esto fue apoyado por subsecuentes ensayos, uno de ellos muy interesante del Centro de Cefalea Danés Glostrup. Los pacientes se aleatorizaron 1:1:1 a desintoxicación + tratamiento preventivo, tratamiento preventivo sin desintoxicación o desintoxicación con opcional tratamiento preventivo a los dos meses de la desintoxicación. El *endpoint* primario fue el cambio del número de días de cefalea al mes después de 6 meses, junto a una serie de *endpoints* secundarios como cambios en los días mensuales de migraña, uso de medicación analgésica, intensidad del dolor, número de respondedores, pacientes con remisión a cefalea episódica y MOH superada. No hubo mayores diferencias en el *endpoint* primario entre los 3 esquemas, pero en el endpoint secundario de pacientes con reversión a cefalea episódica a los 6 meses, el grupo de desintoxicación + preventivo fue de un 74,2% vs. 60% sólo preventivo vs. 41,7% en sólo desintoxicación, riesgo relativo (RR) de reversión 1,8, lo que corresponde a un 80% mayor probabilidad de revertir la cefalea en el grupo de desintoxicación + prevención vs. sólo desintoxicación. Con respecto a MOH superada a los 6 meses: RR de 1,3 para desintoxicación + preventivo (30% por sobre desintoxicación)⁴³, por lo que, si bien los 3 esquemas fueron efectivos, la desintoxicación precoz del medicamento usado en exceso + la terapia preventiva desde el inicio es el esquema recomendado para el manejo de MOH⁴³. En su estudio, Engelstoft et al. concluyen que la interrupción abrupta (desintoxicación) del fármaco analgésico usado en exceso es más efectiva y factible que sólo restringir su uso⁴⁴. Esto corre fundamentalmente para fármacos triptanes, ergotamina, analgésicos simples, AINES y combinación de analgésicos, siendo un proceso relativamente seguro y bien tolerado para los pacientes. En el caso de uso excesivo de fármacos barbitúricos, opioides y benzodiazepinas solos o en combinación, éstos deben reducirse gradualmente para evitar síntomas de abstinencia u otras complicaciones.

Por lo anterior, existen tres regímenes de conducir al menos inicialmente la desintoxicación: régimen ambulatorio, internación en centro de salud y la hospitalización diurna. Existe una serie de estudios prospectivos que comparan estas modalidades, siendo

en general la desintoxicación con internación del paciente la con mayor tasa de efectividad (71%)⁴⁵, pero en definitiva no existen guías clínicas que orienten sobre el régimen de desintoxicación a seguir, ni su duración ni que fármacos utilizar.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Con respecto al manejo farmacológico existen categorías que se podrían individualizar de la siguiente manera: tratamiento preventivo, tratamiento puente y tratamiento abortivo de crisis de dolor.

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO PUENTE Y PREVENTIVO

El tratamiento preventivo es un tratamiento orientado a mediano y largo plazo para el manejo de la cefalea primaria de base y apunta fundamentalmente a bajar la frecuencia mensual de crisis, junto con bajar la intensidad y discapacidad producida por las mismas. Es altamente recomendado indicar este tratamiento ya que se ha demostrado que es superior a no tratar⁴¹. Este tratamiento puede ser ofrecido antes, durante e incluso después de la desintoxicación, siendo lo aconsejable indicarlo precoz al inicio de la desintoxicación⁴⁶.

Los medicamentos que han demostrado mayores beneficios en el tratamiento de MOH son topiramato⁴⁷, ácido valproico⁴⁸, onabotulinumtoxinA⁴⁹, anticuerpos monoclonales contra el receptor del péptido relacionado con gen de la calcitonina (CGRP) (erenumab) o directamente contra el ligando CGRP, (fremanezumab, galcanezumab y eptinezumab)⁵⁰⁻⁵³ y gepantes (moléculas pequeñas y sintéticas que antagonizan el receptor del CGRP) como el atogepante que fue efectivo en reducir el uso de días de medicación de analgésicos en pacientes con MC y MOH vs placebo⁵⁴, todos estos estudios con duración de terapia y seguimiento variable entre 3 a 6 meses (tabla 3).

Lo interesante y que eventualmente podría cambiar el paradigma, es que los ensayos con anticuerpos monoclonales y onabotulinumtoxinA demuestran ser efectivos en los endpoints primarios

sin necesariamente realizar un proceso dirigido de desintoxicación del fármaco usado en exceso. Esto plantea una serie de incógnitas que deberán ser resueltas en estudios posteriores sobre la real fisiopatología de esta entidad. Otra alternativa útil es la combinación de terapias preventivas, aunque sin mucha evidencia científica que soporte esta indicación.

No hay estudios aleatorizados ni placebo controlado para otras alternativas de tratamientos preventivos no específicos (bloqueadores de canales de calcio, beta-bloqueadores, antidepresivos tricíclicos, entre otros.).

En casos seleccionados de pacientes es posible intentar una racional combinación de preventivos, por ejemplo: antidepresivo tricíclico + neuromodulador + un anticuerpo mononuclear o que abarquen distintas comorbilidades psiquiátricas u otras, como betabloqueo + topiramato o ácido valproico + onabotulinumtoxinA⁵⁵.

Por último, si bien no existe mucha evidencia que lo respalde, otra alternativa podría ser la infiltración pericraneal con lidocaína 2% más asociación, o no, a corticoide local en nervios pericraneales.

El tratamiento puente consiste en terapias que permiten controlar las cefaleas de rebote o por desintoxicación que pueden ocurrir sobre todo al inicio de la desintoxicación. En general, las primeras dos semanas son las más críticas y presentan un real desafío al proceso de desintoxicación. Los fármacos que se han utilizado para este efecto son los corticoides orales sistémicos a pesar de que al menos 2 estudios aleatorizados y controlados no encontraron mayor beneficio del uso de corticoide como terapia puente^{56,57}. Nuevamente no hay consenso en cuanto a dosis, fármaco corticoidal en específico, vías de administración ni duración, pero lo más usual es el uso de prednisona 1 mg/kg de peso entre 6 días⁵⁸ a 4 semanas con posterior tapering. Otra alternativa es el uso de celecoxib 400 mg al día por 5 días, luego disminuyendo 100 mg cada 5 días⁵⁹. Un fármaco interesante es la tiaprida que, pese a contar con evidencia que apoya su uso

Terapia preventiva MOH	Disminución de días mensuales de cefalea	Disminución de días mensuales de migraña	Reducción del 50% en la frecuencia mensual de crisis de migraña	Reducción en el uso concomitante de analgésicos
OnabotulinumtoxinA	X			
Topiramato		X		
Ácido valproico			X	
Anticuerpos monoclonales (erenumab, galcanezumab, fremanezumab, eptinezumab)		X		X
Gepantes (atogepante)		X		X

Tabla 3. Medición de efectividad de terapia preventiva en MOH

en cefaleas crónicas⁶⁰ y no en MOH, si es utilizada como terapia puente durante el período de desintoxicación. Es un neuroléptico atípico, antagonista selectivo de receptores de dopamina D2/D3, sin afinidad D1, esto tiene implicancias relevantes, ya que D2/D3 se expresan en el núcleo paraventricular hipotalámico participando activamente en el control de la ingesta y saciedad y posiblemente en otros estados de adicción⁶¹, uniéndose principalmente a receptores extraestriales, con pocos efectos sedantes, buen efecto ansiolítico, ideal para pacientes añosos, pero sí con algunos efectos adversos como disquinesias precoces, disquinesia tardía, hipotensión ortostática, impotencia, frigidez, amenorrea, galactorrea, ginecomastia, hiperprolactinemia y somnolencia. Existe un estudio aleatorizado y doble ciego que evaluó 39 pacientes (18-65 años) con diagnóstico de MC que fueron asignados a tiaprida 100 mg cada 12 horas (21 pacientes) vs topiramato 25 mg cada 12 horas por 12 semanas (18 pacientes), el *endpoint* primario fue el cambio en el número mensual de días de migraña a las 12 semanas. El grupo con tiaprida tuvo una reducción media de $7,2 \pm 7,5$ días con migrañas por mes en comparación con $7,6 \pm 5,8$ para el grupo con topiramato ($p = 0,86$), no encontrando diferencias en el resto de endpoints secundarios (cambio en el número mensual de días de cefalea, el porcentaje de sujetos con disminución $>50\%$ y $>75\%$ de sus días de migraña mensual, y el cambio del impacto de la cefalea medido por el *Headache Impact Test-6*)⁶², por lo que si bien no es una evidencia directa en MOH sí podría ser útil en MC, que es una de las principales cefaleas primarias de base en contexto de MOH lo que podría explicar su eficacia.

TRATAMIENTO AGUDO

Además de desintoxicar precozmente al paciente, iniciar terapia puente y eventualmente iniciar terapia preventiva a largo plazo, es necesario planificar un esquema terapéutico abortivo en caso de crisis aguda. Es conocida la presencia de intensas cefaleas de "rebote" al suspender el fármaco usado en exceso siendo necesario indicar un tratamiento analgésico. Se recomienda un esquema estratificado, que consiste en estratificar al paciente con respecto a la frecuencia mensual de crisis, intensidad e impacto en su calidad de vida en: baja necesidad, mediana necesidad o alta necesidad de tratamiento. En caso de baja necesidad de tratamiento, es posible indicar analgésicos simples como acetaminofeno, ácido acetilsalicílico, metamizol o AINES (diclofenaco, ketorolaco, indometacina, naproxeno, etc.) y si no hay respuesta a las 2 horas, indicar fármacos analgésicos específicos como triptanes, ditanes o gepantes, evitando indicar nuevamente el fármaco usado en exceso. En caso de alta necesidad de tratamiento (alta frecuencia mensual de crisis, de gran intensidad y alto impacto en calidad de vida) se recomienda el uso inmediato de fármacos específicos como triptanes, ditanes o gepantes, algunos de ellos por su farmacocinética permiten

eventualmente repetir dosis a las 2 horas no sobrepasando el máximo diario recomendado (eletriptán 80 mg/día, rizatriptán 30 mg/día) y definir previamente en consenso con el paciente cual será la terapia de rescate si el dolor no cede. También está la posibilidad de utilizar una mezcla de analgésicos que tengan un efecto potenciador entre ellos, disminuyendo los efectos adversos. En aquellos casos de mediana necesidad de tratamiento queda a discreción del tratante en acuerdo con el paciente si se inicia con AINES o terapia específica⁶³. Para evitar caer en nuevo sobreuso de fármacos, la recomendación más importante es educar a los pacientes que la toma de fármacos abortivos no debe exceder la dosis máxima mensual para cada tipo de familia de fármacos mencionada anteriormente (menos de 10 días al mes para triptanes, ergotamínicos, opioides, analgésicos combinados; menos de 15 días al mes para analgésicos simples (como paracetamol o AINES) y menos de 10 días al mes para combinaciones de múltiples clases de fármacos)⁵. Cabe recordar que el uso de gepantes para el manejo agudo de migraña (rimagepante, zavegepante y ubrogepante)⁶⁴⁻⁶⁶ no desarrollan MOH en los pacientes que los consumen en dosis mensuales elevadas. Con respecto a ditanes (lasmiditan) se deben confirmar estudios clínicos para definir si su uso tiene o no riesgo de MOH.

MANEJO EN INTERNACIÓN VS AMBULATORIO

Existen estudios que demuestran una mayor tasa de éxito en desintoxicación en internación vs desintoxicación ambulatoria, entre 48%⁶⁷ y 71%⁶⁸.

Un esquema muy interesante de manejo que abarca todas las preferencias de los pacientes y complejidades es el planteado por Sait Ashina y su equipo de trabajo⁶⁵:

Pacientes con MO y MOH no complicada: después del consejo y educación la pregunta es: ¿Está dispuesto el paciente a desintoxicarse del medicamento usado en exceso?

- Si la respuesta es "Sí": se realiza la desintoxicación aguda de forma ambulatoria bajo la supervisión médica o de enfermería + el uso de terapia preventiva como: anticuerpo monoclonal anti-CGRP o su receptor u onabotulinumtoxinA (sólo en caso de MC de base) o topiramato u otro fármaco, con seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea.

- Si la respuesta es "No": se comienza con la terapia preventiva con anticuerpo monoclonal anti-CGRP o su receptor u onabotulinumtoxinA (sólo en caso de MC de base) o topiramato u otro. Si la respuesta clínica es inefectiva o incompleta, se procede a la discontinuación del fármaco usado en exceso y seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea.

Pacientes con MOH complicada: terapia multimodal del dolor (utilizar múltiples fármacos con distintos target en la vía del dolor) e interrupción de la medicación bajo la supervisión de un médico, enfermero o psicólogo de forma no abrupta, siendo manejado el paciente en internación u hospital de día + manejo por equipo de adicciones y seguimiento clínico regular junto al uso de un calendario de cefalea⁶⁹.

Hay distintas experiencias en distintas partes del mundo con esquema de internación, por ejemplo, 7 días en COMOESTAS⁷⁰ hasta 2 meses en las guías danesas⁷¹. En nuestro centro, la internación se realiza por 5 a 7 días y se indica lo siguiente: hidratación IV con solución glucosalina 80-100 ml/hora, omeprazol 20-40 mg al día, enoxaparina 40 mg SC, clorpromazina 25 mg IM cada 8 horas (cuenta con evidencia de utilidad en el manejo de cefaleas crónicas)⁷², tiaprida 100 mg cada 12 horas, analgesia IV SOS + inicio de tratamiento preventivo con onabotulinumtoxinA o topiramato 25 mg cada 12 horas, con aumento hasta 50 mg cada 12 horas según respuesta clínica y tolerabilidad o anticuerpos monoclonales. Se suma manejo por kinesiología, terapia ocupacional, psicología, psiquiatría y odontología con expertise en trastornos temporo-mandibulares y dolor orofacial.

TRATAMIENTO NO FARMACOLÓGICO

Ensayos controlados y aleatorizados aportan evidencia con respecto al *biofeedback* y *mindfulness* como terapias asociadas a la terapia farmacológica en el manejo de pacientes con MOH^{73,74}. Un estudio que comparó acupuntura vs. topiramato demostró que era efectiva en pacientes con MC y en el subgrupo de MOH⁷⁵.

Con respecto a la neuroestimulación del nervio occipital mayor, existe evidencia conflictiva con algunos estudios que plantean una potencial utilidad en MOH y otras series de casos que pesquisarón que pacientes con MO respondieron menos que aquellos con MC y no MO^{76,77}. En el resto de las terapias neuromoduladoras no existe evidencia en pacientes con MOH.

El seguimiento por un equipo multidisciplinario compuesto por neurólogo (idealmente experto en cefaleas), neurólogo general, psiquiatría, psicología, nutriología, odontología con expertise en trastorno temporo-mandibular y dolor orofacial por lo relevante de la comorbilidad con trastornos de la articulación tempo-

ro-mandibular. La terapia ocupacional es clave tanto en pacientes manejados de forma ambulatoria o internados. La utilización de un calendario de cefalea es importante para evaluar tolerancia al tratamiento preventivo indicado, adherencia al tratamiento, suspensión real del medicamento usado excesivamente, cambios en los días mensuales de cefaleas, días mensuales de migraña, días de uso de medicación analgésica (idealmente no más de 2 días a la semana), intensidad del dolor y respuesta a la medicación analgésica indicada en caso de crisis aguda de dolor.

El pronóstico es positivo en el corto plazo, con un éxito en torno al 60-100% a los 2 meses de iniciado el tratamiento en cuanto a la reducción del uso de medicación analgésica y entre el 60 a 80% al año de evolución⁴². No obstante, entre un 10 a 40% de los pacientes puede recaer dentro de los primeros 5 años, siendo el período más crítico el primer año de desintoxicación, lo que subraya la importancia de desarrollar un programa de seguimiento periódico multidisciplinario en estos pacientes⁷⁸.

Los factores predictivos de mala respuesta y recaída dentro del primer año son los siguientes: cefalea de base migraña + cefalea tipo tensional asociada, sobreuso de opioides, prolongado tiempo de sobreuso de analgésicos, gran número de analgésicos ingeridos, no mejoría a los dos meses del inicio de la desintoxicación, consumo de alcohol, tabaco y trastornos del sueño^{79,80}.

En suma, la MOH es una de las causas más frecuente de cefalea secundaria, es un cuadro complejo, multifactorial, con fisiopatología aún no clara del todo, que genera una alta carga de enfermedad en quienes la padecen con gran impacto en calidad de vida y funcionalidad. Produce una cronificación de la cefalea de base, principalmente migraña, siendo un cuadro eventualmente reversible, para lo cual es fundamental realizar un correcto diagnóstico acompañado de un abordaje multidisciplinario. Se recomienda la desintoxicación abrupta del o los fármacos analgésicos usado en exceso, junto a tratamiento puente y tratamiento preventivo a largo plazo de forma ambulatoria. En aquellos casos de MOH complicada se recomienda el manejo inicial en internación u hospitalización de día junto con una extensa educación al paciente y familia y seguimiento médico estructurado asociado al uso de un calendario de cefalea y terapia no farmacológica si el equipo tratante y el paciente así lo deciden.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Peters GA, Horton BT. Headache: with special reference to the excessive use of ergotamine preparations and withdrawal effects. *Proc Staff Meet Mayo Clin.* 1951;26(9):153-161.
- Kudrow L. Paradoxical effects of frequent analgesic use. *Adv Neurol.* 1982;33:335-41.
- Mathew NT. Drug-induced headache. *Neurol Clin.* 1990;8(4):903-912.
- Westergaard ML, Hansen EH, Glüser C, Olesen J, Jensen RH. Definitions of medication-overuse headache in population-based studies and their implications on prevalence estimates: a systematic review. *Cephalalgia.* 2014;34(6):409-425. doi: 10.1177/0333102413512033.
- Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS) The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia.* 2018;38(1):1-211. doi: 10.1177/0333102417738202.
- Croop R, Berman G, Kudrow D, Mullin K, Thiry A, Lovegren M, et al. A multicenter, open-label long-term safety study of rimegepant for the acute treatment of migraine. *Cephalalgia.* 2024;44(4):3331024241232944. doi: 10.1177/03331024241232944.
- Navratilova E, Behraves S, Oyarzo J, Dodick DW, Banerjee P, Porreca F. Ubrogapant does not induce latent sensitization in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2020;40(9):892-902. doi: 10.1177/0333102420938652.
- Rau JC, Navratilova E, Oyarzo J, Johnson KW, Aurora SK, Schwedt TJ, et al. Evaluation of LY573144 (lasmiditan) in a preclinical model of medication overuse headache. *Cephalalgia.* 2020;40(9):903-912. doi: 10.1177/0333102420920006.
- Schwedt TJ, Alam A, Reed ML, Fanning KM, Munjal S, Buse DC, et al. Factors associated with acute medication overuse in people with migraine: results from the 2017 migraine in America symptoms and treatment (MAST) study. *J Headache Pain.* 2018;19(1):38. doi: 10.1186/s10194-018-0865-z.
- Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in Clinical Features and Disability according to the Frequency of Medication Use in Patients with Chronic Migraine. *J Clin Neurol.* 2012;8(3):198-203. doi: 10.3988/jcn.2012.8.3.198.
- Buse DC, Greisman JD, Baigi K, Lipton RB. Migraine Progression: A Systematic Review. *Headache.* 2019;59(3):306-338. doi: 10.1111/head.13459.
- Zwart JA, Dyb G, Hagen K, Svebak S, Stovner LJ, Holmen J. Analgesic overuse among subjects with headache, neck, and low-back pain. *Neurology.* 2004;62(9):1540-1544. doi: 10.1212/01.wnl.0000123262.96132.fc.
- Hagen K, Linde M, Steiner TJ, Stovner LJ, Zwart JA. Risk factors for medication-overuse headache: an 11-year follow-up study. *The Nord-Trøndelag Health Studies. Pain.* 2012;153(1):56-61. doi: 10.1016/j.pain.2011.08.018.
- GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet.* 2018;392(10159):1789-1858. doi: 10.1016/S0140-6736(18)32279-7. Erratum in: *Lancet.* 2019;393(10190):e44. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31047-5.
- Herekar AA, Ahmad A, Uqaili UL, Ahmed B, Effendi J, Alvi SZ, et al. Primary headache disorders in the adult general population of Pakistan - a cross sectional nationwide prevalence survey. *J Headache Pain.* 2017;18(1):28. doi: 10.1186/s10194-017-0734-1.
- Luvannorov O, Tsenddorj B, Baldorj D, Enkhuya S, Purev D, Thomas H, et al. Primary headache disorders among the adult population of Mongolia: prevalences and associations from a population-based survey. *J Headache Pain.* 2019;20(1):114. doi: 10.1186/s10194-019-1061-5.
- Yu S, Liu R, Zhao G, Yang X, Qiao X, Feng J, et al. The prevalence and burden of primary headaches in China: a population-based door-to-door survey. *Headache.* 2012;52(4):582-591. doi: 10.1111/j.1526-4610.2011.02061.x.
- GBD 2021 Nervous System Disorders Collaborators. Global, regional, and national burden of disorders affecting the nervous system, 1990-2021: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2021. *Lancet Neurol.* 2024 Apr;23(4):344-381. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00038-3. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 ;23(5):e9. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00114-5. Erratum in: *Lancet Neurol.* 2024 ;23(7):e11. doi: 10.1016/S1474-4422(24)00231-X.
- Shand B, Goicochea MT, Valenzuela R, Fadic R, Jensen R, Tassorelli C, et al.; COMOESTAS CONSORTIUM. Clinical and Demographical Characteristics of Patients with Medication Overuse Headache in Argentina and Chile: Analysis of the Latin American Section of COMOESTAS Project. *J Headache Pain.* 2015;16:83. doi: 10.1186/s10194-015-0561-1.
- Aaseth K, Grande RB, Kvaerner KJ, Gulbrandsen P, Lundqvist C, Russell MB. Prevalence of secondary chronic headaches in a population-based sample of 30-44-year-old persons. The Akershus study of chronic headache. *Cephalalgia.* 2008;28(7):705-713. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01577.x.
- Lipton RB, Diamond S, Reed M, Diamond ML, Stewart WF. Migraine diagnosis and treatment: results from the American migraine study II. *Headache.* 2001;41:638-645. doi: 10.1046/j.1526-4610.2001.041007638.x.
- Schwedt TJ, Sahai-Srivastava S, Murinova N, Birlea M, Ahmed Z, Digre K, et al.; MOTS Investigators. Determinants of pain interference and headache impact in patients who have chronic migraine with medication overuse: Results from the MOTS trial. *Cephalalgia.* 2021;41(10):1053-1064. doi: 10.1177/03331024211006903.
- Togha M, Karimtafti MJ, Ghorbani Z, Farham F, Naderi-Behdani F, Nasergivehchi S, et al. Characteristics and comorbidities of headache in patients over 50 years of age: a cross-sectional study. *BMC Geriatr.* 2022;22(1):313. doi: 10.1186/s12877-022-03027-1.
- Global Burden of Disease Study 2013 Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 301 acute and chronic diseases and injuries in 188 countries, 1990-2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *Lancet.* 2015;386(9995):743-800. doi: 10.1016/S0140-6736(15)60692-4.
- Linde M, Gustavsson A, Stovner LJ, Steiner TJ, Barré J, Katsarava Z, et al. The cost of headache disorders in Europe: the Eurolight project. *Eur J Neurol.* 2012;19(5):703-711. doi: 10.1111/j.1468-1331.2011.03612.x.
- Do TP, Remmers A, Schytz HW, Schankin C, Nelson SE, Obermann M, et al. Red and orange flags for secondary headaches in clinical practice: SNNOP10 list. *Neurology.* 2019;92(3):134-144. doi: 10.1212/WNL.0000000000006697.
- Lipton RB, Bigal ME. Chronic daily headache: is analgesic overuse a cause or a consequence? *Neurology.* 2003;61(2):154-155. doi: 10.1212/wnl.61.2.154. PMID: 12874389.
- Limmroth V, Katsarava Z, Fritsche G, Przywara S, Diener HC. Features of medication overuse headache following overuse of different acute headache drugs. *Neurology.* 2002;59(7):1011-1014. doi: 10.1212/wnl.59.7.1011.
- Meskunas CA, Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell FD, Bigal ME. Medications associated with probable medication overuse headache reported in a tertiary care headache center over a 15-year period. *Headache.* 2006;46(5):766-772. doi: 10.1111/j.1526-4610.2006.00442.x.
- Tfelt-Hansen PC, Diener HC. Why should American headache and migraine patients still be treated with butalbital-containing medicine? *Headache.* 2012;52(4):672-674. doi: 10.1111/j.1526-4610.2012.02115.x.

31. van Casteren DS, Verhagen IE, de Boer I, de Vries Lentsch S, Fronczek R, van Zwet EW, et al. E-diary use in clinical headache practice: A prospective observational study. *Cephalalgia*. 2021;41(11-12):1161-1171. doi: 10.1177/03331024211010306.
32. Bigal ME, Serrano D, Buse D, Scher A, Stewart WF, Lipton RB. Acute migraine medications and evolution from episodic to chronic migraine: a longitudinal population-based study. *Headache*. 2008;48(8):1157-1168. doi: 10.1111/j.1526-4610.2008.01217.x.
33. Lipton RB. Risk Factors for and Management of Medication-Overuse Headache. *Continuum (Minneapolis)*. 2015 Aug;21(4 Headache):1118-31. doi: 10.1212/CON.0000000000000216.
34. Suh GI, Park JW, Shin HE. Differences in Clinical Features and Disability according to the Frequency of Medication Use in Patients with Chronic Migraine. *J Clin Neurol*. 2012;8(3):198-203. doi: 10.3988/jcn.2012.8.3.198.
35. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
36. Kristoffersen ES, Grande RB, Aaseth K, Lundqvist C, Russell MB. Management of primary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2012;13(2):113-120. doi: 10.1007/s10194-011-0391-8.
37. Kristoffersen ES, Lundqvist C, Aaseth K, Grande RB, Russell MB. Management of secondary chronic headache in the general population: the Akershus study of chronic headache. *J Headache Pain*. 2013;14(1):5. doi: 10.1186/1129-2377-14-5.
38. Couch JR. Can medication overuse headache be treated by abrupt withdrawal of the overused agent? *Nat Clin Pract Neurol*. 2006;2(12):654-655. doi: 10.1038/ncpneu0350.
39. Hagen K, Jensen R, Bøe MG, Stovner LJ. Medication overuse headache: a critical review of end points in recent follow-up studies. *J Headache Pain*. 2010;11(5):373-377. doi: 10.1007/s10194-010-0221-4.
40. Kristoffersen ES, Straand J, Vetvik KG, Benth JS, Russell MB, Lundqvist C. Brief intervention for medication-overuse headache in primary care. The BIMOH study: a double-blind pragmatic cluster randomised parallel controlled trial. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(5):505-512. doi: 10.1136/jnnp-2014-308548.
41. Hagen K, Albrechtsen C, Vilming ST, Salvesen R, Grønning M, Helde G, et al. Management of medication overuse headache: 1-year randomized multicentre open-label trial. *Cephalalgia*. 2009;29(2):221-232. doi: 10.1111/j.1468-2982.2008.01711.x.
42. Chiang CC, Schwedt TJ, Wang SJ, Dodick DW. Treatment of medication-overuse headache: A systematic review. *Cephalalgia*. 2016;36(4):371-386. doi: 10.1177/0333102415593088.
43. Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Engelstoft IMS, Westergaard ML, Bendtsen L, et al. Comparison of 3 Treatment Strategies for Medication Overuse Headache: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol*. 2020;77(9):1069-1078. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.1179.
44. Engelstoft IMS, Carlsen LN, Munksgaard SB, Nielsen M, Jensen RH, Bendtsen L. Complete withdrawal is the most feasible treatment for medication-overuse headache: A randomized controlled open-label trial. *Eur J Pain*. 2019;23(6):1162-1170. doi: 10.1002/ejp.1383.
45. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
46. Schwedt TJ, Hentz JG, Sahai-Srivastava S, Murinova N, Spare NM, Treppendahl C, et al.; MOTS Investigators. Patient-Centered Treatment of Chronic Migraine With Medication Overuse: A Prospective, Randomized, Pragmatic Clinical Trial. *Neurology*. 2022;98(14):e1409-e1421. doi: 10.1212/WNL.000000000000200117.
47. Diener HC, Bussone G, Van Oene JC, Lahaye M, Schwalen S, Goadsby PJ; TOPMAT-MIG-201(TOP-CHROME) Study Group. Topiramate reduces headache days in chronic migraine: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2007;27(7):814-823. doi: 10.1111/j.1468-2982.2007.01326.x. Erratum in: *Cephalalgia*. 2007;27(8):962.
48. Sarchielli P, Messina P, Cupini LM, Tedeschi G, Di Piero V, Livrea P, et al.; SAMOHA Study Group. Sodium valproate in migraine without aura and medication overuse headache: a randomized controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(8):1289-1297. doi: 10.1016/j.euroneuro.2014.03.010.
49. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013;331(1-2):48-56. doi: 10.1016/j.jns.2013.05.003.
50. Dodick DW, Doty EG, Aurora SK, Ruff DD, Stauffer VL, Jedynak J, et al. Medication overuse in a subgroup analysis of phase 3 placebo-controlled studies of galcanezumab in the prevention of episodic and chronic migraine. *Cephalalgia*. 2021;41(3):340-352. doi: 10.1177/0333102420966658.
51. Tepper SJ, Diener HC, Ashina M, Brandes JL, Friedman DI, Reuter U, et al. Erenumab in chronic migraine with medication overuse: Subgroup analysis of a randomized trial. *Neurology*. 2019;92(20):e2309-e2320. doi: 10.1212/WNL.0000000000007497.
52. Diener HC, Marmura MJ, Tepper SJ, Cowan R, Starling AJ, Diamond ML, et al. Efficacy, tolerability, and safety of eptinezumab in patients with a dual diagnosis of chronic migraine and medication-overuse headache: Subgroup analysis of PROMISE-2. *Headache*. 2021;61(1):125-136. doi: 10.1111/head.14036.
53. Silberstein SD, Cohen JM, Seminerio MJ, Yang R, Ashina S, Katsarava Z. The impact of fremanezumab on medication overuse in patients with chronic migraine: subgroup analysis of the HALO CM study. *J Headache Pain*. 2020;21(1):114. doi: 10.1186/s10194-020-01173-8.
54. Goadsby PJ, Friedman DI, Holle-Lee D, Demarquay G, Ashina S, Sakai F, et al. Efficacy of Atogepant in Chronic Migraine With and Without Acute Medication Overuse in the Randomized, Double-Blind, Phase 3 PROGRESS Trial. *Neurology*. 2024;103(2):e209584. doi: 10.1212/WNL.00000000000209584. Erratum in: *Neurology*. 2024;103(10):e209868. doi: 10.1212/WNL.00000000000209868.
55. Krymchantowski AV. Combining therapies for the treatment of migraine: is there a role? *Expert Rev Neurother*. 2005 Mar;5(2):145-7. doi: 10.1586/14737175.5.2.145.
56. Rabe K, Pageler L, Gaul C, Lampl C, Kraya T, Foerderreuther S, et al. Prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Cephalalgia*. 2013;33(3):202-207. doi: 10.1177/0333102412462638.
57. Cevoli S, Giannini G, Favoni V, Terlizzi R, Sancisi E, Nicodemo M, et al. Treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a pilot study. *J Headache Pain*. 2017;18(1):56. doi: 10.1186/s10194-017-0763-9.
58. Krymchantowski AV, Moreira PF. Out-patient detoxification in chronic migraine: comparison of strategies. *Cephalalgia*. 2003;23(10):982-993. doi: 10.1046/j.1468-2982.2003.00648.x.
59. Taghdiri F, Togha M, Razeghi Jahromi S, Paknejad SM. Celecoxib vs prednisone for the treatment of withdrawal headache in patients with medication overuse headache: a randomized, double-blind clinical trial. *Headache*. 2015;55(1):128-135. doi: 10.1111/head.12487.
60. Bussone G, Boiardi A, Merati B, Recchia M, Salom Pedemonti D, Tansini E. La tiapride nella terapia delle cefalee croniche [Tiapride in the treatment of chronic headache (author's transl)]. *Riv Patol Nerv Ment*. 1981;101(5):247-2. Italian.

61. Tejas Juárez JG, Mancilla Díaz JM, Florán Garduño B, Escartín Pérez RE. Los receptores dopaminérgicos D2/D3 hipotalámicos participan en la regulación del comportamiento alimentario. *Rev Mex Anál Conducta*. 2010;36(2):53-69.
62. Juica-Avello S, Riquelme-Vergara C, Condeza-Riquelme F, González-Burboa A, Fuentealba-Sandoval M, Klaassen-Pinto G, et al. Comparación de la tiaprida y el topiramato en el tratamiento profiláctico de la migraña crónica: estudio piloto, aleatorizado y doble ciego. [Comparison of tiapride and topiramate in the prophylactic treatment of chronic migraine: a randomised, double-blind, pilot study]. *Rev Neurol*. 2022;74(10):325-330. Spanish. doi: 10.33588/m.7410.2021325.
63. Tepper SJ, Rapoport AM, Sheftell F. Strategies of care for acute treatment of migraine. *J Headache Pain*. 2002;3(2):63-69. doi: 10.1007/s101940200020.
64. Croop R, Lipton RB, Kudrow D, Stock DA, Kamen L, Conway CM, et al. Oral rimegepant for preventive treatment of migraine: a phase 2/3, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2021;397(10268):51-60. doi: 10.1016/S0140-6736(20)32544-7. Erratum in: *Lancet*. 2024;403(10444):2596. doi: 10.1016/S0140-6736(24)01208-X.
65. Lipton RB, Croop R, Stock DA, Madonia J, Forshaw M, Lovegren M, et al. Safety, tolerability, and efficacy of zavegepant 10 mg nasal spray for the acute treatment of migraine in the USA: a phase 3, double-blind, randomised, placebo-controlled multicentre trial. *Lancet Neurol*. 2023;22(3):209-217. doi: 10.1016/S1474-4422(22)00517-8. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023;22(5):e7. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00107-2. Erratum in: *Lancet Neurol*. 2023;22(8):e9. doi: 10.1016/S1474-4422(23)00245-4.
66. Lipton RB, Dodick DW, Goadsby PJ, Burstein R, Adams AM, Lai J, et al. Efficacy of Ubrogepant in the Acute Treatment of Migraine With Mild Pain vs Moderate or Severe Pain. *Neurology*. 2022;99(17):e1905-e1915. doi: 10.1212/WNL.000000000000201031.
67. Rossi P, Faroni JV, Tassorelli C, Nappi G. Advice alone versus structured detoxification programmes for complicated medication overuse headache (MOH): a prospective, randomized, open-label trial. *J Headache Pain*. 2013;14(1):10. doi: 10.1186/1129-2377-14-10.
68. Bottiroli S, Galli F, Viana M, De Icco R, Bitetto V, Allena M, et al. Negative Short-Term Outcome of Detoxification Therapy in Chronic Migraine With Medication Overuse Headache: Role for Early Life Traumatic Experiences and Recent Stressful Events. *Front Neurol*. 2019;10:173. doi: 10.3389/fneur.2019.00173.
69. Ashina S, Terwindt GM, Steiner TJ, Lee MJ, Porreca F, Tassorelli C, et al. Medication overuse headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2023 Feb 2;9(1):5. doi: 10.1038/s41572-022-00415-0.
70. Tassorelli C, Jensen R, Allena M, De Icco R, Sances G, Katsarava Z, et al; the COMOESTAS Consortium. A consensus protocol for the management of medication-overuse headache: Evaluation in a multicentric, multinational study. *Cephalalgia*. 2014;34(9):645-655. doi: 10.1177/0333102414521508.
71. Schytz HW, Amin FM, Jensen RH, Carlsen L, Maarbjerg S, Lund N, et al. Reference programme: diagnosis and treatment of headache disorders and facial pain. Danish Headache Society, 3rd edition, 2020. *J Headache Pain*. 2021;22(1):22. doi: 10.1186/s10194-021-01228-4.
72. Ruiz Yanzi MA, Goicochea MT, Yorio F, Alessandro L, Farez MF, Marrodan M. Intravenous Chlorpromazine as Potentially Useful Treatment for Chronic Headache Disorders. *Headache*. 2020;60(10):2530-2536. doi: 10.1111/head.13976.
73. Rausa M, Palomba D, Cevoli S, Lazzerini L, Sancisi E, Cortelli P, et al. Biofeedback in the prophylactic treatment of medication overuse headache: a pilot randomized controlled trial. *J Headache Pain*. 2016;17(1):87. doi: 10.1186/s10194-016-0679-9.
74. Grazzi L, Raggi A, Guastafierro E, Passavanti M, Marcassoli A, Montisano DA, et al. A Preliminary Analysis on the Feasibility and Short-Term Efficacy of a Phase-III RCT on Mindfulness Added to Treatment as Usual for Patients with Chronic Migraine and Medication Overuse Headache. *Int J Environ Res Public Health*. 2022;19(21):14116. doi: 10.3390/ijerph192114116.
75. Yang CP, Chang MH, Liu PE, Li TC, Hsieh CL, Hwang KL, et al. Acupuncture versus topiramate in chronic migraine prophylaxis: a randomized clinical trial. *Cephalalgia*. 2011;31(15):1510-1521. doi: 10.1177/0333102411420585.
76. Serra G, Marchioretto F. Occipital nerve stimulation for chronic migraine: a randomized trial. *Pain Physician*. 2012;15(3):245-53.
77. Paemeleire K, Van Buyten JP, Van Buynder M, Alicino D, Van Maele G, Smet I, et al. Phenotype of patients responsive to occipital nerve stimulation for refractory head pain. *Cephalalgia*. 2010;30(6):662-673. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.02022.x.
78. Zidverc-Trajkovic JJ, Pekmezovic T, Jovanovic Z, Pavlovic A, Mijajlovic M, Radojicic A, et al. Long-term predictors of remission in patients treated for medication-overuse headache at a specialized headache center: A prospective cohort study. *Cephalalgia*. 2018;38(2):265-273. doi: 10.1177/0333102416683918.
79. Sances G, Ghiotto N, Galli F, Guaschino E, Rezzani C, Guidetti V, et al. Risk factors in medication-overuse headache: a 1-year follow-up study (care II protocol). *Cephalalgia*. 2010;30(3):329-36. doi: 10.1111/j.1468-2982.2009.01934.x.
80. Katsarava Z, Muessig M, Dzagnidze A, Fritsche G, Diener HC, Limmroth V. Medication overuse headache: rates and predictors for relapse in a 4-year prospective study. *Cephalalgia*. 2005;25(1):12-15. doi: 10.1111/j.1468-2982.2004.00789.x.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Injuria cerebral precoz en la hemorragia subaracnoidea aneurismática: comprendiendo la fisiopatología para optimizar el manejo intensivo

Early Brain Injury In Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Understanding The Pathophysiology To Optimize Intensive Management

Andrés Reccius-Meza, MD^{a,b,c}✉

^a Centro de Paciente Crítico, Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 22/05/2025

Aceptado: 18/06/2025

Keywords:

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; Early Brain Injury; Neurocritical Care; Multimodal Neuromonitoring.

Palabras clave:

Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática; Injuria Cerebral Precoz; Cuidados Neurocríticos; Neuromonitoreo Multimodal.

RESUMEN

La injuria cerebral precoz (ICP) posterior a hemorragia subaracnoidea aneurismática representa una fase crítica del daño cerebral que ocurre dentro de las primeras 72 horas posteriores a la ruptura del aneurisma. Tradicionalmente subestimada frente a la isquemia cerebral tardía, la ICP ha emergido como un determinante clave del pronóstico funcional y vital de estos pacientes.

La ICP se caracteriza por una cascada multifactorial de eventos que incluyen hipertensión endocraneana, isquemia cerebral global, disfunción de la barrera hematoencefálica, edema cerebral, inflamación neurovascular, estrés oxidativo y apoptosis, así como alteraciones en la autorregulación del flujo sanguíneo cerebral. Además, la ICP no se limita al encéfalo: desencadena una respuesta sistémica que compromete al sistema cardiovascular, respiratorio, inmune y otros órganos periféricos, amplificando la agresión cerebral secundaria.

La comprensión integral de estos mecanismos ha impulsado el desarrollo de estrategias terapéuticas fisiopatológicamente dirigidas, orientadas a preservar la perfusión, oxigenación y metabolismo cerebral, controlar la presión intracraneana, evitar crisis epilépticas y prevenir el deterioro multiorgánico. En este contexto, el neuromonitoreo multimodal se posiciona como una herramienta esencial para personalizar el manejo.

ABSTRACT

Early brain injury (EBI) following aneurysmal subarachnoid hemorrhage represents a critical phase of brain damage occurring within the first 72 hours after aneurysmal rupture. Traditionally underestimated in favor of delayed cerebral ischemia, EBI has emerged as a key determinant of both functional and vital prognosis in these patients.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: areccius@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.009>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



EBI is characterized by a multifactorial cascade of events, including intracranial hypertension, global cerebral ischemia, disruption of the blood-brain barrier, cerebral edema, neurovascular inflammation, oxidative stress, and apoptosis, as well as alterations in cerebral blood flow autoregulation. Moreover, EBI is not confined to the brain: it triggers a systemic response that affects the cardiovascular system, lungs, immune system, and other peripheral organs, thereby amplifying secondary cerebral injury. A comprehensive understanding of these mechanisms has driven the development of physiopathologically targeted therapeutic strategies aimed at preserving cerebral perfusion, oxygenation, and metabolism, controlling intracranial pressure, preventing epileptic seizures, and avoiding multiorgan failure. In this context, multimodal neuromonitoring has become an essential tool for tailoring real-time, individualized treatments.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia subaracnoidea (HSA) es una condición médica grave que se produce cuando hay sangrado en el espacio subaracnoideo, que es el área entre el cerebro y la membrana que lo recubre, llamada aracnoides. Este espacio normalmente contiene líquido cefalorraquídeo. La hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa) es una emergencia neurovascular que conlleva un alto impacto clínico y social¹. A pesar de los avances en el tratamiento de la rotura aneurismática, la tasa de mortalidad continúa siendo alta, y los sobrevivientes frecuentemente presentan secuelas neurológicas severas². La HSAa puede presentar múltiples complicaciones, sin embargo, el momento en el que se presentan es relativamente predecible (figura 1), lo que en teoría las hace potencialmente prevenibles. Tradicionalmente, se le ha atribuido al vasoespasmo cerebral y a la isquemia cerebral tardía la mayor responsabilidad en la morbilidad y mortalidad de la HSAa, sin embargo, en las últimas dos décadas ha emergido un concepto clave: la injuria cerebral precoz (ICP), como la verdadera gran injuria en la fase inicial de la enfermedad³. Este fenómeno involucra alteraciones hidráulicas, hemodinámicas, inflamatorias, oxidativas y

metabólicas que comprometen de forma global al parénquima cerebral y de forma secundaria a todo el organismo. La comprensión de la ICP es fundamental para redirigir el manejo clínico desde un enfoque centrado en la vasculatura hacia una estrategia de protección cerebral y sistémica integral.

EPIDEMIOLOGÍA Y RELEVANCIA CLÍNICA

La HSAa, con una incidencia de 6 a 10 casos por cada 100 000 habitantes por año, representa alrededor del 5% de todos los ataques cerebrovasculares^{4,5}. Sin embargo, es responsable de una proporción mayor de años de vida perdidos ajustados por discapacidad, particularmente porque afecta a adultos jóvenes^{2,4}. La mortalidad asociada se estima en alrededor de un 25-30%, y cerca del 50% de los sobrevivientes no recuperan una funcionalidad independiente al año del evento^{2,4,6}. Se ha visto que la severidad del daño cerebral en los primeros días posteriores a la ruptura aneurismática predice de manera consistente el desenlace funcional independiente de la presencia o ausencia de vasoespasmo angiográfico⁷.

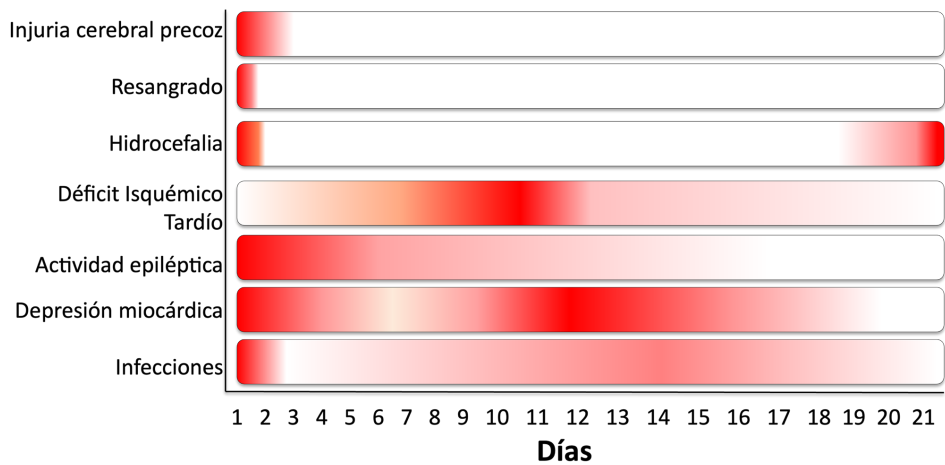


Figura 1. Temporalidad de las principales complicaciones asociadas a la hemorragia subaracnoidea aneurismática.

DEFINICIÓN

La ICP se define como el conjunto de eventos fisiopatológicos que ocurren en las 72 horas posteriores a la ruptura aneurismática⁸. A diferencia de la injuria cerebral tardía, que tiene una aparición más tardía (entre el día 4 y 10), la ICP comienza de forma súbita y responde a múltiples mecanismos simultáneos: mecánicos (aumento de la presión intracraneana), hemodinámicos (isquemia global), inflamatorios (activación glial), oxidativos (estrés mitocondrial), metabólicos (desequilibrio energético), e inmunológicos (respuesta inflamatoria sistémica)^{3,8,10}. El reconocimiento clínico de la ICP es complejo, ya que habitualmente ocurre en pacientes sedados o con bajo nivel de conciencia, por lo que se deben utilizar herramientas de neuromonitoreo avanzado para su evaluación y tratamiento. La ICP se ve con mucha más frecuencia en pacientes con HSA de alto grado, es decir, en pacientes con puntajes de la escala WFNS 4-5. Un estudio con resonancia magnética (RM) hasta los 3 días del sangrado mostró que los pacientes más graves tenían más lesiones isquémicas agudas, asociándose a un peor pronóstico tardío⁷.

FISIOPATOLOGÍA DE LA INJURIA CEREBRAL PRECOZ

Los eventos fisiopatológicos posteriores a la ruptura aneurismática son múltiples, complejos y multisistémicos, y su presencia conjunta amplifica el daño cerebral. En la tabla 1 se resumen sus aspectos fundamentales.

Hipertensión intracraneana y colapso de la perfusión cerebral

La ruptura aneurismática provoca un aumento explosivo de la presión intracraneana (PIC), con valores que incluso pueden superar la presión arterial media (PAM), lo que genera una disminución crítica de la presión de perfusión cerebral (PPC) y produce isquemia global transitoria¹¹. Su aumento sostenido es uno de los principales determinantes de mal pronóstico neurológico en pacientes con HSA complicada por ICP. La hipertensión endocraneana compromete la PPC, favorece la isquemia tisular, exacerba el edema y puede culminar en herniaciones cerebrales. Este fenómeno además activa cascadas de apoptosis, excitotoxicidad y edema cerebral, incluso aunque se revierta rápidamente. Un mecanismo frecuente de hipertensión endocraneana es la hidrocefalia aguda, provocada por hemoventrículo que es capaz de obstruir la circulación de líquido cefalorraquídeo, habitualmente a nivel del acueducto cerebral (hidrocefalia triventricular), en uno o dos forámenes de Monro (hidrocefalia mono o biventricular) o, menos frecuentemente, los agujeros de Luschka y Magendie (hidrocefalia triventricular)¹².

Disfunción de la barrera hematoencefálica

La presencia de sangre en el espacio subaracnoideo induce una respuesta inflamatoria mediada por IL-1 β , TNF- α y metaloproteinasas de matriz, que alteran las uniones estrechas del endotelio cerebral. Esto conduce a un aumento de la permeabilidad

Aspecto de la Fisiopatología	Descripción del Mecanismo	Impacto y Consecuencias
Hipertensión intracraneana severa	Aumento de la PIC disminuyendo críticamente la PPC.	Isquemia global transitoria, activando cascadas de apoptosis, excitotoxicidad y edema cerebral.
Disfunción de la BHE	Respuesta inflamatoria (IL-1 β , TNF- α y metaloproteinasas de matriz), que alteran las uniones estrechas del endotelio cerebral.	Aumento de la permeabilidad de la BHE, entrada de leucocitos y proteínas al parénquima cerebral, favoreciendo el edema vasogénico y disfunción neurovascular progresiva.
Apoptosis, necrosis y estrés oxidativo	Degradación de la hemoglobina libera hierro y especies reactivas de oxígeno (ROS), que dañan lípidos, proteínas y ADN.	Se activa la vía apoptótica mediante liberación de citocromo C, pérdida de función mitocondrial y activación de caspasas.
Isquemia cortical propagada	Despolarización cortical, que recorre la corteza cerebral a baja velocidad.	Vasoconstricción con hipoperfusión sostenida e hipoxia tisular con daño neuronal.
Alteración de la autorregulación del FSC	El FSC se vuelve pasivo frente a los cambios de PAM.	El cerebro se expone a hipoperfusión o a hiperemia en caso de cifras tensionales bajas o altas.
Crisis epilépticas y estado epiléptico no convulsivo	La sangre en el espacio subaracnoideo y en la corteza facilita las descargas epileptiformes.	Aumento del metabolismo cerebral. Aumento del consumo de O ₂ . Aumento de la PIC EENC perpetúa despolarización neuronal, altera gradientes iónicos y favorece la liberación de glutamato y especies reactivas de oxígeno, conduciendo a disfunción mitocondrial, edema citotóxico y eventualmente muerte celular.

Figura 1. Resumen de fisiopatología de la injuria cerebral precoz.

Abreviaciones: PIC: presión intracraneana; PPC: presión de perfusión cerebral; BHE: barrera hematoencefálica; ROS: Especies reactivas de oxígeno (por sus siglas en inglés); FSC: flujo sanguíneo cerebral; ADN: ácido desoxirribonucleico; PAM: presión arterial media; EENC: estado epiléptico no convulsivo.

de la barrera hematoencefálica (BHE), facilitando la entrada de leucocitos y proteínas plasmáticas al parénquima cerebral, favoreciendo el edema vasogénico y la disfunción neurovascular progresiva¹³.

Edema cerebral

El edema cerebral es una característica central de la injuria cerebral precoz y contribuye significativamente al aumento de la presión intracraneana y al daño neuronal. Se desarrolla a través de varios mecanismos. Como se mencionó, hay disfunción de la BHE, lo que favorece la formación de edema vasogénico. Además, la isquemia cerebral global transitoria que sigue a la ruptura aneurismática activa cascadas de excitotoxicidad y apoptosis, y puede generar edema citotóxico, resultado de la falla de la bomba de sodio-potasio y la acumulación de agua al interior de las células¹⁴. La escala SEBES (*Subarachnoid Early Brain Edema Study*) que puntúa el edema cerebral difuso de 0 a 4 puntos, muestra la importancia del edema cerebral precoz como un predictor independiente de resultados desfavorables en pacientes con HSAa, enfatizando la necesidad de monitorearlo y tratarlo activamente¹⁵.

Apoptosis, necrosis y estrés oxidativo

La degradación de la hemoglobina libera hierro libre y especies reactivas de oxígeno (ROS, por sus siglas en inglés), los cuales dañan lípidos, proteínas y ADN. Se activa la vía apoptótica mediante liberación de citocromo C, pérdida de potencial mitocondrial y activación de caspasas^{13,14}.

Isquemia cortical propagada

En la HSAa se presenta una despolarización cortical propagada, que se caracteriza por ondas de despolarización neuronal que recorren la corteza cerebral a baja velocidad y desencadenan hipoperfusión sostenida¹⁶. A diferencia de la despolarización cortical benigna de la migraña, en la ICP esta se acompaña de vasoconstricción paradójica, hipoxia tisular y daño neuronal¹⁷.

Alteración de la autorregulación cerebral

La autorregulación cerebral constituye un mecanismo homeostático mediante el cual el cerebro mantiene un flujo sanguíneo relativamente constante a pesar de variaciones en la presión arterial sistémica. En la ICP la autorregulación se ve frecuentemente comprometida, haciendo que el flujo se vuelva pasivo frente a los cambios de PAM¹⁸. Esto expone al cerebro a hipoperfusión en caso de hipotensión relativa y eventualmente a hiperemia si se sobre corrige la presión arterial, lo que incrementa el riesgo de edema cerebral o hemorragias secundarias¹⁹.

Crisis epilépticas y estado epiléptico no convulsivo

En pacientes con HSAa, la presencia de sangre en el espacio subaracnoideo y en la corteza cerebral facilita la generación de

descargas epileptiformes, que pueden ser interictales (riesgo de crisis), ictales (crisis autolimitadas) o un franco estado epiléptico (crisis continuas que no ceden de forma espontánea)²⁰. Las crisis provocan un aumento abrupto del metabolismo cerebral, incrementan el consumo de oxígeno, elevan la PIC y pueden alterar la PPC, exacerbando la injuria tisular. El estatus epiléptico no convulsivo (EENC) es una entidad particularmente relevante, sobre todo en pacientes en coma o sedados, con una prevalencia hasta del 30% en pacientes con HSAa, especialmente en aquellos de mal grado o con sangrado cortical asociado²¹. El EENC representa una forma de disfunción eléctrica mantenida que perpetúa la despolarización neuronal, altera los gradientes iónicos y favorece la liberación de glutamato y especies reactivas de oxígeno. Estas alteraciones conducen a disfunción mitocondrial, edema citotóxico y eventualmente muerte celular.

Alteraciones sistémicas asociadas

La ruptura aneurismática y la liberación súbita de sangre al espacio subaracnoideo no solo generan una cascada de daño cerebral local, sino también una respuesta multisistémica que amplifica la injuria cerebral, pudiendo provocar un síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a la injuria cerebral aguda²². Los mecanismos implicados incluyen:

- Activación masiva del sistema nervioso simpático, con gran liberación de catecolaminas y presencia de disautonomía²³.
- Liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) producidas en el tejido cerebral dañado, que salen al torrente sanguíneo²⁴.
- Disrupción de la barrera hematoencefálica y alteración del eje neuroinmune^{25,26}.

Los principales sistemas comprometidos son:

Corazón: miocardiopatía por estrés

La respuesta adrenérgica masiva provoca una disfunción miocárdica transitoria, conocida como miocardiopatía neurogénica o síndrome de Takotsubo²³. Se observa en hasta el 20% de los pacientes con HSAa y se asocia con disfunción ventricular, elevación de troponinas y arritmias. Esta disfunción reduce el FSC, perpetuando la hipoperfusión cerebral.

Pulmones: edema pulmonar neurogénico

El aumento de permeabilidad vascular pulmonar inducido por catecolaminas puede desencadenar edema pulmonar neurogénico, caracterizado por hipoxemia aguda e infiltrados alveolares bilaterales, lo que puede estar exacerbado por la miocardiopatía descrita previamente²⁷. Esto afecta el contenido arterial de oxígeno (CaO₂) y, por tanto, la oxigenación cerebral. Por otro lado, frecuentemente estos pacientes presentan atelectasias y eventos aspirativos, alterando más aún el intercambio gaseoso.

Sistema inmune: inmunoparálisis

Se presenta inicialmente una activación del sistema inmune (fase de SIRS) que es seguida por una fase de inmunoparálisis, caracterizada por linfopenia, monocitopenia, disminución del HLA-DR y reducción de la capacidad fagocítica. Esto genera una susceptibilidad elevada a infecciones nosocomiales²⁶.

Riñones e hígado

Hipoperfusión sistémica, estrés oxidativo y el uso de medicamentos nefrotóxicos pueden inducir insuficiencia renal aguda. Paralelamente, puede haber una disfunción hepática hipóxica que se manifiesta como hipertransaminasemia incluso con elevación del índice internacional normalizado (INR) y, en casos graves, encefalopatía hepática, perpetuando la noxa sobre el cerebro²².

Sistema endotelial y coagulación

La disfunción endotelial generalizada favorece un estado procoagulante sistémico, que puede provocar trombosis venosa profunda y microtrombosis cerebral y coagulopatía de consumo con trombocitopenia, alargamiento de las pruebas de coagulación (TTPa e INR)^{28,29}.

En la tabla 2 aparecen sus características principales.

NEUROMONITOREO MULTIMODAL

Como se mencionó, la ICP suele presentarse en pacientes con HSA de alto grado (WFNS IV y V) con manifestaciones clínicas silentes o inespecíficas, especialmente en pacientes sedados o con bajo nivel de conciencia que, como parte de su manejo, van a estar intubados y sedados, por lo que el neuromonitoreo clínico, aunque muy relevante, tiende a perder valor, pero no por ello debe dejar de hacerse de forma seriado. Por ello, el uso de neuromonitoreo multimodal se ha convertido en una herramienta esencial para la detección precoz y manejo fisiológicamente dirigido en las unidades de cuidados neurointensivos⁹. Este grupo de pacientes graves deben ser monitorizados con dispositivos que evalúen de forma continua la homeostasis cerebral, por lo que métodos no invasivos y discontinuos, que sólo estiman de forma indirecta algunos parámetros, como la vaina del nervio óptico o la pupilometría, debieran ser utilizados sólo en la fase inicial de su manejo, antes del ingreso a la unidad de cuidados intensivos o como complemento.

Presión intracraneana (PIC) y presión de perfusión cerebral (PPC)

El monitoreo de la presión intracraneana (PIC) es una de las herramientas fundamentales en el manejo del paciente con HSA grave³⁰. Su importancia radica no solo en la detección precoz de

Sistema Comprometido	Descripción del Mecanismo	Impacto y Consecuencias
General	Ruptura aneurismática y HSA desencadenan una respuesta multisistémica	Síndrome de disfunción multiorgánica secundaria a ICP. Activación masiva del sistema nervioso simpático (con liberación de catecolaminas y disautonomía). Liberación sistémica de citoquinas proinflamatorias (IL-6, TNF- α , IL-1 β) producidas en el tejido cerebral dañado. Disrupción de la barrera hematoencefálica con alteración del eje neuroinmune.
Corazón	Respuesta adrenérgica masiva.	Disfunción miocárdica transitoria (miocardiopatía neurogénica o síndrome de Takotsubo), con disfunción ventricular, elevación de troponinas y arritmias.
Pulmones	Aumento de permeabilidad vascular pulmonar inducido por catecolaminas.	Edema pulmonar, infiltrados alveolares bilaterales, generando hipoxemia.
Sistema inmune	La activación inicial del sistema inmune (fase de SIRS) es seguida por una fase de inmunoparálisis.	Linfopenia, monocitopenia, disminución del HLA-DR y reducción de la capacidad fagocítica.
Riñones e hígado	Hipoperfusión sistémica, estrés oxidativo y el uso de medicamentos nefro y hepatotóxicos.	Insuficiencia renal y hepática aguda.
Sistema endotelial y coagulación	Disfunción endotelial generalizada.	Favorece estado procoagulante sistémico, que puede provocar trombosis venosa profunda y microtrombosis cerebral y coagulopatía de consumo con trombocitopenia, prolongación de TTPa e INR.

Figura 1. Resumen de fisiopatología de la injuria cerebral precoz.

Abreviaciones: HSA: hemorragia subaracnoidea; IL-6: interleuquina-6; TNF- α : factor de necrosis tumoral alfa; IL-1 β : interleuquina 1beta; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activada; INR: índice normalizado internacional.

hipertensión intracraneana, sino también en su integración con la presión arterial, para tener una medida de la perfusión cerebral con la presión de perfusión cerebral (PPC), siendo la PPC la diferencia entre la PAM y la PIC, lo que integra la hemodinámica sistémica con el estado intracraneano. En pacientes con HSAa, se considera que una PPC inferior a 60 mmHg puede comprometer la perfusión cerebral, especialmente en presencia de autorregulación alterada¹⁹. Sin embargo, una PPC mayor a 60 mmHg no garantiza una perfusión adecuada. Por esto es que, junto a la PIC y a la PPC se debe tener una visión más completa acerca de la perfusión, la autorregulación y la homeostasis cerebral.

Autorregulación del flujo sanguíneo cerebral

Para el manejo adecuado de pacientes que están sufriendo ICP, es muy importante conocer su estatus autorregulatorio. Existen múltiples modalidades de evaluación de la autorregulación, pero aún no hay claridad acerca de cuál es la mejor en este contexto. El índice PRx es la correlación de Pearson entre las variaciones de la PAM y la PIC³¹. Cuando la autorregulación está intacta, esta correlación es negativa (PRx <0); en cambio, una correlación positiva sugiere pérdida de autorregulación y una mayor vulnerabilidad del parénquima cerebral frente a las oscilaciones hemodinámicas. Valores persistentemente positivos (PRx >0,3) se han asociado con una pérdida de la capacidad reactividad vascular y con peores desenlaces clínicos³¹. El uso de algoritmos como la presión de perfusión cerebral óptima (CPPopt), que identifican la PPC a la cual el PRx alcanza su valor mínimo, permite una individualización hemodinámica precisa, en tiempo real³². Es una herramienta prometedora, aún no hay estudios suficientes que avalen su uso en ICP. En centros que no cuentan con esta tecnología, se puede realizar un *challenge* de hipertensión arterial, en que se aumenta la presión arterial con vasopresores y se evalúa la respuesta de los parámetros de neuromonitoreo³³. En pacientes con autorregulación alterada, al subir la PAM la PIC también va a subir, mientras que, si la autorregulación está conservada, la PIC se va a mantener estable o eventualmente podría bajar. En pacientes con aneurisma no excluido se desaconseja realizar el *challenge* de hipertensión arterial, dado que puede provocar rotura del aneurisma.

Presión parcial de oxígeno tisular (PbtO₂)

La medición directa de la oxigenación tisular mediante sensores de PbtO₂ se considera uno de los indicadores más sensibles del estado de oxigenación cerebral. Valores <20 mmHg se asocian con hipoxia cerebral y peor desenlace funcional³⁴. Estudios como BOOST-II han validado la utilidad de la terapia dirigida por PbtO₂ en trauma, y su aplicación en HSAa está en estudio³⁵. Es un método local, que mide la presión parcial de oxígeno cerebral en torno a 1,8-2 cm³ alrededor del sensor, que se instala idealmente en la zona con mayor probabilidad de injuria rescatable, aun así, un

valor normal no garantiza totalmente una oxigenación del resto del tejido óptima.

NIRS (Espectroscopía cercana al infrarrojo)

La espectroscopía cercana al infrarrojo (NIRS) permite monitorear en forma continua la saturación regional de oxígeno (rSO₂) en la corteza cerebral. Es un método no invasivo y de bajo costo. Valores <55-60% se han asociado a hipoperfusión cortical y a mayor riesgo de deterioro neurológico³⁶. Es un sistema más regional que la PbtO₂, por lo que evalúa más bien el compartimiento venoso de un área de 1,5 cm³ de tejido cerebral a 1,5 centímetros de profundidad. Aun así, puede haber zonas hipoperfundidas que este método no detecte y, por otro lado, su uso aún no se ha validado totalmente en cuidados intensivos.

Microdiálisis cerebral

Esta técnica permite medir metabolitos cerebrales clave: piruvato (sustrato energético), lactato (manifestación del metabolismo anaerobio), glucosa (sustrato energético), glutamato (neurotransmisor que se eleva en la excitotoxicidad) y glicerol (componente de membranas celulares, manifestación de destrucción celular)³⁷. Una LPR (relación lactato/piruvato) >40 indica metabolismo anaerobio, compatible con isquemia o disfunción mitocondrial. Su valor reside en permitir la detección de alteraciones metabólicas antes de que ocurra daño estructural irreversible³⁸.

Electroencefalografía continua (EEGc)

El electroencefalograma es capaz de detectar convulsiones subclínicas, patrones epileptiformes y marcadores de mal pronóstico. En pacientes con ICP, para la mejor detección de crisis epilépticas se requiere la implementación de monitoreo electroencefalográfico continuo (EEGc), debido a que la aparición de los distintos patrones de actividad epiléptica puede no ser inmediato. El EEGc además ayuda para distinguir entre encefalopatía metabólica, disfunción cerebral difusa por ICP o actividad epiléptica sostenida, así como también para el manejo de la sedación y la evaluación de la respuesta a distintas terapias²⁰.

Doppler transcraneal (TCD)

El TCD, por sus siglas en inglés, permite evaluar en forma no invasiva la velocidad de FSC en las arterias principales. En ICP se puede utilizar para calcular el índice de pulsatilidad, útil como parámetro indirecto de PIC elevada³⁹. Se utiliza además para evaluar el estado autorregulatorio junto a los monitores invasivos y la reactividad cerebrovascular por CO₂. El TCD también puede dar información acerca de la perfusión cerebral, si las velocidades medias están bajo 30 cm/s, las diastólicas bajo 20 cm/s y el índice de pulsatilidad es >1,4 se ha asociado a hipoxia tisular cerebral³⁹. En la fase de isquemia cerebral tardía, velocidades >120 cm/s en la arteria cerebral media indican riesgo de vasoespasmo⁴⁰.

ESTRATEGIAS TERAPÉUTICAS ESPECÍFICAS

El abordaje terapéutico de la injuria cerebral precoz (ICP) debe entenderse como una intervención intensiva, dinámica y personalizada, orientada a interrumpir o atenuar los mecanismos fisiopatológicos que se desencadenan tras la ruptura aneurismática. Lejos de una simple estabilización hemodinámica o de una vigilancia neurológica pasiva, se requiere una estrategia integrada, basada en parámetros objetivos obtenidos mediante el neuromonitoreo multimodal.

Optimización de la perfusión cerebral

Uno de los pilares fundamentales en el tratamiento de la ICP es la restauración y mantenimiento de una perfusión cerebral adecuada. La PPC debe mantenerse inicialmente entre 60 y 70 mmHg, válido para una gran cantidad de pacientes. Sin embargo, este umbral no es universal, ya que depende de la integridad de la autorregulación cerebrovascular y de muchos otros factores, por lo que la meta de PPC debe individualizarse. Se debe intentar mantener normovolemia, evitando tanto la hipovolemia con riesgo de hipoperfusión cerebral y de otros órganos, como la hipervolemia, que puede producir congestión pulmonar, inducir edema cerebral y estados de bajo gasto cardíaco por mecanismo de Frank-Starling. Con respecto al uso de vasopresores, la noradrenalina es el vasopresor de elección, está ampliamente aceptado en este contexto, dada su capacidad de incrementar la PAM sin comprometer significativamente el flujo esplácnico. Por otro lado, el FSC puede estar alterado por bajo gasto cardíaco, tanto por volumen sistólico como por frecuencia cardíaca. En este sentido, muchos pacientes se pueden beneficiar del uso de inotrópicos como la dobutamina o milrinona, como también de cronotrópicos puros, como el Isoproterenol. Las metas hemodinámicas deben ser basadas en la perfusión cerebral, cuidando de no sobre exigir al sistema cardiovascular, para así evitar complicaciones (edema pulmonar agudo, arritmias, perpetuar la injuria miocardiopatía, entre otros).

Control de la presión intracraneana y del edema cerebral

El manejo de la PIC debe realizarse de forma escalonada pero rápida y agresivamente¹¹. Las medidas de primer nivel incluyen la elevación de la cabecera a 30°, la alineación neutra del cuello, la sedo-analgesia adecuada y el control riguroso de la temperatura. En casos con PIC persistentemente elevada, se recurre a la sedación profunda con agentes como propofol, que además de su efecto sedante, reduce el consumo cerebral de oxígeno. La osmoterapia constituye otro componente clave en el control del edema cerebral. El manitol y la solución salina hipertónica han demostrado efectividad, y la elección entre uno u otro depende de la condición hemodinámica, osmolaridad sérica y perfil electrolítico del paciente. Si hay hidrocefalia aguda o en situaciones refractarias, el uso de drenaje ventricular externo (DVE) permite

tanto el monitoreo de la PIC como el tratamiento de la hipertensión endocraneana¹². La hiperventilación controlada puede emplearse en contextos de crisis de hipertensión endocraneana, reduciendo la PIC por vasoconstricción cerebral inducida por hipocapnia⁴¹. Sin embargo, esta estrategia debe usarse con cautela, ya que puede reducir la oxigenación cerebral si se emplea de forma prolongada, por lo para utilizarla de forma segura se debe emplear además un monitor de oxigenación cerebral.

Momento de la exclusión del aneurisma

El momento óptimo para la exclusión del aneurisma (mediante clipaje quirúrgico o embolización endovascular) es un factor crítico en el manejo de la HSAa y tiene implicaciones directas en la ICP. La reparación temprana del aneurisma, idealmente dentro de las primeras 24-72 horas, se asocia con una reducción significativa del riesgo de resangrado, una de las complicaciones más devastadoras y con mayor mortalidad en la fase aguda. La exclusión precoz permite manejar la hipertensión intracraneana y optimizar la perfusión cerebral de forma más agresiva, sin el temor a un nuevo sangrado. Sin embargo, la decisión del momento preciso debe individualizarse, considerando el estado neurológico y sistémico del paciente, la complejidad del aneurisma y la disponibilidad de recursos especializados. En pacientes con alto grado de HSA y marcada inestabilidad, la exclusión inmediata puede ser arriesgada, y en algunos casos, se puede optar por una estabilización inicial intensiva antes del procedimiento definitivo. Un estudio no demostró beneficio en la exclusión antes de las 24 horas comparado contra 24-72 horas, lo que avala la postura de primero realizar una reanimación cerebral antes de la exclusión del aneurisma⁴². El uso de ácido tranexámico disminuye la tasa de resangrado, pero no se asocia a una disminución de la mortalidad, por lo que su uso en general no se recomienda⁴³. Sin embargo, podría utilizarse en pacientes que van a ser trasladados a centros de mayor complejidad o en pacientes en los que se planifica una exclusión más bien tardía. Una vez que el aneurisma ha sido excluido de la circulación, se puede iniciar la profilaxis para la trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular, ya que el riesgo de resangrado se considera bajo.

Optimización de la oxigenación y del metabolismo cerebral

La ICP se caracteriza por una alteración profunda del metabolismo cerebral, que incluye hipoxia tisular, disfunción mitocondrial, acidosis intracelular y un aumento en la relación entre demanda energética y aporte de oxígeno. El mantenimiento de condiciones fisiológicas óptimas es esencial para evitar la progresión del daño celular. La oxigenación cerebral adecuada debe garantizarse desde el ingreso. Si bien se recomienda mantener una PaO₂ superior a 100 mmHg, los valores óptimos deben adaptarse al contexto de cada paciente, idealmente guiados por monitores de oxigenación cerebral. Valores de PbtO₂ <20 mmHg se asocian

con hipoxia neuronal y peores resultados funcionales³⁴. Para optimizar la oxigenación cerebral se debe optimizar el intercambio gaseoso (ajustar FiO_2 , modificar la presión positiva al final de la espiración (PEEP), maniobras de reclutamiento alveolar de forma cuidadosa, kinesiterapia, entre otras), optimizar la PPC, aumentar el FSC o transfusiones con glóbulos rojos. Una forma simple para aumentar el FSC puede ser disminuir la inclinación de la cabeza del paciente, observando cuidadosamente los cambios en la PIC y con el *cuff* del tubo orotraqueal inflado, para evitar eventos aspirativos. Si la PbtO_2 se mantiene baja, otra estrategia es bajar el consumo de oxígeno cerebral aumentando la sedación, guiado por EEGc. El manejo de la hemoglobina es un componente relevante en pacientes con ICP. Si bien no existe un umbral universalmente aceptado, múltiples estudios coinciden en considerar la transfusión de glóbulos rojos si los niveles caen por debajo de 8 g/dl, especialmente si hay signos de hipoxia cerebral, para llevarla a un valor en torno a 10 g/dl pero, sobre todo, a un valor que optimice la oxigenación cerebral^{44,45}. Con respecto a glicemia, debe realizarse un control glicémico efectivo⁶. Tanto la hiperglicemia como la hipoglicemia se han asociado a un aumento de la morbilidad y mortalidad, siendo particularmente peligrosas en fases agudas de injuria cerebral. El control debe ser estricto, pero evitando fluctuaciones abruptas que puedan inducir estrés celular o rebote metabólico.

Manejo basado en la autorregulación cerebral

Según el estatus autorregulatorio del paciente, la misma medida terapéutica puede tener resultados muy distintos, incluso inversos. Utilizar la autorregulación cerebral como herramienta puede ser beneficioso, tanto en pacientes con autorregulación conservada como alterada. Según el contexto clínico, en caso de que un paciente tenga su autorregulación conservada, se puede inducir hipertensión arterial, para provocar vasoconstricción cerebral y de esta manera bajar la PIC, cuidando de no disminuir la oxigenación cerebral. Por otro lado, en pacientes con autorregulación alterada la misma medida va a provocar vasodilatación pasiva con aumento del FSC, mejorando la PbtO_2 , pero con el riesgo de subir la PIC, por lo que debe ser realizada con mucha precaución. En suma, es de gran relevancia conocer el estatus autorregulatorio del paciente, para muchas veces poder utilizarlo como herramienta terapéutica.

Manejo de la temperatura

La temperatura corporal también debe ser rigurosamente controlada. La fiebre espontánea, común en pacientes con daño neurológico agudo, se ha vinculado a un incremento en la demanda metabólica cerebral, liberación de radicales libres y exacerbación del edema. El uso de antipiréticos o de dispositivos activos de control de temperatura externos o endovascular pueden ser necesarios para mantener la normotermia⁴⁶.

Prevención y manejo de crisis epilépticas

En pacientes con sangrado parenquimatoso, HSAa de mal grado o evidencia de irritación cortical, está indicada la administración profiláctica de anticonvulsivantes, siendo levetiracetam el fármaco de elección por su perfil farmacocinético favorable y bajo riesgo de interacciones. Estudios han demostrado que hasta el 30% de los pacientes con HSAa y alteración de conciencia presentan crisis no convulsivas, cuya detección precoz permite iniciar terapias específicas que disminuyen el riesgo de deterioro neurológico progresivo²¹. El tratamiento del estatus epiléptico requiere un enfoque escalonado, comenzando con benzodicepinas intravenosas más con fármacos anticrisis como levetiracetam, valproato o, en casos refractarios, sedación con profunda con propofol o midazolam bajo vigilancia neuromonitorizada con EEGc.

Soporte sistémico integral

Sistema cardiovascular

El monitoreo hemodinámico debe ser realizado con dispositivos invasivos y/o ecocardiografía seriada, para guiar la reanimación hemodinámica. La hipotensión arterial debe ser tratada agresivamente con aportes de cristaloides y eventualmente con vasopresores. Estados de bajo gasto cardíaco deben ser revertidos con inotrópicos como dobutamina o milrinona, teniendo mayor evidencia la milrinona en la fase de vasospasmo⁴⁶. Las metas de volemicación van dirigidas a llevar al paciente a normovolemia, mientras que las metas de presión arterial y gasto cardíaco son las dirigidas a una óptima perfusión sistémica, pero sobre todo cerebral y no a valores específicos de presión arterial o del gasto cardíaco.

Sistema respiratorio

El manejo de la insuficiencia respiratoria en pacientes con ICP incluye ventilación mecánica protectora, ajuste de la PEEP y control preciso del balance hídrico. Con respecto al ajuste de la PEEP, si bien es cierto que una PEEP muy alto puede asociarse a hipertensión endocraneana, por otro lado, mejora el intercambio gaseoso y la hipoxemia, por lo que, si se requieren PEEP altos, se debe manejar la hipertensión endocraneana con otras medidas.

Sistema inmunológico

Lo más importante en este sentido es la prevención de infecciones. Para esto lo más efectivo son los paquetes (*bundles*) que incluyen múltiples medidas que evitan las infecciones asociadas a la atención de salud, entre las cuales se cuentan evitar la transmisión de infecciones por el equipo de salud, minimizar los tiempos de dispositivos invasivos y ajustar antibióticos para disminuir resistencia antibacteriana⁴⁸. La neumonía asociada a ventilación mecánica es la complicación infecciosa más frecuente, y su aparición se asocia a un incremento significativo en la mortalidad⁴⁸. Para su prevención se deben utilizar tubos endotraqueales con

aspiración subglótica, aseo diario de la cavidad oral, elevar la posición de la cama a 30-45° si la condición clínica lo permite, cambiar tubuladuras sólo frente a mal funcionamiento y preferir nutrición enteral sobre la parenteral, entre otras^{49,50}. En paciente extubado, se debe evaluar y tratar los trastornos de la deglución.

Función renal y hepática

Se recomienda vigilancia periódica de la función renal, control de electrolitos y ajuste de dosis en antimicrobianos y anticonvulsivantes. La disfunción hepática hipóxica, por su parte, puede manifestarse como hiperbilirrubinemia, elevación de transaminasas y coagulopatía, especialmente en pacientes con hipoxia prolongada, hipotensión o sepsis concomitante²².

Sistema hematológico y hemostático

Se recomienda una monitorización regular del recuento de plaquetas, INR y TTPa. Además, debe considerarse el inicio de profilaxis para trombosis venosa profunda con heparina de bajo peso molecular, una vez que el riesgo de resangrado se considere bajo, habitualmente después de la exclusión del aneurisma.

CONCLUSIONES

La injuria cerebral precoz (ICP) es hoy reconocida como una de las principales causas de deterioro neurológico y mal pronóstico funcional tras una hemorragia subaracnoidea aneurismática. Lejos de ser un proceso pasivo, constituye una cascada activa de daño cerebral desencadenada en las primeras horas luego de la ruptura

aneurismática, caracterizada por isquemia global, edema cerebral, estrés oxidativo, disfunción mitocondrial, desregulación del flujo cerebral e inflamación neuroinmune. La evidencia indica que la mayor parte del daño neurológico ocurre antes del vasoespasmio angiográfico, lo que obliga a un cambio de paradigma: pasar de un enfoque exclusivamente vascular, reactivo y centrado en el vaso, hacia una estrategia centrada en el cerebro, proactiva y fisiopatológicamente dirigida. Este nuevo modelo se basa en tres pilares fundamentales:

- Neuromonitoreo multimodal continuo, que permita detectar precozmente hipertensión endocraneana, hipoxia cerebral, pérdida de autorregulación, crisis metabólicas y crisis epilépticas subclínicas.
- Intervención terapéutica personalizada, orientada a mantener perfusión, oxigenación y metabolismo cerebral, guiada por parámetros cuantificables y adaptada al perfil dinámico de cada paciente.
- Manejo sistémico integrado, reconociendo la repercusión de la disfunción cardíaca, respiratoria, renal, hepática e inmune sobre la homeostasis cerebral.

El rol del neurointensivista es saber interpretar esta información compleja, anticipar el deterioro antes que se manifieste clínicamente y liderar un equipo multidisciplinario. La ICP, aunque inevitable, es un blanco terapéutico activo que puede ser detectado, caracterizado fisiopatológicamente y tratado, lo que podrá mejorar el pronóstico de estos pacientes.

Conflictos de interés:

El autor declara no tener conflictos de interés.

Financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

Declaración de uso de Inteligencia Artificial (IA):

Este artículo tuvo colaboración de diversas herramientas de IA en su redacción y revisión ortográfica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lawton MT, Vates GE. Subarachnoid Hemorrhage. *N Engl J Med*. 2017;377(3):257-266. doi: 10.1056/NEJMcp1605827.
2. English SW. Long-Term Outcome and Economic Burden of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: Are we Only Seeing the Tip of the Iceberg? *Neurocrit Care*. 2020;33:37-38. doi:10.1007/s12028-020-00943-1.
3. Cahill J, Calvert JW, Zhang JH. Mechanisms of early brain injury after subarachnoid hemorrhage. *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1341-1353. doi: 10.1038/sj.jcbfm.9600283. Erratum in: *J Cereb Blood Flow Metab*. 2006;26(11):1463.
4. GBD 2021 Global Subarachnoid Hemorrhage Risk Factors Collaborators; Rautalin I, Volovici V, Stark BA, Johnson CO, Kaprio J, et al. Global, Regional, and National Burden of Nontraumatic Subarachnoid Hemorrhage: The Global Burden of Disease Study 2021. *JAMA Neurol*. 2025 May 23. doi: 10.1001/jamaneurol.2025.1522.
5. Etminan N, Chang HS, Hackenberg K, de Rooij NK, Vergouwen MDI, Rinkel GJE, et al. Worldwide Incidence of Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage According to Region, Time Period, Blood Pressure, and Smoking Prevalence in the Population: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2019;76(5):588-597. doi:10.1001/jamaneurol.2019.0006.

6. Hoh BL, Ko NU, Amin-Hanjani S, Chou SH-Y, Cruz-Flores S, Dangayach NS, et al. 2023 Guideline for the Management of Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Guideline From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. 2023;54(7):e314-e370. doi: 10.1161/STR.0000000000000436. Erratum in: *Stroke*. 2023;54(12):e516. doi: 10.1161/STR.0000000000000449.
7. Frontera JA, Ahmed W, Zach V, Jovine M, Tanenbaum L, Sehba F, et al. Acute ischaemia after subarachnoid haemorrhage, relationship with early brain injury and impact on outcome: a prospective quantitative MRI study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015;86(1):71-78. doi: 10.1136/jnnp-2013-307313.
8. Lauzier DC, Jayaraman K, Yuan JY, Diwan D, Vellimana AK, Osburn JW, et al. Early Brain Injury After Subarachnoid Hemorrhage: Incidence and Mechanisms. *Stroke*. 2023;54(5):1426-1440. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.040072.
9. Le Roux P, Menon DK, Citerio G, Vespa P, Bader MK, Brophy G, et al. The International Multidisciplinary Consensus Conference on Multimodality Monitoring in Neurocritical Care: a list of recommendations and additional conclusions: a statement for healthcare professionals from the Neurocritical Care Society and the European Society of Intensive Care Medicine. *Neurocrit Care*. 2014;21 Suppl 2(Suppl 2):S282-S296. doi: 10.1007/s12028-014-0077-6.
10. Topkuru B, Egemen E, Solaroglu I, Zhang JH. Early Brain Injury or Vasospasm? An Overview of Common Mechanisms. *Curr Drug Targets*. 2017;18(12):1424-1429. doi: 10.2174/1389450117666160905112923.
11. Addis A, Baggiani M, Citerio G. Intracranial Pressure Monitoring and Management in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):59-69. doi: 10.1007/s12028-023-01752-y.
12. Germanwala AV, Huang J, Tamargo RJ. Hydrocephalus after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am*. 2010;21(2):263-270. doi: 10.1016/j.nec.2009.10.013.
13. Solár P, Zamani A, Lakatosová K, Joukal M. The blood-brain barrier and the neurovascular unit in subarachnoid hemorrhage: molecular events and potential treatments. *Fluids Barriers CNS*. 2022;19(1):29. doi: 10.1186/s12987-022-00312-4.
14. Ayer RE, Zhang JH. Oxidative stress in subarachnoid haemorrhage: significance in acute brain injury and vasospasm. *Acta Neurochir Suppl*. 2008;104:33-41. doi: 10.1007/978-3-211-75718-5_7.
15. Ahn SH, Savarraj JP, Pervaz M, Jones W, Park J, Jeon SB, et al. The Subarachnoid Hemorrhage Early Brain Edema Score Predicts Delayed Cerebral Ischemia and Clinical Outcomes. *Neurosurgery*. 2018;83(1):137-145. doi: 10.1093/neuros/nyx364.
16. Dreier JP. The role of spreading depression, spreading depolarization and spreading ischemia in neurological disease. *Nat Med*. 2011;17(4):439-447. doi: 10.1038/nm.2333.
17. Dreier JP, Drenckhahn C, Woitzik J, Major S, Offenhauser N, Weber-Carstens S, et al.; COSBID Study Group. Spreading ischemia after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Acta Neurochir Suppl*. 2013;115:125-129. doi: 10.1007/978-3-7091-1192-5_26.
18. Lidington D, Wan H, Bolz SS. Cerebral Autoregulation in Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurol*. 2021;12:688362. doi: 10.3389/fneur.2021.688362.
19. Howells T, Hånell A, Svedung Wettervik T, Enblad P. Vasomotion and Cerebral Blood Flow in Patients With Traumatic Brain Injury and Subarachnoid Hemorrhage: Cerebrovascular Autoregulation Versus Autonomic Control. *J Neurotrauma*. 2025;42(7-8):700-713. doi: 10.1089/neu.2024.0426.
20. Kurtz P, Claassen J. Continuous EEG Monitoring in the ICU. *Future Neurology*. 2008;3(5):575-558. doi: 10.2217/14796708.3.5.575.
21. Claassen J, Mayer SA, Hirsch LJ. Continuous EEG monitoring in patients with subarachnoid hemorrhage. *J Clin Neurophysiol*. 2005;22(2):92-98. doi: 10.1097/01.wnp.0000145006.02048.3a.
22. Gruber A, Reinprecht A, Illievich UM, Fitzgerald R, Dietrich W, Czech T, et al. Extracerebral organ dysfunction and neurologic outcome after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Crit Care Med*. 1999;27(3):505-514. doi: 10.1097/00003246-199903000-00026.
23. Kerro A, Woods T, Chang JJ. Neurogenic stunned myocardium in subarachnoid hemorrhage. *J Crit Care*. 2017;38:27-34. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.10.010.
24. Ohashi SN, DeLong JH, Kozberg MG, Mazur-Hart DJ, van Veluw SJ, Alkayed NJ, et al. Role of Inflammatory Processes in Hemorrhagic Stroke. *Stroke*. 2023;54(2):605-619. doi: 10.1161/STROKEAHA.122.037155.
25. Peeyush Kumar T, McBride DW, Dash PK, Matsumura K, Rubi A, Blackburn SL. Endothelial Cell Dysfunction and Injury in Subarachnoid Hemorrhage. *Mol Neurobiol*. 2019;56(3):1992-2006. doi: 10.1007/s12035-018-1213-7.
26. Meisel C, Schwab JM, Prass K, Meisel A, Dirnagl U. Central nervous system injury-induced immune deficiency syndrome. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(10):775-786. doi: 10.1038/nrn1765.
27. Busl KM, Bleck TP. Neurogenic Pulmonary Edema. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1710-1715. doi: 10.1097/CCM.0000000000001101.
28. Shang X, Li X. D-Dimer and the Short-Term Prognosis of Patients with Subarachnoid Hemorrhage: A Meta-Analysis. *Eur Neurol*. 2024;87(4):188-202. doi: 10.1159/000540163.
29. Chen GR, Yao PS, Liu CB, Shang-Guan HC, Zheng SF, Yu LH, et al. Risk factors of acute coagulation dysfunction after aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Chin Neurosurg J*. 2018;4:28. doi: 10.1186/s41016-018-0135-6.
30. Addis A, Baggiani M, Citerio G. Intracranial Pressure Monitoring and Management in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):59-69. doi: 10.1007/s12028-023-01752-y.
31. Zeiler FA, Donnelly J, Calviello L, Smielewski P, Menon DK, Czosnyka M. Pressure Autoregulation Measurement Techniques in Adult Traumatic Brain Injury, Part II: A Scoping Review of Continuous Methods. *J Neurotrauma*. 2017;34(23):3224-3237. doi: 10.1089/neu.2017.5086.
32. Tas J, Beqiri E, van Kaam RC, Czosnyka M, Donnelly J, Haeren RH, et al. Targeting Autoregulation-Guided Cerebral Perfusion Pressure after Traumatic Brain Injury (COGiTATE): A Feasibility Randomized Controlled Clinical Trial. *J Neurotrauma*. 2021;38(20):2790-2800. doi: 10.1089/neu.2021.0197.
33. Chesnut R, Aguilera S, Buki A, Bulger E, Citerio G, Cooper DJ, et al. A management algorithm for adult patients with both brain oxygen and intracranial pressure monitoring: the Seattle International Severe Traumatic Brain Injury Consensus Conference (SIBICC). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):919-929. doi: 10.1007/s00134-019-05900-x.
34. Gouvea Bogossian E, Battaglini D, Fratino S, Minini A, Gianni G, Fiore M, et al. The Role of Brain Tissue Oxygenation Monitoring in the Management of Subarachnoid Hemorrhage: A Scoping Review. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):229-240. doi: 10.1007/s12028-023-01680-x.
35. Okonkwo DO, Shutter LA, Moore C, Temkin NR, Puccio AM, Madden CJ, et al. Brain Oxygen Optimization in Severe Traumatic Brain Injury Phase-II: A Phase II Randomized Trial. *Crit Care Med*. 2017;45(11):1907-1914. doi: 10.1097/CCM.0000000000002619.
36. Francoeur CL, Lauzier F, Brassard P, Turgeon AF. Near Infrared Spectroscopy for Poor Grade Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage-A Concise Review. *Front Neurol*. 2022;13:874393. doi: 10.3389/fneur.2022.874393.
37. Venturini S, Bhatti F, Timofeev I, Carpenter KLH, Hutchinson PJ, Guilfoyle MR, et al. Microdialysis-Based Classifications of Abnormal Metabolic States after Traumatic Brain Injury: A Systematic Review of the Literature. *J Neurotrauma*. 2023;40(3-4):195-209. doi: 10.1089/neu.2021.0502.

38. Spencer P, Jiang Y, Liu N, Han J, Li Y, Vodovoz S, et al. Update: Microdialysis for Monitoring Cerebral Metabolic Dysfunction after Subarachnoid Hemorrhage. *J Clin Med*. 2020;10(1):100. doi: 10.3390/jcm10010100.
39. Blanco P, Abdo-Cuza A. Transcranial Doppler ultrasound in neurocritical care. *J Ultrasound*. 2018;21(1):1-16. doi: 10.1007/s40477-018-0282-9.
40. Sharma S, Lubrica RJ, Song M, Vandse R, Boling W, Pillai P. The Role of Transcranial Doppler in Cerebral Vasospasm: A Literature Review. *Acta Neurochir Suppl*. 2020;127:201-205. doi: 10.1007/978-3-030-04615-6_32.
41. Muizelaar JP, Marmarou A, Ward JD, Kontos HA, Choi SC, Becker DP, et al. Adverse effects of prolonged hyperventilation in patients with severe head injury: a randomized clinical trial. *J Neurosurg*. 1991;75(5):731-739. doi: 10.3171/jns.1991.75.5.0731.
42. Oudshoorn SC, Rinkel GJ, Molyneux AJ, Kerr RS, Dorhout Mees SM, Backes D, et al. Aneurysm treatment <24 versus 24-72 h after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2014;21(1):4-13. doi: 10.1007/s12028-014-9969-8.
43. Al-Salihi MM, Elazim AA, Al-Jebur MS, Saha R, Siddiq F, Ayyad A, et al. Effect of tranexamic acid on rebleeding, mortality, and hydrocephalus in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Neurosci*. 2025;135:111189. doi: 10.1016/j.jocn.2025.111189.
44. Terrett LA, McIntyre L, Turgeon AF, English SW. Anemia and Red Blood Cell Transfusion in Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2023;39(1):91-103. doi: 10.1007/s12028-023-01815-0.
45. Kurtz P, Schmidt JM, Claassen J, Carrera E, Fernandez L, Helbok R, et al. Anemia is associated with metabolic distress and brain tissue hypoxia after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. 2010;13(1):10-6. doi: 10.1007/s12028-010-9357-y.
46. Lin V, Tian C, Wahlster S, Castillo-Pinto C, Mainali S, Johnson NJ. Temperature Control in Acute Brain Injury: An Update. *Semin Neurol*. 2024;44(3):308-323. doi: 10.1055/s-0044-1785647.
47. Lakhali K, Hivert A, Alexandre PL, Fresco M, Robert-Edan V, Rodie-Talbere PA, et al. Intravenous Milrinone for Cerebral Vasospasm in Subarachnoid Hemorrhage: The MILRISPASM Controlled Before-After Study. *Neurocrit Care*. 2021;35(3):669-679. doi: 10.1007/s12028-021-01331-z.
48. Frontera JA, Fernandez A, Schmidt JM, Claassen J, Wartenberg KE, Badjatia N, et al. Impact of nosocomial infectious complications after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 2008;62(1):80-87; discussion 87. doi: 10.1227/01.NEU.0000311064.18368.EA.
49. Martinez-Reviejo R, Tejada S, Jansson M, Ruiz-Spinelli A, Ramirez-Estrada S, Ege D, et al. Prevention of ventilator-associated pneumonia through care bundles: A systematic review and meta-analysis. *J Intensive Med*. 2023;3(4):352-364. doi: 10.1016/j.jointm.2023.04.004.
50. Klompas M, Branson R, Cawcutt K, Crist M, Eichenwald EC, Greene LR, et al. Strategies to prevent ventilator-associated pneumonia, ventilator-associated events, and nonventilator hospital-acquired pneumonia in acute-care hospitals: 2022 Update. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2022;43(6):687-713. doi: 10.1017/ice.2022.88.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

REVISIÓN / REVIEW

Encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1: revisión de sus aspectos clínicos, diagnósticos y terapéuticos

Autoimmune Encephalitis Associated with Anti-LGI1 Antibodies: A Review of Clinical, Diagnostic, and Therapeutic Aspects

Dianelys Herrada-de la Cruz, MD^a; Luis Alberto A. Bustamante-Canales^b; Catalina Paz Silva-Carrasco^c; Rocío A. Faúndez-Silva^b.

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 14/04/2025

Aceptado: 09/06/2025

Keywords:

Autoimmune Encephalitis;

Anti-LGI1 autoantibody;

Limbic Encephalitis;

Autoimmune Epilepsy.

Palabras clave:

Encefalitis Autoinmune;

Anticuerpos Anti-LGI1;

Encefalitis Límbica;

Epilepsia, autoinmune.

RESUMEN

La encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1 constituye una de las formas más reconocidas de encefalitis límbica inmunomediada. Esta entidad se presenta típicamente con un cuadro subagudo de crisis epilépticas focales, alteraciones conductuales y trastornos de memoria, frecuentemente acompañado de convulsiones. A diferencia de otras encefalitis autoinmunes, su asociación con neoplasias es poco frecuente, pero su reconocimiento precoz es esencial dado su buen pronóstico si se trata oportunamente. El diagnóstico se basa en la clínica característica, estudios imagenológicos compatibles, alteraciones en el líquido cefalorraquídeo (LCR) y detección de anticuerpos anti-LGI1 en suero o LCR. El tratamiento de primera línea incluye inmunoterapia basada en corticoides, inmunoglobulinas intravenosas o plasmaféresis. En casos refractarios, el uso de rituximab ha demostrado buenos resultados clínicos y menor tasa de recaídas. Este artículo resume los principales aspectos epidemiológicos, fisiopatológicos, clínicos, diagnósticos y terapéuticos de esta entidad, subrayando la importancia de un enfoque clínico temprano. Se destaca, además, que existen casos con manifestaciones clínicas altamente sugerentes donde los títulos de anticuerpos pueden ser bajos o ausentes, lo que resalta el valor de los criterios clínicos en el proceso diagnóstico.

ABSTRACT

Autoimmune encephalitis associated with anti-LGI1 antibodies is one of the most recognized forms of immune-mediated limbic encephalitis. This condition typically presents with a subacute course of focal seizures, behavioral disturbances, and memory impairment, often accompanied by faciobrachial dystonic seizures. Unlike other types of autoimmune encephalitis, its association with neoplasms is uncommon; however, early recognition is essential due to

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: dherradad@uft.edu

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.004>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



its favorable prognosis when promptly treated. Diagnosis relies on characteristic clinical features, supportive neuroimaging findings, cerebrospinal fluid abnormalities, and detection of anti-LGI1 antibodies in serum or cerebrospinal fluid. First-line treatment includes immunotherapy with corticosteroids, intravenous immunoglobulin, or plasma exchange. In refractory cases, rituximab has demonstrated positive clinical outcomes and lower relapse rates. This article summarizes the epidemiological, pathophysiological, clinical, diagnostic, and therapeutic aspects of this entity, emphasizing the importance of early clinical suspicion. Moreover, it highlights that there are cases with highly suggestive clinical manifestations where antibody titers may be low or undetectable, underscoring the critical role of clinical judgment in the diagnostic process.

INTRODUCCIÓN

La encefalitis autoinmune (EA) es un grupo de trastornos neurológicos caracterizados por inflamación del sistema nervioso central y disfunción neurológica, causadas por una respuesta inmunitaria dirigida contra antígenos neuronales¹. Según el tipo de antígeno implicado, se reconocen dos formas principales: una mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos intracelulares, conocidos como anticuerpos onconeuronales clásicos, típicamente relacionados con síndrome paraneoplásico y mediados por linfocitos T; y otra mediada por anticuerpos contra antígenos de superficie neuronales, los cuales ejercen un efecto patogénico directo y suelen responder favorablemente al tratamiento inmunomodulador¹. Esta clasificación tiene implicancias relevantes para el diagnóstico, la asociación con neoplasias sistémicas, el tratamiento y el pronóstico. En particular, la encefalitis asociada a anticuerpos anti-LGI1 —dirigidos contra antígenos de superficie— se caracteriza por una baja asociación con neoplasias, una mejor respuesta a la inmunoterapia y un pronóstico más favorable a largo plazo¹.

Los principales anticuerpos involucrados en la etiopatogenia de la EA se detallan en la tabla 1.

A pesar de ser una entidad infrecuente, el número de casos reportados ha aumentado en los últimos años, lo que se atribuye a una mayor sospecha clínica y al acceso a estudios de detección de autoanticuerpos, especialmente en países desarrollados, donde se estima una incidencia de 5 a 10 casos por cada 100 000 habitantes por año^{1,2}.

Históricamente, las encefalitis infecciosas eran las más reconocidas, no obstante, en los últimos 20 años se han descrito múltiples autoanticuerpos dirigidos a los dominios extracelulares de las proteínas neurogliales en pacientes con encefalitis¹. Incluso, el Proyecto de Encefalitis de California en 2012 reportó que en personas menores de 30 años la encefalitis por anticuerpos contra el receptor de N-metil-D-aspartato (NM-

DAR) era más común que cualquier otra causa viral conocida³. La EA ha sido tradicionalmente considerada un diagnóstico de descarte. Sin embargo, con el desarrollo de criterios diagnósticos específicos, cada vez resulta más evidente que la EA debe ser incluida activamente en el diagnóstico diferencial desde etapas tempranas.

Se caracteriza por síntomas neurológicos de presentación subaguda, como déficit de memoria, alteración del estado mental y síntomas psiquiátricos, asociados además a déficit focal, convulsiones, pudiendo tener pleocitosis y alteraciones en la resonancia magnética (RM)¹. Dentro de las formas de presentación clínica se encuentra la encefalitis límbica; un síndrome neurológico caracterizado por un proceso inflamatorio que afecta predominantemente las estructuras del sistema límbico, como el hipocampo, la amígdala y la corteza orbitofrontal. Clínicamente, se manifiesta con alteraciones de memoria reciente, cambios conductuales o psiquiátricos, crisis epilépticas focales y, en algunos casos, disfunción autonómica.

Para el diagnóstico de una probable EA, en 2016 The Lancet Neurology publicó ciertos criterios que consideran la presentación clínica, estudio de líquido cefalorraquídeo, RM de cerebro y exclusión de otras causas². Estos criterios adicionalmente consideran el diagnóstico definitivo de encefalitis límbica y el diagnóstico probable de EA con anticuerpos negativos (tabla 2). Si bien estos criterios tienen elevada sensibilidad y especificidad, existen presentaciones atípicas que no cumplen con los criterios convencionales. La relación entre la clínica y los anticuerpos es fundamental y ha tomado mucha relevancia en correspondencia a falsos positivos de anticuerpos.

Este artículo se centrará en la variante de EA mediada por anticuerpo contra antígenos de superficie, en particular la aquella asociada a anticuerpos anti-LGI1. Se revisará el mecanismo fisiopatológico involucrado, la presentación clínica, tratamiento y consideraciones pronósticas de esta entidad.

Anticuerpos contra antígenos de la superficie celular	Anticuerpos contra antígenos intracelulares
Anti-NMDAR (receptor de N-metil-D-aspartato)	ANNA-1 (Anti-Hu)
Anti-LGI1 (proteína inactivada por glioma, rica en leucina tipo 1)	Anti-Ma2
Anti-AMPA (receptor de ácido α-amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazolpropiónico)	ANNA-2 (Anti-Ri) (antineuronal nuclear tipo 2)
Anti-GABA tipo B (receptor de ácido gamma-aminobutírico tipo B)	Anti-CV2/CRMP5 (colapsina 5)
Anti-GABA tipo A (receptor ácido gamma-aminobutírico tipo A)	Anti-GAD65 (glutamato descarboxilasa 65 kDa)
Anti-DPPX (proteína similar a la dipeptidil peptidasa tipo 6)	

Tabla 1. Tipos de anticuerpos involucrados en la etiopatogenia de la EA. Elaboración propia basada en Graus F et al.²

EPIDEMIOLOGÍA

La encefalitis asociada a anticuerpos anti-LGI1 representa la segunda forma más frecuente de encefalitis autoinmune, después de la asociada a anticuerpos anti-NMDAR. Se reporta comúnmente en pacientes mayores de 40 años, con una edad media de presentación en la sexta década de vida. Es más común en hombres que en mujeres, en general en una proporción 2:1⁴.

A diferencia de otras variantes, su relación con patologías oncológicas es poco común, reportándose en solo un 10% de los casos. Las neoplasias más comúnmente relacionadas son los timomas, no obstante, también se han descrito casos asociados a cáncer de tiroides, mama y pulmón⁵.

Por otra parte, es ampliamente reconocida la asociación de las encefalitis autoinmunes con otras enfermedades autoinmunes, en particular en algunas variantes, como las asociadas a anti-

cuerpos anti-NMDAR o anti-LGI1. Se han descrito casos individuales y series de casos que muestran coexistencia con patologías como tiroiditis de Hashimoto, lesiones mucocutáneas tipo vitiligo y pénfigo buloso, entre otras⁶.

ETIOPATOGENIA

La proteína LGI1 pertenece a la familia de LGI, compuesta por glicoproteínas con un dominio de repetición rico en leucina (LRR) y un dominio de epitempina (EPTP), que influyen en diversos aspectos del desarrollo y la fisiología del sistema nervioso⁷. La proteína LGI1 tiene un rol importante en la regulación de la sinapsis neuronal excitatoria, principalmente al estar asociada a la formación de un complejo molecular importante en la transmisión sináptica. La proteína LGI1 se une a nivel presináptico con ADAM23 (proteína 23 que contiene el dominio de desintegrina A y metaloproteinasas) y a nivel postsináptico con ADAM22,

Categoría diagnóstica	Criterios clínicos
Posible EA	<ul style="list-style-type: none">- Inicio subagudo (<3 meses) con alteraciones de memoria, síntomas psiquiátricos o cambios del nivel de conciencia.- Al menos uno: déficit neurológico focal, convulsiones sin causa evidente, pleocitosis en LCR (>5 leucocitos/mm³), o hallazgos sugestivos en RM.- Exclusión de otras etiologías probables.
EA límbica definitiva	<ul style="list-style-type: none">- Inicio subagudo (<3 meses) con síntomas compatibles con afectación límbica (memoria, convulsiones, síntomas psiquiátricos).- Anomalías bilaterales en lóbulos temporales mediales en RM (T2/FLAIR)- Al menos uno: pleocitosis en LCR o EEG con alteraciones temporales (ondas lentas o actividad epiléptica).- Exclusión de otras causas.
EA probable seronegativa	<ul style="list-style-type: none">- Inicio subagudo (<3 meses) con alteraciones cognitivas o psiquiátricas.- Exclusión de síndromes autoinmunes bien definidos.- Ausencia de autoanticuerpos conocidos en suero y LCR + al menos dos de los siguientes:<ul style="list-style-type: none">· Hallazgos sugestivos en RM· Alteraciones inmunológicas en LCR (pleocitosis, bandas oligoclonales, índice IgG/ albúmina elevado)· Biopsia cerebral con infiltrado inflamatorio- Exclusión de otras etiologías.

Tabla 2. Criterios diagnósticos propuestos para encefalitis autoinmune

Adaptado de: Graus F et al.²
RM: resonancia magnética; *Fluid Attenuated Inversion Recovery* (FLAIR); EEG: electroencefalograma; LCR: líquido cefalorraquídeo

regulando el canal de potasio dependiente de voltaje (VGKC) y el receptor AMPA (ácido α -amino-3-hidroxi-5-metil-4-isoxazol-propiónico), respectivamente⁸. Tras la unión de los anticuerpos anti-LGI1 con esta proteína, se ha observado una alteración en la expresión de estos canales iónicos, resultando finalmente en hiperexcitabilidad neuronal.

CUADRO CLÍNICO

Se caracteriza por un cuadro de encefalitis límbica de curso subagudo, generalmente menor a tres meses, con frecuencia asociado a crisis epilépticas. Entre estas, destacan las distonías faciobraquiales (DFB), las cuales se manifiestan como episodios súbitos de 1 a 3 segundos, consistentes en hipertonia predominantemente distal del brazo, habitualmente acompañada de compromiso facial y, en ocasiones, crural. Estas crisis pueden ocurrir de forma espontánea o ser inducidas por el movimiento, se presentan de manera unilateral, bilateral o alternante. Es común observar una postura distónica al final de cada episodio. Las DFB pueden anteceder al desarrollo de la encefalitis por semanas o incluso meses^{9,10}. Estas pueden o no estar relacionadas con crisis focales o generalizadas¹¹. Los pacientes, adicionalmente, pueden presentar alteraciones conductuales, las cuales pueden constituir el primer síntoma o desarrollarse durante el curso de la enfermedad. Estas van desde cambios conductuales como agresividad y agitación, hasta psicosis, alucinaciones visuales, alteraciones del ánimo o catatonia¹².

Las alteraciones cognitivas son muy frecuentes, siendo la pérdida de memoria anterógrada una de las más comunes. La atención, velocidad de procesamiento, orientación, funciones ejecutivas y fluencia verbal son otros dominios que pueden estar afectados¹³.

A medida que progresa la enfermedad, se presentan trastornos del sueño, con alteración de la arquitectura del sueño, caracterizada por una disminución o ausencia de las fases REM y N3. También pueden observarse insomnio, hipersomnia, alteraciones conductuales del sueño REM, movimientos periódicos de las extremidades durante el sueño, agripnia excitata y apnea obstructiva del sueño, entre otros¹⁴.

Aunque con menor frecuencia, la disautonomía y las polineuropatías también han sido descritas en la literatura¹³. Otro hallazgo relevante que puede contribuir al diagnóstico son las alteraciones hidroelectrolíticas, siendo la hiponatremia la más frecuente¹⁰.

En un estudio retrospectivo, Qiao et al. analizaron a 117 pacientes diagnosticados con EA, observando que la clínica más frecuente de aquellos pacientes con anticuerpos anti-LGI1 fueron

las convulsiones (87,2%), seguidas por alteraciones cognitivas (70,1%) e insomnio (52,1%)¹⁵. En cuanto al tipo de convulsiones; en esta misma cohorte aproximadamente un 36% se presentó con convulsiones distónicas faciobraquiales, un 35% con convulsiones focales y un 16,2% con convulsiones tónico-clónico generalizadas.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la encefalitis autoinmune (EA) se basa en la correlación entre el cuadro clínico y la detección de anticuerpos específicos, especialmente en pacientes con manifestaciones características como crisis epilépticas y alteraciones cognitivas o conductuales. Los estudios complementarios incluyen el análisis del LCR, electroencefalograma (EEG) y neuroimágenes. El LCR puede ser normal en aproximadamente el 30-40% de los casos o mostrar alteraciones leves, como pleocitosis discreta (frecuentemente entre 5 y 20 células/ μ L, con predominio linfocitario), elevación moderada de proteínas, aumento del índice índice IgG/Albumina y, en algunos casos, presencia de bandas oligoclonales.

El electroencefalograma (EEG) suele ser inespecífico y puede evidenciar enlentecimiento difuso o focal, o bien actividad epileptiforme focal. Es importante considerar que la mayoría de los pacientes con DFB no presentan actividad epileptiforme¹¹.

En la resonancia magnética (RM) cerebral, los hallazgos más característicos de encefalitis límbica incluyen hiperintensidades en regiones mesiotemporales, particularmente en hipocampo y amígdala, observables en secuencias FLAIR o T2^{16,17}. En pacientes con DFB, puede observarse hiperintensidad en ganglios basales, principalmente en el putamen y globo pálido, tanto en T1 como en T2, de forma uni o bilateral¹⁸. No obstante, en hasta un 15% de los casos, la imagen puede ser normal o no concluyente. En tales situaciones, el uso de tomografía por emisión de positrones (PET/CT) puede aportar mayor sensibilidad diagnóstica, revelando hipometabolismo o hipermetabolismo en regiones límbicas.

La polisomnografía puede ser útil para detectar las alteraciones del sueño previamente descritas¹⁴.

Además, es fundamental la búsqueda dirigida de anticuerpos anti-LGI1 en suero y/o líquido cefalorraquídeo (LCR) para confirmar el diagnóstico. Cabe destacar que la hiponatremia, secundaria a secreción inadecuada de hormona antidiurética, se presenta en aproximadamente un 65% de los pacientes con encefalitis asociada a anti-LGI1¹⁰, siendo un hallazgo de apoyo útil en el contexto clínico.

TRATAMIENTO

El tratamiento debe iniciarse de forma empírica una vez descartadas otras causas. No se recomienda esperar la confirmación serológica, ya que el retraso en el inicio de la terapia se ha asociado a un peor pronóstico^{1,5}.

Para el tratamiento de la encefalitis anti-LGI1 se ha establecido como manejo de primera línea el uso de inmunoterapia, la cual consiste en dosis elevadas de esteroides endovenosos como la metilprednisolona; inmunoglobulinas endovenosas y/o plasmaféresis^{5,8}. La inmunoterapia desempeña un papel clave principalmente en el tratamiento de las convulsiones, las que suelen mejorar más rápido que los síntomas cognitivos, además de tener un rol en evitar el progreso de la enfermedad^{5,19}.

El tratamiento de primera línea debe administrarse dentro de las 4 semanas posteriores al inicio de los síntomas y la respuesta debe monitorearse durante 10 a 14 días después del inicio del este, mediante escalas clínicas⁸. En el caso de una asociación con una patología oncológica se debe considerar dentro de la primera línea del tratamiento, el manejo dirigido del tumor^{5,20}.

La terapia de segunda línea se indica en casos refractarios o como tratamiento de mantención para evitar recaídas. Se sugiere iniciar en las primeras etapas de la enfermedad. Dentro de las opciones terapéuticas utilizadas destacan: rituximab, micofenolato, ciclofosfamida y azatioprina. Particularmente, el uso de rituximab se asocia a mejores resultados clínicos y menor tasa de recaídas. El uso de ciclofosfamida se reserva en los casos donde no se disponga de rituximab o en aquellos pacientes que no respondan al tratamiento con este, dado que presenta mayor riesgo de toxicidad y no se recomienda en pacientes pediátricos^{5,8}.

Se ha descrito una tercera línea de tratamiento, constituido por bortezumib y tocilizumab. Sin embargo, los resultados no son concluyentes⁸.

En un estudio multicéntrico publicado en la revista *Neuropsychiatric Disease and Treatment* se realizó seguimiento a pacientes con EA y se describe que las recaídas pueden llegar a ser frecuentes. El tiempo que transcurre desde el diagnóstico hasta la primera recaída es variable en la literatura, lo cual va desde meses a años¹⁵. Asimismo, a los pacientes se les realizaron múltiples seguimientos para evaluar la respuesta al tratamiento, de manera que en el último realizado se informó una mediana de puntuación de mRS (*Modified Rankin Scale*) de 1 (RIC 1-2) para la cohorte total. Además, se informa que la secuela más dominante fue el deterioro de la memoria (61%), seguida de los síntomas psiquiátricos (7%), otras convulsiones (6%) y convulsiones faciobraquiales distónicas (2%). Un 24% de los pacientes no reportaron ninguna secuela¹⁵.

PRONÓSTICO

La mayoría de los pacientes con encefalitis autoinmune asociada a anticuerpos anti-LGI1 presenta una evolución monofásica, seguida de una recuperación lenta. Se describe un pronóstico de frecuentes secuelas las cuales son mayoritariamente cognitivas debido al daño estructural y la atrofia del hipocampo¹⁷. Estudios de seguimiento revelan que solo un tercio de los pacientes vuelven a sus actividades diarias previas a la enfermedad, incluso habiendo tenido una recuperación completa del estado funcional⁵. Se describen recaídas entre un 13 a 23 % que ocurren posterior a los 2 años generalmente. El uso de rituximab ha mostrado beneficios¹⁹.

Si bien se ha descrito que el pronóstico depende de las características demográficas y de la intensidad de la síntesis intratecal de anticuerpos anti-LGI1, en un análisis univariado solo se identificaron tres factores asociados a un mal pronóstico: edad avanzada ($p = 0,03$), mayor puntuación en la mRS (*Modified Rankin Scale*) al inicio ($p < 0,001$) y estatus epiléptico ($p = 0,02$)²¹.

Como se mencionó anteriormente, el inicio precoz del tratamiento es fundamental para el pronóstico de la enfermedad, ya que entre los principales predictores de déficits cognitivos se incluyen el retraso en el inicio de la terapia y una mayor gravedad clínica.

CONCLUSIÓN

La encefalitis por anticuerpos anti-LGI1 es un subtipo de encefalitis autoinmune, mediada por anticuerpos dirigidos contra antígenos de superficie neuronal, lo que explica su buena respuesta a la inmunoterapia. Clínicamente, se presenta como una encefalitis límbica de curso subagudo, con crisis epilépticas —frecuentemente focales— al inicio o tras un cuadro de trastorno de memoria, desorientación y alteraciones del sueño, compatible con una demencia rápidamente progresiva. Ante este conjunto de manifestaciones, se debe sospechar el diagnóstico, completar el estudio e iniciar el tratamiento oportunamente, incluso antes de la confirmación serológica, con el fin de prevenir secuelas cognitivas.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos e intereses.

Financiamiento:

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Collao-Parra JP, Romero-Urra C, Delgado-Derio C. Encefalitis autoinmunes: criterios diagnósticos y pautas terapéuticas. [Autoimmune encephalitis. A review]. *Rev Med Chile*. 2018;146(3):351-361. doi:10.4067/S0034-98872018000300351.
- Graus F, Titulaer MJ, Balu R, Benseler S, Bien CG, Cellucci T, et al. A clinical approach to diagnosis of autoimmune encephalitis. *Lancet Neurol*. 2016;15(4):391-404. doi: 10.1016/S1474-4422(15)00401-9.
- Gable MS, Sheriff H, Dalmau J, Tilley DH, Glaser CA. The frequency of autoimmune N-methyl-D-aspartate receptor encephalitis surpasses that of individual viral etiologies in young individuals enrolled in the California Encephalitis Project. *Clin Infect Dis*. 2012;54(7):899-904. doi: 10.1093/cid/cir1038.
- Hiesgen J, Schutte C. Autoimmune encephalitis: Part 1 (Epidemiology, pathophysiology and clinical spectrum). *S Afr Med J*. 2023;113(3):116-121. doi:10.7196/SAMJ.2023.v113i3.780.
- Heine J, Duchow A, Rust R, Paul F, Prüß H, Finke C. Autoimmunenzephalitis - ein Update. *Nervenarzt*. 2023;94(6):525-537. German. doi:10.1007/s00115-022-01411-1.
- Zhao J, Wang C, Xu X, Zhang Y, Ren H, Ren Z, et al. Coexistence of autoimmune encephalitis and other systemic autoimmune diseases. *Front Neurol*. 2019;10:1142. doi:10.3389/fneur.2019.01142.
- Endres D, Prüß H, Dressing A, Schneider J, Feige B, Schweizer T, et al. Psychiatric manifestation of anti-LGI1 encephalitis. *Brain Sci*. 2020;10(6):375. doi:10.3390/brainsci10060375.
- Ferreira JHF, Disserol CCD, de Freitas Dias B, Marques AC, Cardoso MD, Silva PVC, et al. Recent advances in autoimmune encephalitis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2024;82(12):1-13. doi: 10.1055/s-0044-1793933.
- Vogrig A, Joubert B, André-Obadia N, Gigli GL, Rheims S, Honnorat J. Seizure specificities in patients with antibody-mediated autoimmune encephalitis. *Epilepsia*. 2019;60(8):1508-1525. doi: 10.1111/epi.16282.
- Gadoth A, Nisnboym M, Alcalay Y, Zubkov A, Schwartz I, Schwartz D, et al. Electrolyte imbalance in anti-LGI1 encephalitis: it is not all in your head. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2023;10(6):e20155. doi:10.1212/NXI.0000000000200155.
- Hsieh PC, Wu YR. Diagnosis and Clinical Features in Autoimmune-Mediated Movement Disorders. *J Mov Disord*. 2022;15(2):95-105. doi: 10.14802/jmd.21077.
- Jia Y, Li M, Hu S, Leng H, Yang X, Xue Q, Zet al. Psychiatric features in NMDAR and LGI1 antibody-associated autoimmune encephalitis. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. 2024;274(5):1051-1061. doi: 10.1007/s00406-023-01606-w.
- van Sonderen A, Thijs RD, Coenders EC, Jiskoot LC, Sanchez E, de Bruijn MA, et al. Anti-LGI1 encephalitis: Clinical syndrome and long-term follow-up. *Neurology*. 2016;87(14):1449-1456. doi: 10.1212/WNL.0000000000003173.
- Lin N, Hao H, Guan H, Sun H, Liu Q, Lu Q, J, et al. Sleep Disorders in Leucine-Rich Glioma-Inactivated Protein 1 and Contactin Protein-Like 2 Antibody-Associated Diseases. *Front Neurol*. 2020;11:696. doi: 10.3389/fneur.2020.00696. Erratum in: *Front Neurol*. 2020;11:607331. doi: 10.3389/fneur.2020.607331.
- Qiao S, Wu HK, Liu LL, Wang ML, Zhang RR, Han T, et al. Clinical Features and Long-Term Outcomes of Anti-Leucine-Rich Glioma-Inactivated 1 Encephalitis: A Multi-Center Study. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2021;17:203-212. doi: 10.2147/NDT.S292343.
- Wang M, Cao X, Liu Q, Ma W, Guo X, Liu X. Clinical features of limbic encephalitis with LGI1 antibody. *Neuropsychiatr Dis Treat*. 2017;13:1589-1596. doi:10.2147/NDT.S136723.
- Finke C, Prüß H, Heine J, Reuter S, Kopp UA, Wegner F, et al. Evaluation of Cognitive Deficits and Structural Hippocampal Damage in Encephalitis With Leucine-Rich, Glioma-Inactivated 1 Antibodies. *JAMA Neurol*. 2017;74(1):50-59. doi: 10.1001/jamaneurol.2016.4226.
- Flanagan EP, Kotsenas AL, Britton JW, McKeon A, Watson RE, Klein CJ, et al. Basal ganglia T1 hyperintensity in LGI1-autoantibody faciobrachial dystonic seizures. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2015;2(6):e161. doi: 10.1212/NXI.0000000000000161.
- Campetella L, Farina A, Villagrán-García M, Villard M, Benaiteau M, Timestit N, et al. Predictors and Clinical Characteristics of Relapses in LGI1-Antibody Encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2024;11(3):e200228. doi: 10.1212/NXI.0000000000200228.
- Song W, Li K, Li J, Liu X, Wu X, Xu X, et al. Thymoma-associated autoimmune encephalitis: analysis of factors determining prognosis. *CNS Neurosci Ther*. 2023;29(5):1213-1221. doi:10.1111/cns.14166.
- Muñiz-Castrillo S, Haesebaert J, Thomas L, Vogrig A, Pinto AL, Picard G, et al. Clinical and prognostic value of immunogenetic characteristics in anti-LGI1 encephalitis. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021;8(3):e974. doi:10.1212/NXI.0000000000000974.

ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Golpe de calor: claves para el reconocimiento y manejo precoz en tiempos de cambio climático

Heatstroke: Keys to Early Recognition and Management in Times of Climate Change

Eva Araya, MD^a✉

^a Departamento de Neurología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01/03/2025

Aceptado: 16/06/2025

Keywords:

Heat Stroke; Hyperthermia;
Climate Change; Classic Heat
Stroke; Exertional Heat Stroke.

Palabras clave:

Golpe de Calor;
Hipertermia; Cambio
Climático; Golpe de Calor
Clásico; Golpe de Calor por
Esfuerzo.

RESUMEN

La enfermedad asociada al calor incluye un continuo de síndromes, cuyo extremo de mayor gravedad es el heatstroke o golpe de calor. Suele producirse en forma epidémica en relación a olas de calor, afectando especialmente a adultos mayores frágiles, con una alta mortalidad. Frente al cambio climático, se espera un aumento de la frecuencia e intensidad de las olas de calor y en este escenario es clave conocer a la población de mayor riesgo junto las manifestaciones clínicas del golpe de calor, con el fin de iniciar un tratamiento precoz que permita reducir la mortalidad.

ABSTRACT

Heat-related illness includes a continuum of syndromes, the most severe extreme of which is heatstroke. It usually occurs epidemically in relation to heat waves, especially affecting frail older adults, with high mortality. In the face of climate change, an increase in the frequency and intensity of heat waves is expected, and in this scenario it is essential to know the population at greatest risk together with the clinical manifestations of heat stroke, in order to initiate early treatment to reduce mortality.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: ekaraya@clinicalascondes.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.06.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

La actividad humana ha causado un incremento en la temperatura promedio global, entre el 2013 y 2022 el aumento de temperatura alcanzó 1,14°C, por encima de los niveles pre-industriales. El aumento de temperatura global ha desencadenado cambios climáticos y medio ambientales que conllevan a una amenaza en aumento para la salud y sobrevivencia de las personas. Los estudios de detección y atribución, muestran la influencia del cambio climático en la intensificación e incremento de la posibilidad de que se produzcan eventos climáticos extremos. Por lo anterior, se proyecta que en años venideros aumente la frecuencia, duración e intensidad de olas de calor extremo, así como el número de días con elevación peligrosa de temperatura¹⁻³. Esto conlleva a un aumento en los riesgos de salud, generando mayor impacto en poblaciones vulnerables y en los sistemas de salud, lo que supone un reto enfocado en los esfuerzos de prevención, mediante la educación a la población y una respuesta apropiada en el sistema y funcionarios de la salud^{1,2}.

Dentro de las condiciones de salud que se han incrementado en las últimas décadas debido al aumento de temperatura, se encuentran las enfermedades relacionadas al calor, las cuales van desde condiciones leves como calambres y síncope inducidos por calor, a condiciones severas que comprometen la vida como el *heatstroke* o golpe de calor. Este último es una emergencia médica con una tasa de mortalidad de 20 a 60%, de fisiopatología compleja y que deriva en una enfermedad multisistémica caracterizada por disfunción del sistema nervioso central, disfunción hepática, rhabdomiólisis, injuria renal, inflamación vascular y coagulopatía^{1,4}.

Este artículo se enfoca en la detección y manejo precoz del golpe de calor, describiendo también el compromiso multisistémico con especial énfasis en el compromiso neurológico.

CLASIFICACIÓN Y FACTORES DE RIESGO

La enfermedad asociada al calor es el resultado de un insulto fisiológico que ocurre cuando el cuerpo es incapaz de disipar adecuadamente el calor, lo que conduce a una disfunción en la termorregulación⁵. Incluye un continuo de síndromes que van desde edema y calambres, síncope inducidos por calor hasta el golpe de calor, el cual se caracteriza por hipertermia (es decir, el aumento de la temperatura corporal central >40°C) y por disfunción del sistema nervioso central⁵⁻⁷. Existe el antecedente de exposición a un ambiente cálido y húmedo o a un esfuerzo muscular vigoroso⁷; de acuerdo a si la fuente de calor es exógena o endógena, puede ser clasificado como la forma clásica (pasivo) o por ejercicio. Ambos tipos derivan de un fallo en la disipación del calor corporal excesivo, pero los mecanismos subyacentes son diferentes^{6,7}.

Heatstroke clásico

Se debe a la exposición a calor ambiental, es decir fuente de calor exógena, y a mecanismos deficientes de disipación de calor⁶. Suele producirse en forma epidémica durante olas de calor^{6,7}.

Entre la población de riesgo se encuentran los adultos mayores debido a su compromiso en la capacidad fisiológica para adaptarse al estrés térmico, los enfermos crónicos y las personas que no pueden cuidar de sí mismas.

Los adultos mayores tienen múltiples factores de riesgo tanto fisiológicos, sociales y médicos, como la mayor prevalencia tanto de enfermedades crónicas y el uso de fármacos que los hacen más vulnerables al calor, debido a la menor capacidad termorreguladora. Presentan una tasa de mortalidad que supera el 50%^{1,6}.

Entre los fármacos que aumentan el riesgo de desarrollar golpe de calor se incluyen aquellos que alteran el equilibrio hidroelectrolítico y la función circulatoria, como los diuréticos, agentes anticolinérgicos y betabloqueadores. De igual modo se deben incluir los medicamentos que afectan los centros de termorregulación, como los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y los antagonistas dopaminérgicos^{1,5,6}.

Los niños en etapa prepuberal constituyen una población de alto riesgo para el golpe de calor, debido a una mayor relación superficie corporal/masa, lo que favorece una mayor absorción de calor. Además, presentan un sistema de termorregulación inmaduro, con menor volumen sanguíneo relativo y baja tasa de sudoración, lo que limita tanto la conducción como la disipación de calor por evaporación, favoreciendo su acumulación en el organismo. En los lactantes, el mayor factor de riesgo de muerte en periodos de calor es el confinamiento en un auto cerrado⁶.

Las enfermedades relacionadas al calor también son una enfermedad que visibiliza la vulnerabilidad socioeconómica. Las comunidades rurales y asentamientos urbanos densamente poblados que determinan islas de calor, viviendas sin acceso a ventilación ni aire acondicionado, personas en aislamiento social y con incapacidad de cuidar de sí mismos, corren mayor riesgo de desarrollo de golpes de calor^{1,6}.

Heatstroke por ejercicio

En el golpe de calor por ejercicio físico existe una producción excesiva de calor metabólico, es decir una fuente endógena, que supera los mecanismos fisiológicos de pérdida de calor⁶.

A diferencia del *heatstroke* clásico, su frecuencia es esporádica y está directamente relacionada a la actividad física extenuante; puede afectar a atletas, trabajadores al aire libre como trabaja-

dores de la construcción o del área agrícola y equipos de primera respuesta como bomberos o personal militar^{1,6}.

El golpe de calor puede producirse incluso en los primeros 60 minutos de esfuerzo y puede desencadenarse sin exposición a temperatura ambiental elevada⁶. Los principales factores de riesgo son la sobremotivación, la presión de pares y entrenadores que conducen a las personas a rendir por sobre su capacidad fisiológica, especialmente en personas sin el acondicionamiento físico adecuado para el entrenamiento. De igual modo inciden la falta de aclimatación al calor, el sobrepeso debido a una baja relación entre la superficie cutánea/masa y un mayor almacenamiento de calor en las capas grasas y el uso de ropa protectora que reduce la eficacia de la sudoración⁶. Se han descrito también como factores de riesgo adquiridos las infecciones virales o bacterianas, incluso en etapas subclínicas, la deshidratación y la privación de sueño. El abuso de alcohol y drogas con efectos estimulantes aumentan la respuesta metabólica, aumentando el riesgo de golpe de calor⁶. Las tasas de mortalidad son bajas (<5%) ya que suele afectar a personas jóvenes sanas, y suelen ser rápidamente reconocidas y tratadas.

PATOGÉNESIS Y FISIOPATOLOGÍA

El golpe de calor deriva de una falla en la disipación del calor corporal excesivo, en la forma clásica, el calor corporal se debe a la exposición al calor ambiental, mientras que el golpe de calor por ejercicio se genera por una producción excesiva del calor metabólico. El mecanismo patogénico primario implica una transición de una fase termorreguladora compensable, en la que la pérdida

de calor supera a la ganancia de calor, a una fase no compensable, en donde la ganancia de calor es mayor que la pérdida de calor, cuando el gasto cardíaco es insuficiente para compensar las elevadas necesidades termorreguladoras, resulta en un aumento de la temperatura corporal central progresiva, con un efecto citotóxico directo y respuesta inflamatoria, causando finalmente un fallo multiorgánico⁶.

A continuación, se describen los mecanismos de termorregulación normal y durante el estrés térmico. El fallo en la termorregulación agrava los procesos fisiopatológicos a nivel celular, lo que conduce a una reacción inflamatoria, que de no tratarse puede llevar al colapso circulatorio y fallo multiorgánico^{6,7} (Tabla 1).

Termorregulación

La temperatura corporal central normal, medida por vía rectal en humanos sanos, varía entre 36,7 y 37,5°C⁷, y es regulada por un complejo circuito neuroanatómico. El hipotálamo es responsable de la termorregulación al activar los receptores cutáneos y viscerales para facilitar la pérdida de calor y mantener una temperatura central normal^{5,7}. El calor corporal se genera internamente, definido como tasa metabólica basal, mediante el catabolismo de proteínas, carbohidratos y grasas intracelulares. Cuando la temperatura del ambiente supera la temperatura de la piel, alrededor de los 33°C, el calor se obtiene del entorno⁷, iniciando mecanismos de disipación del calor como la conducción, convección, evaporación y radiación; sin embargo, a temperatura ambiental elevada y con mayor demanda metabólica, la evaporación del sudor es el principal mecanismo de disipación del calor⁵.

CARACTERÍSTICAS	Clásico	Ejercicio
Comunes		
Hipertermia	>40°C	>40°C
Alteración del sistema nervioso central	delirium, convulsión	delirium, convulsión
Hipotensión	20-30%	desconocido
Distintivas		
Edad	Adultos mayores	Jóvenes
Piel	Caliente/seca	Caliente/sudoración profusa
Rabdomiólisis	Leve/ moderada	Severa
Falla renal	Infrecuente	Frecuente
Acidosis láctica	Leve/ moderada	Severa
Glicemia	Hiperglicemia	Hipoglicemia
Coagulación intravascular diseminada	Leve/ moderada	Severa

Tabla 1. Características comunes y distintivas de heatstroke clásico y de ejercicio⁸.

Termorregulación durante el estrés térmico

Con el fin de atenuar el aumento de la temperatura corporal central, el sistema de termorregulación inicia respuestas voluntarias o de ajuste conductual que incluyen la reducción de la actividad física, la rehidratación con agua fría, el uso de ropa adecuada y la búsqueda de un entorno fresco; también se inician respuestas involuntarias o autonómicas, que consisten en la vasodilatación cutánea, provocando un aumento del flujo sanguíneo a la piel, y por tanto su disipación al entorno, el inicio de la sudoración y la disminución de la generación de calor mediante la reducción del metabolismo celular^{5,7}.

Respuesta al estrés celular

Si la temperatura corporal central no se logra controlar por las vías previamente descritas y persiste un aumento de la temperatura por sobre el rango óptimo de funcionamiento celular, puede causar daño a macromoléculas como lípidos de membrana, ADN y proteínas, estas últimas pueden alterar su función mediante agregación o mal plegamiento⁷.

La acumulación de macromoléculas dañadas es considerada como la señal que induce la respuesta de las proteínas de *shock* térmico (*heat shock protein*, HSP), las cuales son capaces de reconocer las proteínas mal plegadas y las ayudan a replegarse a su estado funcional o las dirigen a la vía de degradación⁷.

Existen condiciones asociadas a una menor expresión de HSP, lo que aumenta la susceptibilidad al golpe de calor. Entre ellas se incluyen el envejecimiento, la falta de aclimatación al calor y variantes genéticas que alteran la respuesta celular al estrés térmico^{6,7}.

Cuando la capacidad de reparación celular se ve sobrepasada, el estrés térmico induce daño estructural, incluyendo desorganización del citoesqueleto, fragmentación de organelos como el aparato de Golgi y el retículo endoplásmico, así como una reducción en el número y funcionalidad de mitocondrias y lisosomas. Estas alteraciones comprometen la permeabilidad de la membrana celular y afectan la síntesis de ADN, ARN y proteínas, lo que finalmente conduce a la muerte celular, mediada por mecanismos de necrosis y apoptosis⁷.

Respuesta inflamatoria

Cuando la hipertermia se prolonga, se activa una respuesta inmunológica caracterizada por la liberación de citoquinas proinflamatorias y antiinflamatorias, junto con alteraciones fisiológicas agudas orientadas a la protección y reparación celular. Sin embargo, el daño citotóxico directo y la desregulación de la respuesta inflamatoria pueden evolucionar hacia un cuadro similar al síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS). Se ha propuesto que este proceso es mediado por ARN mensajero circulante, que

estimula la liberación de citoquinas y de la proteína HMGB1 (*High Mobility Group Box 1*, por sus siglas en inglés), lo que induce una activación excesiva de leucocitos y células endoteliales. Al igual que en el *shock* séptico, esta cascada inflamatoria puede conducir rápidamente a coagulación intravascular diseminada (CID), falla multiorgánica y muerte^{4,6,7}.

Falla circulatoria y lesión por isquemia-reperusión

Cuando se produce un pequeño aumento de la temperatura corporal central (<1°C), se producen dos respuestas para incrementar la disipación del calor: una vasodilatación cutánea activa por inhibición de los centros simpáticos y el inicio de la sudoración vía colinérgica⁷.

La vasodilatación cutánea resulta en un marcado incremento del gasto cardíaco de hasta 12 litros durante la exposición pasiva al calor en reposo, y la redistribución del flujo sanguíneo hacia la piel, a expensas de otros lechos vasculares importantes (por ejemplo la circulación esplácnica), para evitar la disminución de la presión arterial.

El aumento del gasto cardíaco se debe principalmente al aumento de la frecuencia cardíaca, manteniendo el volumen sistólico. El flujo sanguíneo cutáneo puede alcanzar hasta el 70% del gasto cardíaco, transportando el calor desde el núcleo a la periferia para disiparlo en la superficie de la piel. Por tanto, la incapacidad para aumentar el gasto cardíaco, el volumen circulante y/o dilatar la circulación cutánea puede provocar un fallo circulatorio agudo⁷. En modelos experimentales de *heatstroke*, la hipoperfusión esplácnica provoca isquemia de los órganos intestinales, seguida de lesión por reperusión durante la vasodilatación esplácnica repentina que precede al colapso hemodinámico⁷.

Activación no controlada de la coagulación

En la literatura se ha descrito que el calor inicia una marcada activación de la coagulación, lo que conduce a un síndrome de CID, que se asocia significativamente con el fallo orgánico final y el mal pronóstico en el golpe de calor en humanos. Los hallazgos patológicos, tanto en humanos y animales de laboratorio, revelan una trombosis vascular generalizada en la mayoría de los órganos del cuerpo. Estas observaciones sugieren que la activación excesiva de la coagulación es un mecanismo patogénico que contribuye a la lesión celular y disfunción de órganos en el *heatstroke*, lo que contribuye a su elevada letalidad⁷.

Integridad gastrointestinal y endotoxemia

Debido a la redistribución del flujo sanguíneo, se produce una disminución del flujo sanguíneo intestinal que causa isquemia intestinal, afectando la viabilidad celular y la pared celular, permitiendo que endotoxinas y posiblemente patógenos filtren a la

circulación sistémica, sobrecargando la capacidad de desintoxicación del hígado y provocando endotoxemia⁶.

DIAGNÓSTICO

El diagnóstico es esencialmente clínico, basado en la tríada de hipertermia (medición de la temperatura por vía rectal $>40^{\circ}\text{C}$), compromiso neurológico y el antecedente de exposición reciente a un clima caluroso, en el caso del *heatstroke* clásico, o el ejercicio físico para el *heatstroke* por ejercicio⁶. No existen exámenes confirmatorios. La clave es la sospecha clínica y frente a esta, realizar la medición de la temperatura rectal para el inicio precoz del tratamiento.

Manifestaciones clínicas

Tanto el *heatstroke* clásico como el de ejercicio pueden iniciar de forma súbita, y pueden manifestarse como colapso y/o pérdida de conciencia. En ocasiones, los síntomas pueden ser inespecíficos, como debilidad, mareos y náuseas, sensación de calor excesivo, inquietud o confusión durante varias horas antes del inicio del golpe de calor propiamente tal.

La temperatura oscila entre 40 y 44°C , con frecuencia $>42^{\circ}\text{C}$, pero se han descrito casos de temperatura central $<40^{\circ}\text{C}$ y $>47^{\circ}\text{C}$, una temperatura menor de 40°C no debe descartar un golpe de calor si el resto de la historia y los hallazgos clínicos son compatibles con el diagnóstico.

La hipertermia se asocia a piel caliente y seca en los pacientes con golpe de calor clásico, lo que refleja una respuesta disminuida de las glándulas sudoríparas en adultos mayores, mientras que en el golpe de calor por ejercicio suele estar profusamente húmeda. La piel puede estar enrojecida, lo que refleja una vasodilatación periférica excesiva, o pálida si ya estamos frente a un colapso vascular^{6,7}. Son comunes la taquicardia, taquipnea y la hipotensión.

Compromiso neurológico

El encéfalo es uno de los órganos más vulnerables a la hipertermia, la barrera hematoencefálica es un sistema dinámico para el intercambio de sustancias entre la sangre y el parénquima cerebral, y su integridad es esencial para mantener la homeostasis y funcionalidad del sistema nervioso central. Frente a temperaturas extremas, contribuyen al compromiso neurológico la injuria directa a la permeabilidad de la barrera, la hipoperfusión por redistribución del flujo sanguíneo a lo cual se suma un aumento de la presión intracraneana⁴.

Además de los efectos mencionados, el sistema nervioso central puede verse afectado en forma indirecta por el compromiso de múltiples órganos y por la respuesta inflamatoria sistémica, como

por ejemplo el daño endotelial, promoviendo la formación de trombos que contribuyan a la hipoperfusión e hipoxia del parénquima cerebral, así como también la liberación de endotoxinas del tracto intestinal y translocación bacteriana secundaria al daño de las uniones estrechas de las células epiteliales por la hipertermia⁴.

Las áreas del encéfalo más afectadas, en tiempo de aparición, son el hipotálamo, las células de Purkinje del cerebelo, la corteza cerebral y el hipocampo^{4,6}.

Desde el punto de vista clínico, el compromiso neurológico es variable, desde agitación, a sopor o coma. Otros signos neurológicos reportados son convulsiones, miosis, flacidez, hiperreflexia, arreflexia y ausencia de reflejos de tronco. La presencia de signos neurológicos focales nos debe orientar a la búsqueda de una lesión cerebral o medular primaria que pueda ser la causa de la hipertermia⁷. La punción lumbar, típicamente es normal, puede realizarse para descartar otras etiologías. Los estudios imagenológicos rara vez son realizados al ingreso, pero los casos aislados reportados son normales. Las imágenes durante el seguimiento en los pacientes con signos y síntomas neurológicos persistentes pueden evidenciar edema citotóxico en encéfalo y atrofia cerebelosa. Estos hallazgos sugieren trombosis venosa, isquemia y procesos hemorrágicos relacionados al golpe de calor^{4,6}.

Compromiso metabólico

Los exámenes de laboratorio en el golpe de calor clásico evidencian alcalosis respiratoria mixta y acidosis metabólica en el 60% de los pacientes. La mayoría de los electrolitos, incluidos sodio, potasio, calcio y magnesio son normales excepto el fosfato. Suele haber hipofosfatemia severa secundaria a la falla renal e hiperglicemia, que remite tras el enfriamiento sin mediar terapia específica. La creatina quinasa (CK) total puede estar leve a moderadamente elevada, sin rabdomiólisis manifiesta.

En contraste, el golpe de calor por ejercicio se caracteriza por una acidosis metabólica severa, además de hiperpotasemia, hiperfosfatemia, hipocalcemia e insuficiencia renal y puede producirse hipoglicemia. La CK total suele estar elevada en rango de rabdomiólisis.

Las alteraciones hepáticas y pancreáticas son leves al ingreso, pero algunos pacientes pueden desarrollar falla hepática manifiesta tras el enfriamiento. Los hallazgos hematológicos habitualmente consisten en leucocitosis, hematocrito en rango normal y recuento de plaquetas normal a bajo. La trombocitopenia puede progresar a CID durante los primeros días después del enfriamiento.

Luego de enfriar el cuerpo hasta la temperatura normal, más del 25% de los pacientes seguirán evolucionando hacia una o más

disfunciones, esto incluye coma y/o convulsiones, CID manifiesta, SIRS, insuficiencia hepática y falla renal aguda que pueden finalizar en la muerte⁷.

Diagnóstico diferencial

Los principales diagnósticos diferenciales son la hipertermia maligna, el síndrome neuroléptico maligno, síndrome serotoninérgico, tirotoxicosis, crisis de feocromocitoma y sepsis^{6,7}.

MANEJO

El principal tratamiento para el golpe de calor es la reducción de la temperatura central lo antes posible, ya que el daño tisular está relacionado tanto con el grado como con la duración de la hipertermia.

El tratamiento prehospitalario es clave para la sobrevida sin complicaciones médicas, siendo clave el reconocimiento precoz y el acceso rápido a la atención médica.

Control de la temperatura corporal

- Modalidades de enfriamiento

El tratamiento central es el enfriamiento rápido y eficaz, y puede retrasarse sólo para la reanimación cardiopulmonar. El objetivo es disminuir la temperatura corporal central por debajo de 40°C en 30 minutos con la finalidad de evitar daño tisular permanente. No existe un punto de corte definido específico para el cese seguro del enfriamiento, pero la práctica común es bajo 39°C, idealmente 38,5° a 38°C para disminuir el riesgo de deterioro clínico^{1,6,7,10}.

En base a la evidencia disponible, las modalidades de enfriamiento con una tasa >0,15°C/min se asocian a una mayor sobrevida sin complicaciones médicas^{10,11}. La inmersión en agua fría (entre 9 a 17°C) o inmersión en agua helada (entre 1 a 5°C) son el *gold standard* de tratamiento; sin embargo, desde el punto de vista logístico es difícil de llevar a cabo en servicios de urgencia, y puede ser mal tolerado por adultos mayores, debido a que induce escalofríos intensos, agitación severa, requiriendo mayor movilización de personal para contención e incluso sedación¹⁰⁻¹². Debido a estas restricciones se han ideado otras estrategias con tasas de enfriamiento rápidas, como el enfriamiento asistido por

lona con oscilación (*Tarp Assisted Cooling with Oscillation*). Otras estrategias de enfriamiento como ducha fría, enfriamiento con mantas heladas, ventilador, inmersión en agua helada de manos y/o pies y la infusión de sueros fríos también logran una reducción de la temperatura corporal, pueden ser mejor toleradas y opciones accesibles y fáciles de aplicar durante epidemias de golpe de calor clásico, cuando llegan un gran número de adultos mayores frágiles^{1,6-10,12}.

- Medicamentos para el control de temperatura

Según las recomendaciones de la guía clínica de la Sociedad de Medicina de Cuidados Críticos¹² no hay pruebas que apoyen las intervenciones farmacológicas que afecten al control de temperatura y deben evitarse. Se desaconseja el uso de dantroleno en pacientes con golpe de calor (recomendación fuerte, certeza de la evidencia muy baja)¹². Así también recomiendan evitar el uso rutinario de paracetamol, antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) y salicilatos para reducir la temperatura, ya que no tienen pruebas que apoyen un efecto deseable en el contexto de un golpe de calor, además de los efectos adversos conocidos de hepatotoxicidad, injuria renal aguda y hemorragia^{6,7,12}.

Manejo de las complicaciones

Los pacientes que sufren golpe de calor pueden requerir medidas de soporte habituales a un paciente crítico, debido a complicaciones ya descritas como insuficiencia hepática, rabdomiólisis, falla renal aguda, CID y síndrome de dificultad respiratoria aguda.

CONCLUSIONES

El golpe de calor es una emergencia médica con alta mortalidad, su conocimiento es clave para la sospecha diagnóstica, especialmente por el incremento en frecuencia, intensidad y duración de las olas de calor como resultado del cambio climático. El diagnóstico es esencialmente clínico, basado en un aumento de la temperatura corporal central >40°C (por lo tanto es clave una medición de la temperatura rectal), alteración neurológica y el antecedente de exposición a calor extremo o ejercicio físico. Dado su factor pronóstico, ante la sospecha deben iniciarse a la brevedad medidas para reducir la temperatura en forma rápida.

Conflictos de interés:

La autora declara no tener conflictos de intereses.

Financiamiento:

La autora declara no haber tenido financiamiento para este trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Rublee C, Dresser C, Giudice C, Lemery J, Sorensen C. Evidence-Based Heatstroke Management in the Emergency Department. *West J Emerg Med.* 2021;22(2):186-195. doi: 10.5811/westjem.2020.11.49007.
2. Romanello M, Napoli CD, Green C, Kennard H, Lampard P, Scamman D, et al. The 2023 report of the Lancet Countdown on health and climate change: the imperative for a health-centred response in a world facing irreversible harms. *Lancet.* 2023;402(10419):2346-2394. doi: 10.1016/S0140-6736(23)01859-7.
3. World Health Organization. COP26 special report on climate change and health: the health argument for climate action. World Health Organization. 2021. Available in: <https://iris.who.int/handle/10665/346168>
4. Yoneda K, Hosomi S, Ito H, Togami Y, Oda S, Matsumoto H, et al. How can heatstroke damage the brain? A mini review. *Front Neurosci.* 2024;18:1437216. doi: 10.3389/fnins.2024.1437216.
5. Gauer R, Meyers BK. Heat-Related Illnesses. *Am Fam Physician.* 2019;99(8):482-489.
6. Epstein Y, Yanovich R. Heatstroke. *N Engl J Med.* 2019;380(25):2449-2459. doi: 10.1056/NEJMra1810762.
7. AlMahri S, Bouchama A. Heatstroke. *Handb Clin Neurol.* 2018;157:531-545. doi: 10.1016/B978-0-444-64074-1.00032-X.
8. Bouchama A, Dehbi M, Chaves-Carballo E. Cooling and hemodynamic management in heatstroke: practical recommendations. *Crit Care.* 2007;11(3):R54. doi: 10.1186/cc5910.
9. Douma MJ, Aves T, Allan KS, Bendall JC, Berry DC, Chang WT, et al.; First Aid Task Force of the International Liaison Committee on Resuscitation. First aid cooling techniques for heat stroke and exertional hyperthermia: A systematic review and meta-analysis. *Resuscitation.* 2020;148:173-190. doi: 10.1016/j.resuscitation.2020.01.007.
10. Filep EM, Murata Y, Endres BD, Kim G, Stearns RL, Casa DJ. Exertional Heat Stroke, Modality Cooling Rate, and Survival Outcomes: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2020;56(11):589. doi: 10.3390/medicina56110589.
11. DeGroot DW, Henderson KN, O'Connor FG. Cooling Modality Effectiveness and Mortality Associate With Prehospital Care of Exertional Heat Stroke Casualties. *J Emerg Med.* 2023;64(2):175-180. doi: 10.1016/j.jemermed.2022.12.015.
12. Barletta JF, Palmieri TL, Toomey SA, AlShamsi F, Stearns RL, Patanwala AE, et al. Society of Critical Care Medicine Guidelines for the Treatment of Heat Stroke. *Crit Care Med.* 2025;53(2):e490-e500. doi: 10.1097/CCM.0000000000006551.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

CASO CLÍNICO / CASE REPORT

Coledococoele en adulto mayor: una causa inusual de pancreatitis aguda a repetición. Reporte de caso

Choledochocoele in an Elderly Adult: An Unusual Cause of Recurrent Acute Pancreatitis.

Case Report

Eduardo Segovia-Vergara^a✉; María Goitia-Inojosa MD^b; Sebastián Bravo-Cuvia, MD^a; Renato Carrasco-Farías MD^b, Rodrigo Mansilla-Vivara, MD, MHA^b.

^a Facultad de Medicina y Ciencia, Universidad San Sebastián, Sede de La Patagonia. Puerto Montt, Chile.

^b Unidad de Endoscopia Digestiva, Hospital de Puerto Montt. Puerto Montt, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 17/12/2024

Aceptado: 22/05/2025

Keywords:

Choledochal
Cyst; Pancreatitis;
Endoscopic Retrograde
Cholangiopancreatography;
Elderly.

Palabras clave:

Quiste del Colédoco;
Pancreatitis;
Colangiopancreatografía
Retrógrada Endoscópica;
Adulto Mayor.

RESUMEN

Introducción: Los quistes de colédoco corresponden a la dilatación quística de un segmento de la vía biliar. Tienen una incidencia estimada de 1 en 100 000–150 000 habitantes, siendo más frecuente en mujeres. Solo el 20% de los quistes de colédoco se diagnostica en edad adulta, pudiendo complicarse con diversas patologías pancreatobiliares, incluyendo pancreatitis aguda a repetición. En el siguiente caso se enfatiza la relevancia de considerar causas anatómicas en el diagnóstico diferencial de pacientes con pancreatitis aguda a repetición de etiología no conocida.

Presentación del caso: Mujer de 69 años colecistectomizada con antecedente de dos episodios de pancreatitis aguda alitiásica, sin antecedente de consumo de drogas o alcohol. Consultó por dolor epigástrico irradiado en faja, vómitos y distensión abdominal. Dentro de los parámetros de laboratorio destacó hiperamilasemia. La colangioresonancia informó dilatación quística del colédoco distal. Posterior a su recuperación, se realizó esfinterotomía y destече del coledococoele mediante colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE), evolucionando favorablemente.

Discusión y Conclusión: El coledococoele es una patología infrecuente en adultos y difícil de sospechar como primera causa de pancreatitis aguda a repetición. El tratamiento dependerá de su clasificación, siendo en este caso de elección la CPRE, que permite la resolución y previene la recurrencia de complicaciones y posible malignización de la lesión.

ABSTRACT

Introduction: Choledochal cysts refer to the cystic dilation of a segment of the bile duct. They have an incidence of 1 in 100,000–150,000 individuals, being more common in women. Twenty percent are diagnosed in adulthood and may complicate various pancreatobiliary diseases, including

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: edusegovia23@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.05.001>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



recurrent acute pancreatitis. If left untreated, it may lead to significant complications in adulthood. This case emphasizes the need to consider anatomical causes in patients with pancreatitis of unclear etiology in order to improve diagnosis and management.

Case Report: A 69-year-old woman with a history of previous cholecystectomy and two episodes of non-alcoholic acute pancreatitis, presented with epigastric pain radiating in band, associated with vomiting and abdominal distension. The patient did not refer drug or alcohol consumption. Laboratory parameters revealed hyperamylasemia. Magnetic resonance cholangiopancreatography indicated cystic dilation of the distal common bile duct. Endoscopic sphincterotomy and unroofing of the choledochocoele were performed under endoscopic retrograde cholangiopancreatography (ERCP), with complete clinical recovery.

Discussion and Conclusion: Choledochocoele is an uncommon pathology in adults and difficult to suspect as the primary cause of recurrent acute pancreatitis. Treatment depends on its classification, with ERCP being the treatment of choice in this case. This approach allows resolution and prevents recurrence of complications and potential malignancy of the lesion.

INTRODUCCIÓN

Los quistes de colédoco son malformaciones congénitas, que corresponden a la dilatación quística de un segmento de la vía biliar. Tienen una incidencia estimada de 1 en 100 000-150 000 habitantes y son 4 veces más frecuentes en mujeres y en países asiáticos^{1,2}.

Los hallazgos clínicos más frecuentes son el dolor epigástrico, ictericia y masa palpable en el hipocondrio derecho¹. Al menos 2 de 3 de estas manifestaciones están presentes hasta en el 80% de los pacientes³, siendo más frecuente esta presentación en pacientes pediátricos que adultos². La presentación en adultos suele ser vaga, inespecífica, y principalmente caracterizada por dolor abdominal⁴. Pueden asociarse más frecuentemente a complicaciones como estenosis de vía biliar, formación de litiasis, pancreatitis, colangitis, hemorragia digestiva y peritonitis biliar por rotura del quiste^{1,3}.

El diagnóstico puede realizarse mediante ecografía (que puede verse limitada por la presencia de asas intestinales). Este examen es de gran utilidad en pediatría, con sensibilidad de hasta 97%, al igual que la colangiografía, con sensibilidad de hasta 100%⁴. Los quistes de colédoco también pueden visualizarse mediante resonancia magnética de abdomen, ecoendoscopia o colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE)⁵. El beneficio de realizar CPRE ante la sospecha es la oportunidad de realizar diagnóstico y tratamiento en el mismo acto⁶. Ningún examen de laboratorio sirve como diagnóstico, pues solo reflejarán la complicación que origine el quiste (hiperamilasemia, elevación de bilirrubina y enzimas hepáticas)⁴. Aproximadamente el 80% de los casos se diagnostican en la primera década de vida³, mientras que el 20% restante se descubre hasta la edad adulta y suelen presentarse con síntomas de patología pancreatobiliar aguda².

Se clasifican según la clasificación de Todani, que describe cinco tipos de quistes de colédoco (tabla 1). El coledocoele (quiste de colédoco tipo 3) corresponde a la dilatación quística del conducto

colédoco en su segmento distal, protruyendo sobre el lumen duodenal⁶. Corresponden al 2% de los quistes de colédoco y suelen generar menos síntomas que los otros tipos de quistes⁶. Por lo mismo, su diagnóstico puede verse retrasado hasta etapas avanzadas de la adultez o incluso realizarse de forma incidental. El coledocoele es una entidad poco frecuente que puede manifestarse como pancreatitis aguda recurrente. De no ser tratado, el riesgo de complicaciones en edad adulta aumenta considerablemente.

En este artículo, presentamos un caso clínico que evidencia la importancia de considerar causas anatómicas en pacientes con episodios de pancreatitis aguda a repetición, con el fin de optimizar su abordaje diagnóstico y terapéutico.

REPORTE DE CASO

Se presenta el caso de una mujer de 69 años, colecistectomizada, con antecedente de dos episodios de pancreatitis aguda alitiásica en los últimos dos años. Sin historia de consumo de drogas o alcohol. Consultó en servicio de urgencia por cuadro de dolor epigástrico intenso irradiado en faja, asociado a vómitos, cefalea y distensión abdominal. Al examen físico, abdomen sensible a la palpación, con signo de Mayo-Robson positivo, eucárdica y normotensa. No se acompañaba de fiebre o ictericia.

En sus exámenes de laboratorio destacó amilasa 1 143 UI/L, lipasa 814 UI/L, GOT 142 UI/L, GPT 94 UI/L, GGT 182 UI/L, FA 123 U/L, bilirrubina total 0,76 mg/dl, leucocitos $13\,900 \times 10^3$, triglicéridos 44 mg/dl, calcio 9,1 mmol/l y creatinina 0,67 mg/dl, sin alteraciones hidroelectrolíticas. Se realizó una tomografía computarizada de abdomen y pelvis con contraste, que se informó con hallazgos compatibles con pancreatitis aguda edematosa y dilatación de vía biliar intra y extrahepática de 16 mm, sin obstrucción. Se inició manejo con analgesia, antieméticos, inhibidores de bomba de protones e hidratación, y se hospitalizó en unidad de tratamiento intensivo (UTI).

Tipo	Descripción	Frecuencia
Tipo 1	Dilatación quística o fusiforme del ducto biliar común, sin involucrar los ductos biliares intrahepáticos. Es el más común (80%). La dilatación puede ser esférica (Ia), segmentaria (Ib) o fusiforme (Ic).	60-80%
Tipo 2	Divertículo de los conductos biliares extrahepáticos. Es poco frecuente y no se asocia a riesgo de desarrollar malignidad.	2%
Tipo 3	Conocido también como coledococoele. Es la dilatación quística del conducto colédoco limitada a la porción intraduodenal.	2-5%
Tipo 4	Se caracteriza por tener múltiples quistes extrahepáticos. Se subdivide según si tiene dilataciones quísticas intrahepáticas y extrahepáticas (IVa) o solamente extrahepáticas (IVb).	10-15%
Tipo 5	Conocido también como la enfermedad de Caroli. Se caracteriza por múltiples quistes intrahepáticos sin presencia de quistes extrahepáticos.	< 1%

Tabla 1. Clasificación de Todani para quistes de colédoco^{1,3,4,5}.

Al día siguiente se realizó colangiorensonancia (figura 1), informada con dilatación quística del colédoco distal de 15 x 12 mm que impronta el duodeno, además de múltiples litiasis periquísticas de 4 mm y dilatación del colédoco a 16 mm de diámetro. En base a los hallazgos, se decidió realizar CPRE en diferido, posterior a la estabilización de la paciente.

Posterior a una semana, con la paciente en buenas condiciones generales, se realizó CPRE, en que se observó dilatación sacular en la segunda porción del duodeno (figura 2) y múltiples cálculos de entre 4-6 mm. Se realizó esfinterotomía y desteché del coledococoele y se extrajeron los cálculos encontrados (figura 3).

La paciente evolucionó satisfactoriamente siendo dada de alta luego de 10 días de hospitalización.

La paciente se ha mantenido asintomática y en la colangiorensonancia de control a los seis meses se evidenció una disminución

del calibre del colédoco distal a 10 mm. No obstante, se identificaron nuevas adenopatías perihiliares hepáticas, siendo la mayor de 18 x 7 mm. Por lo tanto, la paciente continúa en seguimiento estrecho por parte del equipo de gastroenterología, con plan de realizar una próxima resonancia magnética de control.

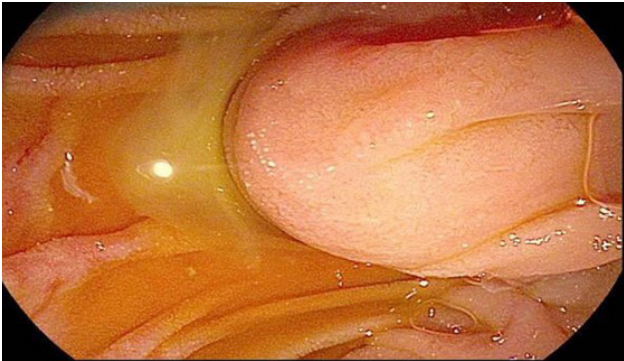


Figura 2. Coledococoele en la segunda porción del duodeno, visualizado a través de colangiopancreatografía retrógrada endoscópica (CPRE).

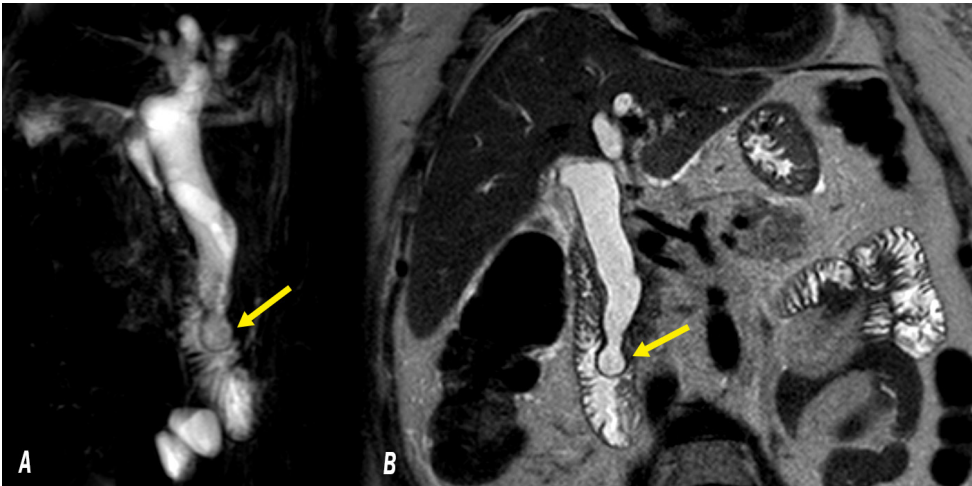


Figura 1. Quiste de colédoco tipo 3 según la clasificación de Todani. A: Colangiorensonancia que muestra coledococoele. B: Resonancia magnética de abdomen que muestra coledococoele.

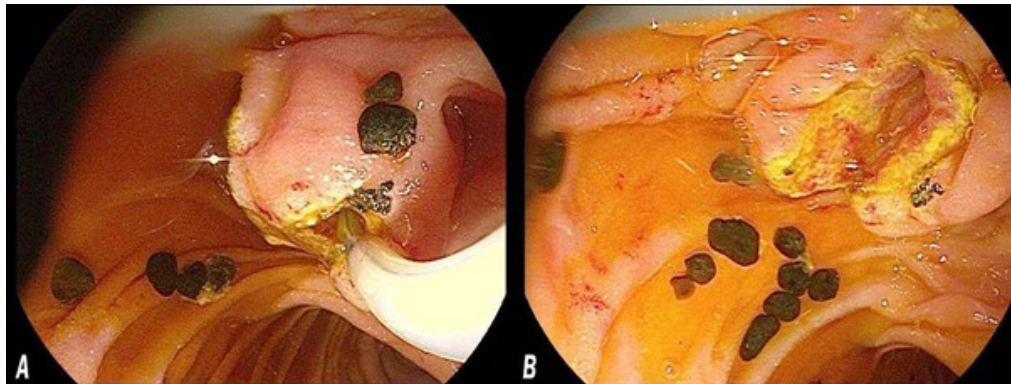


Figura 3. A y B: Destechamiento del coledococelo y extracción de los cálculos.

DISCUSIÓN

La etiopatogenia de los quistes de colédoco aún no se conoce con claridad. Se plantea por un lado que el reflujo de secreción pancreática a través de un conducto anormal produce lesión y dilatación de la pared del colédoco. Sin embargo, los quistes de colédoco pueden ser diagnosticados de forma prenatal, antes de que el páncreas inicie su función exocrina. Otras teorías plantean una debilidad de la pared y anomalías en la innervación³.

El coledococelo se subdivide en 3 tipos según la CPRE. El tipo A es una dilatación del conducto común, el tipo B es una dilatación de la porción intramural del conducto común, y el tipo C es una dilatación de la porción intramural del conducto biliar que se abre de manera separada del conducto pancreático al duodeno⁷.

El diagnóstico diferencial en niños incluye otras lesiones quísticas, como atresia biliar congénita con dilatación quística, quiste ovárico, quiste hepático, entre otros⁵. Hoy en día, con el avance de la ecografía prenatal, el diagnóstico puede realizarse incluso antes del nacimiento¹, con reportes de diagnóstico en fetos desde las 15 semanas de gestación⁴. La cirugía temprana otorga un mejor pronóstico y disminuye la aparición de complicaciones, como colangitis, abscesos hepáticos, cirrosis y lesiones malignas⁵.

En adultos, como la presentación más frecuente son cuadros de patología pancreatobiliar, la presencia del coledococelo pasa desapercibida. A pesar de esto, el diagnóstico en adultos es cada vez más frecuente⁴. Su tratamiento precoz es relevante en este grupo etario dado el alto riesgo de complicaciones, como coledocolitiasis, pancreatitis, colangitis y colangiocarcinoma^{4,8}. En el caso de la pancreatitis aguda, esta puede presentarse en un 10-20% como complicación de coledococelo⁹, siendo más frecuente en los coledococelo tipo A y B⁷, mientras que la coledocolitiasis se ha descrito en un 20% de los casos¹⁰.

Las lesiones quísticas del colédoco conllevan un riesgo elevado de transformación maligna, debido al reflujo de secreciones pancreáticas y biliares que generan un microambiente propicio para el desarrollo de cambios precancerosos⁷. Esto, principalmente dado por la acción de enzimas como amilasa y otras proteasas, que inducen daño epitelial, metaplasia y, subsecuentemente, displasia. Mientras la incidencia de malignidad en la población pediátrica es menor al 1%, en adultos con quistes de colédoco puede alcanzar hasta un 26%². La mayoría de los tumores que se presentan son adenocarcinomas, aunque en ocasiones se han descrito carcinoma anaplásico y carcinoma de células escamosas. El pronóstico es malo y los pacientes suelen fallecer en un tiempo de dos años desde el diagnóstico². Sin embargo, el quiste tipo 3 (coledococelo) es el que tiene menor riesgo de desarrollar lesiones cancerígenas (4%) y no necesita seguimiento posterior, aunque tiene un mayor riesgo de desarrollar alguna de las complicaciones descritas⁸.

En el caso descrito, posterior a la realización de la esfinterotomía se pesquisó en la colangiografía de control una adenopatía perihiliar hepática de 18 x 7 mm, que si bien puede ser reactiva al procedimiento, debe mantenerse en seguimiento por la posibilidad de lesión neoplásica asociada al coledococelo. Con respecto las complicaciones agudas del coledococelo, la paciente se ha mantenido asintomática, sin nuevos episodios de pancreatitis aguda, por lo que se considera un tratamiento exitoso.

El tratamiento de los quistes de colédoco es la escisión parcial o completa de la vía biliar, reduciendo el riesgo de neoplasia⁹. Puede realizarse de forma laparoscópica, siendo una opción segura y con menores complicaciones a corto y largo plazo, aunque su principal dificultad resulte ser la destreza requerida para la cirugía¹. Por otro lado, el tratamiento de elección para el coledococelo es la esfinterotomía endoscópica mediante CPRE

para permitir un adecuado drenaje, aunque aquellos de mayor tamaño que produzcan obstrucción, o bien en fracaso de tratamiento endoscópico, pudieran precisar resección quirúrgica o reimplantación del conducto pancreático a la pared duodenal^{2,3,9}. Dado que el coledococoele tiene riesgo de generar complicaciones como pancreatitis, su tratamiento en esta paciente se fundamenta en la prevención de la recurrencia de episodios de pancreatitis aguda.

CONCLUSIÓN

El coledococoele es una patología infrecuente en adultos y difícil de sospechar como primera causa de pancreatitis aguda a repetición. El tratamiento dependerá de su clasificación, siendo en este caso clínico de elección la CPRE. Esta permite la resolución del mismo y previene la recurrencia de complicaciones y posible malignización de la lesión. Con tratamiento, el coledococoele tiene un buen pronóstico que no requiere de seguimiento especial, aunque otros tipos de quistes de colédoco se asocian a un mayor riesgo de lesiones neoplásicas.

Consideraciones éticas:

El presente reporte de caso se llevó a cabo respetando la privacidad y confidencialidad de los datos acorde a los protocolos del centro hospitalario. Se cuenta con el consentimiento informado firmado del paciente para el uso de su información médica y uso de sus imágenes.

Financiamiento:

Los autores declaran no haber recibido financiamiento para la redacción de este manuscrito.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Giha S, Redondo Y, Quintero G. Quiste de colédoco: diagnóstico y manejo intraoperatorio. *Pediatr*. 2016;49(2):64-67. doi: 10.1016/j.rcpe.2016.04.004
2. Weyant MJ, Maluccio MA, Bertagnolli MM, Daly JM. Choledochal cysts in adults: a report of two cases and review of the literature. *Am J Gastroenterol*. 1998;93(12):2580-2583. doi: 10.1111/j.1572-0241.1998.00633.x
3. Arroyo-Martínez L, Montero-Carvajal R, Ayi-Wong J. Quiste del colédoco como causa de dolor abdominal: revisión de un caso y bibliografía. *Acta Med Costarric*. 2004;46(3):149-151. Disponible en: https://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0001-60022004000300009
4. Medina-Ortega MA, Vallejo-Vallecilla G, Gómez-Mosquera AV. Quiste de colédoco Todani I en una paciente adulta: caso clínico y revisión de la literatura. *Rev Colomb Gastroenterol*. 2024;39(1):105-111. doi: 10.22516/25007440.1074
5. Huerta-Sáenz IH, Elías JC, Torres E. Quiste de colédoco fetal: diagnóstico prenatal y manejo perinatal. *Rev Per Ginecol Obstet*. 2013;59(1):59-62. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322013000100010
6. Calderón M, Abarzúa J, Quiroga C, Gana J, de Barbieri F. Coledococoele: Caso diagnosticado por resonancia magnética. *Rev Chil Radiol*. 2020;26(2):76-78. doi: 10.4067/S0717-93082020000200076.
7. Garrido A, León R, López J, Márquez JL. Un caso excepcional de coledococoele y páncreas divisum de presentación en el anciano. [An exceptional case of choledochocoele and pancreas divisum in an elderly man]. *Gastroenterol Hepatol*. 2012;35(1):8-11. doi: 10.1016/j.gastrohep.2011.09.002
8. Sastry AV, Abbadessa B, Wayne MG, Steele JG, Cooperman AM. What is the incidence of biliary carcinoma in choledochal cysts, when do they develop, and how should it affect management? *World J Surg*. 2015;39(2):487-492. doi: 10.1007/s00268-014-2831-5.
9. Martínez Sáenz de Jubera J, Iglesias Blázquez C, Regueras Santos L, Mata Zubillaga D, Ardela Díaz E. Colestasis y pancreatitis como forma de presentación de quiste de colédoco forma frustra. [A forme fruste choledochal cyst presenting as cholestasis and pancreatitis]. *An Pediatr (Barc)*. 2015;82(3):205-207. Spanish. doi: 10.1016/j.anpedi.2014.04.010.
10. Tajiri H. Choledochocoele-containing stones. *Am J Gastroenterol*. 1996;91(5):1046-1048.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Cáncer de mama HER2-bajo: una nueva era en terapias dirigidas

HER2-Low Breast Cancer: A New Era in Targeted Therapies

Benjamín Walbaum, MD^{a,b,c,d}; Francisco Acevedo, MD MSc^{c,d}; Lidia Medina, RN^d; César Sánchez, MD^{c,d}✉.

^a Translational Genomics and Targeted Therapies in Solid Tumors, August Pi i Sunyer Biomedical Research Institute (IDIBAPS), Barcelona, Spain.

^b Cancer Institute and Blood Diseases, Hospital Clinic Barcelona. Barcelona, Spain.

^c Departamento Hemato-Oncología, Facultad de Medicina, Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

^d Centro de Cáncer, Hospital Clínico UC-CHRISTUS. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 20/01/2025

Aceptado: 23/05/2025

Keywords:

Breast Neoplasm; HER2-Positive; HER2-Low; Antibody-Drug Conjugate.

Palabras clave:

Neoplasia de Mama; HER2 Positivo; HER2-Bajo; Conjugado Anticuerpo-Fármaco.

RESUMEN

El cáncer de mama es una enfermedad heterogénea que trasciende las clasificaciones clínico-patológicas tradicionales. La identificación de niveles bajos y ultrabajos de expresión de HER2 mediante inmunohistoquímica, en tumores previamente catalogados como HER2 negativos, ha supuesto un cambio de paradigma en su abordaje. Esta nueva categorización ha ampliado las opciones terapéuticas para un grupo significativo de pacientes, estimándose que más del 60% de los cánceres de mama hormonales pertenecen a la categoría de HER2-bajo.

Trastuzumab deruxtecan, un inmunoconjugado, ha demostrado beneficios significativos en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama avanzado HER2-bajo, quienes anteriormente, en la mayoría de los casos, únicamente eran candidatos a quimioterapia luego de tratamiento hormonal. Sin embargo, este tratamiento no está exento de toxicidades, destacando la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, que puede ser grave e incluso fatal en algunos casos. La detección temprana de estas toxicidades y su manejo interdisciplinario son fundamentales para optimizar los resultados clínicos en estas pacientes.

Este artículo proporciona una visión general de los avances recientes en el tratamiento del cáncer de mama HER2-bajo, subrayando los estudios más relevantes y destacando la importancia del seguimiento estricto de las toxicidades asociadas con las nuevas terapias.

ABSTRACT

Breast cancer is a heterogeneous disease that goes beyond traditional clinicopathological classifications. Identifying low and ultra-low levels of HER2 expression through immunohistochemistry, in tumors previously classified as HER2-negative, has led to a paradigm

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: cgsanche@uc.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmcl.2025.05.003>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



shift in patient management. This reclassification has expanded therapeutic options for a significant proportion of patients, with estimates indicating that over 60% of patients with hormone receptor-positive breast cancers fall into the HER2-low category.

Trastuzumab deruxtecan, an antibody-drug conjugate, has demonstrated significant survival benefits in patients with advanced HER2-low breast cancer, who, in most cases, were previously candidates solely for chemotherapy following hormonal treatment. However, this therapy is not exempt from toxicity, notably interstitial lung disease/pneumonitis, which can be severe and even fatal in some instances. Early detection of these toxicities and their interdisciplinary management are crucial to optimize clinical outcomes in these patients.

This article provides an overview of recent advancements in treating patients with HER2-low breast cancer, highlighting pivotal studies and emphasizing the importance of stringent monitoring for toxicities associated with new therapies.

INTRODUCCIÓN

La heterogeneidad del cáncer de mama (CM) se ve reflejada en su clasificación clínico-patológica. Históricamente lo hemos dividido en: tumores receptores de estrógenos y/o progesterona positivos, también conocidos como receptores hormonales positivos (RH+); tumores que sobre-expresan el receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2 o tienen amplificación de su gen, conocidos como HER2-positivos; y finalmente, triples negativos (TN) cuando carecen de la expresión tanto de RH como de HER2 (Tabla 1). No obstante, esta heterogeneidad va mucho más allá de su definición por inmunohistoquímica (IHQ) y puede ser explorada a través de estudios de perfiles moleculares, que, de acuerdo con grupos de expresión génica definen subtipos intrínsecos de CM, los que se correlacionan, en general, a los subtipos clínico-patológicos descritos previamente^{1,2}. A lo largo de las décadas, estas clasificaciones han sido una herramienta esencial para entender la historia natural del CM, determinar su pronóstico y definir estrategias terapéuticas³. Dicha clasificación, sin embargo, no es estática y es cada vez más evidente la complejidad biológica subyacente al CM.

El CM HER2-positivo representa un 15-20% de todos los casos en Chile³ (figura 1). En los últimos años, un cambio de paradigma ha sido la incorporación del concepto HER2-bajo, que describe a un subgrupo dentro del espectro de CM HER2-negativo y que ha permitido reevaluar y ampliar las opciones terapéuticas para un grupo mayoritario de pacientes. Antes de esta nueva categorización, los pacientes con expresión baja de HER2, definida como IHQ 1+ o IHQ 2+ con hibridación *in situ* (ISH) negativa, eran considerados "HER2 negativos", quedando fuera del alcance de las terapias dirigidas anti-HER2⁴. No obstante, con la llegada de nuevas tecnologías diagnósticas y terapias innovadoras, esta definición ha cobrado una relevancia clínica extraordinaria (figura 2).

HER2-BAJO: MÁS QUE UNA NUEVA DEFINICIÓN

Este subgrupo abarca entre el 50% y el 55% de los casos de CM avanzados (CMA)⁵, siendo particularmente prevalente en pacientes con CMA RH+, donde podría encontrarse en hasta dos tercios de los casos (figura 2). Además, recientemente se ha propuesto una extensión de esta categoría, con un grupo denominado CM

	Luminal A-like	Luminal B-like	HER2-puro	Triple negativo
Característica molecular	RH+/HER2-	RH+/HER2+/-	HER2+	RE-/RP-/HER2-
Definición patológica	RH+ ≥1%	RH+ ≥1%	HER2 IHQ: 3+ o FISH +	RE-/RP-/HER2- por IHQ
Molécula efectora	REα	REα	HER2	Desconocido
Niveles de Ki67	Bajo	Alto	Alto	Alto
% de casos	45%	35%	15-20%	10-15%
SG 5 años (etapa I)	~99%	>90%	~94%	~85%
SG (etapa IV) (años)	4-5	2-3	5	1
Terapia sistémica	TE	TE/QT	QT + anti-HER2	QT + inmunoterapia

Tabla 1. Clasificación patológica, molecular, pronóstico y tratamiento de cáncer de mama según subtipo

Abreviaciones: RH: receptor hormonal; RE: receptor estrógeno; HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; RP: receptor progesterona; IHQ: inmunohistoquímica; FISH: hibridación *in situ* con inmunofluorescencia; Ki67: antígeno de proliferación celular; SG: supervivencia global; TE: terapia endocrina; QT: quimioterapia.

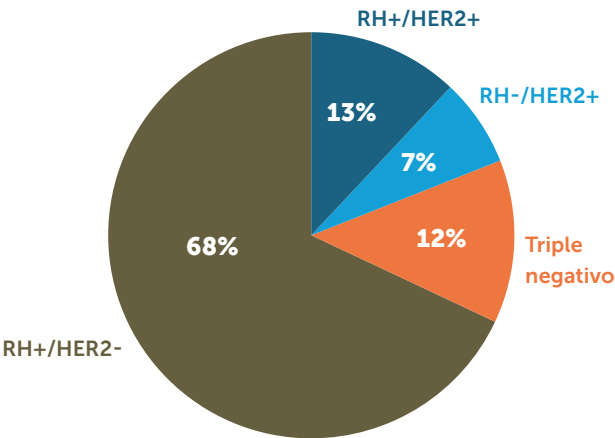
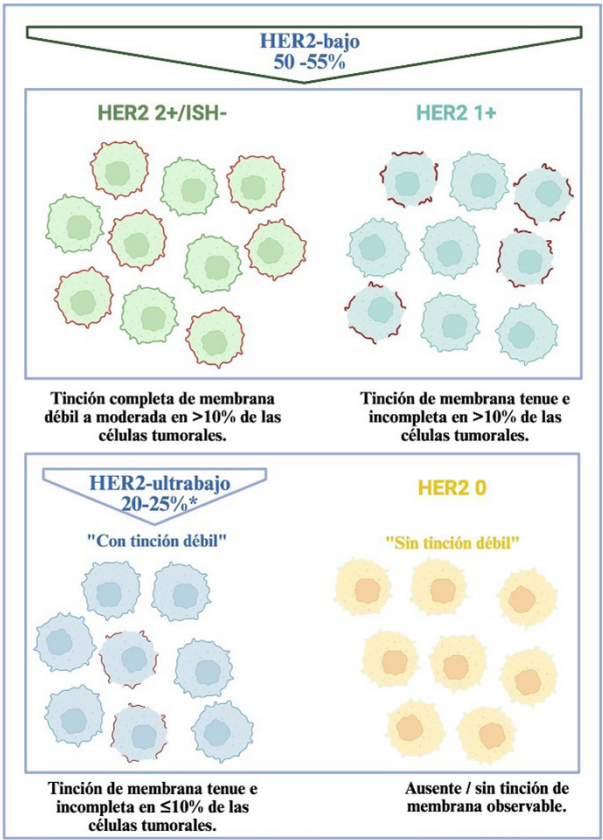


Figura 1. Distribución de subtipos de cáncer de mama según estado de receptores hormonales y HER2 determinados por inmunohistoquímica en una cohorte de 7910 pacientes chilenas (2000-2020): n=5 379 RH+/HER2-, n=1 028 RH+/HER2+, n=554 RH-/HER2+, n=949 RH-/HER2-.

Abreviaciones: RH: receptor hormonal (estrógeno y/o progesterona); HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2; CM: cáncer de mama³.

HER2 ultrabajo (HER2 0+)⁶, que incluye tumores con IHQ 0, pero con una expresión tenue e incompleta en ≤10% de las células tumorales⁷ (Tabla 2).

La biología que subyace al CM HER2-bajo ha sido extensamente estudiada y pareciera ser que no es un subtipo específico, sino más bien, una clasificación en base a un biomarcador predictivo que permite el uso de un tratamiento específico. Tarantino et al. realizaron un estudio donde compararon el perfil genómico de muestras de tumores HER2-bajo vs. tumores HER2-O. Mediante técnicas de secuenciación no observaron grandes diferencias, destacando solo que tumores HER2-bajo tienen un aumento en las copias del gen *ERBB2*, mientras que aquellos HER2-O tienen un aumento de hemideleciones de *ERBB2*⁸. Por otra parte, en un análisis de expresión génica (transcriptómica) mediante



*Poca data reportada en CMA TN, datos corresponden a CMA RH+

Figura 2. Diagrama clasificatorio según inmunohistoquímica e hibridación *in situ* (ISH) y frecuencia de cáncer de mama HER2-bajo y ultrabajo^{5,7,41}.

una plataforma molecular llamada PAM50 (*Prediction Analysis of Microarray 50*) se observó que en pacientes con tumores CM RH+ HER2-bajo hay una mayor expresión de *ERBB2*, además de genes asociados a la vía estrogénica como *ESR1* y *PGR* (luminales) vs. aquellos con tumores HER2-O. No obstante, en tumores RH- (TN) no se observaron diferencias en la expresión génica entre aquellas muestras HER2-O y aquellos HER2-bajo⁹. Estos datos apoyan que HER2-bajo no constituye un subtipo biológico específico.

Categoría	Definición	Relevancia Clínica
HER2 positivo	IHQ 3+ o ISH positivo	Alta expresión, elegibles para terapias estándar como trastuzumab y T-DM1.
HER2-bajo	IHQ 1+ o IHQ 2+ con ISH negativa	Subgrupo relevante para terapias dirigidas como T-DXd.
HER2-ultrabajo	IHQ 0 con tinción débil de membrana	Población emergente con respuesta potencial a T-DXd.

Tabla 2. Definición y clasificación de cáncer de mama según expresión de HER2 en la inmunohistoquímica

Abreviaciones: HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; IHQ: inmunohistoquímica; ISH: hibridación *in situ*; T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumab emtansina.

La determinación precisa del estado HER2-bajo sigue siendo un desafío importante. La variabilidad inter-observador, incluso entre patólogos expertos, puede llegar hasta un 35%⁹. Más aún, se han descrito diferencias significativas según el sitio de la biopsia¹⁰, como también según el número de biopsias realizadas. Bar et al; mostraron que en pacientes con CMA TN la proporción de pacientes HER2-bajo aumenta en la medida que aumentan el número de biopsias consecutivas por paciente, llegando al 100% en pacientes con al menos 5 biopsias. De las pacientes definidas inicialmente como HER2-0, un tercio se convierte a HER2-bajo con cada siguiente biopsia¹¹. Por lo tanto, existe la necesidad de mejorar el diagnóstico de la expresión de *ERBB2*. Diversos estudios han indicado que la cuantificación mediante ARN podría ser una estrategia más fidedigna y objetiva, aunque aún se espera su validación clínica¹².

Durante mucho tiempo las terapias aprobadas para su uso en pacientes con CM HER2-positivo no mostraron utilidad clínica en pacientes con CMA HER2-bajo. En un estudio de fase II, pertuzumab (un anticuerpo monoclonal dirigido contra HER2 y aprobado su uso en CM HER2-positivo) en monoterapia mostró una tasa de respuesta objetiva del 2,5% y una tasa de control de la enfermedad del 43% en pacientes con CMA HER2-bajo. Asimismo, análisis retrospectivos de estudios fase II con ado-trastuzumab emtansina (T-DM1), el primer inmuno-conjugado aprobado para CM, en el subgrupo HER2-bajo, reportaron tasas de respuesta de entre 4,8% y 20%, con medianas de sobrevida libre de progresión (SLP) muy limitadas de solo 2,6 y 2,8 meses^{13,14}. La aparición de nuevos inmuno-conjugados ha cambiado estos resultados. De estas nuevas moléculas, la más importante y con más aprobaciones en la práctica clínica estándar actual es el trastuzumab deruxtecan (T-DXd), que en el contexto de CM HER2-bajo ha abierto oportunidades terapéu-

ticas para pacientes previamente excluidos de terapias dirigidas y que ahora podrían ser candidatos a tratamientos enfocadas en este receptor.

TRASTUZUMAB DERUXTECAN EN CM HER2-BAJO

El T-DXd pertenece a las terapias llamadas inmuno-conjugados o anticuerpos conjugados (ADC por sus siglas en inglés, *antibody drug conjugate*) de 3ª generación, y combina una inmunoglobulina (IgG1) y una carga o *payload* citotóxica. En este caso, un anticuerpo monoclonal anti-HER2 (trastuzumab: T) unido a un potente inhibidor de la topoisomerasa I como el deruxtecan (DXd), diez veces más potente que el SN-38, metabolito activo del irinotecan (figura 3). Más allá del anticuerpo específico y la molécula citotóxica, los ADC se definen también por la estabilidad de su *linker* o enlace que permite la unión entre anticuerpo y su *payload* de quimioterapia. En el caso de T-DXd este enlace es un péptido escindible por enzimas lisosomales como las catepsinas B y L, sobreexpresadas en las células tumorales y en el microambiente tumoral. Ello le otorga estabilidad a la molécula; sin embargo, tanto en el caso de T-DXd como de otros ADC de características similares, luego de siete días en circulación solo un 50% de la carga permanece unida al anticuerpo¹⁵.

El *linker* permite además que cada molécula de T-DXd tenga una concentración del citotóxico, definido como la relación fármaco-anticuerpo (DAR por sus siglas en inglés, *drug-antibody ratio*) de 8, comparado con un DAR de 3 para un inmuno-conjugado clásico como el T-DM1. Todo lo anterior ha permitido un incremento en su potencia y una mayor entrega de carga citotóxica a las células tumorales. Además, su carga o *payload* es altamente lipofílica, lo que permite un libre paso a través de las membranas celulares y explica el efecto “*bystander*”, actuando sobre células

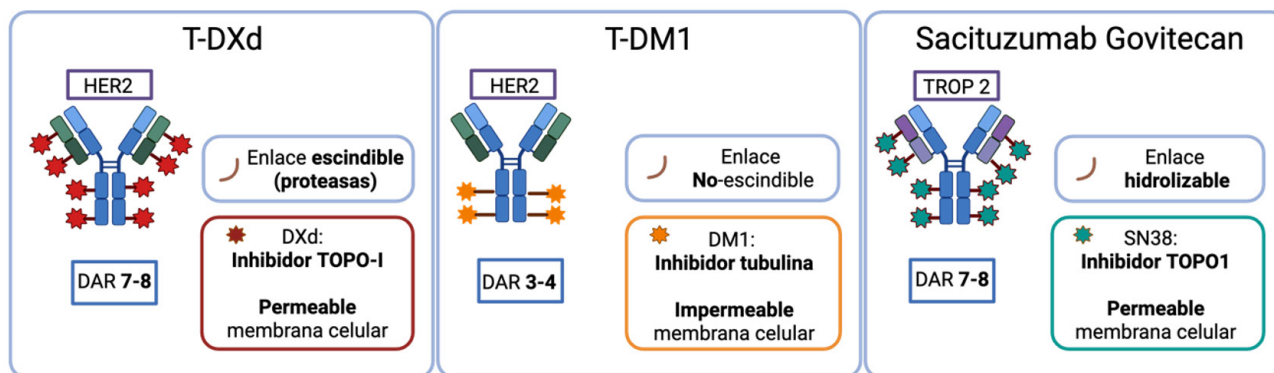


Figura 3. Comparación de 3 inmunoconjugados T-DXd, T-DM1 y sacituzumab govitecan.

Abreviaciones: T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: ado-trastuzumab emtansina; DAR: *drug to antibody ratio*; TOPO1: topoisomerasa 1; TROP2: *tumor-associated calcium signal transducer 2*; HER2: receptor del factor de crecimiento epidérmico humano tipo 2¹⁵.

neoplásicas vecinas independientemente de su expresión de HER2. Esta característica cobra especial relevancia en tumores con expresión heterogénea de HER2 como los CM HER2-bajos y ultrabajos^{15,16}.

Estudios preclínicos recientes han aportado nuevos elementos al entendimiento del mecanismo de acción de T-DXd, al demostrar que su eficacia en tumores con expresión baja o incluso nula de HER2 puede atribuirse a la liberación extracelular de su carga citotóxica, facilitada por proteasas del microambiente tumoral, en particular la cathepsina L. Este mecanismo permite que el fármaco ejerza un efecto citotóxico independientemente de la internalización del anticuerpo mediada por HER2. Adicionalmente, se observó que T-DXd puede inducir muerte celular inmunogénica, lo que contribuye a una respuesta antitumoral más robusta¹⁷. Estos hallazgos ayudan a entender su eficacia en subgrupos de pacientes previamente considerados no elegibles para terapias anti-HER2, como aquellos con enfermedad HER2-ultrabajo.

Desde su aprobación inicial en CM avanzado HER2-positivo, T-DXd ha demostrado resultados positivos en varios ensayos clínicos, destacando los estudios fase III DESTINY-Breast03¹⁸ para pacientes con CMA HER2-positivo, DESTINY-Breast04 para CMA HER2-bajo¹⁹ y, más reciente aún, DESTINY-Breast06 para CMA RH+ HER2-bajo y ultrabajo (O+)²⁰. Dichos estudios llevaron a las respectivas aprobaciones por las entidades regulatorias internacionales, y por lo tanto han marcado un hito muy importante en el tratamiento del CM avanzado (tabla 3).

Analizaremos brevemente el diseño, resultados e interpretación de estos estudios en CMA HER2-bajo y ultrabajo.

DESTINY-Breast04:

El estudio de registro DESTINY-Breast04 (DB04) fue el primer estudio en demostrar que los pacientes con CMA HER2-bajo pueden beneficiarse de T-DXd. Este ensayo fase III, multicéntrico, incluyó 557 pacientes con CMA, de los cuales el 88,7% tenían tumores RH+. La rama de intervención con T-DXd duplicó la SLP en com-

paración con la quimioterapia estándar, en su mayoría eribulina (51,1%), seguido de capecitabina (20,1%); con una mediana de 10,1 vs. 5,4 meses; *hazard ratio* [HR]: 0,51 ($p<0,001$). Por su parte, la mediana de sobrevida global (SG) en aquellas pacientes tratadas con T-DXd fue de 23,9 vs. 17,5 meses; HR: 0,64 ($p=0,003$). Con una tasa de respuesta objetiva (*overall response rate*, ORR, por sus siglas en inglés) de 52,3% de los casos tratados con T-DXd, frente al 16,3% en el grupo de quimioterapia. Estos resultados, llevaron a la aprobación del uso de T-DXd en mujeres con CMA HER2-bajo que ya habían recibido al menos una línea previa de quimioterapia¹⁹. En una reciente actualización presentada en el congreso de la European Society of Medical Oncology (ESMO)²¹, y con una mediana de seguimiento de 32 meses, se confirmó un beneficio consistente con el uso de T-DXd en SG y en SLP. Para la población total la mediana de SG alcanzó 22,9 meses vs 16,8 meses; HR 0,69 y fue de 23,9 vs 17,6; HR 0,69, para aquellas pacientes RH+. Datos del análisis exploratorio para la cohorte RH- (TN), que constituye algo más del 10% de la población total, mostraron un beneficio clínico, no estadísticamente significativo en SG (17,1 vs 8,3 meses; HR 0,58; IC95% 0,31-1,08) y en SLP (6,3 vs 2,9 meses; HR 0,29, IC 95%:0,15-0,57).

DESTINY-Breast06:

El estudio DESTINY-Breast06 (DB06) es un estudio fase III que incluyó pacientes con CMA RH+ HER2-bajo, vírgenes a quimioterapia en el escenario metastásico. Además, se incluyeron para un análisis exploratorio a aquellas pacientes definidas como HER2-ultrabajo (O+), un subgrupo que previamente era clasificado como HER2 O, pero que en datos preliminares presentados en el estudio de fase II DAISY²² mostró datos prometedores. De esta forma se incluyeron a un total de 866 pacientes, de los cuales 153 (17,7%) presentaban HER2-ultrabajo. La SLP en HER2-bajo fue de 13,2 meses con T-DXd frente a 8,1 meses con quimioterapia, principalmente capecitabina y taxanos (HR: 0,62; $p<0,001$). Similares resultados se vieron en CM HER2-ultrabajo en un análisis exploratorio preespecificado destacando que incluso niveles ultrabajos de HER2 pueden ser aprovechados terapéuticamente con T-DXd²⁰.

Estudio	Población	SLP (meses)	SG (meses)	Tasa de Respuesta (%)
Breast03 ¹⁸	HER2 positivo	28,8 (T-DXd) vs. 6,8 (T-DM1)	77,4% vivos a 24 meses	79,7
Breast04 ¹⁹	HER2-bajo	10,1 (T-DXd) vs. 5,4 (QT)	23,9 (T-DXd) vs. 17,5	52,3
Breast06 ²⁰	HER2-bajo/ultrabajo	13,2 (T-DXd) vs. 8,1 (QT)	Datos inmaduros	>50

Tabla 3. Resultados clave de los estudios DESTINY

Abreviaciones: HER2: receptor para el factor de crecimiento epidérmico tipo 2; SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; T-DXd: trastuzumab deruxtecan; T-DM1: trastuzumab emtansina; QT: quimioterapia.

Los datos preliminares de SG muestran una tendencia a una mejor sobrevida con el uso de T-DXd, pero falta madurez a los datos. El objetivo principal de este estudio era evaluar el uso de T-DXd como primera línea de tratamiento de quimioterapia, es decir adelantar su uso respecto a DB04, sin embargo, dado los tiempos de reclutamiento, sólo un 20,1% de aquellas pacientes HER2-bajo en la rama control (quimioterapia) recibió T-DXd a la progresión (*cross-over*), a pesar de los resultados ya publicados y su aprobación como estándar de tratamiento en muchos lugares. Por lo anterior es importante destacar que de momento no podemos asegurar con estos resultados que el uso de T-DXd en primera línea de quimioterapia (posterior a tratamiento hormonal), es mejor a usarlo luego de recibir tratamiento citotóxico previo (secuencia). No obstante, las ORR reportadas primero en el DB04 y ahora en este estudio para HER2-bajo de 56,5% versus 32,2% con quimioterapia, sugieren que puede ser una muy buena estrategia de tratamiento para pacientes que hayan agotado todas las opciones de tratamiento endocrino (TE), con alta carga de enfermedad, muy sintomáticas, o que hayan tenido una pobre respuesta al TE (figura 4).

TOXICIDADES DE T-DXD

Tal como ocurre en CMA HER2-positivo, el uso de T-DXd en CMA HER2-bajo no está exento de toxicidades. En los estudios DB04 y DB06 entre un 40% y 55% de las pacientes presentaron eventos adversos categorizados como grado 3 o más (*Criteria for Adverse Events* (versión 5.0); lo que llevó a que entre un 14-16% de las pacientes descontinuaron T-DXd, versus menos del 10% en pacientes tratadas con quimioterapia estándar. Más importante que esto, es que entre 2,5% y 4% pacientes fallecieron por algún evento adverso^{19,20}.

Dentro de las toxicidades más frecuentes encontramos las náuseas, fatiga/astenia, vómitos, neutropenia y alopecia. Las náuseas y vómitos requieren un manejo antiemético intensivo con 3 o 4 drogas desde un inicio²³. La enfermedad intersticial pulmonar o neumonitis (*interstitial lung disease*, ILD por sus siglas en inglés,) es la toxicidad más relevante por su gravedad y por su frecuencia. No se comprende completamente el mecanismo de este fenómeno, pero se ha sugerido que podría ser secundario a un mecanismo “*off-target*” por la internalización de T-DXd por macrófagos pulmonares, donde la región Fc (fragmento cristalizante) del anticuerpo sería reconocido por macrófagos alveolares, que expresan receptores Fcγ (FcγRs) y que tienen un papel clave en la homeostasis del tejido pulmonar. Este proceso de captación podría desencadenar una respuesta inflamatoria o daño tisular directo, contribuyendo al desarrollo de ILD²⁴. Más estudios se requieren para aclarar el mecanismo de toxicidad.

En los estudios pivotaes para CM HER2-positivo, entre un 10-14% de pacientes presentó algún grado de ILD^{18,25,26}, independiente de los tiempos de seguimiento. En los estudios para CM HER2-bajo DB04 y DB06, un 12,1% y un 11,3%, respectivamente, presentaron algún grado de ILD. Ambos estudios presentaron muertes secundarias al compromiso pulmonar. Datos del mundo real de un grupo francés en una cohorte de 600 pacientes, mayoritariamente con CM HER2-bajo (63%), confirmó una alta incidencia de ILD (11,2%) con una mediana de tiempo a evento de 2,7 meses (82 días)²⁷. En un análisis combinado de ensayos clínicos de T-DXd en varios tipos de tumores, se observó ILD en el 15,4% (177/1150) de los pacientes, con un 2,2% (25/1150) de eventos fatales. El 77,4% de los casos reportados de ILD fueron de grado 1 (27,1% [48/177]) o grado 2 (50,3% [89/177]), mientras que el 7,9% [14/177] y el 0,6% [1/177] correspondieron a grados

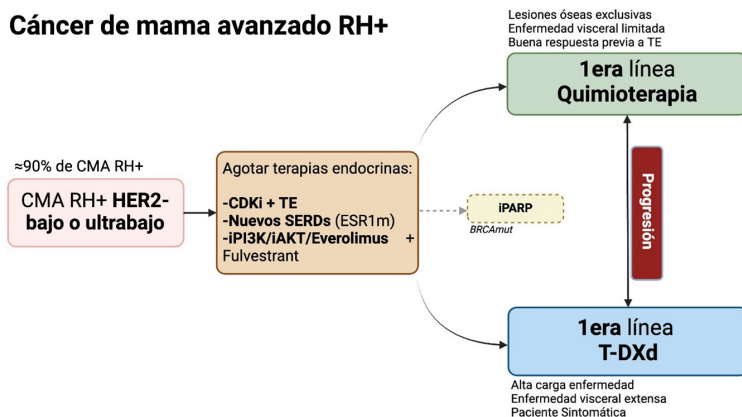


Figura 4. Manejo cáncer de mama avanzado RH+/HER2-bajo y ultrabajo.

Abreviaciones: CMA: cáncer de mama avanzado; RH+: receptor hormonal-positivos; CDKi: inhibidores de quinasas dependientes de ciclinas; SERD: nuevos degradadores del receptor de estrógeno; iPI3K: inhibidores de PI3K (fosfatidilinositol 3-quinasa); iAKT: inhibidores de Akt (proteína quinasa B); IPARP: inhibidores de la poli (ADP-ribosa) polimerasa; BRCAmut: portador de variante patogénica en genes BRCA1 o 2; TE: terapia endocrina.

3 y 4, respectivamente²⁸. Factores de riesgo asociados a ILD serían el tabaquismo y el tener antecedentes de una enfermedad intersticial pulmonar previa, además de la edad, enfermedad renal crónica e hipoxia basal. No obstante, en muchos casos sería reversible y alrededor de un 50% de los pacientes mejora en su condición o se recupera completamente²⁷ (tabla 4).

Para reducir el número de eventos adversos es fundamental un trabajo colaborativo y multidisciplinario. El monitoreo periódico con tomografía computada de tórax (cada 6-9 semanas), sobre todo los primeros 6 meses; educar a pacientes para que conozcan signos y síntomas de alerta de toxicidad; detener inmediatamente el tratamiento en caso de sospecha y el uso precoz de corticoides, son ejes centrales para un buen manejo. Esto incluso puede permitir re-exponer a los pacientes al tratamiento en caso de ILD grado 1 que remitan^{29,30} (tabla 5).

METÁSTASIS CEREBRALES EN CM HER2-BAJO

T-DXd ha mostrado tasas de respuesta de hasta un 70% en pacientes con enfermedad en el sistema nervioso central³¹. No obstante, en pacientes con CMA HER-bajo, mayoritariamente, RH+, es menos frecuente la presencia de metástasis cerebrales, como sí ocurre en tumores HER2-positivos y en menor medida en CM TN. Por lo tanto, la evidencia es de momento limitada y no es clara respecto al beneficio de uso de T-DXd en pacientes con metástasis cerebrales y enfermedad HER2-bajo. Recientemente fueron publicados los datos de las cohortes HER2-bajo del estudio fase II DEBRAH. En este estudio se incluyeron pacientes con enfermedad asintomática (n=6) y pacientes con enfermedad cerebral en progresión (n=6). A pesar del número limitado de pacientes, el uso de T-DXd mostró resultados prometedores con tasas de respuesta en sistema nervioso central de 50,0% y 33,3%, respectivamente. Con una mediana en la duración de esta respuesta de 7,2 meses³². Por último, en un análisis de subgrupo de paciente HER2-bajo con metástasis cerebrales tratadas e incluidos en estudio DBO4 se observó que pacientes tratadas con T-DXd presentaron una mediana

de SG y SLP-sistema nervioso central de hasta 16,7 y 9,7 meses, respectivamente. Con tasas de respuesta cerebral de 25,0% (4 [16,7%] respuestas completas) en pacientes HER2-bajo versus 0% en aquellas tratadas con quimioterapia³³.

Es relevante señalar que en el estudio DESTINY-Breast¹², que incluyó solo a pacientes HER2-positivas con metástasis cerebrales tratados con T-DXd, la incidencia de enfermedad pulmonar intersticial (ILD) fue notablemente más alta que en estudios previos, afectando al 16,0% de los pacientes. De estos, seis (2,3%) fallecieron debido a complicaciones pulmonares. No obstante, la mayoría de los casos estuvieron asociadas a infecciones oportunistas como *Pneumocystis jirovecii*. Este hallazgo refuerza la importancia de un manejo temprano, que incluya una retirada progresiva precoz de corticoides en pacientes con metástasis cerebrales, así como el uso adecuado de profilaxis antibióticas, lo que podría reducir el riesgo de complicaciones graves en este grupo de pacientes³⁴. El manejo de las metástasis cerebrales en CM HER2-bajo requiere un enfoque multidisciplinario, con un rol central de la radioterapia y la neurocirugía. Aunque los resultados con T-DXd son interesantes, se necesitan más estudios para definir su rol en este contexto.

CMA HER2-BAJO Y ADCS: ¿QUÉ SIGUE?

Muchos estudios se encuentran en desarrollo con combinaciones de ADC como T-DXd con otras terapias. El estudio fase IB/II BEGONIA³⁵ evalúa la seguridad y la eficacia del uso de durvalumab, un anticuerpo monoclonal anti-PD-L1 (*Programmed Death-Ligand 1*), en combinación con diversas drogas como primera línea en pacientes con CMA TN. En su brazo 6 combina esta inmunoterapia con T-DXd en pacientes con HER2-bajo. En análisis iniciales ha mostrado ser una combinación segura y muy activa, no obstante, se requieren más estudios para realmente definir su impacto clínico. Por su parte, en el estudio DESTINY-Breast08³⁶, estudio de fase Ib, ha mostrado datos alentadores sobre la eficacia y seguridad de la combinación de T-DXd con anastrozol o fulvestrant.

Evento adverso	DESTINY Breast03 (%)18	DESTINY Breast04 (%)19	DESTINY Breast06 (%)20
Neumonitis/ILD	10,5	12,1	11,3
Náuseas	72,8	73	70
Fatiga	48,7	47,7	49,2
Alopecia	40,0	-	45,4
Caída fracción eyección	3,8	4,9	8,1
Eventos grado ≥3	52,1	52,6	52,8

Tabla 4. Perfil de toxicidades asociadas a T-DXd
Abreviaciones: ILD: enfermedad pulmonar intersticial

Monitorear ante sospecha de ILD	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir T-DXd si se sospecha ILD. - Descartar ILD si los cambios radiográficos son consistentes con ILD o si se desarrollan síntomas pulmonares nuevos o empeoran.
Confirmar ILD	<ul style="list-style-type: none"> - Realizar tomografía computarizada de alta resolución. - Consulta con un broncopulmonar/neumólogo, descartar infección. - Evaluar broncoscopia o lavado broncoalveolar, pruebas de función pulmonar y gases arteriales. - Todos los eventos de ILD, independientemente de su gravedad, deben ser monitoreados hasta su resolución, incluso después de la suspensión del tratamiento.
Manejo ILD según grado (CTCAE v5)	
Grado 1	<ul style="list-style-type: none"> - Interrumpir T-DXd: Puede reanudarse si se resuelve a grado 0. - Si se resuelve en ≤28 días desde el inicio, mantener la dosis. - Si se resuelve en >28 días desde el inicio, reducir la dosis en un nivel. - Suspender T-DXd permanentemente si ILD no se resuelve dentro de 18 semanas (126 días). - Monitorear y seguir de cerca en durante 2-7 días para detectar síntomas clínicos y registrar pulsioximetría. - Considerar: <ul style="list-style-type: none"> - Imagen de seguimiento en 1-2 semanas o según sea clínicamente indicado. - Iniciar glucocorticoides sistémicos (ej. ≥0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente) hasta la mejoría, seguido de reducción gradual durante ≥4 semanas.
Grado 2	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender T-DXd permanentemente. - Iniciar rápidamente glucocorticoides sistémicos (p. ej. ≥1 mg/kg/día de prednisona o equivalente) durante ≥14 días hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y en la TC, seguido de reducción gradual durante ≥4 semanas. - Monitorear síntomas de cerca. - Repetir imágenes según sea clínicamente indicado. - Si no hay mejora en 5 días: <ul style="list-style-type: none"> - Considerar aumentar las dosis de glucocorticoides (ej. 2 mg/kg/día de prednisona o equivalente) y cambiar a i.v. (ej., metilprednisolona). - Evaluar otras etiologías alternativas y escalar atención según sea necesario.
Grado 3 o 4	<ul style="list-style-type: none"> - Suspender T-DXd permanentemente. - Hospitalización requerida. - Iniciar rápidamente tratamiento con metilprednisolona i.v. de alta dosis (ej. 500-1000 mg/día durante 3 días), seguido de ≥1,0 mg/kg/día de prednisona (o equivalente) durante ≥14 días o hasta la resolución completa de los hallazgos clínicos y de la TC, seguido de reducción gradual durante ≥4 semanas. - Repetir imágenes según sea clínicamente indicado. - Si no hay mejora en 3-5 días: <ul style="list-style-type: none"> - Evaluar otras etiologías alternativas y considerar otros inmunosupresores (ej., infliximab o micofenolato) y/o tratar según práctica local.

Tabla 5. Manejo toxicidad pulmonar por T-DXd

Abreviaciones: T-DXd: trastuzumán deruxtecán; ILD: enfermedad intersticial pulmonar; CTCAE v5: *National Cancer Institute. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) version 5.0.23*

Más allá del uso de T-DXd otros ADC han sido evaluados en CMA HER2-bajo. Trastuzumab duocarmazina (SYD985) en un estudio de fase I de dosis de escalada mostró resultados interesantes para 47 pacientes HER2-bajo multitratadas; con tasas de respuesta de 28% y 40% para paciente RH+ y TN respectivamente³⁷.

Más importante aún es la irrupción de otros ADC para CMA RH+ y TN independiente del estado HER2 (0 y bajo) como sacituzumab govitecan, datopotamab deruxtecán, patritumab deruxtecán y sacituzumab tirumotecán (Tabla 3). Sacituzumab govitecan ya ha sido aprobado por distintas entidades reguladoras luego de presentar sus estudios de registro TROPiCS-02 para CMA RH+ y ASCENT para CMA TN, mostrando en ambos un beneficio significativo en SLP y SG en pacientes previamente tratados con quimioterapia^{38,39}.

Este avance plantea un nuevo desafío en cuanto a cómo definir la seguridad y eficacia del uso secuencial de estos agentes. Los estudios retrospectivos han mostrado que su uso secuencial es seguro, con mayores tasas de respuesta y un mayor tiempo hasta el siguiente tratamiento con el ADC inicial en comparación con el agente indicado tras la progresión⁴⁰. Los estudios prospectivos y los datos del mundo real podrán proporcionar más información sobre la mejor estrategia en estos casos.

El panorama de los ADCs es dinámico y en rápida evolución, con un número creciente de agentes actualmente en desarrollo. Esto subraya la importancia de un enfoque personalizado en el manejo del CMA, considerando no solo el estado HER2, sino también otros factores moleculares y clínicos, además de sus perfiles de toxicidad, permitiendo optimizar el tratamiento para cada paciente.

REALIDAD NACIONAL Y LIMITACIONES PARA LA IMPLEMENTACIÓN DE T-DXd EN HER2-BAJO

A pesar del impacto clínico demostrado por T-DXd en pacientes con CMA HER2-bajo, es fundamental recalcar que su implementación en la práctica diaria en Chile enfrenta importantes desafíos. En primer lugar, la categorización de HER2-bajo y ultrabajo mediante IHQ aún no ha sido estandarizada ni ampliamente validada en la mayoría de los laboratorios de anatomía patológica de Chile, lo que puede traer considerables diferencias en su interpretación interobservador. Se han publicado actualizaciones para la identificación de HER2 con énfasis en HER2-bajo⁷, pero la descripción precisa aún requiere estandarización técnica y entrenamiento específico de los patólogos, lo cual no es aún una práctica habitual. Esta dificultad ha sido reconocida por expertos, quienes recomiendan que, mientras no existan pruebas cuantitativas validadas, se debe reportar siempre la IHQ de HER2 de acuerdo con las guías de American Society of Clinical Oncology/ College of American Pathologists (ASCO/CAP) 2018⁴¹ y describir IHQ 0 con mayor detalle (con o sin tinción débil), evitando introducir categorías difíciles de estandarizar como HER2-ultrabajo, especialmente en contextos con limitaciones diagnósticas⁴².

En segundo lugar, T-DXd a pesar de estar aprobado por el Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile⁴³, de momento no se encuentra incorporado en las guías clínicas nacionales ni en los programas de financiamiento público, lo que limita su disponibilidad a centros privados con acceso a recursos de alto costo. Por lo tanto, si bien la evidencia científica sugiere un beneficio clínico significativo, su uso generalizado no es factible actualmente en nuestro medio, debido a restricciones tanto diagnósticas como económicas. Por lo tanto, es importante reforzar que esta terapia, aunque prometedora, no se encuentra aún dispo-

nible en muchos sistemas de salud con recursos limitados como el nuestro.

CONCLUSIONES: EL IMPACTO CLÍNICO DE HER2-BAJO

La redefinición de HER2-bajo en cáncer de mama ha tenido un impacto significativo en oncología, al abrir un abanico de opciones terapéuticas para un grupo mayoritario de pacientes que previamente sólo disponían de quimioterapias clásicas, con beneficios limitados⁴⁴. El uso de T-DXd ha marcado un hito en la personalización del tratamiento, ampliando el espectro terapéutico disponible. En este contexto, la expresión baja de HER2, identificada en cualquiera de las biopsias, incluso en el tumor primario, se ha consolidado como un biomarcador con una clara indicación clínica. Es fundamental realizar un adecuado entrenamiento local y validación de la expresión ultrabajo de HER2 para garantizar su correcta interpretación y aplicación.

El mecanismo de acción de T-DXd ha demostrado ser eficaz incluso en tumores heterogéneos con claros beneficios en la supervivencia de las pacientes. Sin embargo, un monitoreo proactivo y el manejo temprano de las toxicidades son esenciales para asegurar el éxito del tratamiento.

En nuestro contexto local, aspectos relacionados con el acceso, la oportunidad, selección de pacientes y el análisis de costo-eficacia representan desafíos que deben ser abordados⁴⁵.

Con la creciente aprobación de nuevos ADC, es crucial definir a futuro las mejores estrategias de secuenciación de terapias y el rol de otros ADC tras el uso de T-DXd, lo que permitirá optimizar el tratamiento para cada paciente y mejorar los resultados clínicos.

Figuras:

Las figuras incluidas en este manuscrito fueron creadas utilizando la plataforma <https://BioRender.com>.

Declaración de conflictos de interés:

Los autores declaran los siguientes intereses financieros o relaciones personales que podrían considerarse como posibles conflictos de interés: [BW] declara honorarios por conferencias de AstraZeneca y honorarios por asesoría/consultoría de Novartis. [FA] reporta pagos de viajes por Roche y honorarios por conferencias de Roche, Novartis, AstraZeneca y Gilead. [CS] ha recibido honorarios por conferencias por Roche, Novartis, AstraZeneca, Pfizer, asesoría/consultoría de Roche, Novartis, Pfizer, MSD y AstraZeneca, y gastos de viajes por Roche y Pfizer.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Perou CM, Parker JS, Prat A, Ellis MJ, Bernard PS. Clinical implementation of the intrinsic subtypes of breast cancer. *Lancet Oncol.* 2010;11(8):718-719. author reply 720-1. doi: 10.1016/S1470-2045(10)70176-5.
2. Acevedo F, Sánchez C, Walbaum B. Terapia personalizada en cáncer de mama precoz. Implicancias prácticas. [Personalized therapy in early breast cancer. Practical implications]. *Rev Med Clin Condes.* 2022;33(1):17-24. doi:10.1016/j.rmcl.2021.12.002
3. Walbaum B, Acevedo F, Carrillo D, Camus M, Manzor M, Martínez R, et al. Cáncer de mama HER2-positivo: Terapias Sistémicas Actuales y Experiencia Local. *Rev Cir (Mex).* 2023;75(1):43-52. doi:10.35687/s2452-454920230011653.
4. Tarantino P, Jin Q, Tayob N, Jeselsohn RM, Schnitt SJ, Vinciguilla J, et al. Prognostic and Biologic Significance of ERBB2-Low Expression in Early-Stage Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2022;8(8):1177-1183. doi: 10.1001/jamaoncol.2022.2286.
5. Tarantino P, Hamilton E, Tolane SM, Cortes J, Morganti S, Ferraro E, et al. HER2-Low Breast Cancer: Pathological and Clinical Landscape. *J Clin Oncol.* 2020;38(17):1951-1962. doi: 10.1200/JCO.19.02488.
6. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.
7. Wolff AC, Somerfield MR, Dowsett M, Hammond MEH, Hayes DF, McShane LM, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: ASCO-College of American Pathologists Guideline Update. *J Clin Oncol.* 2023;41(22):3867-3872. doi: 10.1200/JCO.22.02864.
8. Tarantino P, Gupta H, Hughes ME, Files J, Strauss S, Kirkner G, et al. Comprehensive genomic characterization of HER2-low and HER2-O breast cancer. *Nat Commun.* 2023;14(1):7496. doi: 10.1038/s41467-023-43324-w. Erratum in: *Nat Commun.* 2023;14(1):8321. doi: 10.1038/s41467-023-44124-y.
9. Schettini F, Chic N, Brasó-Maristany F, Paré L, Pascual T, Conte B, et al. Clinical, pathological, and PAM50 gene expression features of HER2-low breast cancer. *NPI Breast Cancer.* 2021;7(1):1. doi: 10.1038/s41523-020-00208-2. Erratum in: *NPI Breast Cancer.* 2023;9(1):32. doi: 10.1038/s41523-023-00538-x.
10. Peresle AM, Hughes ME, Martin AR, Files J, Nguyen K, Buckley L, et al. Analysis of HER2 expression changes from breast primary to brain metastases and the impact of HER2-low expression on overall survival. *Neuro Oncol.* 2025;27(1):184-194. doi: 10.1093/neuonc/noae163.
11. Bar Y, Dedeoglu AS, Fell GG, Moffett NJ, Boyraz B, Ly A, et al. Dynamic HER2-low status among patients with triple negative breast cancer (TNBC): The impact of repeat biopsies. *NPI Breast Cancer.* 2025 Mar 11;11(1):27. doi: 10.1038/s41523-025-00741-y.
12. Qiu X, Tarantino P, Li R, Grinshpun A, Gupta H, Hughes ME, et al. Molecular characterization of HER2-negative breast cancers reveals a distinct patient subgroup with 17q12 deletion and heterozygous loss of ERBB2. *ESMO Open.* 2025;10(2):104111. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.104111.
13. Gianni L, Lladó A, Bianchi G, Cortes J, Kellokumpu-Lehtinen PL, Cameron DA, et al. Open-label, phase II, multicenter, randomized study of the efficacy and safety of two dose levels of Pertuzumab, a human epidermal growth factor receptor 2 dimerization inhibitor, in patients with human epidermal growth factor receptor 2-negative metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 1;28(7):1131-7. doi: 10.1200/JCO.2009.24.1661.
14. Perez EA, Hurvitz SA, Amler LC, Mundt KE, Ng V, Guardino E, et al. Relationship between HER2 expression and efficacy with first-line trastuzumab emtansine compared with trastuzumab plus docetaxel in TDM4450g: a randomized phase II study of patients with previously untreated HER2-positive metastatic breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2014;16(3):R50. doi: 10.1186/bcr3661.
15. Colombo R, Tarantino P, Rich JR, LoRusso PM, de Vries EGE. The Journey of Antibody-Drug Conjugates: Lessons Learned from 40 Years of Development. *Cancer Discov.* 2024;14(11):2089-2108. doi: 10.1158/2159-8290.CD-24-0708.
16. Yver A, Agatsuma T, Soria JC. The art of innovation: clinical development of trastuzumab deruxtecan and redefining how antibody-drug conjugates target HER2-positive cancers. *Ann Oncol.* 2020;31(3):430-434. doi: 10.1016/j.annonc.2019.11.019.
17. Tsao LC, Wang JS, Ma X, Sodhi S, Ragusa JV, Liu B, et al. Effective extracellular payload release and immunomodulatory interactions govern the therapeutic effect of trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *Nat Commun.* 2025;16(1):3167. doi: 10.1038/s41467-025-58266-8.
18. Cortés J, Kim SB, Chung WP, Im SA, Park YH, Hegg R, et al.; DESTINY-Breast03 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;386(12):1143-1154. doi: 10.1056/NEJMoa2115022.
19. Modi S, Jacot W, Yamashita T, Sohn J, Vidal M, Tokunaga E, et al.; DESTINY-Breast04 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Low Advanced Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2022;387(1):9-20. doi: 10.1056/NEJMoa2203690.
20. Bardia A, Hu X, Dent R, Yonemori K, Barrios CH, O'Shaughnessy JA, et al.; DESTINY-Breast06 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan after Endocrine Therapy in Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2024 Dec 5;391(22):2110-2122. doi: 10.1056/NEJMoa2407086.
21. Modi S, Jacot W, Iwata H, Cheng F-C, Cheng Y, Cameron DA, et al. 3760 Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) versus treatment of physician's choice (TPC) in patients (pts) with HER2-low unresectable and/or metastatic breast cancer (mBC): Updated survival results of the randomized, phase III DESTINY-Breast04 study. *Ann Oncol.* 2023;34(2):S-334-S335. doi: 10.1016/j.annonc.2023.09.553
22. Mosele F, Deluche E, Lusque A, Le Bescond L, Filleron T, Pradat Y, et al. Trastuzumab deruxtecan in metastatic breast cancer with variable HER2 expression: the phase 2 DAISY trial. *Nat Med.* 2023;29(8):2110-2120. doi: 10.1038/s41591-023-02478-2.
23. Rugo HS, Bianchini G, Cortes J, Henning JW, Untch M. Optimizing treatment management of trastuzumab deruxtecan in clinical practice of breast cancer. *ESMO Open.* 2022;7(4):100553. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100553.
24. Kumagai K, Aida T, Tsuchiya Y, Kishino Y, Kai K, Mori K. Interstitial pneumonitis related to trastuzumab deruxtecan, a human epidermal growth factor receptor 2-targeting Ab-drug conjugate, in monkeys. *Cancer Sci.* 2020;111(12):4636-4645. doi: 10.1111/cas.14686.
25. André F, Hegg Park Y, Kim SB, Takano T, Im SA, Borges G, et al. Trastuzumab deruxtecan versus treatment of physician's choice in patients with HER2-positive metastatic breast cancer (DESTINY-Breast02): a randomised, open-label, multicentre, phase 3 trial. *Lancet.* 2023;401(10390):1773-1785. doi: 10.1016/S0140-6736(23)00725-0. Erratum in: *Lancet.* 2023;402(10418):2196. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02709-5. Erratum in: *Lancet.* 2024;403(10430):912. doi: 10.1016/S0140-6736(24)00420-3.
26. Modi S, Saura C, Yamashita T, Park YH, Kim SB, Tamura K, et al.; DESTINY-Breast01 Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. doi: 10.1056/NEJMoa1914510.
27. Canellas A, Elu L, Du Rusquec P, Benderra MA, Drouin L, Cojean-Zelek, I, et al. 346MO - Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) associated interstitial lung disease (ILD) in a large real-world French cohort of patients with HER2-driven breast cancer and other malignancies. *Ann Oncol.* 2024;35(suppl_2):S357-S405. doi:10.1016/j.annonc.2024.08.294.
28. Powell CA, Modi S, Iwata H, Takahashi S, Smit EF, Siena S, et al. Pooled analysis of drug-related interstitial lung disease and/or pneumonitis in nine trastuzumab deruxtecan monotherapy studies. *ESMO Open.* 2022;7(4):100554. doi: 10.1016/j.esmoop.2022.100554.

29. Tarantino P, Tolaney SM. Detecting and Managing T-DXd-Related Interstitial Lung Disease: The Five "S" Rules. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(8):526-527. doi: 10.1200/OP.23.00097.
30. Rugo HS, Crossno CL, Gesthalter YB, Kelley K, Moore HB, Rimawi MF, et al. Real-World Perspectives and Practices for Pneumonitis/Interstitial Lung Disease Associated With Trastuzumab Deruxtecan Use in Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Expressing Metastatic Breast Cancer. *JCO Oncol Pract.* 2023;19(8):539-546. doi: 10.1200/OP.22.00480. Epub 2023. Erratum in: *JCO Oncol Pract.* 2024;20(6):872. doi: 10.1200/OP.24.00154.
31. Bartsch R, Berghoff AS, Furtner J, Marhold M, Bergen ES, Roeder-Schur S, et al. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive breast cancer with brain metastases: a single-arm, phase 2 trial. *Nat Med.* 2022 Sep;28(9):1840-1847. doi: 10.1038/s41591-022-01935-8.
32. Vaz Batista M, Pérez-García JM, Cortez P, Garrigós L, Fernández-Abad M, Gion M, et al. Trastuzumab deruxtecan in patients with previously treated HER2-low advanced breast cancer and active brain metastases: the DEBBRAH trial. *ESMO Open.* 2024;9(9):103699. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103699.
33. Tsurutani J, Jacot W, Yamashita T, Riaz F, Yerushalmi R, Im S-A, et al. 388P Subgroup analysis of patients (pts) with HER2-low metastatic breast cancer (mBC) with brain metastases (BMs) at baseline from DESTINY-Breast04, a randomized phase III study of trastuzumab deruxtecan (T-DXd) vs treatment of physician's choice (TPC). *Ann Oncol.* 2023;34:S342-S343. doi:10.1016/j.annonc.2023.09.565.
34. Harbeck N, Ciruelos E, Jerusalem G, Müller V, Niikura N, Viale G, et al.; DESTINY-Breast12 study group. Trastuzumab deruxtecan in HER2-positive advanced breast cancer with or without brain metastases: a phase 3b/4 trial. *Nat Med.* 2024 Dec;30(12):3717-3727. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. Epub 2024 Sep 13. Erratum in: *Nat Med.* 2024 Dec;30(12):3780. doi: 10.1038/s41591-024-03349-0.
35. Schmid P, Im S-A, Armstrong A, Park YH, Chung W-P, Nowecki Z, et al. BEGONIA: Phase 1b/2 study of durvalumab (D) combinations in locally advanced/metastatic triple-negative breast cancer (TNBC)—Initial results from arm 1, d+paclitaxel (P), and arm 6, d+trastuzumab deruxtecan (T-DXd). *J Clin Oncol.* 2021;39(15_suppl):1023-1023. doi:10.1200/JCO.2021.39.15_suppl.1023.
36. Jhaveri K, André F, Hamilton E, Schmid P, Anders C, Testa L, et al. Abstract RF02-03: Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) in combination with anastrozole or fulvestrant in patients with HER2-low HR+ advanced/metastatic breast cancer: a Phase 1b, open-label, multicenter, dose-expansion study (DESTINY-Breast08). *Cancer Res.* 2024; 84 (9_Supplement): RF02-03. <https://doi.org/10.1158/1538-7445.SABCS23-RF02-03>.
37. Banerji U, van Herpen CML, Saura C, Thistlethwaite F, Lord S, Moreno V, et al. Trastuzumab duocarmazine in locally advanced and metastatic solid tumours and HER2-expressing breast cancer: a phase 1 dose-escalation and dose-expansion study. *Lancet Oncol.* 2019;20(8):1124-1135. doi: 10.1016/S1470-2045(19)30328-6.
38. Rugo HS, Bardia A, Marmé F, Cortes J, Schmid P, Loirat D, et al. Sacituzumab Govitecan in Hormone Receptor-Positive/Human Epidermal Growth Factor Receptor 2-Negative Metastatic Breast Cancer. *J Clin Oncol.* 2022;40(29):3365-3376. doi: 10.1200/JCO.22.01002.
39. Bardia A, Huvitz SA, Tolaney SM, Loirat D, Punie K, Oliveira M, et al.; ASCENT Clinical Trial Investigators. Sacituzumab Govitecan in Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2021;384(16):1529-1541. doi: 10.1056/NEJMoa2028485.
40. Huppert LA, Mahtani R, Fisch S, Dempsey N, Premji S, Raimonde A, et al. Multicenter retrospective cohort study of the sequential use of the antibody-drug conjugates (ADCs) trastuzumab deruxtecan (T-DXd) and sacituzumab govitecan (SG) in patients with HER2-low metastatic breast cancer (MBC). *NPI Breast Cancer.* 2025;11(1):34. doi: 10.1038/s41523-025-00748-5.
41. Wolff AC, Hammond MEH, Allison KH, Harvey BE, Mangu PB, Bartlett JMS, et al. Human Epidermal Growth Factor Receptor 2 Testing in Breast Cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists Clinical Practice Guideline Focused Update. *J Clin Oncol.* 2018;36(20):2105-2122. doi: 10.1200/JCO.2018.77.8738.
42. Wolff AC, McShane LM, Allison KH. Trastuzumab Deruxtecan in Low or Ultralow HER2 Metastatic Breast Cancer. *N Engl J Med.* 2025;392(8):829. doi: 10.1056/NEJMc2416654.
43. ISP. Instituto de Salud Pública de Chile. Resolución Exenta B/Nº 3038. Autorización de inscripción en el Registro Sanitario del Medicamento ENHERTU®; 2024. Disponible en: <https://www.ispch.gob.cl/folleto/enhertu-lifilizado-para-concentrado-para-solucion-para-perfusion-100-mg/>
44. Tolaney SM, Punie K, Carey LA, Kurian AW, Ntalla I, Sjekloca N, et al. Real-world treatment patterns and outcomes in patients with HR+/HER2- metastatic breast cancer treated with chemotherapy in the United States. *ESMO Open.* 2024;9(9):103691. doi: 10.1016/j.esmoop.2024.103691.
45. Hu S, Wu Y, Luan J, Wang S, Fan G. Cost-utility analysis of trastuzumab deruxtecan versus trastuzumab emtansine in HER2-positive metastatic breast cancer in Chinese setting. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2023;149(20):17933-17942. doi:10.1007/s00432-023-05496-2.

ARTÍCULO ESPECIAL/SPECIAL ARTICLE

Duelo perinatal, salud mental y la importancia del acompañamiento psicológico

Perinatal grief, mental health and the importance of psychological support

Francisca Cortés-Cataldo^{a,b,c}✉; Marcia Olhaberry-Huber^{b,c,d}; Catalina Sieverson-Raddatz^{b,c}; Macarena Romero-Jiménez^{b,c,e}; María Trinidad Tagle-Silva^{b,c}; Constanza Mena-Silva^b; Carolina Honorato-Miranda^{b,c}; Angélica Muñoz Anguita^{b,c,d}; Daniela Iribarren-Jaramillo^{b,c}.

^a Hospital Clínico Pontificia Universidad Católica de Chile, Servicio de Neonatología. Santiago, Chile.

^b Programa de Salud Mental Perinatal y Relaciones Familiares Tempranas Red UC CHRISTUS. Santiago, Chile.

^c Instituto Milenio para la Investigación en Depresión en Personalidad, MIDAP. Santiago, Chile.

^d Pontificia Universidad Católica de Chile, Escuela de Psicología. Santiago, Chile.

^e Clínica Alemana de Santiago, Servicio de Neonatología. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 03/02/2025

Aceptado: 22/05/2025

Keywords:

Perinatal Grief; Mental Health; Stillbirth; Psychological Support; Guideline.

Palabras clave:

Duelo Perinatal; Salud Mental; Muerte Fetal; Acompañamiento Psicológico; Protocolo.

RESUMEN

El duelo es una respuesta adaptativa normal, emocional y psíquica frente a una pérdida significativa. Particularmente, el duelo por la muerte de un hijo/a se considera una de las situaciones más estresantes y devastadoras que un ser humano puede experimentar. El duelo perinatal es definido como la reacción posterior a la muerte de un bebé durante la gestación y hasta el primer mes de vida. No recibir atención especializada para sobrellevar el duelo perinatal se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollar trastornos de salud mental. En la última década ha habido un aumento significativo de iniciativas que promueven la validación del duelo perinatal y su acompañamiento a nivel nacional e internacional. El objetivo de este artículo es entregar una revisión de la evidencia en torno al duelo perinatal y su impacto en la salud mental, considerando su definición y abordaje a lo largo de la historia y las propuestas actuales para su acompañamiento y elaboración. A pesar de los avances en la visibilización del impacto psicológico del duelo perinatal, aún se requiere mayor sistematización de las experiencias a nivel nacional en los diferentes centros de atención de salud, tanto públicos como privados.

ABSTRACT

Grief is a normal, emotional and psychological adaptive response to a significant loss. Particularly, mourning the death of a child is considered one of the most stressful and devastating situations that a human being can experience. Perinatal grief is defined as the reaction after the death of a baby during pregnancy and up to the first month of life. Not receiving specialized care to cope with perinatal grief has been associated with an increased risk of developing mental health disorders. In

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: fcortes@ucchristus.cl

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.05.002>

e-ISSN: 2531-0186/ ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



the last decade there has been a significant increase in national and international initiatives that promote the validation of perinatal grief and its support. The objective of this article is to provide a review of the evidence regarding perinatal grief and its impact on mental health, considering its definition and approach throughout history and current proposals for its support and elaboration. Despite the advances in making visible the psychological impact of perinatal grief, greater systematization of experiences at the national level in different health care centers, both public and private, is still required.

INTRODUCCIÓN

El duelo es una respuesta adaptativa normal, emocional y psíquica frente a una pérdida significativa; una reacción humana universal, que implica el acercamiento hacia otros buscando apoyo para sobrellevar la pérdida y el dolor¹⁻³. A pesar de que existen elementos comunes entre los procesos individuales de duelo, constituye una experiencia única². Particularmente, el duelo por la muerte de un hijo/a se considera una de las situaciones más estresantes y devastadoras que se pueden experimentar, independientemente de la edad del hijo/a, del momento en que ocurre y sus causas^{2,4,5}.

En la actualidad, el duelo perinatal es definido como la reacción posterior a la muerte de un bebé durante la gestación y hasta el primer mes de vida. Se agrupa en: pérdidas tempranas, ocurridas antes de las 20 semanas de gestación; muertes fetales, ocurridas después de las 20 semanas de gestación y muertes neonatales ocurridas desde el nacimiento hasta los 28 días de vida^{6,7}. La literatura existente se centra, en general, en las experiencias de duelo ocurridas por pérdidas espontáneas, existiendo una escasa descripción del duelo perinatal y los efectos psicológicos y emocionales en las interrupciones voluntarias del embarazo⁸. Independiente del tipo de pérdida, ésta genera una respuesta emocional compleja que varía en intensidad y duración, y que se manifiesta tanto en la madre como en el segundo progenitor^{4,7}. La proximidad entre la gestación y la muerte de un hijo genera experiencias complejas y contradictorias, los padres se conectan con la alegría de un bebé que llegará, y luego con las fuertes reacciones físicas y emocionales de su pérdida, resultando especialmente difícil comprender, aceptar y hablar de lo vivido⁹. Muchas veces implica la pérdida de un proyecto personal y familiar, la sensación de falla en relación a la propia biología, y una experiencia que va en contra del orden de la vida¹⁰. No recibir atención especializada para sobrellevar el duelo perinatal se asocia a un mayor riesgo de desarrollar trastornos de salud mental¹¹.

Históricamente, se ha descrito una falta de comprensión en el entorno familiar, social y de los equipos de salud, posicionándose como un “duelo desautorizado”. No contar con un cuerpo físico que permita avalar la existencia del bebé, promueve “duelos olvidados” y la negación como herramienta para transitar por el dolor asociado a esta experiencia¹². Al tratarse de una pérdida no reconocida “oficialmente”, difícilmente expresada por la persona

que lo vive, y en ocasiones poco validada por el entorno, se convierte en un duelo silenciado, solitario y difícil de elaborar¹⁰. Existe una cultura activa de negación e intelectualización que desalienta a los padres a llorar^{3,9}, nombrándose a las pérdidas perinatales como “silenciosas” o “invisibles”. Asimismo, la respuesta emocional, su duración y las expectativas que se tienen en torno a las reacciones de quienes viven un duelo perinatal, están influenciadas por la cultura, la religión y las creencias familiares⁷. Frecuentemente las respuestas de los padres pueden intensificarse o activarse en fechas clave como el primer aniversario de muerte, la fecha probable de parto y fechas familiares relevantes.

En la última década ha habido un aumento significativo de iniciativas que promueven la validación del duelo perinatal y su acompañamiento a nivel nacional e internacional. En 2009, las asociaciones “Umamanita” y el “Parto es Nuestro” fueron pioneras al crear la primera Guía de Atención a la Muerte Perinatal y Neonatal en España⁴. En Chile, el 2020 se crea la Ley de Mortinatos de Chile y el 2021 se promulga la Ley Dominga que establece un protocolo para el manejo clínico y el acompañamiento a los padres que sufren una muerte perinatal¹³. Estas iniciativas han potenciado la creación de grupos de formación profesional y acompañamiento al duelo perinatal a nivel nacional e internacional, contribuyendo a la elaboración del duelo en los padres.

Considerando estos antecedentes, el objetivo de este artículo es entregar una revisión de la evidencia en torno al duelo perinatal y su impacto en la salud mental, considerando su definición y abordaje a lo largo de la historia y las propuestas actuales para su acompañamiento y elaboración.

PREVALENCIA DEL DUELO PERINATAL E IMPACTO EN LA SALUD MENTAL

A nivel internacional, se estima que entre un 12% y 27% de los embarazos conocidos terminan en una pérdida gestacional en personas entre 25 y 29 años^{14,15}, aumentando a casi al 75% en personas gestantes mayores de 45 años¹⁶. La mortalidad perinatal reportada en Chile es menor en comparación con otros países de la región, asociado a los avances en medicina y en las rutinas de cuidado, reportándose una tasa de mortalidad neonatal en el año 2019 de 4,8 muertes menores de 28 días por cada 1000

nacidos vivos¹³. Sin embargo, estos datos reportan solo pérdidas neonatales, dejando fuera las pérdidas gestacionales tempranas. Asimismo, adolece de no contar con una sistematización continua para reportar los datos anualmente, requiriendo una mayor robustez en el reporte de la incidencia de las muertes gestacionales y perinatales a nivel nacional.

Las pérdidas perinatales constituyen un problema relevante en la salud de las gestantes, el que no siempre es visibilizado a nivel profesional y social^{16,17}. Se estima que entre un 50% y 80% de las mujeres que han vivido una pérdida gestacional, vuelven a concebir un embarazo posteriormente¹⁶, en su mayoría sin haber recibido atención especializada orientada al duelo¹⁸.

La pérdida de un hijo durante el embarazo por anomalía fetal o malformación puede constituir una experiencia traumática, que aumenta el riesgo de desarrollar psicopatología y un duelo complejo, sumándose sentimientos de culpa y vergüenza^{2,19}. A su vez, las mujeres que cursan este tipo de duelo, tienen mayor comorbilidad con trastornos psiquiátricos como la depresión,^{20,21} trastornos ansiosos,^{16,20} y trastornos de estrés post-traumático^{21,22}.

CAMBIOS EN LA MIRADA DEL DUELO PERINATAL A LO LARGO DE LA HISTORIA

Uno de los primeros artículos científicos en los que se aborda la muerte perinatal se publicó en 1959²³ y se centra en las dificultades del obstetra ante la muerte fetal. Realiza recomendaciones para su abordaje centradas en la entrega de información a los padres y en el incentivo para conseguir rápidamente un nuevo embarazo, sin incluir el ver o tomar en brazos a su hijo/a. Uno de los primeros autores en considerar los aspectos psicológicos de la muerte perinatal en padres y equipos médicos fue el psiquiatra Bourne²⁴, quien cuestionó el “ángulo ciego” utilizado por los profesionales de salud para no “mirar” la experiencia emocional, interviniendo con indiferencia, sedando a la madre durante el parto para evitar el contacto con su hijo, incentivando el olvido de la pérdida y tratando la experiencia como un “no-suceso”².

En 1982, Kirkley-Best y Kellner critican los estudios previos por sus errores metodológicos y denominan al duelo perinatal como “un duelo olvidado”, recomendando incluir a los padres en el manejo de una muerte perinatal, incentivándolos a ver y tomar en brazos a su bebé fallecido, y a participar en grupos de apoyo²⁵. Los avances en la atención perinatal²⁶ en torno a la comprensión de las implicancias del vínculo madre-bebé durante el embarazo^{27,28} y el reconocimiento del dolor de las madres por la pérdida de un hijo en gestación²⁹, aparecen de forma progresiva en los años siguientes hasta reconocerse las particularidades del duelo perinatal.

A pesar de estos avances, la cultura occidental aún tiende a invalidar este duelo, variando según las particularidades de cada subcultura. En este sentido, el ambiente físico, los parámetros de población, las condiciones socioeconómicas, la fertilidad y la postergación de la maternidad son elementos relevantes que generan creencias y significados particulares en torno a los hijos^{2,30}, y moldean la experiencia emocional frente a un duelo perinatal. Más allá del grupo cultural de pertenencia, la escasa existencia de ritos y acciones legales para conmemorar y acompañar esta muerte, deja a los padres solos en sus emociones³, incrementando el riesgo de un duelo complicado, persistiendo el dolor en el tiempo sin una elaboración satisfactoria que permita la reinserción en el tejido social². La evidencia muestra que los duelos perinatales no disminuyen su expresión en el tiempo como ocurre con otros tipos de duelo, existiendo ciertos patrones del duelo o retraso en su resolución incluso dos años después de ocurrida la pérdida³¹.

IMPLICANCIAS PSICOLÓGICAS Y EN LA SALUD MENTAL MATERNA Y FAMILIAR

Entre el 10% y 30% de las mujeres que experimentan un duelo perinatal, y en menor grado sus parejas, manifiestan síntomas clínicos como ansiedad, depresión, estrés postraumático, duelo complicado, afectando incluso el vínculo con futuros hijos^{21,32,33}.

Christiansen³⁴ reporta que el 39% de las mujeres que experimentan un duelo perinatal desarrollan un trastorno de estrés postraumático (TEPT), diagnóstico presente entre 4 y 17% en el postparto de mujeres sin duelo³⁵. Se ha descrito también que la mitad de las mujeres que experimentan un aborto espontáneo desarrollan un duelo perinatal complicado^{36,37}, siendo considerados como factores de riesgo: edad materna avanzada²⁰, relación de pareja de mala calidad^{16,38}, falta de apoyo social²⁰, antecedentes de infertilidad y no tener hijos nacidos vivos³⁸.

En cuanto a la experiencia de la madre, es importante considerar que durante el embarazo su cuerpo “se anticipa” para el encuentro con el hijo/a y cuando éste no ocurre, la mente debe acomodarse a la pérdida, por lo que el puerperio es vivido como un momento de gran vulnerabilidad. Los estudios son consistentes en reportar sentimientos de vacío y tristeza, catalogándola como una experiencia angustiosa que puede provocar altos niveles de síntomas psicológicos como depresión, ansiedad y malestar general, que pueden incluso llevar al consumo de alcohol y tranquilizantes para sobrellevar estos síntomas. Investigaciones han observado que los síntomas pueden persistir por hasta tres años, afectando incluso la adaptación inicial de la madre ante la llegada de un nuevo hijo³⁹.

El duelo perinatal genera un impacto emocional en los embarazos posteriores, el que frecuentemente se expresa en el cuestiona-

miento de madres/padres en relación a su capacidad para mantener un embarazo⁴⁰, alertando sobre su necesidad de acompañamiento y cuidado de su salud mental como parte de la prevención y promoción de una vinculación saludable con sus futuros hijos/as.

Madres y padres suelen vivir su pérdida de manera diferente, lo cual genera distancia emocional y tensión en la dinámica de pareja, interfiriendo en la posibilidad de entregarse apoyo⁹. Las madres frecuentemente sienten culpa o vergüenza asociada a la fantasía de no haber cuidado adecuadamente a su bebé, atribuyéndose a sí mismas la responsabilidad de la muerte; por lo que es importante que el equipo de salud ponga el foco en recuperar la identidad de "buena madre"^{41,42}. El otro progenitor habitualmente se pregunta cómo consolar a su pareja y si podrán tener otro hijo, experimentando la responsabilidad de apoyar física y emocionalmente a la madre. Tienden a mostrarse más irritables que culpables, y pueden dirigir esta emoción hacia el personal de salud o volcarse más a su trabajo y vivir la tristeza en solitario, mostrando incomodidad ante preguntas sobre sus emociones².

En cuanto a los efectos en otros hijos/as mayores, ellos/as también sufren la pérdida, pero la reacción suele depender de la edad, sexo, lugar de la fratría, cultura, y creencias religiosas familiares². Muchos son excluidos del proceso de duelo, no conocían del embarazo, y/o pueden sentir culpa por haber tenido algún sentimiento hostil hacia el bebé². Frente a esto, es de gran importancia poder informales, liberarlos de ideas de culpa o responsabilidad, y responder con honestidad, haciéndolos partícipes de rituales de despedida a través de cuentos, dibujos, regalos, flores, que los ayude a transitar por los sentimientos difíciles en conjunto con la familia².

ORIENTACIONES PARA EL ACOMPAÑAMIENTO EN DUELO PERINATAL

A partir de la sistematización de los protocolos para el manejo del duelo perinatal se han definido cinco elementos centrales: creación de recuerdos, buena comunicación, toma de decisiones compartida, entrega de apoyo social y emocional, y brindar una respuesta organizacional⁴³. La creación de recuerdos se refiere a la entrega de objetos significativos como el brazalete, certificado de nacimiento, fotografías, manta, mechón de pelo, huellas de pies o manos, entre otros elementos significativos que tienen el objetivo de construir memorias tangibles del bebé fallecido. A raíz de esto, muchos centros de salud han considerado incorporar cajas o bolsas de recuerdo con elementos cuidadosamente preparados para facilitar la despedida y en el que los padres pueden añadir los elementos que consideren significativos. Considerando la individualidad de la experiencia emocional, no todos los padres pueden estar listos para recibir estos recuerdos en el momento de

la pérdida, siendo necesario considerar guardar estos recuerdos hasta incluso un año después del fallecimiento⁴⁴.

La buena comunicación se refiere a una escucha activa, sensible y compasiva, donde se hable del bebé por su nombre y con dignidad, ayudando a validar y normalizar la experiencia de los padres³². Específicamente, las orientaciones de la Sociedad Perinatal de Australia y Nueva Zelanda³² enfatizan la importancia de usar las palabras correctas y acercarse de la manera adecuada para entregar la información, atendiendo a lo que se dice y cómo se dice, evitando añadir estrés adicional. Dado que el estrés y el duelo interfieren con la capacidad de procesar la información, con frecuencia la información debe ser entregada más de una vez, y en ocasiones con apoyo de algún documento.

Involucrar a padres en el proceso de toma de decisiones implica que éstos conozcan de forma detallada las opciones que tienen, entregándoles información (en más de un formato), dándoles el tiempo adecuado para pensarlo y la oportunidad de discutirlo en conjunto⁴⁵. Esto es especialmente relevante respecto a la decisión de tomar en brazos o no a su bebé y firmar el consentimiento para la autopsia. Existen resultados contradictorios sobre el impacto psicológico en los padres al ver y tomar en brazos a su hijo/a fallecido/a. Si bien se recomienda que los padres tengan contacto con su bebé fallecido, algunos estudios reportan un aumento de síntomas ansiosos y depresivos en las madres luego de esta experiencia²⁶. Otros describen que la primera reacción en la mayoría de las madres y sus acompañantes es no querer ver a sus bebés. No obstante, aquellos que los ven afirman que fue una buena decisión. Quienes decidieron no verlos manifiestan remordimiento al respecto⁴⁶. Aun así, esta decisión debe entenderse en el contexto social y personal de los padres⁴⁶. Las orientaciones clínicas actuales recomiendan entregar información clara, que permita guiar en un momento de inmensa tristeza y confusión, respetando la decisión de los padres y sus tiempos, y no realizar acciones estandarizadas. Adicionalmente, el apoyo social y emocional puede incluir también acceso a servicios fúnebres, entierros, incineraciones y apoyo espiritual.

Finalmente, en términos organizacionales, se debe considerar el lugar físico que ocupan los padres luego de la pérdida, ofrecer un tiempo adecuado y flexible para estar con su bebé, proveer un espacio privado para la familia, capacitar a todo el personal en temáticas de duelo perinatal y ofrecer o derivar a apoyo post-alta. Numerosos estudios han descrito la repercusión emocional en los profesionales de salud expuestos a experiencias de duelo perinatal en sus pacientes, manifestando emociones que implican un impacto psicológico como angustia, ansiedad, culpa, enojo, resignación e incluso síntomas físicos. La necesidad de capacitación

formal es evidente, y, por tanto, la formación en duelo debe estar presente en los planes de estudio en pregrado de las carreras de salud y de forma continua durante su formación⁴⁷.

Estos elementos centrales en el abordaje del duelo perinatal son parte de un enfoque en el que el objetivo es ayudar a las familias a encontrar significado ante una pérdida dolorosa. Las investigaciones actuales han demostrado que el uso de símbolos, la espiritualidad y los rituales ayudan a encontrar significado y que la generación de recuerdos es clave para el proceso de elaboración del duelo⁴⁸. Inversamente, la falta de apoyo social y actitudes ambivalentes ante la experiencia de duelo se relacionan con el desarrollo de un duelo complejo o patológico en el tiempo⁴⁹.

Investigaciones actuales coinciden en el rol clave del personal de salud, teniendo una oportunidad única para ofrecer apoyo, facilitar rituales y generar recuerdos. Su involucramiento ayuda a la validación de su experiencia acompañando a los padres en duelo, y se ha considerado una intervención efectiva en familias que experimentan la muerte de un hijo/a e inician un proceso de duelo^{49,50}.

MARCO LEGAL EN CHILE

Chile ha avanzado hacia un mayor apoyo psicológico, reconocimiento social, institucional y legislativo de la muerte perinatal, creando un entorno más favorable para su manejo y acompañamiento. Las campañas de concientización han ayudado a reducir el estigma y a educar sobre la importancia de reconocer y respetar el dolor de las familias. A su vez, el aumento de la formación en duelo para los profesionales de la salud favorece un apoyo especializado, que, sumado a la participación en grupos de madres/padres en duelo, entregan nuevos espacios para la elaboración y el acompañamiento.

Si bien en Chile desde el año 2006 existe la Norma General Técnica N°86 del Ministerio de Salud para el Registro de las Defunciones Fetales y de Recién Nacidos que permite a los padres retirar los restos de su bebé fallecido, independiente del peso y edad gestacional, no siempre fue lo suficientemente conocida por los centros de salud y comunicada a los padres, entorpeciendo el acceso y la toma de decisiones informadas en los padres⁵¹. A pesar de estas dificultades, esta norma constituyó un primer paso hacia un trato humanizado en torno al duelo gestacional en el país. El año 2014, surge la Fundación Amparos como una iniciativa de padres y madres que han vivido un duelo perinatal, con el objetivo de acoger y acompañar a quienes sufren la muerte de un hijo/a, ofreciendo espacios de escucha y contención⁵¹. El 2019, se crea en nuestro país la Ley 21.171, que permite un catastro nacional de mortinatos, facilitando su individualización y sepul-

tación. Este registro fue impulsado por la Fundación Amparos y establece un catastro especial que permite a los padres inscribir voluntariamente a sus hijos/as fallecidos antes de nacer por su nombre, entregándoles identidad y un espacio social.

Posteriormente, en el año 2021, la Ley 21.371 denominada "Ley Dominga", marca un hito relevante en torno al manejo sensible del duelo perinatal. La ley busca mejorar el apoyo a los padres que enfrentan un duelo perinatal, estableciendo disposiciones claves como permisos laborales, inscripción en el registro civil de hijos fallecidos en el útero y el acceso a apoyo psicológico. Establece también la necesidad de capacitar a los profesionales de la salud en duelo perinatal, asegurando que puedan ofrecer un trato adecuado y empático a las familias afectadas. Además, promueve campañas de sensibilización y educación en duelo perinatal, tanto a nivel comunitario como en el ámbito laboral¹³.

La puesta en marcha de la Ley Dominga obliga a los centros de salud públicos y privados del país a contar con protocolos internos ajustados a la normativa técnica de la ley. Estos protocolos deben contener una primera respuesta integral, la comunicación sensible de malas noticias, incluyendo la despedida familiar cuidadosa y las consideraciones técnicas para el manejo de la lactancia materna en situación de duelo. Estas iniciativas y cambios legales representan avances relevantes en torno a la visualización y humanización de la experiencia de duelo perinatal de las familias y se convierten en leyes vanguardistas en Latinoamérica. Asimismo, reducen los riesgos en salud mental para la familia y favorecen el camino hacia la recuperación.

DISCUSIÓN Y CONCLUSIÓN

A pesar de que la experiencia de muerte gestacional y perinatal impacta enormemente a quienes lo viven en distintas áreas de su vida, la literatura existente aún se considera escasa. Haga clic o pulse aquí para escribir texto. Una comprensión integral del duelo debe incluir también el impacto psicológico en los equipos de salud, quienes representan la primera línea de atención para las familias, necesitando capacitación y formación profesional en duelo perinatal para acompañar a personas que experimentan esta situación de vulnerabilidad psicológica. De igual modo, estudios que evalúen indicadores de salud mental post intervención integral ante la muerte gestacional y perinatal son limitados, y se requiere mayor investigación al respecto.

Los recientes avances nacionales en torno a la visualización y reconocimiento de las experiencias de duelo gestacional y perinatal entregan importantes desafíos de mejora continua y evaluación de las iniciativas. De manera progresiva se han ido

organizando jornadas de actualización que permiten observar y analizar los protocolos locales de implementación de la Ley Dominga. Sin embargo, aún se requiere una sistematización de las experiencias a nivel nacional en los diferentes centros de atención de salud, tanto públicos como privados. Por otro lado, los marcos legales regulan las prácticas con los pacientes, pero no necesariamente brindan los recursos necesarios para las mejoras en infraestructura y capacitación, lo que podría implicar

que su aplicación pueda variar de manera significativa entre un centro de salud y otro.

Evaluar las experiencias de las familias que han sido atendidas bajo el marco legal de la Ley Dominga, así como las experiencias de los equipos de salud, observando las mejoras a corto y largo plazo, es el próximo camino para continuar entregando el cuidado sensible que las familias merecen ante la muerte de un hijo/a.

Financiación:

El presente manuscrito no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses:

Las autoras declaran no tener conflictos de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Bowlby J. *Attachment and Loss: Attachment. Basic Book Classics*, ed. Vol 1. New York; 1983.
2. López García de Madinabeitia AP. Duelo perinatal: un secreto dentro de un misterio. *Rev Asoc Esp Neuropsiq*. 2011;31(1):53-70.
3. Markin RD, Zilcha-Mano S. Cultural processes in psychotherapy for perinatal loss: Breaking the cultural taboo against perinatal grief. *Psychotherapy (Chic)*. 2018;55(1):20-26. doi: 10.1037/pst0000122.
4. Cassidy J, Castro J, Lo Cascio LM, Villacampa G, Blázquez MJ, Claramunt MÁ. *Guía para la atención a la muerte perinatal y neonatal*. Ed. Umamanita: El Parto es Nuestro. 2009.
5. Stroebe M, Schut H. The dual process model of coping with bereavement: a decade on. *Omega (Westport)*. 2010;61(4):273-289. doi: 10.2190/OM.61.4.b.
6. Mansilla F. Un abordaje de las secuelas psicopatológicas en la interrupción voluntaria del embarazo (IVE). [An approach the psychopathological sequest of the induced abortion]. *An Psiquiatr*. 2002;18(8):355-358.
7. Fenstermacher K, Hupcey JE. Perinatal bereavement: a principle-based concept analysis. *J Adv Nurs*. 2013;69(11):2389-2400. doi: 10.1111/jan.12119.
8. Grau J Cobo, J, Arrufat FX, Roura Poch P, Tarrés Rovira, J. Impacto psicológico inicial e incidencia de trastorno mental en torno a las interrupciones voluntarias del embarazo (IVE): un estudio piloto en población general. *Psicosom Psiquiatr*. 2023;27:16-25.
9. Lang A, Fleischer AR, Duhamel F, Sword W, Gilbert KR, Corsini-Munt S. Perinatal loss and parental grief: the challenge of ambiguity and disenfranchised grief. *Omega (Westport)*. 2011;63(2):183-196. doi: 10.2190/OM.63.2.e.
10. Mejías MC. Duelo perinatal: Atención psicológica en los primeros momentos. *Hygia*. 2012;79:52-55.
11. Gaitán-Gómez OL, Morera-Villani HS, Zuluaga-Gonzalez D, Barrero-Castro A. Consecuencias en la salud mental de los padres ante un diagnóstico de muerte fetal o neonatal: Revisión sistemática. *Enfermería Investiga*. 2023;8(1):53-62. doi: 10.31243/ei.uta.v8i1.1885.2023.
12. Martínez N, Quesada S, Subiza I, Torrea I, Urtasun I. El duelo desautorizado: muerte perinatal. Pechos llenos, brazos vacíos [Internet]. Asesoramiento Psicológico. 2012 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.cop.es/uploads/PDF/DUELO-DESATURIZADO-MUERTE-PERINATAL.pdf>
13. MINSAL. Norma general técnica y administrativa de la ley 21.371 para el acompañamiento integral de las personas en duelo gestacional y perinatal. 2022 [cited 2025 Jan 15]. Available from: <https://www.hospitalcastro.gob.cl/attachments/article/375/Norma-Tecnica-y-Administratva-Ley-21.371-Dominga-publicado.pdf>
14. Scotchie JG, Fritz MA. Early Pregnancy Loss. *Postgraduate Obstetrics & Gynecology*. 2006;26(9):1-7.
15. DeBackere KJ, Hill PD, Kavanaugh KL. The parental experience of pregnancy after perinatal loss. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2008;37(5):525-537. doi: 10.1111/j.1552-6909.2008.00275.x.
16. Hutti MH, Myers J, Hall LA, Polivka BJ, White S, Hill J, et al. Predicting grief intensity after recent perinatal loss. *J Psychosom Res*. 2017;101:128-134. doi: 10.1016/j.jpsychores.2017.07.016.
17. Sapra KJ, Buck Louis GM, Sundaram R, Joseph KS, Bates LM, Galea S, et al. Signs and symptoms associated with early pregnancy loss: findings from a population-based preconception cohort. *Hum Reprod*. 2016;31(4):887-896. doi: 10.1093/humrep/dew010.
18. Fernández-Ordoñez E, González-Cano-Caballero M, Guerra-Marmolejo C, Fernández-Fernández E, García-Gómez M. Perinatal Grief and Post-Traumatic Stress Disorder in Pregnancy after Perinatal Loss: A Longitudinal Study Protocol. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(6):2874. doi: 10.3390/ijerph18062874.
19. Kersting A, Wagner B. Complicated grief after perinatal loss. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(2):187-194. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.2/akersting.
20. Bhat A, Byatt N. Infertility and Perinatal Loss: When the Bough Breaks. *Curr Psychiatry Rep*. 2016;18(3):31. doi: 10.1007/s11920-016-0663-8.
21. Gold KJ, Leon I, Boggs ME, Sen A. Depression and Posttraumatic Stress Symptoms After Perinatal Loss in a Population-Based Sample. *J Womens Health (Larchmt)*. 2016;25(3):263-9. doi: 10.1089/jwh.2015.5284.

22. Burden C, Bradley S, Storey C, Ellis A, Heazell AE, Downe S, et al. From grief, guilt pain and stigma to hope and pride – a systematic review and meta-analysis of mixed-method research of the psychosocial impact of stillbirth. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:9. doi: 10.1186/s12884-016-0800-8.
23. Elia A. The management of grief situations in obstetrics. *BMQ*. 1959;10(1):6-12.
24. Lewis E, Bourne S. 14 Perinatal death. *Baillieres Clin Obstet Gynaecol*. 1989 Dec;3(4):935-53.
25. Kirkley-Best E, Kellner KR. The forgotten grief: a review of the psychology of stillbirth. *Am J Orthopsychiatry*. 1982;52(3):420-429. doi: 10.1111/j.1939-0025.1982.tb01428.x.
26. Hughes P, Riches S. Psychological aspects of perinatal loss. *Curr Opin Obstet Gynecol*. 2003 Apr;15(2):107-111. doi: 10.1097/00001703-200304000-00004.
27. Peppers LG, Knapp RJ. Maternal reactions to involuntary fetal/infant death. *Psychiatry*. 1980;43(2):155-159. doi: 10.1080/00332747.1980.11024061.
28. Rubin R. Maternal tasks in pregnancy. *Matern Child Nurs J*. 1975;4(3):143-153.
29. Toedter LJ, Lasker JN, Janssen HJ. International comparison of studies using the perinatal grief scale: a decade of research on pregnancy loss. *Death Stud*. 2001;25(3):205-228. doi: 10.1080/07481180125971.
30. Keller H. *Cultures of Infancy*. London: Routledge; 2022.
31. Lin SX, Lasker JN. Patterns of grief reaction after pregnancy loss. *Am J Orthopsychiatry*. 1996;66(2):262-271. doi: 10.1037/h0080177.
32. Boyle FM, Horey D, Middleton PF, Flenady V. Clinical practice guidelines for perinatal bereavement care – An overview. *Women Birth*. 2020;33(2):107-110. doi: 10.1016/j.wombi.2019.01.008.
33. Hagman G. Beyond decathesis: Toward a new psychoanalytic understanding and treatment of mourning. In: *Meaning reconstruction & the experience of loss*. Washington: American Psychological Association; 2001. p. 13-31. doi: 10.1037/10397-001.
34. Christiansen DM. Posttraumatic stress disorder in parents following infant death: A systematic review. *Clin Psychol Rev*. 2017;51:60-74. doi: 10.1016/j.cpr.2016.10.007.
35. Grisbrook MA, Letourneau N. Improving maternal postpartum mental health screening guidelines requires assessment of post-traumatic stress disorder. *Can J Public Health*. 2021;112(2):240-243. doi: 10.17269/s41997-020-00373-8.
36. Kulathilaka S, Hanwella R, de Silva VA. Depressive disorder and grief following spontaneous abortion. *BMC Psychiatry*. 2016;16:100. doi: 10.1186/s12888-016-0812-y.
37. Kishimoto M, Yamaguchi A, Niimura M, Mizumoto M, Hikitsuchi T, Ogawa K, et al. Factors affecting the grieving process after perinatal loss. *BMC Womens Health*. 2021;21(1):313. doi: 10.1186/s12905-021-01457-4.
38. Tseng YF, Cheng HR, Chen YP, Yang SF, Cheng PT. Grief reactions of couples to perinatal loss: A one-year prospective follow-up. *J Clin Nurs*. 2017;26(23-24):5133-5142. doi: 10.1111/jocn.14059.
39. Campbell-Jackson L, Horsch A. The Psychological Impact of Stillbirth on Women: A Systematic Review. *Illness, Crisis & Loss*. 2014;22(3):237-56.
40. Nansel TR, Doyle F, Frederick MM, Zhang J. Quality of life in women undergoing medical treatment for early pregnancy failure. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs*. 2005;34(4):473-481. doi: 10.1177/0884217505278319.
41. Murphy S. Reclaiming a moral identity: stillbirth, stigma and 'moral mothers'. *Midwifery*. 2012;28(4):476-480. doi: 10.1016/j.midw.2011.06.005.
42. Melo P. *Duelo perinatal: significados de padres respecto a su proceso de duelo en el contexto de atención del sistema de salud público chileno*. [Santiago]: Universidad de Chile; 2020. Disponible en <https://repositorio.uchile.cl/handle/2250/177132>.
43. Roberts LR, Nick JM, Sarpy NL, Peters J, Tamares S. Bereavement care guidelines used in health care facilities immediately following perinatal loss: a scoping review. *JBIM Evid Synth*. 2024;22(10):2003-2089. doi: 10.11124/JBIES-23-00149.
44. Dirección General de Cuidados, Humanización y Atención Sociosanitaria Consejería de Salud Principado de Asturias. *Guía de atención al duelo perinatal* [Internet]. 2022 [cited 2025 Jan 19]. Available from: <https://apromap.com/wp-content/uploads/2022/09/guia-de-atencion-al-duelo-gestacional-y-perinatal-1.pdf>
45. Ellis A, Chebsey C, Storey C, Bradley S, Jackson S, Flenady V, et al. Systematic review to understand and improve care after stillbirth: a review of parents' and healthcare professionals' experiences. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2016;16:16. doi: 10.1186/s12884-016-0806-2.
46. Cassidy P, Cassidy J, Olza I, Ancel A, Jort S, Sanchez D, et al. *Informe Umamanita. Encuesta sobre la calidad de la atención sanitaria en casos de muerte intrauterina*. 2018. Disponible en: <https://www.umamanita.es/wp-content/uploads/2018/11/Informe-Umamanita-Calidad-Atencion-Muerte-Intrauterina-2018.pdf>
47. Valenzuela MT, Bernales M, Jaña P. Duelo perinatal: Perspectivas de los Profesionales de la Salud. *Rev Chil Obstet Ginecol*. 2020;85(3):281-305. doi: 10.4067/S0717-75262020000300281.
48. Capitulo KL. Evidence for healing interventions with perinatal bereavement. *MCN Am J Matern Child Nurs*. 2005;30(6):389-396. doi: 10.1097/00005721-200511000-00007.
49. Kersting A, Wagner B. Complicated grief after perinatal loss. *Dialogues Clin Neurosci*. 2012;14(2):187-194. doi: 10.31887/DCNS.2012.14.2/akersting.
50. Fernández-Férez A, Ventura-Miranda MI, Camacho-Ávila M, Fernández-Caballero A, Granero-Molina J, Fernández-Medina IM, et al. Nursing Interventions to Facilitate the Grieving Process after Perinatal Death: A Systematic Review. *Int J Environ Res Public Health*. 2021;18(11):5587. doi: 10.3390/ijerph18115587.
51. Fundación Amparos. *Iniciativas legales y política pública* [Internet]. 2025 [citado 2025 Ene 15]. Disponible en: <https://amparos.cl/que-hacemos/iniciativas-legales-y-politica-publica/>

"Una sala de hospital durante la visita del médico jefe" 1889



Luis Jiménez Aranda

En este número de la Revista Médica Clínica Las Condes dedicado al Neurohospitalismo, creemos que esta obra nos representa. "Una sala de hospital durante la visita del médico jefe" es una pintura al óleo sobre lienzo realizada en 1889 por Luis Jiménez Aranda, artista nacido en España y radicado desde joven en Francia. Reconocido por su trayectoria dentro del realismo social, Jiménez retrata aquí con notable sensibilidad y naturalismo una escena cotidiana del entorno hospitalario: la visita del médico jefe, rodeado por su equipo, en plena ronda clínica.

La obra, que hoy forma parte de la colección del Museo del Prado, fue galardonada con la Primera Medalla en la Exposición Universal de París de ese mismo año.

Más allá de su valor artístico, esta pintura tiene un significado particular para quienes trabajamos en medicina hospitalaria. La escena representa una sala común de hospital del siglo XIX, con pacientes yacentes, médicos en ronda y la figura central del jefe médico liderando la observación clínica. El ambiente transmite solemnidad y orden, pero también vulnerabilidad. La obra captura el momento en que la medicina se hace acto colectivo, donde el saber se aplica frente al sufrimiento humano.

Aunque distanciada en el tiempo, la pintura dialoga con el presente. El Neurohospitalismo moderno recoge ese mismo espíritu de liderazgo clínico al pie de la cama, pero lo reformula. Ya no se trata solo de observar, sino de integrar: diagnóstico, tratamiento, pronóstico y gestión, con una mirada transversal. El neurohospitalista asume un rol articulador entre especialidades, tiempos clínicos y trayectorias de enfermedad.

La escena de Jiménez refleja una medicina jerárquica, basada en la autoridad del saber. Hoy, esa autoridad se complementa con habilidades de coordinación, comunicación efectiva y decisiones compartidas. El especialista, al igual que el médico de la pintura, encabeza el equipo, pero lo hace desde la interdisciplinariedad, con foco en la continuidad del cuidado y la experiencia del paciente.

Esta portada además nos recuerda que, pese al avance tecnológico, el hospital sigue siendo un espacio profundamente humano donde el juicio clínico no se reemplaza con algoritmos. Que el sufrimiento, la incertidumbre y la toma de decisiones siguen ocurriendo en la proximidad del lecho y que, en esa cercanía, el Neurohospitalismo encuentra su razón de ser.

Dr. Luis Pedraza
Dr. Andrés Reccius

GUÍA DE PUBLICACIÓN PARA AUTORES

INTRODUCCIÓN

Revista Médica Clínica Las Condes (RMCLC) publica revisiones bibliográficas de la literatura biomédica, actualizaciones, experiencias clínicas derivadas de la práctica médica, artículos originales y casos clínicos, en todas las especialidades de la salud.

Cada número se estructura en torno a un tema central, el cual se organiza por un editor invitado especialista en ese ámbito de la medicina. Los artículos desarrollan este tema central en detalle, considerando sus diferentes perspectivas y son escritos por autores altamente calificados, provenientes de diferentes instituciones de salud, tanto chilenas como extranjeras. Todos los manuscritos son sometidos a un proceso doble ciego de revisión por pares. El objetivo de RMCLC es ofrecer una instancia de actualización de primer nivel para los profesionales de la salud, además de constituir una herramienta de apoyo para la docencia y de servir como material de estudio para los alumnos de medicina y de las distintas carreras de la salud de pre y postgrado.

Tipos de artículo

Revisiones

Se trata de artículos de revisión relacionados con el tema monográfico central propuesto para cada número de la revista. Los autores aportarán una visión actualizada y objetiva, basada en las publicaciones más relevantes y actuales sobre el tema a revisar. No se trata de que los autores den una visión personal del problema, sino que sepan resumir de forma organizada, estructurada y adecuada el estado del arte. Como norma general, las revisiones serán siempre encargadas a autores expertos, con publicaciones originales previas en el tema a revisar, por los miembros del Comité Editorial de la RMCLC basada en la mejor evidencia disponible.

El artículo será sometido a evaluación por pares y se tomará una decisión final de acuerdo con los comentarios de los revisores expertos y de los miembros del Comité Editorial. Primera página: Título en español e inglés. El autor y coautores, con sus filiaciones, resumen de no más de 200 palabras, en español e inglés. Palabras clave en español e inglés, entre 3 y 6 palabras clave (según data Mesh Pubmed). Declaración de los conflictos de interés por el autor y coautores.

Manuscrito: Se aceptará una extensión máxima del manuscrito de 3500 palabras. Debe contener el texto con no más de 50 referencias bibliográficas, con sistema Vancouver. Figuras y tablas: Se aceptará un número máximo total de 6 figuras y/o tablas. Las figuras que sean imágenes que provengan de personas, de cualquier tipo (fotos, radiológicas), deberán tener la autorización de éstas para ser publicadas. Todas las figuras y tablas deben estar numeradas, citadas en el texto y contener título y leyenda.

Originales

Se trata de estudios originales que aporten información novedosa, de claro interés general para la comunidad científica de ámbito nacional e internacional, cuyos datos no se hayan publicado previamente en ninguna otra revista. Los trabajos deberán mostrar los resultados de proyectos de investigación o bien diseños de proyectos aún en desarrollo. Toda la información que contenga el artículo deberá ser completamente original y no se aceptará en modo alguno artículos cuyos contenidos se hayan reproducido total o parcialmente en publicaciones previas. En la carta de presentación (ver más abajo) del manuscrito se indicará explícitamente la originalidad de sus contenidos, cuya responsabilidad residirá siempre en los autores del mismo. Todos los manuscritos serán siempre sometidos a un proceso de revisión por pares, y se tomará la decisión final de acuerdo a los comentarios de los revisores expertos y de los Editores del Comité Editorial. En la redacción de los artículos se recomienda a los autores la utilización de las guías internacionales para la exposición de resultados de investigación en salud:

Ensayos clínicos: CONSORT (<http://www.consort-statement.org/>). Además todos los ensayos deberán estar registrados en alguna de las bases de datos internacionales, y siempre se deberá indicar el número de registro correspondiente.

Estudios observacionales: STROBE (<http://www.strobe-statement.org/>).

Artículos sobre pruebas diagnósticas: STARD (<http://www.stard-statement.org/>).

Revisiones sistemáticas y meta-análisis: PRISMA (<http://www.prisma-statement.org/>).

Para otro tipo de estudios, consultar las guías en la iniciativa EQUATOR (<http://www.equator-network.org/>).

La extensión recomendada del texto será de 3.000 palabras. En el caso de superar esta extensión los autores deberán justificarlo adecuadamente en su carta de presentación. Se admitirá hasta un máximo de 6 figuras y 6 tablas. Se podrán incluir un máximo de 40 referencias bibliográficas. No existirán limitaciones en cuanto al número de autores, si bien éstos deberán haber contribuido de forma substancial a la obtención de los resultados y en la elaboración del manuscrito. En la carta de presentación del manuscrito, en un documento independiente, se deberá detallar la contribución específica de cada uno de los autores.

Los manuscritos deberán estructurarse en los apartados: Introducción, Métodos, Resultados y Discusión, así como un resumen en español y en inglés de un máximo de 250 palabras estructurado en los apartados: Introducción, Métodos, Resultados y conclusiones, y entre 3 y 6 palabras clave.

Comunicaciones cortas

Las comunicaciones cortas son documentos breves que presentan material original y significativo para una rápida difusión. Por ejemplo, una comunicación corta puede enfocar en un aspecto particular de un problema o en un nuevo hallazgo que se quedó con un impacto significativo. Los artículos cortos pueden ser, entre otros: descubri-

miento o teoría de vanguardia, novedad en simulación y modelado, elucidación de mecanismos. Dado que se espera que las comunicaciones tengan un impacto superior al promedio en el campo en lugar de informar sobre la investigación incremental, recibirán una publicación priorizada y rápida. No debe haberse publicado en otra revista.

Las comunicaciones cortas aparecerán al final de las secciones temáticas en la tabla de contenido de la revista. Cada artículo comienza con "Comunicación corta"; seguido del título. Las comunicaciones cortas están limitadas a un máximo de 2500 palabras y no están subdivididas.

Deben contener título en español e inglés, resumen en español e inglés, de no más de 100 palabras, máximo seis palabras claves en español e inglés, cuerpo principal, referencias (no más de 15). Figuras o tablas máximo 4 combinadas, con las autorizaciones para publicación en caso de que corresponda.

CASOS CLÍNICOS / CASOS CLÍNICOS RADIOLÓGICOS

Para esta sección se considerarán los artículos donde se describe un caso sobre un paciente, ya sea en el ámbito clínico o en el ámbito radiológico, porque su publicación se considera que será un aporte a la evidencia sobre una patología en particular y que ayudará a incrementar el conocimiento médico. El texto puede tener, como máximo, 1700 palabras, sin incluir las leyendas de las figuras ni la bibliografía. La bibliografía debe ceñirse a un máximo de 10 referencias. Las tablas y figuras no pueden ser más de 4 en total. El resumen en español y en inglés puede tener un máximo de 200 palabras y debe estar estructurado: Objetivo, Caso clínico, Resultados y Conclusiones. Las tablas y figuras no pueden ser más de 4 en total. El número de palabras clave será entre 3 y 6. Se aceptan hasta 4 autores como máximo.

En el manuscrito se debe incluir una declaración que la publicación del caso contó con el consentimiento informado del paciente, o en el caso que éste no pueda entregarlo, el familiar más cercano, tutor o responsable legal. El consentimiento es para la publicación de la información clínica, imágenes u otro antecedente que necesite el manuscrito.

Envío del manuscrito

Por favor, remita su manuscrito a través de la página web <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-medica-clinica-las-condes-202>

Idioma

Esta revista se publica en idioma español e inglés.

Listado de comprobación

Este listado le será útil en la última revisión del artículo previa a su envío a la revista. Consulte las distintas secciones de la presente Guía para autores si desea ampliar detalles de alguno de los puntos.

Compruebe que ha realizado todas las tareas siguientes:

Nombrar un autor de correspondencia e incluir sus datos de contacto (dirección postal, dirección de correo electrónico)

Preparar todos los archivos para su envío:

Manuscrito:

- Contiene la lista de palabras clave en español e inglés.
- Todas las figuras con sus títulos correspondientes y citadas en el texto, y con los permisos de publicación si fuere necesario.
- Todas las tablas (con el título, descripción y notas pertinentes)
- Todas las referencias a tablas y figuras en el texto coinciden con los archivos de tablas y figuras que envía
- Resumen en español e inglés
- Archivos suplementarios (si corresponde)

Otros:

- Realizar una corrección ortográfica y gramatical del manuscrito
- Comprobar que todas las citas del texto se hallan en el listado de referencias, y viceversa
- **Obtener los permisos necesarios para el uso de material sujeto a derechos de autor, también para el material que proviene de Internet. La autorización del paciente, padre o tutor para la publicación de la imagen.**
- Incluir las declaraciones de conflicto de intereses, incluso cuando no hay conflicto de intereses que declarar
- Revisar la normativa de la revista detallada en la presente Guía
- Proporcionar sugerencias de revisores incluyendo los datos de contacto de los mismos, si la revista lo requiere

CONSIDERACIONES PREVIAS

Ética de la publicación científica

Consulte los enlaces siguientes para obtener información sobre las consideraciones éticas en la publicación científica: Ética de la publicación científica y Guía sobre ética de la publicación en revistas científicas.

Derechos de personas y animales

Si el trabajo descrito conlleva la participación de personas o animales, el autor debe asegurarse de que se llevó a cabo en consonancia con el código ético de la OMS (Declaración de Helsinki) sobre experimentos con humanos; y los requisitos para manuscritos enviados a revistas biomédicas de la ICMJE. El autor debe declarar en el manuscrito que cuenta con el consentimiento informado de todos los sujetos estudiados. En todo momento debe respetarse el derecho a la privacidad de las personas.

Los experimentos con animales deben adherirse a las directrices del ARRIVE y realizarse de acuerdo con el Acta de 1986 del Reino Unido sobre Animales (Procedimientos Científicos) y las recomendaciones relacionadas de la Directiva UE 2010/63/UE para experimentos con animales, o la guía sobre el cuidado y utilización de los animales de laboratorio del National Institutes of Health (NIH Publications No. 8023, revised 1978). El autor deberá indicar claramente en el manuscrito que se han seguido estas directrices.

Conflictos de intereses

Todos los autores deben informar de cualquier relación personal o financiera con personas u organizaciones que pudieran influenciar inadecuadamente (hacer parcial) su trabajo. Ejemplos de posibles conflictos de interés: estar empleado por la organización, servicios de consultoría, titularidad de acciones, remuneración, testimonio de experto remunerado, solicitudes/registros de patentes y becas u otro tipo de financiación. Los autores deben hacer la declaración de intereses en dos documentos distintos: 1. Un resumen de la misma en la primera página (en el caso de revistas que realizan una evaluación doble ciego) o directamente en el manuscrito (en el caso de revistas que realizan una evaluación de simple ciego). En caso de que no haya conflicto de intereses, hay que declarar lo siguiente: «Conflictos de intereses: ninguno». En caso de aceptación del manuscrito, esta declaración resumida se publicará conjuntamente con el artículo. 2. Declaración detallada en el formulario de declaración de conflicto de intereses, que se almacenará con los documentos de la revista. Es importante que los potenciales intereses se declaren en ambos documentos y que la información de ambos coincida.

Declaraciones inherentes al envío del manuscrito y verificación

La presentación de un artículo implica que el trabajo descrito no se ha publicado previamente (excepto en forma de resumen o en el marco de una conferencia publicada o una tesis académica -véase el apartado sobre 'Publicación múltiple, redundante o concurrente' de nuestra página sobre ética de la publicación para más información), que no está en evaluación para publicarse en ningún otro medio, que su publicación está autorizada por todos los autores y expresa o tácitamente por las autoridades responsables de la institución en que se llevó a cabo el trabajo, y que, en caso de aceptarse, no se publicará en ningún otro medio con el mismo formato, en inglés ni en ningún otro idioma, ni siquiera en formato electrónico, sin el consentimiento por escrito del titular del copyright. Para verificar su originalidad, el manuscrito podrá ser examinado mediante el servicio Crossref Similarity Check.

Prepublicación

Tenga en cuenta que el preprint de un artículo puede compartirse en cualquier momento y lugar siguiendo las indicaciones de Elsevier sobre cómo compartir. Compartir su manuscrito prepublicado en un servidor de preprints, por ejemplo, no se considera publicación previa (para más información, consulte 'Publicación múltiple, redundante o concurrente').

Autoría

Todos los autores deben haber hecho contribuciones sustanciales en cada uno de los siguientes aspectos: (1) la concepción y el diseño del estudio, o la adquisición de datos, o el análisis y la interpretación de los datos, (2) el borrador del artículo o la revisión crítica del contenido intelectual, (3) la aprobación definitiva de la versión que se presenta.

Cambios en la autoría

Se recomienda a los autores que revisen cuidadosamente el listado y el orden de los autores **antes** de enviar su manuscrito por primera vez. Cualquier incorporación, supresión o reordenación de los nombres de los autores debe hacerse **antes** de que el manuscrito haya sido aceptado y solamente con la aprobación del Editor de la revista. Para solicitar este cambio, el **autor de correspondencia** enviará a la atención del Editor: a) el motivo que justifica la petición de modificación del listado de autores; y b) la confirmación escrita (ya sea por correo electrónico o por carta) de todos los autores manifestando su acuerdo con la incorporación, supresión o reordenación. En el caso de la incorporación o supresión de un autor, debe incluirse también la confirmación del autor afectado.

El Editor tomará en consideración la incorporación, supresión o reordenación de autores en un manuscrito ya aceptado, solamente si concurren circunstancias excepcionales. La publicación del artículo se detendrá mientras el Editor evalúa la petición de cambios. Si el manuscrito ya estuviese publicado en versión online, cualquier petición de cambio aprobada por el Editor daría lugar a una fe de errores (corrigendum).

Resultados de ensayos clínicos

De acuerdo con las recomendaciones del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, la revista no considerará publicación previa los resultados presentes en el registro de ensayos clínicos del estudio primario, siempre y cuando aparezcan en forma de tabla o de resumen breve estructurado (menos de 500 palabras). Sin embargo, se desaconseja divulgar los resultados en otras circunstancias (p. ej., en reuniones de inversores) puesto que ello podría poner en riesgo la aceptación del manuscrito. Los autores deben informar sobre todos los registros de resultados que contengan el trabajo remitido o cualquier otro estrechamente relacionado con el mismo.

Descripción de ensayos clínicos aleatorizados

Los ensayos clínicos aleatorizados deben describirse siguiendo las directrices CONSORT.

Durante el envío del manuscrito, los autores deben remitir el listado de comprobación de CONSORT, acompañado de un diagrama de flujos que ilustre el progreso de los pacientes durante el ensayo, es decir, reclutamiento, inscripción, aleatorización, bajas y finalización, así como una descripción detallada del procedimiento de aleatorización. El listado de comprobación y una plantilla del diagrama de flujo están disponibles en la página web de CONSORT.

Registro de ensayos clínicos

Para su publicación en esta revista, los ensayos clínicos tienen que aparecer en un registro público de ensayos, según recomienda el Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas (ICMJE). Los ensayos deben registrarse en el momento del reclutamiento de pacientes o bien antes del mismo. El número de registro del ensayo clínico debe incluirse al final del resumen del artículo. Un ensayo clínico se define como un estudio de investigación que asigna futuros participantes o grupos de participantes a una o más intervenciones de salud con la finalidad de evaluar los efectos de las mismas. Se considera intervención de salud cualquiera que modifique un resultado biomédico o relacionado con la salud (por ejemplo, fármacos, operaciones quirúrgicas, dispositivos, tratamientos conductuales, intervenciones dietéticas y cambios en el proceso de atención sanitaria). Se considera resultado relacionado con la salud cualquier parámetro biomédico o relacionado con la salud que se obtenga en pacientes o participantes, como las mediciones farmacocinéticas y los acontecimientos adversos. Los estudios puramente observacionales (aquellos en los que la asignación de intervenciones médicas no depende del investigador) no requieren registro.

Comparta de forma responsable

Consulte como puede compartir los trabajos publicados en revistas de Elsevier.

Fuente de financiación

Le rogamos que indique los datos de la(s) institución(es) que han proporcionado financiación económica para la realización de la investigación y/o la preparación del artículo, así como que describa brevemente el papel que ha(n) desempeñado dicho(s) patrocinador(es) en el diseño del estudio, la recolección, el análisis y la interpretación de los datos, la redacción del artículo o la decisión de enviar el artículo para su publicación. Si no existió ningún tipo de participación, por favor indíquelo también.

Si no se ha recibido fondo alguno, le rogamos que incluya la siguiente frase: La presente investigación no ha recibido ninguna beca específica de agencias de los sectores público, comercial, o sin ánimo de lucro.

Acuerdos y políticas del organismo de financiación

Elsevier ha realizado acuerdos con distintos organismos de financiación para que los autores puedan cumplir con las políticas de libre acceso que estas entidades solicitan. En algún caso, los autores pueden recibir un reembolso por las tasas de publicación asociadas. Más información sobre los acuerdos existentes.

Open access

Esta es una revista Open Access: los artículos pueden consultarse y descargarse inmediatamente y permanentemente de forma gratuita. La publicación de un artículo tiene un coste (denominado 'coste de publicación del artículo' o CPA) que el autor -o alguien que lo represente como por ejemplo su institución o la entidad financiadora del trabajo- debe asumir.

La licencia Creative Commons presente en cada artículo define los usos permitidos para el mismo.

Creative Commons Reconocimiento-No Comercial-Sin Obra Derivada (CC BY-NCND)

No admite fines comerciales. Permite copiar, distribuir e incluir el artículo en un trabajo colectivo (por ejemplo, una antología), siempre y cuando no exista una finalidad comercial, no se altere ni modifique el artículo y se cite apropiadamente el trabajo original.

Esta revista no tiene tarifa por la publicación *open access*. La Clínica Las Condes, propietaria de la revista, financia los costes de publicación.

Researcher Academy de Elsevier

Researcher Academy de Elsevier es una plataforma de e-learning gratuita pensada para ayudar a los investigadores principiantes y a los medianamente expertos durante su trayectoria profesional. El entorno de aprendizaje de Researcher Academy ofrece varios módulos interactivos, webinarios, guías descargables y otros recursos que lo guiarán durante la escritura del artículo de investigación y en el proceso de revisión por pares. Utilice estos recursos gratuitos para mejorar su artículo y profundizar en el proceso de publicación.

Idioma (modalidad y servicios de edición)

Por favor, asegúrese de que utiliza un inglés correcto y de calidad (se acepta tanto la modalidad americana como la británica, pero no una mezcla de ambas). Aquellos autores que tengan dudas sobre el grado de corrección gramatical, calidad y estilo científico de su manuscrito en inglés pueden utilizar los Servicios de edición en idioma inglés de la WebShop de Elsevier.

Consentimiento informado y datos de los pacientes

Los estudios realizados con pacientes o voluntarios requieren la aprobación del comité ético y el consentimiento informado, que deberá constar en el artículo. Cuando un autor desee incluir datos de los casos u otra información personal, o imágenes de los pacientes y de otras personas en una publicación de Elsevier, deberá obtener los permisos, consentimientos y cesiones apropiados. El autor deberá conservar los

consentimientos por escrito y, si Elsevier lo solicita, tendrá que facilitar copias de estos o las pruebas de que se han obtenido dichos consentimientos. Si desea obtener más información, consulte la Política de Elsevier sobre el uso de imágenes o de información personal de pacientes u otras personas. A menos que tenga la autorización del paciente por escrito (o, cuando sea necesario, de su pariente más cercano), los datos personales del paciente incluidos en cualquier parte del artículo y del material complementario (incluidos vídeos e ilustraciones) deben eliminarse antes de la presentación.

Envío del manuscrito

Nuestro sistema de envío de manuscritos le guiará paso a paso en el proceso de introducir los datos de su artículo y adjuntar los archivos. El sistema creará un único documento pdf con todos los archivos que conforman el manuscrito para realizar el proceso de revisión por pares.

El autor de correspondencia recibirá información sobre el proceso de revisión de su manuscrito a través del email.

Remita su artículo

La dirección de envío de los manuscritos es <http://ees.elsevier.com/rmcl>

PREPARACIÓN DEL MANUSCRITO

Revisión por pares (peer review)

Esta revista utiliza un sistema de revisión de doble ciego. El editor realiza una primera valoración de los manuscritos para comprobar que encajan con los objetivos de la revista. En caso afirmativo, cada manuscrito se envía por lo general, como mínimo, a dos revisores independientes que evalúan la calidad científica del manuscrito. El editor es el responsable de la decisión final sobre la aceptación o rechazo del artículo para su publicación.

Revisión doble ciego

Esta revista utiliza un sistema de revisión doble ciego, lo que significa que tanto autores como revisores son anónimos para el proceso de revisión (Más información). Por este motivo le rogamos que incluya la información siguiente en una página inicial independiente del resto del manuscrito:

Página inicial (con datos de los autores): título, nombre, filiación de todos los autores, agradecimientos, Declaraciones de conflicto de intereses de todos los autores, dirección postal completa y correo electrónico del autor de correspondencia.

Manuscrito cegado (sin autores): el cuerpo del manuscrito (con las figuras, tablas, referencias y agradecimientos) no deberá incluir ningún tipo de identificación de los autores ni tampoco sus filiaciones.

Procesador de textos

Es importante que guarde el manuscrito en el formato nativo del procesador de textos que utilice. El texto debe estar presentado en una sola columna y de la forma más sencilla posible.

Tenga en cuenta que la mayor parte de los códigos de formato serán eliminados y sustituidos durante el proceso de edición del artículo. En concreto, no utilice las opciones de justificación de texto o de partición automática de palabras. Puede utilizar negrita, cursiva, subíndices y superíndices o similares. Si prepara las tablas con la herramienta del procesador, utilice una única cuadrícula para cada tabla individual, pero no para cada una de las filas. Si no utiliza cuadrícula, alinee cada una de las columnas mediante tabulaciones, pero nunca mediante espacios. El texto electrónico debe prepararse de forma similar a la de los manuscritos convencionales (consulte la Guía para publicar en Elsevier). Las imágenes y gráficos deben enviarse siempre de forma separada en el archivo fuente original en el que fueron creadas, independientemente de si se han incrustado en el texto o no. Consulte también el apartado de Imágenes, más adelante. Para evitar errores innecesarios, le recomendamos encarecidamente que utilice las funciones de revisión de ortografía y gramática presentes en el procesador de textos.

Estructura del artículo

Apartados

Organice su artículo mediante apartados y subapartados claramente definidos, precedidos por un encabezado conciso (como Introducción, Métodos, Resultados, Discusión y Conclusiones) en una línea aparte. Los encabezados deben utilizarse para realizar referencias a apartados concretos del texto.

Introducción

Describa los objetivos del trabajo, basados en los fundamentos apropiados. Evite realizar una revisión detallada de la literatura o resumir los resultados.

Material y métodos

Proporcione detalles suficientes para permitir que un investigador independiente pueda reproducir el trabajo. Si los métodos ya están publicados, se incluirá la referencia y un resumen de los mismos. En caso de realizar citas textuales, el texto se colocará entre comillas e incluirá la referencia a la fuente original. Si se han realizado modificaciones sobre los métodos publicados, deberán describirse claramente.

Resultados

Deben ser claros y concisos

Discusión

Debe analizar el significado de los resultados, pero no repetirlos. A veces es apropiado combinar ambas secciones en una sola. Evite las citas demasiado extensas, así como el comentario de artículos publicados.

Conclusiones

Debe ser una sección corta, independiente de las dos anteriores, que presente las principales conclusiones del estudio.

Apéndices

Si existe más de un apéndice, deberá numerarse como A, B, etc. Si incluyen fórmulas y ecuaciones, se utilizará una numeración independiente: Eq. (A.1), Eq. (A.2), etc. Eq. (B.1), etc. Del mismo modo para tablas y figuras: Tabla A.1, Fig. A.1, etc.

Declaración de conflictos de interés por el autor y coautores

Primera página

• **Título.** Conciso e informativo. El título se utiliza en los sistemas de recuperación de la información (índices). Evite incluir fórmulas y abreviaturas en el mismo siempre que sea posible. Se incluirá también el título en inglés.

• **Nombres y filiaciones de los autores.** Indique nombre y apellidos de cada uno de los autores y asegúrese de que los proporciona en la forma ortográfica correcta. Detrás de la transliteración inglesa, puede añadir entre paréntesis los nombres en su escritura original. Incluya los datos de filiación de cada uno de los autores (nombre y dirección de la institución en la que se realizó el estudio) debajo de los nombres. Indique todas las filiaciones mediante una letra minúscula en superíndice al final del apellido de cada autor. La misma letra debe preceder los datos de la institución. Indique la dirección postal completa para cada filiación, sin olvidar el país, así como la dirección de correo electrónico de cada autor, si es posible.

• **Autor de correspondencia.** Indique claramente quien se responsabilizará de recibir la correspondencia durante todo el proceso de evaluación y publicación del artículo, así como posteriormente a su publicación. Ello incluirá también la contestación de preguntas sobre el apartado Material y Métodos. **Asegúrese de que la dirección y de correo electrónico que se facilitan son actuales y correctas.**

• **Dirección actual o permanente.** Si un autor ha cambiado de dirección desde que se realizó el trabajo, o la dirección era temporal, puede indicarse una 'Dirección actual' o bien una 'Dirección permanente' como una nota al pie en el nombre del autor (utilizando numeración arábiga en superíndice), mientras que para la filiación se conservará la dirección de realización del estudio.

Resumen estructurado

El resumen estructurado a través de encabezados debe proporcionar el contexto o los antecedentes para la investigación y en él se debe mencionar su propósito, los procedimientos básicos (selección de sujetos para el estudio o animales de laboratorio, métodos observacionales y analíticos), los hallazgos principales (aportando los tamaños de efectos específicos y su importancia estadística, si es posible) y las conclusiones principales. Debe hacerse hincapié en aspectos nuevos e importantes del estudio u observaciones.

La estructura que deberá seguirse es: «Introducción», «Métodos», «Resultados» y «Conclusiones».

Inmediatamente después del resumen, proporcione un máximo de 6 palabras clave, evite los términos generales y plurales y múltiples conceptos (evite, por ejemplo, "y", "de"). Solamente pueden utilizarse abreviaturas como palabras clave en el caso de que estén firmemente establecidas en la especialidad que corresponda al artículo. Las palabras clave se utilizan en la indexación del artículo.

Abreviaturas

Defina las abreviaturas que no son estándar en su especialidad en una nota a pie de página en la primera página del manuscrito. Asegúrese de que utiliza las abreviaturas de forma consistente a lo largo de todo el artículo.

Agradecimientos

Sitúe los agradecimientos en una sección aparte al final del manuscrito y antes de las Referencias bibliográficas. No los mencione en ninguna otra parte del artículo. Incluya aquellas personas que colaboraron en la realización del artículo (por ejemplo, revisando la redacción o la traducción del mismo).

Formato de las fuentes de financiación

Enuncie las fuentes de financiación utilizando el siguiente formato estándar requerido por las entidades financiadoras:

Financiación: El presente trabajo ha sido financiado por los National Institutes of Health [beca número xxxx, yyyy]; la Bill & Melinda Gates Foundation, Seattle, WA [beca número zzzz] y los United States Institutes of Peace [beca número aaaa].

No es necesario incluir descripciones detalladas sobre el programa o el tipo de beca o asignación. Cuando la financiación proceda de una beca a nivel regional o nacional, o de recursos de universidades u otras instituciones dedicadas a la investigación; incluya el nombre de la institución u organización que financió el estudio.

Si no se ha recibido financiación alguna, le rogamos que incluya la siguiente frase:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Unidades

Utilice las reglas y convenciones aceptadas internacionalmente, como el sistema internacional de unidades (SI). Si menciona otro tipo de unidades, por favor, proporcione su equivalente en el SI.

Imágenes

Manipulación de imágenes

Aunque se admite que a veces los autores tienen que retocar las imágenes para hacerlas más claras y comprensibles, no se acepta la manipulación de las mismas con intención fraudulenta.

Esto constituye una infracción de la ética científica y se actuará en consecuencia. La revista aplica la siguiente normativa para las imágenes: no se puede mejorar, oscurecer, desplazar, eliminar ni añadir ningún elemento de las mismas. Se permite realizar ajustes de brillo, contraste o equilibrio de colores siempre y cuando no oscurezcan o eliminen ninguna información visible en la imagen original. Si se realizan ajustes no lineales (como cambios en los parámetros gamma) debe indicarse en el pie de figura.

Formatos electrónicos

Consideraciones generales.

- Asegúrese de que presenta sus ilustraciones originales de forma uniforme en cuanto a tamaño y leyendas.
- Incruste las fuentes en el archivo, si la aplicación que utiliza lo permite.
- Procure utilizar las fuentes: Arial, Courier, Times New Roman, Symbol, u otras que se asemejen en sus ilustraciones.
- Numere las ilustraciones de forma correlativa.
- Elija una nomenclatura lógica para denominar los archivos de imágenes.
- Proporcione los textos para el pie de cada figura en una lista separada.
- Utilice un tamaño similar al que deberían tener las imágenes en la publicación.
- Envíe cada figura en un archivo independiente.

Obtendrá información más detallada sobre cómo preparar las imágenes en la guía sobre ilustraciones electrónicas

Le recomendamos que visite dicha página. A continuación incluimos un pequeño resumen.

Formatos

Si ha utilizado una aplicación de Microsoft Office (Word, PowerPoint o Excel), por favor remita la imagen en el formato propio del archivo.

Si ha utilizado otras aplicaciones, una vez la figura esté terminada, por favor haga un 'Guardar como' o bien exporte o convierta cada uno de los archivos de imágenes a alguno de los formatos siguientes (tenga en cuenta la resolución requerida para dibujos de líneas, medios tonos o combinaciones de ambos que se detalla más abajo):

EPS (o PDF): imágenes vectoriales. Incruste todas las fuentes que haya utilizado.

TIFF (o JPEG): fotografías en color o escala de grises (halftones), con una resolución de 300 dpi/ppp como mínimo.

TIFF (o JPEG): bitmap, pixeles en blanco y negro puros, con una resolución de 1.000 dpi/ppp como mínimo.

TIFF (o JPEG): combinaciones de líneas bitmap e imágenes halftone (color o escala de grises), con una resolución de 500 dpi/ppp como mínimo.

Le rogamos que no remita

- Archivos que no son óptimos para su utilización en pantalla (GIF, BMP, PICT o WPG, por ejemplo, suelen tener una baja resolución y un número limitado de colores).
- Archivos con baja resolución.
- Gráficos de tamaño desproporcionadamente grande en relación con su contenido.

Imágenes en color

Por favor, compruebe que los archivos de imagen tienen el formato adecuado (TIFF (o JPEG), EPS (o PDF) o archivos de Microsoft Office) y la resolución necesaria. Si ha remitido figuras en color utilizables, Elsevier las publicará en color en la edición electrónica de la revista (por ejemplo, ScienceDirect y otras páginas web) sin cargo adicional, además de reproducirlas en color en la edición impresa. Más información sobre la preparación de ilustraciones digitales.

Pies de figura

En un documento aparte, redacte un pie para cada una de las figuras y compruebe que no falta ninguno. El pie debe contener un título corto (que no debe aparecer en la ilustración) y una descripción de la figura. Intente que la presencia de texto en la figura sea mínima, y no olvide incluir en el pie la definición de todos los símbolos y abreviaturas utilizados en la misma.

Tabla

Remita las tablas como texto editable, y no como imágenes. Puede colocarlas dentro del manuscrito, cerca de la parte del texto donde se mencionan, o también en páginas aparte al final del manuscrito. Numere las tablas de forma consecutiva según su aparición en el texto y coloque las notas correspondientes debajo de cada tabla. Limite la utilización de tablas y compruebe que los datos que presenta en las mismas no duplican resultados ya descritos en el texto. No utilice pautas verticales ni celdas sombreadas.

Referencias bibliográficas

Citación en el texto

Compruebe que cada referencia dada en el texto aparece en la lista de referencias (y viceversa). No se recomienda incluir comunicaciones personales o trabajos no publicados en la lista de referencias (y, en caso de hacerse, deben seguir las convenciones estándar sustituyendo la fecha de publicación con la mención 'Resultados no publicados' o bien 'Comunicación personal'), pero pueden mencionarse en el texto. La mención de una referencia como 'En prensa' implica que el manuscrito ha sido aceptado para su publicación.

Enlaces online a las referencias

Los enlaces online a las referencias favorecen la diseminación de la investigación y el nivel de calidad del sistema de revisión por pares. Para poder crear enlaces a servicios de indexación y consulta como Scopus, CrossRef y PubMed es necesario que los datos proporcionados en la lista de referencias bibliográficas sean correctos. Tenga en cuenta que errores en los nombres de autor, el título de la publicación, el año de publicación y las páginas pueden impedir la creación del enlace al manuscrito citado. Cuando copie una referencia tenga en cuenta que puede contener errores. Recomendamos la utilización del DOI.

Puede utilizar el DOI para citar y enlazar artículos electrónicos que todavía no tienen la

información bibliográfica completa (en prensa). El DOI nunca cambia, y por ello puede utilizarse como enlace permanente a un artículo electrónico. Ejemplo de cita mediante DOI: VanDecar J.C., Russo R.M., James D.E., Ambeh W.B., Franke M. (2003). Aseismic continuation of the Lesser Antilles slab beneath northeastern Venezuela. *Journal of Geophysical Research*, <https://doi.org/10.1029/2001JB000884i>. Tenga en cuenta que estas citas deben tener el mismo estilo y formato descrito en las normas para el resto de referencias bibliográficas.

Referencias a páginas web

Como mínimo, debe proporcionarse la URL completa y la fecha en que se accedió por última vez a la referencia. Deberá añadirse también cualquier otra información conocida (DOI, nombres de los autores, referencia a una publicación fuente, etc). Las referencias a páginas web pueden presentarse en una lista aparte, a continuación de la lista de referencias bibliográficas, o bien pueden incluirse en la misma.

Referencias a un conjunto de datos

Le invitamos a referenciar los conjuntos de datos que ha utilizado o son relevantes para su artículo. Para ello, debe incluir la cita en el texto, así como en el listado de Referencias bibliográficas, al final del artículo. Las referencias a conjuntos de datos constan de los elementos siguientes: nombre(s) del (los) autor(es), nombre del conjunto de datos, nombre del repositorio, versión (si procede), año e identificador global permanente. Añada la etiqueta [dataset] justo antes de la referencia, para que podamos identificarla como una referencia a datos. Esta etiqueta no aparecerá en la versión publicada del artículo.

Referencias en un número extraordinario

Compruebe que añade la mención 'este número' a las referencias de la lista (y a su mención en el texto) que citan artículos del mismo número extraordinario.

Software para la gestión de referencias

La mayoría de revistas de Elsevier cuentan con una plantilla bibliográfica disponible en los programas de gestión de bibliografía más habituales. Nos referimos a cualquier programa compatible con los estilos Citation Style Language, como Mendeley y Zotero, así como EndNote.

Mediante las extensiones para procesadores de texto que ofrecen estos productos, los autores simplemente tienen que seleccionar la plantilla correspondiente a la revista para que el procesador de texto aplique automáticamente el estilo bibliográfico de la revista a las citas y referencias bibliográficas. Si esta revista todavía no dispone de plantilla, le rogamos que consulte la lista de referencias y citas de muestra que se ofrece en esta guía para utilizar el estilo correspondiente a la revista.

Formato de las referencias

Texto: Indique las referencias mediante números en superíndice dentro del texto. El autor puede mencionarse si se desea, pero el número de la referencia es imprescindible.

Lista: Numere las referencias en la lista en el mismo orden en que aparecen en el texto. Ejemplos:

Referencia a un artículo de revista:

1. Van der Geer J, Hanraads JAJ, Lupton RA. The art of writing a scientific article. *J Sci Commun* 2010;163:51-9.

Referencia a un libro:

2. Strunk Jr W, White EB. *The elements of style*. 4th ed. New York: Longman; 2000.

Referencia a un capítulo de libro:

3. Mettam GR, Adams LB. How to prepare an electronic version of your article. In: Jones BS, Smith RZ, editors. *Introduction to the electronic age*, New York: E-Publishing Inc; 2009, p. 281-304.

Referencia a una página web:

4. Cancer Research UK. Cancer statistics reports for the UK, <http://www.cancerresearchuk.org/aboutcancer/statistics/cancerstatsreport/>; 2003 [consultada el 13 de marzo de 2003].

Referencia a una base de datos:

[dataset] 5. Oguro M, Imahiro S, Saito S, Nakashizuka T. Mortality data for Japanese oak wilt disease and surrounding forest compositions, Mendeley Data, v1; 2015. <https://doi.org/10.17632/xwj98nb39r.1>.

Nótese la forma abreviada para el último número del rango de páginas (por ejemplo, 51-9), así como que, en el caso de más de 6 autores, el séptimo y siguientes se mencionan como 'et al'.

Encontrará información más detallada en 'Uniform Requirements for Manuscripts submitted to Biomedical Journals' *J Am Med Assoc* 1997;277:927-34) (véase también Ejemplos de formato de referencias).

Abreviaturas de las revistas

Los nombres de las revistas deben abreviarse de acuerdo con la Lista de abreviaturas de palabras para títulos.

ARTÍCULO ACEPTADO

CONSULTAS

Visite nuestro servicio de Atención al cliente (Elsevier Support Center) si precisa de alguna aclaración. En dicha página encontrará información organizada por temas, Preguntas frecuentes (FAQ) y datos de contacto.

También puede realizar un seguimiento del manuscrito aceptado o averiguar la fecha de publicación de un manuscrito aceptado.