ISSN 0719-1855

ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

VOLUMEN 50 I NÚMERO 4 AÑO 2025

WWW.ARSMEDICA.CL

SciELO

ESCUELA DE MEDICINA
FACULTAD DE MEDICINA

Diplomados y Cursos 2025

UNIVERSIDAD ACREDITADA
Máxima acreditación en todas las áreas • 7 AÑOS
HASTA NOV. 2025
Comisión Nacional de Acreditación CNA-Chile

WORLD UNIVERSITY RANKINGS
Nº1 en Chile
Nº2 en Latam

INSCRÍBETE AQUÍ

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas
VOLUMEN 50, NÚMERO 4, AÑO 2025

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

EDITOR EN JEFE

Max Andresen H.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

COEDITOR

Ricardo Castro.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

EDITOR ASESOR EN IMAGENOLOGÍA

Dr. Joaquín Alberto Hevia M.
Pontificia Universidad Católica de Chile y Red de Salud UC-Christus, Santiago, Chile

EDITORES NACIONALES

Juan Pablo Aitken.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Leopoldo Ardiles.
Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Mauricio Barría.
Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Claudia Behrens.
Universidad Católica del Norte, La Serena, Chile.

Carla Benaglio.
Universidad del Desarrollo, Santiago, Chile.

Evelyn Benavides.
Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

M. Leonor Bustamante.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Claudia Campusano.
Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Jorge Carvajal.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Jaime Cerda.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Paola Casanello.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Tatiana Cevo.
Universidad Andrés Bello, Viña del Mar, Chile.

Fernando Chuecas.
Universidad San Sebestián, Concepción, Chile.

Carlos Escudero.
Universidad del Bío- Bío, Chillán, Chile.

Fernando González.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Paul Harris.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Roberto Jalil.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Gonzalo Labarca.
Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Laura Mendoza.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Helia Morales.
Universidad de los Andes, Santiago, Chile.

Rodolfo Morrison.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Carmen Gloria Muñoz.
Universidad Austral de Chile, Valdivia, Chile.

Paula Oyarzún.
Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

Iván Palomo.
Universidad de Talca, Talca, Chile.

Javier Pilcante.
Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Arnoldo Riquelme.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Iván Rodríguez.
Universidad de Concepción, Concepción, Chile.

Claudia Sáez.
Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago, Chile.

Sofía Salas.
Universidad Del Desarrollo, Santiago, Chile.

Rodrigo Troncoso.
Instituto de Tecnología de los Alimentos, Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Camilo Ulloa.
Hospital del Salvador, Santiago, Chile.

Rodrigo Valenzuela.
Universidad de Chile, Santiago, Chile.

Carlos Valenzuela.
Universidad Católica de la Santísima Concepción, Concepción, Chile.

Caroline Weinstein.
Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile.

EDITORES INTERNACIONALES

Alberto Alves de Lima.
Instituto Cardiovascular de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina

Leonardo Bustamante-López.
Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil.

María Constanza Camargo.
National Cancer Institute, Rockville, Maryland, Estados Unidos.

Henry Cohen.
Academia Nacional de Medicina, Montevideo, Uruguay.

Gabriel J. Escobar.
Kaiser Permanente Division of Research, University of California, Estados Unidos.

Eliseo Eugenin.
Rutgers University, The State University of New Jersey, Estados Unidos.

Marcelo Garcia Dieguez.
Universidad Nacional del Sur, Bahía Blanca, Argentina.

Mildred López.
Tecnológico de Monterrey, Monterrey, México.

Jesús Manuel Morán.
Sociedad Española de Formación Sanitaria Especializada SEFSE-AREDA, Madrid, España.

Silvia Olivares.
Tecnológico de Monterrey, México.

Luiz F. Onuchic.
Universidad de Sao Paulo, Sao Paulo, Brasil.

Antonio Marcus de Andrade Paes.
Universidad Federal de Maranhão - UFMA Maranhao, Maranhao, Brasil.

Cristian Stefanescu.
Universidad Carol Dávila, Bucarest, Rumania.

Claudia Ugarte.
Universidad Peruana Cayetano Heredia, Lima, Peru.

Horacio Yulitta.
Universidad de Buenos Aires, Sociedad Argentina de Investigación y Desarrollo en Educación Médica (SAIDEM), Buenos Aires, Argentina.

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

VOLUMEN 50, NÚMERO 4, AÑO 2025

ÍNDICE

EDITORIAL

Terapias de reemplazo renal en unidades de cuidados intensivos: ¿nefrólogo o intensivista?
Chinchón-González y Valenzuela-Romero 3

ARTÍCULOS DE INVESTIGACIÓN

Valoración de importancia de la inteligencia artificial en educación médica en académicos del departamento de ciencias médicas de la Universidad de Antofagasta: un estudio descriptivo
Torres-Belma et al. 5

Experiencia de un centro académico en el trasplante alogénico de síndromes de falla medular adquiridos
Vergara-Valdebenito et al. 13

Salud y bienestar de personas mayores según datos de las encuestas de caracterización socioeconómica nacional (CASEN) de Chile, 2015 y 2022.
Lutz-Riquelme et al 20

PROTOCOLO DE REVISIÓN SISTEMÁTICA

Bone regeneration based on stem cells derived from bone marrow, iliac crest, or adipose tissue: a scoping review protocol of clinical applications for dental implant site preparation
Veloso-Casado et al. 30

Efectividad de la premedicación AINEs en extracciones de terceros molares: protocolo de una revisión sistemática
Delich-Pardo et al. 37

REVISIÓN SISTEMÁTICA

Antibacterial and antifungal potential of Haplopappus species in Chile
Garrido-Vera et al. 45

Inyección local de toxina botulínica para la prevención de cicatrices hipertróficas y queloides: una revisión panorámica
Silva-Ruz et al. 59

ARTÍCULO DE PRÁCTICA CLÍNICA

Enfermedad celiaca clásica: un concepto a revisar
Arancibia-Assael 75

INFORMES ESPECIALES

La convivencia con el error y la mala conducta en investigación científica: caminando en el filo de la navaja
Lema-Fuxman 83

Reporte abreviado 2024 del Centro de Información Toxicológica Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC)
Silva-Silva et al. 87

ARTÍCULOS MEDICINA Y SOCIEDAD

Qué es la filosofía y cuál es su relevancia para la medicina
Silva-Silva & González-San Martín 94

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Editorial
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2224

Terapias de reemplazo renal en unidades de cuidados intensivos: ¿nefrólogo o intensivista?

Renal replacement therapies in intensive care units: Nephrologist or intensivist?

Eduardo Chinchón-González[1,*], Claudio Valenzuela-Romero[1]

La insuficiencia renal aguda está presente en aproximadamente el 30–50% de los pacientes ingresados en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI). Del total de estos ingresos, la necesidad de terapias de reemplazo renal (TRR) se presenta en cerca del 15–20% de los casos (Hoste *et al*., 2015).

El médico responsable de prescribir este tipo de terapias en la UCI continúa siendo motivo de controversia. Por un lado, existe la visión de que el nefrólogo, como interconsultor con formación sólida en soporte renal extracorpóreo, debiese asumir esta responsabilidad. Por otro, se plantea que el intensivista, como especialista en el cuidado integral del paciente críticamente enfermo y responsable de la continuidad asistencial en la UCI, sería el profesional más indicado. En la realidad de nuestro país, inclinarse de forma categórica por una u otra postura no resulta sencillo, especialmente considerando que existen nefrólogos que realizan turnos de residencia en unidades críticas y que, al mismo tiempo, la disponibilidad de intensivistas capacitados para prescribir estas terapias es insuficiente para las necesidades nacionales.

La medicina intensiva surge como una especialidad orientada a proporcionar soporte vital frente a las distintas disfunciones orgánicas que puede presentar el organismo humano (Marshall *et al*., 2017), con un énfasis claro en el manejo integral del paciente y en las interacciones entre los distintos sistemas sometidos a soporte.

En este contexto, no existe duda de que el principal ámbito de experticia del intensivista incluye el manejo de la ventilación mecánica, el monitoreo hemodinámico funcional, el uso de drogas vasoactivas, la fluidoterapia y la implementación de terapias extracorpóreas como la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), entre otras. Sin embargo, cuando se aborda específicamente el soporte renal, emerge esta controversia particular.

La nefrología, por su parte, aborda de manera exhaustiva las patologías que afectan al riñón, incluyendo la identificación etiológica, el tratamiento y el pronóstico de las distintas entidades clínicas. Esto abarca tanto pacientes de baja como de alta complejidad, como ocurre, por ejemplo, con los receptores de trasplante renal. Asimismo, esta especialidad se dedica al manejo del soporte renal extracorpóreo en sus distintas modalidades, como la hemodiálisis y la diálisis peritoneal.

Es precisamente en el contexto del riesgo vital y la necesidad de hemodiálisis donde se genera la superposición de competencias entre ambas especialidades.

A nivel internacional, existen diferencias marcadas respecto de quién prescribe la TRR en la UCI (Monard *et al*., 2025). En América Latina, la prescripción es predominantemente realizada por nefrología de manera exclusiva como interconsulta (64%). En contraste, en Oceanía predomina el intensivista (77%), mientras que Europa muestra una tendencia similar, con una participación del intensivista en el 71% de los casos. A nivel global, la prescripción es realizada por intensivistas en un 62% de las ocasiones, frente a un 20% atribuible a nefrología (Tabla 1).

(1) Unidad de Paciente Crítico. Hospital Dra. Eloísa Díaz de La Florida. Servicio de Salud Metropolitano Sur Oriente. Santiago. Chile.
**Autor de correspondencia: doctorchinchon@gmail.com*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 1: Prescripciones e implementaciones de RRT por continente (adaptada de Monard *et al.*, 2025)

	África n=23	Asia n=277	Europa n=742	Norteamérica n=45	Oceanía n=30	Sudamérica n=75	Total n=1174
Número de países que prescriben RRT*	8	21	32	2	1	9	73
Intensivista	6 (32)	150(60)	460 (71)	5 (13)	23 (77)	7 (10)	651 (62)
Nefrólogo/otro consultante externo a la UCI	8 (42)	49(20)	128 (20)	31 (76)	0 (0)	43 (64)	207 (20)
Ambos (intensivista u otro, dependiendo de la modalidad	4 (21)	48 (19)	128 (20)	5 (13)	10 (33)	16 (24)	211 (20)
Ambos (intensivista u otro, dependiendo del tiempo)	3 (16)	13 (5)	34 (5)	0 (0)	0 (0)	9 (13)	59 (6)

Datos presentados en números y porcentajes (). Porcentajes fueron calculados en columnas para el número de respondientes que contestaron. UCI: Unidad de Cuidados Intensivos; RRT Terapia de Reemplazo Renal.

*Varias respuestas eran posibles, por lo que el porcentaje puede ser mayor a 100%

En Chile, los programas de formación en nefrología incluyen varios meses dedicados al manejo de pacientes con indicación de TRR en contexto agudo, habitualmente bajo un modelo de interconsulta. En contraste, los programas de formación en medicina intensiva presentan una brecha en este ámbito, ya que aquellos que contemplan una rotación exclusiva en TRR suelen limitarla a uno o dos meses. Desde una perspectiva formativa y asistencial, el escenario ideal sería aquel en el que la prescripción de TRR estuviese a cargo de un médico que permanezca junto a la cama del paciente durante los turnos. Esto resulta especialmente relevante dada la naturaleza dinámica e interdependiente del soporte vital extracorpóreo. Dicho profesional debería contar tanto con competencias en el manejo del paciente crítico como con un conocimiento profundo de las TRR. Bajo estas condiciones, la distinción entre intensivista o nefrólogo adquiere menor relevancia.

Consideramos que el camino más eficiente para alcanzar este objetivo es fortalecer el entrenamiento de los intensivistas en soporte renal agudo. Esto se fundamenta en que la formación en medicina intensiva requiere al menos dos años de entrenamiento estructurado, incluyendo turnos de residencia, orientados a la comprensión integral del paciente crítico. En este sentido, el conocimiento de la TRR en el contexto agudo debiese ser entendido como una dimensión más del soporte vital avanzado, y por tanto, como parte integral de la formación del intensivista.

Este punto adquiere especial relevancia si se considera que los pacientes de UCI se caracterizan por presentar cambios súbitos que demandan respuestas inmediatas. En este escenario, una formación sólida y estructurada en TRR, al igual que ocurre con el soporte de otros órganos, probablemente se traduciría en mejores resultados clínicos. En la misma línea, parece fundamental que las terapias de soporte extracorpóreo, al igual que el ECMO, sean manejadas por el médico a cargo del paciente en la UCI, lo que permitiría una respuesta en tiempo real y una atención más personalizada.

Finalmente, si se lograse trasladar el dominio de la prescripción de las TRR a los médicos que realizan turnos en las UCI, ello tendría un impacto directo en la oportunidad y calidad del tratamiento de los pacientes con falla renal dialítica, especialmente durante horarios inhábiles. Esto contribuiría a mejorar el acceso a una atención de alto estándar y a reducir las brechas existentes en equidad en salud. Por todo lo anterior, y considerando la relevancia clínica y formativa de este tema, resulta fundamental que las escuelas de medicina intensiva incorporen de manera robusta la formación en terapias de reemplazo renal dentro de los programas de entrenamiento de los nuevos especialistas.

Referencias

Hoste EA, Bagshaw SM, Bellomo R, Cely CM, Colman R, Cruz DN, Edipidis K, Forni L. G, Gomersall CD, Govil D, Honoré PM, Joannes-Boyau O, Joannidis M, Korhonen AM, Lavrentieva, A., Mehta, R. L., Palevsky, P., Roessler, E., Ronco, C., Uchino, S., … Kellum JA. (2015). Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI *study. Intensive care medicine* **41**(8), 1411–1423. https://doi.org/10.1007/s00134-015-3934-7

Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, Connolly B, Diaz JV, Dorman T, Fowler RA, Meyfroidt G, Nakagawa S, Pelosi P, Vincent JL, Vollman K, & Zimmerman J. (2017). What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *Journal of critical care* **37**, 270–276. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2016.07.015

Monard C, Marel A, Joannidis M, Ostermann M, Peng Z, Doi K, De Rosa S, Bobek I, Sokolov D, Wu VC, Premuzic V, Mehta R, Bellomo R, Garcia X, Pizarro C, Zarbock A, Milet I, Reis T, Romain M, Mc Nicholas B. … ESICM AKI section (2025). Renal replacement therapy modalities and techniques in intensive care units: An international survey. *Journal of critical care*, *88*, 155076. https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2025.155076

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Artículo de investigación
https: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2134

Valoración de importancia de la inteligencia artificial en educación médica en académicos del departamento de ciencias médicas de la Universidad de Antofagasta: un estudio descriptivo

Assessment of the importance of artificial intelligence in medical education in academics of the department of medical sciences of the University of Antofagasta: a descriptive study

Alberto Torres-Belma[1,*], Juan Fernández-Gallardo[1], Daniela Apablaza-Venegas[1], Loreto García-Rosas[1], Claudia Álvarez-Iguaín[1]

Resumen

Introducción: En los últimos 25 años se han producido avances significativos en el ámbito de la inteligencia artificial (IA), la que ha cobrado relevancia en los últimos años, especialmente después de la pandemia por COVID – 19 para apoyar el desarrollo de los procesos de enseñanza y aprendizaje, siendo importante conocer la valoración del cuerpo académico respecto al fenómeno de la IA. **Materiales y Métodos:** Estudio no experimental, exploratorio – descriptivo, que utilizó metodología cuantitativa. La información se recolectó mediante un cuestionario. Se realizó un muestreo no probabilístico, por conveniencia. Respondieron el cuestionario 32 académicos de un total de 60. **Resultados:** El 50% de los docentes forma parte de la planta regular mientras que el 31, 25% es de la planta no regular. En cuanto a los años de desempeño en el área de docencia en ciencias de la salud, 46,88% señala entre 1 y 5 años. En cuanto a la valoración de importancia de la IA parece vincularse con aspectos más bien operativos del proceso de enseñanza y aprendizaje. Finalmente, el uso de ChatGPT se atribuye fundamentalmente a la creación de material educativo como rúbricas de evaluación. En menor medida, se menciona su uso para planificación y preparación de actividades en docencia. **Conclusiones:** Los académicos que respondieron la encuesta valoran positivamente la inteligencia artificial en educación médica y la información recolectada podría constituir un insumo para el desarrollo de capacitaciones en habilidades pedagógicas.

Palabras Clave: educación médica; inteligencia artificial; enseñanza; aprendizaje.

Introduction: Over the past 25 years, there have been significant advances in the field of artificial intelligence (AI), which has become increasingly relevant, particularly after the COVID-19 pandemic, as a tool to support teaching and learning. It is therefore important to understand the academic community's assessment of the AI phenomenon**. Materials and Methods:** This was a non-experimental, exploratory-descriptive study using a quantitative methodology. Data were collected through a questionnaire. A non-probabilistic convenience sampling method was applied. Thirty-two academics, out of a total of sixty, completed the questionnaire. **Results:** 50% of the professors are regular staff, while 31.25% are non-regular staff. Regarding years of experience in teaching health sciences, 46.88% reported between one and five years. The perceived importance of artificial intelligence is mainly associated with the operational aspects of the teaching and learning process. Finally, the use of ChatGPT primarily involves creating educational materials, such as assessment rubrics. To a lesser extent, it is used for planning and preparing teaching activities**. Conclusions:** Academics who responded to the survey expressed a positive view of AI in medical education. The information collected could serve as a basis for developing training programs focused on pedagogical skills.

Keywords: Medical Education; Artificial Intelligence; Teaching; Learning**.**

Fecha de envío: 15-05-2025 - Fecha de aceptación: 23-10-2025

(1) Unidad de Educación Médica. Departamento de Ciencias Médicas. Universidad de Antofagasta
**Autor de correspondencia: alberto.torres.belma@uantof.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introducción

En los últimos 25 años, se han producido avances significativos en el campo de la inteligencia artificial aplicada a la educación, demostrando el potencial de ayudar a los estudiantes a recibir asistencia especializada e identificar brechas de conocimiento; libera a los docentes de tareas administrativas y les asegura un proceso de enseñanza personalizado, respondiendo a necesidades de los estudiantes (Chan & Zary, 2019).

La educación médica se está moviendo hacia una mayor integración entre lo humano y lo digital, para facilitar el aprendizaje contextual y aplicado, así como el desarrollo de habilidades de resolución de problemas en el entorno clínico (Han *et al.,* 2019).

Se plantea que la inteligencia artificial cambiará el papel del docente, permitiéndole centrarse en aspectos sociales de la educación. Se ilustran en la literatura, posibles formas en las que la inteligencia artificial puede respaldar la enseñanza: recomendación de contenido, detección de emociones de los estudiantes, sistemas de tutoría inteligente, entre otros. Se subraya la importancia de asumir los retos éticos asociados con el desarrollo de la inteligencia artificial, tanto desde la perspectiva docente como estudiantil (Vera, 2023).

En la década de los 80 existió poco interés en la adopción de la inteligencia artificial en educación médica, pero como indican Joison *et al.* (2021) se publicaron artículos científicos que mostraban su eficacia en el diagnóstico médico, lo que promovió un aumento en la investigación y el desarrollo de la inteligencia artificial, esta vez, en el campo de la educación médica.

La inteligencia artificial se concibe como la simulación de procesos de inteligencia humana por parte de máquinas o artefactos creados por seres humanos, especialmente los sistemas informáticos (Vidal Ledo *et al.,* 2019), pero es una definición que sin duda ha evolucionado, especialmente después de la pandemia por Covid–19.

La inteligencia artificial puede ser un verdadero compañero digital para los estudiantes, brindando aprendizaje personalizado. Los profesores pueden beneficiarse de las habilidades de la inteligencia artificial para identificar debilidades en la clase mediante la recopilación y análisis de datos, lo que les permite generar un diagnóstico cognitivo y personalizado de cada alumno. También es importante proporcionar a los estudiantes pautas específicas para que no dependan completamente de la inteligencia artificial en sus actividades académicas (Aparicio-Gómez, 2023).

Los años posteriores a la pandemia han puesto en escena la inteligencia artificial como un recurso importante en los procesos de enseñanza y aprendizaje en educación médica. Como ejemplo, el surgimiento de ChatGPT ha exhortado a los docentes a complementar los procesos educativos que llevan a la práctica con la utilización de dicha herramienta y otras resultantes.

Por otra parte, la inteligencia artificial ha sido objeto de debates a nivel global en la educación superior, abordando aspectos como la integridad académica y los ajustes curriculares (Moreno Padilla, 2019).

También existen planteamientos respecto al conocimiento que deben tener los estudiantes de medicina en dicho fenómeno, por cuanto necesariamente deben capacitarse en el uso de los recursos de inteligencia artificial para el desarrollo de la docencia para así responder eficazmente a las exigencias de la asignatura que cursan. Por ello, es relevante incorporar en los planes de estudio de las Carreras de Medicina programas educativos que releven dicha tecnología (Joison *et al.,* 2021).

Los docentes de medicina pueden utilizar la inteligencia artificial para enriquecer la enseñanza, proporcionando a los estudiantes acceso a herramientas avanzadas de aprendizaje y simulación (Flores-Vivar & García-Peñalvo, 2023).

Aún es incipiente el desarrollo de investigaciones que destaquen el uso de la inteligencia artificial en educación médica. Por ello, es importante caracterizar la valoración y uso actual que los docentes de educación médica y ciencias de la salud le atribuyen, con el fin de poseer diagnósticos que permitan integrar la inteligencia artificial como apoyo a los procesos de enseñanza – aprendizaje.

El objetivo del presente artículo es caracterizar el fenómeno de la inteligencia artificial en el ámbito de la educación médica en los académicos del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Antofagasta, a partir de una caracterización sociodemográfica, valoración de importancia y uso de ChatGPT.

En consecuencia, la pregunta de investigación que asume el estudio es: ¿Cuál es la valoración de importancia y uso que los académicos del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Antofagasta atribuyen a la inteligencia artificial en el ámbito de la educación médica?

Materiales y Método

Investigación exploratoria – descriptiva. Diseño de investigación no experimental.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

El muestreo fue no probabilístico por conveniencia.

Se utilizó un cuestionario elaborado por el equipo de investigadores que midió las siguientes variables: importancia de la inteligencia artificial en educación médica (escala de respuesta likert: nada importante, poco importante, importante, muy importante); relación contractual de los académicos con la Universidad (escala de respuesta cerrada: docente planta regular, docente planta no regular, otros); años de ejercicio de la docencia en ciencias de la salud (dato recolectado de forma abierta, sin rangos establecidos); y utilización de ChatGPT (pregunta abierta). El instrumento consideró una pregunta abierta en la cual se solicitó a los académicos mencionar cuáles creen que serían los principales aportes de Chat GPT a los procesos de enseñanza – aprendizaje. En resumen, considerando todas las variables, la encuesta contempló 13 ítems.

El cuestionario fue sometido a un pilotaje con 10 docentes, en el cual no se encontraron reparos a su estructura y contenido. Dichos docentes no participaron posteriormente respondiendo la versión final de la encuesta. Fue aplicado de manera presencial en campus área clínica de la Universidad de Antofagasta, como también a través de envío de correo electrónico.

El universo comprendió 60 académicos del Departamento de Ciencias Médicas de la Facultad de Medicina y Odontología de la Universidad de Antofagasta; la muestra correspondió a 32 docentes, quienes respondieron el cuestionario. La recolección total de datos se extendió por 2 meses y se realizó en dos modalidades: envío de encuesta a través de correo electrónico y también se registraron respuestas mediante código QR a los académicos que voluntariamente decidieron participar.

Los académicos encuestados realizan docencia en la carrera de medicina de la Universidad de Antofagasta.

Los datos fueron procesados en Microsoft Forms y se realizó un análisis descriptivo de las variables.

La realización del estudio fue aprobada por el Comité de Ética de la Universidad de Antofagasta.

Resultados

El 50% de los encuestados es "Docente Planta Regular". El 31,25% pertenece a categoría "Docente Planta No Regular". Finalmente, el 18,75% de los encuestados posee "Otra" relación contractual con la Universidad (Figura 1).

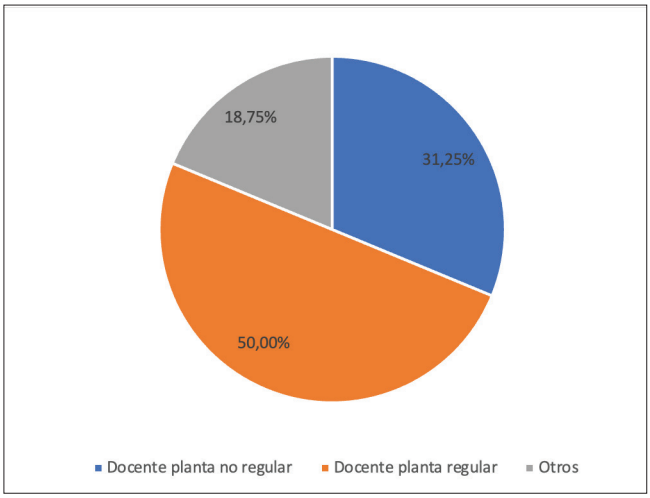


Figura 1: Relación contractual de los académicos con la Universidad de Antofagasta.

La categoría "docente planta regular" agrupa a todos aquellos académicos que realizan las 4 áreas de desarrollo reglamentadas institucionalmente: docencia, investigación, vinculación con el medio y gestión; por "docente planta no regular" se entiende aquél profesional que se encuentra en una etapa inicial de su desarrollo académico, centrando su actividad principalmente en la docencia u otra que defina su contrato; en la categoría "otras" podrían considerarse situaciones contractuales (Ejemplo: docentes a honorarios).

El alto porcentaje de docentes de planta no regular es alentador para el eventual desarrollo de capacitaciones en habilidades docentes que releven la inteligencia artificial u otras acciones que deriven de la presente investigación, ya que dichos académicos forman parte de la planta docente estable, que tiene la obligatoriedad de perfeccionarse continuamente como parte de su plan de trabajo anual, generando así el ejercicio de la docencia con criterios de calidad. Esto también constituye una oportunidad para los docentes de la planta no regular, ya que se trata de profesionales en etapa de formación para ser académicos y, por ende, conformar la planta regular, sujetos a las mismas condiciones señaladas anteriormente.

El 6,25% de los académicos refiere tener menos de 1 año de desempeño laboral en actividades docentes; mientras que quienes ejercen desde hace 2 o 5 años, obtienen altas menciones (25% y 12,50%, respectivamente). Finalmente, es mayoritario el porcentaje de docentes que refiere más de 10 años de experiencia académica, alcanzando un 34,4% de las menciones (Figura 2).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

El alto porcentaje de docentes con carrera inicial en el ámbito de la docencia (que es superior a los que poseen experiencia desde hace más de 10 años, si sumamos los porcentajes del rango de 2 a 5 años y menos de 1 año) refrenda lo explicado en la Figura 1 en cuanto a la posibilidad de los profesionales de formarse para ejercer correctamente la labor académica en los procesos de enseñanza – aprendizaje que desarrollen.

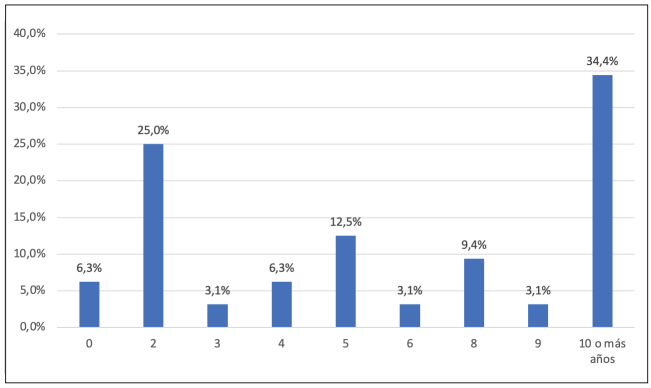


Figura 2: Años de desempeño laboral en docencia del área de ciencias de la salud.

Prevalecen altos porcentajes de mención en las categorías de respuesta "Importante" o "Muy importante", destacando la planificación de los procesos de enseñanza y aprendizaje con un 81.3% (suma de categorías "Importante" y "Muy importante").

En segundo lugar, figura la actividad de generar preguntas interactivas en plataformas y actividades de aprendizaje basadas en juegos, con un 96,9% (suma de categorías "Importante" y "Muy importante"); la categoría "Poco importante" obtiene un 3,1% de las menciones, siendo este último el porcentaje menor de todas las aseveraciones.

Destaca el uso dado para identificar a los estudiantes que muestran signos de desempeño académico deficiente o deserción con un 90,7% (suma de categorías "Importante" y "Muy importante"). Es positivo que los docentes otorguen una alta importancia a actividades de gamificación como también a la capacidad de la inteligencia artificial de advertir de casos de estudiantes en riesgo de retraso académico o deserción. Lo primero, permite la concreción del proceso de enseñanza – aprendizaje centrado en el estudiante; y lo segundo, aportaría a los indicadores de retención y titulación oportuna de la carrera de medicina.

Las afirmaciones medidas en nivel de importancia aluden a la importancia que podría tener la inteligencia artificial en el abordaje de cada uno de los elementos planteados en las afirmaciones. Por lo tanto, se aprecia que las categorías de respuesta "Muy Importante" e "Importante", son las que obtienen las mayores menciones (Tabla 1).

Tabla 1: Valoración del nivel de importancia que otorgan los académicos a las aplicaciones de la inteligencia artificial.

Afirmación	Nada importante (% de menciones)	Poco importante (% de menciones)	Importante (% de menciones)	Muy importante (% de menciones)
Ayudar en la planificación de los procesos de enseñanza - aprendizaje	0%	18,8%	59,4%	21,9%
Reducir los tiempos destinados a revisión de evaluaciones escritas (pruebas, exámenes, tareas)	3,1%	9,4%	50%	37,5%
Identificar las fortalezas y debilidades de cada estudiante y ofrecer intervenciones personalizadas para mejorar su aprendizaje	3,1%	28,1%	40,6%	28,1%
Retroalimentación individualizada e instantánea a cada estudiante	9,4%	25%	34,4%	31,3%
Resolver dudas y proporcionar explicaciones detalladas sobre conceptos difíciles a los estudiantes	3,1%	15,6%	40,6%	40,6%
Generar preguntas interactivas en plataformas, actividades de aprendizaje basadas en juegos y simulaciones	0%	3,1%	50%	46,9%
Analizar estilos de aprendizaje de los estudiantes a través de algoritmos	6,3%	18,8%	50%	25%
Mejorar la eficiencia y efectividad del proceso educativo, permitiendo más tiempo para interactuar con los estudiantes, proporcionar retroalimentación e interacción significativa, además de la empatía	6,3%	15,6%	37,5%	40,6%
Identificar a los estudiantes que muestran signos de desempeño académico deficiente o de deserción	6,3%	3,1%	46,9%	43,8%
Resguardar aspectos éticos del trabajo de los estudiantes (por ejemplo, detectar situaciones de riesgo)	6,3%	9,4%	37,5%	46,9%

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Se consultó sobre la utilización del ChatGPT como herramienta de inteligencia artificial, considerando que desde el año 2022 se ha popularizado su uso en los procesos de enseñanza y aprendizaje. Un 59,38% de los académicos manifiesta haberlo utilizado. Sin embargo, poco más del 40% manifiesta lo contrario, lo cual da cuenta que el uso de inteligencia artificial en los académicos es un fenómeno aún incipiente (Figura 3).

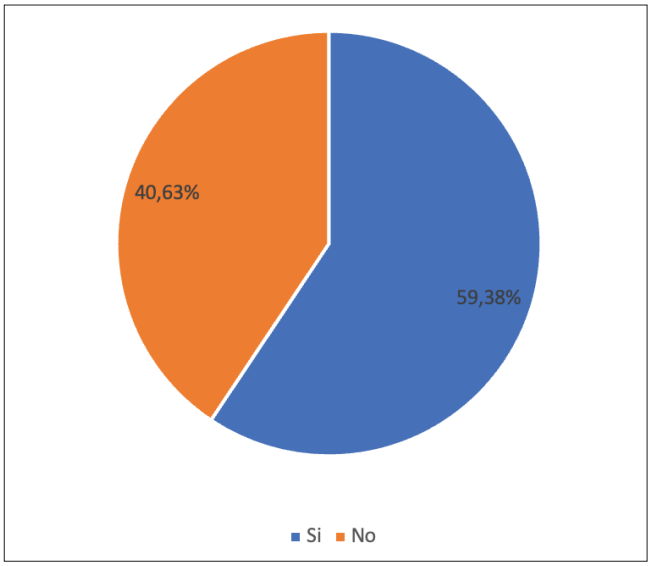


Figura 3: Utilización de inteligencia artificial de parte de los académicos (ChatGPT).

En la Tabla 2 se mencionan los aportes de ChatGPT al proceso educativo desde la perspectiva de los académicos.

Tabla 2: Principales aportes del ChatGPT a los procesos de enseñanza aprendizaje (síntesis cualitativa de las respuestas más relevantes):

Búsqueda de casos clínicos
Resolver dudas breves y puntuales sobre temas clínicos y de ciencias básica.
Asistencia en tareas principalmente.
Trabajar con el ChatGPT es un importante sistema que nos puede aportar en diferentes situaciones.
Apoyo en redacción, creación de instrumentos evaluación (rúbricas, pautas de cotejo), resumen de textos. Creación de preguntas de prueba.
Ahorro tiempo en preparación de presentaciones.
Ayuda a estructurar el abordaje de un tema sobre el cual realizaré una clase.
Mejora la oportunidad para identificar la evidencia disponible para un posterior uso secundario.
Actualizar referencias bibliográficas.
Mostrar resúmenes de acceso rápido.
En el contexto de lecturas o textos, facilitar la comprensión de los estudiantes, al revisar lo que uno intenta escribir, para corregir cosa que sea legible y entendible por el lector final.
Generar algoritmos. Resumir y ordenar información compleja. Analizar gran cantidad de datos.
Acceso instantáneo y preciso a la información. Generar ideas para la planificación de clases. Crear insumos de aprendizaje.
Creación programa asignatura.
Resúmenes de materias y preguntas.
Mejorar redacción de enunciados de preguntas.

En concreto, los encuestados señalan que ChatGPT es una herramienta de apoyo en la planificación docente y enseñanza en el ámbito clínico y de ciencias básicas; la comprensión de contenidos; la redacción, síntesis y análisis de información; así como el acceso instantáneo y preciso a información confiable.

Conclusiones

Los años de desempeño docente en ciencias de la salud se concentran en el período de 1 a 5 años. Existe también un elevado porcentaje de experiencia docente inferior a 10 años lo que da cuenta de docentes en etapa de formación académica, probablemente con mejor disposición a innovar en docencia con inteligencia artificial. Dicho segmento podría apoyar el manejo e incorporación de la inteligencia artificial en asignaturas en que participen académicos con mayor trayectoria laboral, cuyas edades podrían ser superior al rango de 35 años, extendiéndose incluso hasta más allá de los 65, y cuyos casos podrían estar concentrados en la categoría de respuesta que refiere 10 o más años de experiencia docente (Figura 2). Con independencia de la cantidad de años dedicada al ejercicio de la docencia, la investigación indica que los académicos otorgan un alto grado de importancia a las aplicaciones de la inteligencia artificial.

La importancia atribuida a la inteligencia artificial se vincula con fenómenos relacionados con el avance curricular del estudiante, como la identificación de estudiantes con desempeño deficiente o en situación de deserción, lo que permitiría el desarrollo de acciones preventivas en base a un sistema de alerta temprana; y luego, con aspectos más operativos del proceso de enseñanza – aprendizaje, como la identificación de situaciones de plagio (componente ético); interacción de estudiantes en plataformas lúdicas; planificación de procesos de enseñanza y aprendizaje; y reducción de tiempos de revisión de evaluaciones escritas. Las aseveraciones que obtienen menor porcentaje de importancia son las referidas a retroalimentación significativa e individualizada a los estudiantes e identificación de fortalezas y debilidades que justifiquen intervenciones en ellos. Sin embargo, esto podría tener mayor valoración si en futuras capacitaciones docentes en inteligencia artificial se enseñara la utilidad de ésta para retroalimentar las dudas de los estudiantes sobre las materias cursadas, siempre y cuando éstos sepan diferenciar las fuentes confiables de las no confiables. Es probable que los docentes desconozcan el potencial de la inteligencia artificial en esta área – a través de un entrenamiento personalizado de parte de los propios docentes, quienes podrían prepararla para responder inquietudes de los estudiantes-, concibiéndola solamente como un buscador de información.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Entonces, como desafío, es importante sensibilizar a los académicos en la importancia de la utilidad de la inteligencia artificial en diversos tópicos, no sólo en la integridad al momento de generar reportes o informes escritos de parte de los estudiantes. También sería positivo destacar el aporte de la inteligencia artificial a la retroalimentación como complemento a la que debe realizar el docente, instalando la idea de la integración entre lo humano y lo digital (Han *et al.,* 2019); y apoyo a los docentes en tareas administrativas, que les permita responder de manera más efectiva a las necesidades individuales de los estudiantes (Chan & Zary, 2019).

Al analizar la cantidad de menciones recibidas sobre los aportes de ChatGPT a los procesos de enseñanza y aprendizaje, las que se expresan en mayor medida son las vinculadas a instrumentos de evaluación, elaboración de casos clínicos, creación de material educativo y preguntas de diversa índole, es decir, actividades de mayor complejidad respecto a otras, como generación de referencias bibliográficas, elaboración de resúmenes, propuestas de planificación y desarrollo de actividades se enseñanza y aprendizaje. En este caso, el uso se centra en aspectos más operativos, que son propios de la cotidianeidad del ejercicio docente, y cuyo desafío es profesionalizarlo, por cuanto el académico al utilizar ChatGPT con dichos fines, debiese tomar como referencia los resultados de aprendizaje de una asignatura, en lugar de realizar, por ejemplo, una búsqueda al azar de instrumentos de evaluación.

Considerando lo expuesto en el marco teórico respecto al escaso interés en la década de los ochenta por adoptar la inteligencia artificial en educación médica, los resultados del estudio son alentadores, ya que existe disposición a utilizarla, lo que podría atribuirse también a la existencia de una generación de académicos relativamente jóvenes si se observan los años de experiencia en docencia en ciencias de la salud en donde se concentraron mayormente las respuestas obtenidas.

Aún es incipiente el desarrollo de investigaciones en materia de inteligencia artificial relacionada con las prácticas pedagógicas. Sin embargo, podemos mencionar un estudio exploratorio que abordó conocimientos y actitudes de docentes y estudiantes sobre aquel fenómeno en una universidad privada de Paraguay. Los resultados indicaron una familiaridad de dichos grupos con el uso ocasional o regular de inteligencia artificial, sin embargo, reconocen haber recibido poca capacitación respecto a su uso, lo que se vincula con las oportunidades que abre nuestra investigación que se mencionarán posteriormente. Además, se constató una opinión favorable respecto a su potencial para mejorar la calidad de la educación. Finalmente, son los estudiantes quienes muestran una valoración negativa o incluso moderada de su rol respecto a los docentes (Lysak, *et al.*, 2023). Por ende, al igual que la presente investigación, la inteligencia artificial es valorada positivamente, aunque se evidencia una falta de información sobre sus alcances, lo que podría extrapolarse a los resultados obtenidos en nuestro estudio, donde la importancia se concentró en aspectos más operativos del proceso educativo. Además, si se analizan los resultados de la tabla 1, los académicos del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Antofagasta, al igual que los docentes y estudiantes de la universidad paraguaya, tienen una opinión favorable de la inteligencia artificial en cuanto a favorecer la calidad de la educación, en aspectos como: identificación y análisis de estilos de aprendizaje de estudiantes; retroalimentación e interacción significativa con estudiantes; aprendizaje centrado en el estudiante y diseño instruccional.

Otro estudio que coincide con el nuestro se aplicó a docentes de diferentes instituciones de educación superior de Ecuador. Se evidenció una buena disposición al uso de inteligencia artificial en los procesos de enseñanza y aprendizaje, sin embargo, destacan la ausencia de capacitaciones al respecto; la importancia que sea una herramienta complementaria y no sustituta del docente; y preocupación por aspectos éticos como la integridad académica en los estudiantes (González - González & González, 2024). Lo anterior se relaciona con los aportes que señalan los docentes encuestados del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Antofagasta respecto a ChatGPT como complemento a la labor docente (Tabla 2); y la alta importancia atribuida a la IA en la identificación de situaciones que comprometan la integridad académica, como el plagio (Tabla 1).

Integrando la evidencia empírica generada como también artículos publicados sobre el mismo tenor es posible sostener que la utilización de inteligencia artificial y ChatGPT de parte de los encuestados representa un hito relevante, apoyando sus labores. Un desafío para el Departamento de Ciencias Médicas es trabajar en capacitaciones que sensibilicen respecto a entender dicho fenómeno como un complemento al quehacer del académico en los procesos de enseñanza y aprendizaje que lidera, despejando así ciertas incógnitas en su uso (Vera, 2023); considerando, además, que dicha inteligencia también puede exhibir eventuales fallas o información incompleta respecto a lo que se consulta, siendo fundamental la capacidad de discriminar la calidad de los productos que se generen a través de aquella. Las capacitaciones podrían asumir los siguientes tópicos: resultados de aprendizaje e indicadores de logro para la generación de instrumentos de evaluación (pruebas, rúbricas, pautas de cotejo, pautas de apreciación) y casos clínicos; y preparación de clases y material de estudio también en base a resultados de aprendizaje e indicadores de logro, considerando parte de las menciones de la Tabla 2.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Es crucial que el personal educativo desarrolle competencias en el uso de herramientas de IA y que los estudiantes aprendan a utilizar estas tecnologías como complemento de su aprendizaje, no como sustituto del pensamiento crítico.

En cuanto a las limitaciones del estudio, sería positivo ahondar en futuras investigaciones sobre las implicancias éticas de la inteligencia artificial en los procesos de enseñanza - aprendizaje para la creación de marcos regulatorios en las carreras – de la mano de políticas fijadas por instituciones de educación superior- para asegurar que el fenómeno constituya un elemento complementario y no sustituto de la labor docente y estudiantil. Investigar sobre dicho tópico permite anticipar estrategias que aseguren la equidad en los procesos educativos (Garcés *et al.*, 2024).

La presente investigación, al ser de carácter exploratoria – descriptiva, brinda importantes insumos para el desarrollo de estudios analíticos que permitan establecer asociaciones entre los años de trayectoria de los docentes, su edad y modalidad de contratación con conocimientos y percepciones de la inteligencia artificial en los procesos de enseñanza y aprendizaje; insumos importantes al momento de proponer capacitaciones en habilidades pedagógicas para el cuerpo académico del Departamento de Ciencias Médicas. Una hipótesis probable para un futuro estudio es que los docentes de mayor edad podrían tener una menor disposición a capacitarse en el uso de inteligencia artificial, reproduciendo el paradigma tradicional de la enseñanza centrada en el profesor respecto a los docentes con menor tiempo de ejercicio en la academia. Una segunda hipótesis para un estudio analítico podría constituir la variable sociodemográfica de relación contractual: podría darse el caso que los docentes con relación contractual en etapa de formalización (planta no regular u otra) podrían tener una mejor disposición a capacitarse en el uso de IA para robustecer su perfil profesional como profesores universitarios.

Los resultados del estudio indican que los académicos del Departamento de Ciencias Médicas de la Universidad de Antofagasta muestran una valoración positiva de la inteligencia artificial involucrada en los procesos de enseñanza y aprendizaje.

Entonces, deben desarrollarse instancias de capacitación docente que difundan los múltiples beneficios de la inteligencia artificial, relevando su rol complementario y no sustituto de la labor docente. Además, los usos actuales de la inteligencia artificial son más bien operativos por lo que se debe relevar que existe un amplio margen para el desarrollo pedagógico con IA.

Reconocimientos

Fuentes de financiamiento: este trabajo no contó con fuentes de financiamiento

Declaración de conflictos de interés: autores declaran no tener conflictos de interés

Contribuciones declaradas por los autores

Alberto Torres-Belma: conceptualización, metodología, supervisión, visualización, escritura – borrador original, escritura -revisión y edición, administración del proyecto.

Juan Fernández-Gallardo: conceptualización, análisis formal, visualización, escritura - revisión y edición

Daniela Apablaza-Venegas: análisis formal, administración del proyecto, escritura – revisión y edición

Loreto García-Rosas: conceptualización

Claudia Álvarez-Iguaín: análisis formal.

Referencias

Joison AN, Bacurdi RJ, Majul EA, Ruffino SA, De Mateo Rey JJ, Joison AM & Baiardil G. (2021). La inteligencia artificial en la educación médica y la predicción en salud. *Revista Methodo Investigación Aplicada a las Ciencias Biológicas* **6**(1), 44-50. https://doi.org/10.22529/me.2021.6(1)07

Aparicio-Gómez WO. (2023). La inteligencia artificial y su incidencia en la educación: transformando el aprendizaje para el siglo XXI. *Revista Internacional De Pedagogía E Innovación Educativa* **3**(2), 217-230. https://doi.org/10.51660/ripie.v3i2.133

Chan KS & Zary N. (2019). Applications and Challenges of Implementing Artificial Intelligence in Medical Education: Integrative Review. *JMIR medical education* **5**(1), e13930. https://doi.org/10.2196/13930

Flores-Vivar JM & García-Peñalvo FJ. (2023). Reflexiones sobre la ética, potencialidades y retos de la inteligencia artificial en el marco de la educación de calidad (ODS4). *Comunicar* **31**(74), 37-47. https://doi.org/10.3916/C74-2023-03

Garcés JR, Aguilar Chasipanta WG, Rodríguez Bermeo SD, Burbano Padilla CP. (2024). Impacto de la Inteligencia Artificial en la Educación Superior. *Dominio De Las Ciencias* **10**(3), 983–995. https://doi.org/10.23857/dc.v10i3.3967

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

González-González SJ, & González N de la N (2024). Perspectivas de docentes universitarios sobre la inteligencia artificial en la educación. *Yachana* **13**(2), 69–82. https://doi.org/10.62325/10.62325/yachana.v13.n2.2024.929

Han ER, Yeo S, Kim MJ, Lee YH, Park KH & Roh H. (2019). Medical education trends for future physicians in the era of advanced technology and artificial intelligence: an integrative review. *BMC medical education,* **19**(1), 460. https://doi.org/10.1186/s12909-019-1891-5

Lysak E, Giesbrecht M, & Ovelar I. (2023). Estudio exploratorio sobre conocimientos y actitudes de docentes y estudiantes de universidad privada acerca de la inteligencia artificial. *REVISTA PARAGUAYA DE EDUCACIÓN A DISTANCIA (REPED)* **5**(4), 80-89. https://doi.org/10.56152/reped2024-dossierIA2-art8

Moreno Padilla RD. (2019). La llegada de la inteligencia artificial a la educación. *Revista De Investigación En Tecnologías De La Información* **7**(14), 260-265. https://doi.org/10.36825/RITI.07.14.022

Vera F. (2023). Integración de la inteligencia artificial en la educación superior: desafíos y oportunidades. *Transformar* **4**(1), 17-23.
Vidal Ledo MJ, Madruga González A, & Valdés Santiago D. (2019). Inteligencia artificial en la docencia médica. *Revista Cubana Educación Médica Superior* **33**(3), e197.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Artículo de investigación
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2142

Experiencia de un centro académico en el trasplante alogénico de síndromes de falla medular adquiridos

Experience of an academic center in allogeneic transplantation for acquired bone marrow failure syndromes

Maximiliano Vergara-Valdebenito[1,*], Yorman Flores-Molina[1], Vicente Sandoval-Aguayo[1], Patricio Rojas-Reyes[1], María José García-Rodríguez[1], Mauricio Sarmiento-Maldonado[1], Mauricio Ocqueteau-Taccini[1]

Resumen

Introducción: Nuestro objetivo fue describir las características de pacientes con falla medular adquirida (anemia aplásica [AA] y hemoglobinuria paroxística nocturna [HPN]) derivados para trasplante hematopoyético (TPH) alogénico. **Métodos:** estudio retrospectivo de pacientes con AA o HPN derivados entre 2011 y 2022, con requerimiento de TPH. **Resultados:** 23 pacientes, 6 con HPN (26,09%) y 17 (72,91%) con AA. Mediana de edad: 39,76 años; 60,8% varones. El trasplante haploidéntico fue el más frecuente. El trasplante relacionado *full match* fue la elección más habitual en AA. La fuente más utilizada de precursores fue la sangre periférica. No se reconocieron diferencias significativas entre los participantes con AA o HPN en el recuento de células CD34+ infundidas y el tiempo de prendimiento de granulocitos y plaquetas. La tasa de enfermedad de injerto contra huésped aguda fue 50% para HPN y 47,06% para AA. La tasa de EICH crónica fue 50% para HPN y 23,53% para AA (p=0,49). La media de supervivencia global (SG) fue 76,01 meses (intervalo de confianza del 95% [IC95]: 59,51–92,52) para la cohorte completa, 53,91 meses (IC95: 26,97–80,84) para HPN y 80,54 meses (IC95: 63,24–97,83) para AA (p=0,69). **Conclusiones:** El subgrupo de HPN evidenció mayor tasa de EICH crónica y menor SG. Los inhibidores del complemento (eculizumab, ravulizumab) han reemplazado al TPH como terapia de primera línea. En un entorno de acceso limitado, el TPH aún representa una alternativa terapéutica, aunque se requiere mejorar la tasa de EICH y la SG en esta población.

Palabras clave: anemia aplásica; hemoglobinuria paroxística nocturna; trasplante hematopoyético alogénico; inhibidores del complemento; enfermedad de injerto contra huésped; supervivencia global

Abstract

Introduction: Our objective was to describe the characteristics of patients with acquired marrow failure syndromes (aplastic anemia [AA] and paroxysmal nocturnal hemoglobinuria [PNH]) referred for allogeneic hematopoietic transplantation (HSCT). *Methods*: retrospective study of patients with AA or PNH referred between 2011 and 2022 to the Clinical Hospital of the Catholic University of Santiago, with a requirement for HSCT. **Results:** 23 patients, 6 with PNH (26.09%) and 17 (72.91%) with AA. Median age: 39.76 years (interquartile range: 34.62-45.02); 60.8% male. Haploidentical allograft was the most frequent. A full-match-related allograft was the most common choice in AA. The most commonly used source of precursors was peripheral blood. No significant differences were recognized between participants with AA or HPN in infused CD34+ cell count and granulocyte and platelet attachment time. All patients received prophylaxis for graft-versus-host disease (GVHD). The rate of acute GVHD was 50% for HPN and 47.06% for AA. The rate of chronic GVHD was 50% for HPN and 23.53% for AA (p=0.49). Median overall survival (OS) was 76.01 months (95% confidence interval [95%CI]: 59.51-92.52) for the whole cohort, 53.91 months (95%CI: 26.97-80.84) for HPN, and 80.54 months (95%CI: 63.24-97.83) for AA (p=0.69). **Conclusions:** The HPN subgroup evidenced a higher rate of chronic GVHD and lower OS. Complement inhibitors (eculizumab, ravulizumab) have replaced HSCT as first-line therapy. In a setting of limited access, HSCT still represents a therapeutic alternative, although improvement in the rate of GVHD and OS in this population is required.

Keywords: aplastic anemia; paroxysmal nocturnal hemoglobinuria; allogeneic hematopoietic transplantation; complement inhibitors; graft-versus-host disease; overall survival

Fecha de envío: 28-05-2025 - Fecha de aceptación: 20-11-2025

(1) Departamento de Hematología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
**Autor de correspondencia: maximiliano.vergara.md@gmail.com*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introducción

Los síndromes de falla medular adquiridos son un espectro de trastornos, con distintos grados de citopenias y riesgo de evolución clonal (Patel *et al*., 2021). Se destacan la anemia aplásica (AA), la hemoglobinuria paroxística nocturna (HPN) y los síndromes mielodisplásicos (SMD), entre otros. Asimismo, se ha evidenciado cierta superposición entre ellos (Patel *et al*., 2021). La AA es una insuficiencia medular primaria, en asociación con hipoplasia/aplasia de la médula ósea. La mayoría de las veces es secundaria a un daño de las células progenitoras hematopoyéticas por linfocitos T citotóxicos (Cabrera & Pinto, 2003). La HPN se atribuye a la expansión clonal de células con deficiencia severa o ausencia de glicosilfosfatidilinositol (GPI), un glucolípido de anclaje para numerosas proteínas de la superficie celular, resultando, en la mayoría de los casos, de una mutación somática del gen *PIGA-A* (García-Rojas *et al*., 2017). Como consecuencia, se reconoce una deficiencia de las proteínas inhibidoras del complemento que lleva a la lisis de células sanguíneas que no expresan GPI (Brodsky, 2014; García-Rojas *et al*., 2017). Por último, los SMD corresponden a una miríada de trastornos con grados variables de hematopoyesis clonal, insuficiencia medular y riesgo de transformación a leucemia mieloide aguda (Veiga *et al*., 2021).

El objetivo de nuestro trabajo consistió en describir las características de los pacientes con AA y HPN derivados para trasplante hematopoyético (TPH) alogénico a un centro de referencia en Santiago de Chile.

Material y método

Obtención de los datos

Se realizó la recolección retrospectiva de los datos de pacientes adultos derivados entre 2011 y 2022 al Hospital Clínico de la Universidad Católica de Chile, con diagnóstico de AA o HPN y requerimientos de un TPH.

Se reunieron a partir de las historias clínicas los datos demográficos, clínicos y relacionados con el trasplante (características del donante, fuente de las células, esquema de acondicionamiento, días transcurridos hasta el prendimiento, profilaxis de la enfermedad de injerto contra huésped (EICH), tratamientos contra esta potencial complicación en sus formas aguda y crónica). Se estimó además la tasa de supervivencia global (SG) mediante la técnica de Kaplan-Meier, con cierre del análisis de los datos al 10 de julio de 2023. Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para la recolección de datos de fichas clínicas, la cual fue aprobada por el comité de ética del Hospital de acuerdo a las recomendaciones internacionales vigentes.

Análisis estadístico

Los datos reunidos fueron anonimizados y tabulados en una planilla de Microsoft Excel®. Las variables continuas se expresaron como promedio ± desviación estándar para aquellas con distribución normal o bien como mediana y rango intercuartílico (RIC) para aquellas con otro patrón de distribución. Las variables categóricas se expresaron en función de su frecuencia y distribución porcentual. No se imputaron los datos potencialmente faltantes. Las variables continuas se compararon mediante la prueba T de Student o la prueba no paramétrica de Mann Whitney, según la distribución. Las variables categóricas se compararon por medio de la prueba de chi cuadrado, con eventual corrección de Yates. La supervivencia se estimó mediante el método de Kaplan-Meier. Se consideró como estadísticamente significativo un valor de $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el paquete SPSS 20.0.0 (IBM Corporation®).

Resultados

Veintitrés pacientes fueron incluidos en el análisis final, de los cuales seis (26,09 %) presentaban HPN y 17 (72,91 %) aplasia medular. La mediana de edad al momento de su inclusión en la base de datos era de 39,76 años (RIC: 34,62–45,02) y la mayoría eran varones (60,8 %). Las características demográficas de ambos subgrupos de pacientes (AA y HPN) eran comparables a la cohorte completa. La información demográfica se detalla en la Tabla 1. De acuerdo con el tipo de donante, el trasplante haploidéntico fue el más frecuente, tanto al considerar a la cohorte completa (35 %) como al subgrupo de pacientes con HPN (50 %), mientras que el trasplante relacionado *full match* fue la elección más habitual en AA (Figura 1).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 1: Características demográficas de los pacientes. Fuente: elaboración propia.

	Cohorte completa (n = 23)	Pacientes con HPN (n = 6)	Pacientes con AA (n = 17)
Proporción, n/N (%)	23 (100 %)	6/23 (26,09 %)	17/23 (73,91 %)
Edad al momento del estudio en años, mediana (RIC)	39,76 (34,62–45,02)	41,75 (33,79–46,14)	39,92 (35,66–44,30)
Género masculino, n/N (%)	60,8 %	66,6 %	58,82 %
Edad al trasplante en años, mediana (RIC)	33,87 (27,25–40,46)	31,68 (28,9–41,64)	33,96 (27,2–37,53)

AA: anemia aplásica; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; RIC: rango intercuartílico

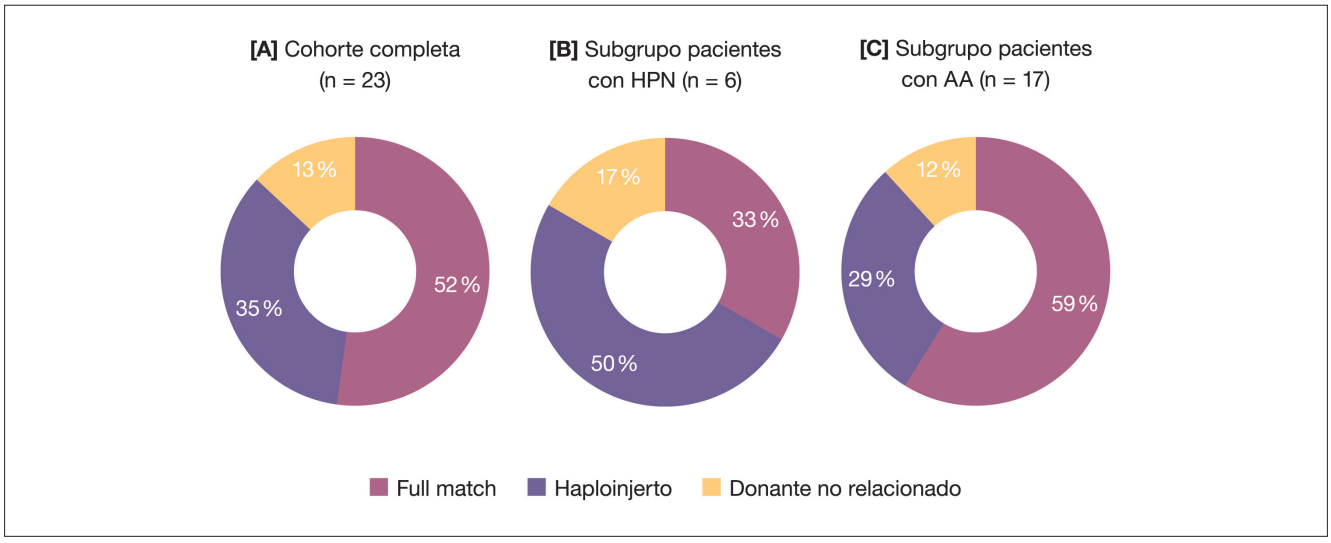


Figura 1: Tipo de donante: [A] Cohorte completa (n = 23); [B] Subgrupo HPN (n = 6); [C] Subgrupo AA (n = 17). HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; AA: anemia aplásica. Fuente: elaboración propia.

La fuente más utilizada de precursores hematopoyéticos fue la sangre periférica. No se reconocieron diferencias significativas entre los participantes con AA y aquellos con HPN en términos del recuento de células CD34+ infundidas y el tiempo de prendimiento de granulocitos y plaquetas. La información completa en relación con el trasplante se describe en la Tabla 2.

Tabla 2: Características del trasplante. Fuente: elaboración propia.

	Cohorte completa (n = 23)	Pacientes con HPN (n = 6)	Pacientes con AA (n = 17)
Sangre periférica como fuente de células a trasplantar, %	91,3 %	100 %	88,2 % (A)
Esquema de acondicionamiento más utilizado	Ciclofosfamida + ATG (34,78 %)	CY-F-TBI RIC-PTCY (50 %)	Ciclofosfamida + ATG (47,06 %)
Células CD34+ infundidas (x 10^9/kg de peso), mediana (RIC)	6,46 (4,84–8,05)	6,48 (5,69–7,21)	6,27 (3,85–12,09)
Prendimiento de granulocitos en días, mediana (RIC)	15 (13–17)	14 (11–14)	15 (14–21)
Prendimiento de plaquetas en días, mediana (RIC)	17 (13–21)	14 (12,25–18,75)	18 (13,75–27)

AA: anemia aplásica; ATG: globulina antitimocito; CY-F-TBI RIC-PTCY: ciclofosfamida + fludarabina + irradiación corporal total (2 Gy), acondicionamiento de baja intensidad con ciclofosfamida postrasplante; DE: desviación estándar; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; RIC: rango intercuartílico. Fuente: elaboración propia.

(A) Incluye un paciente en el que se utilizó como fuente tanto sangre periférica como células de la médula ósea

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Todos los pacientes recibieron profilaxis para la EICH. Las combinaciones de ciclosporina A + metotrexato y tacrolimus + micofenolato fueron las más utilizadas tanto en la cohorte general como al considerar ambos subgrupos (Figura 2).

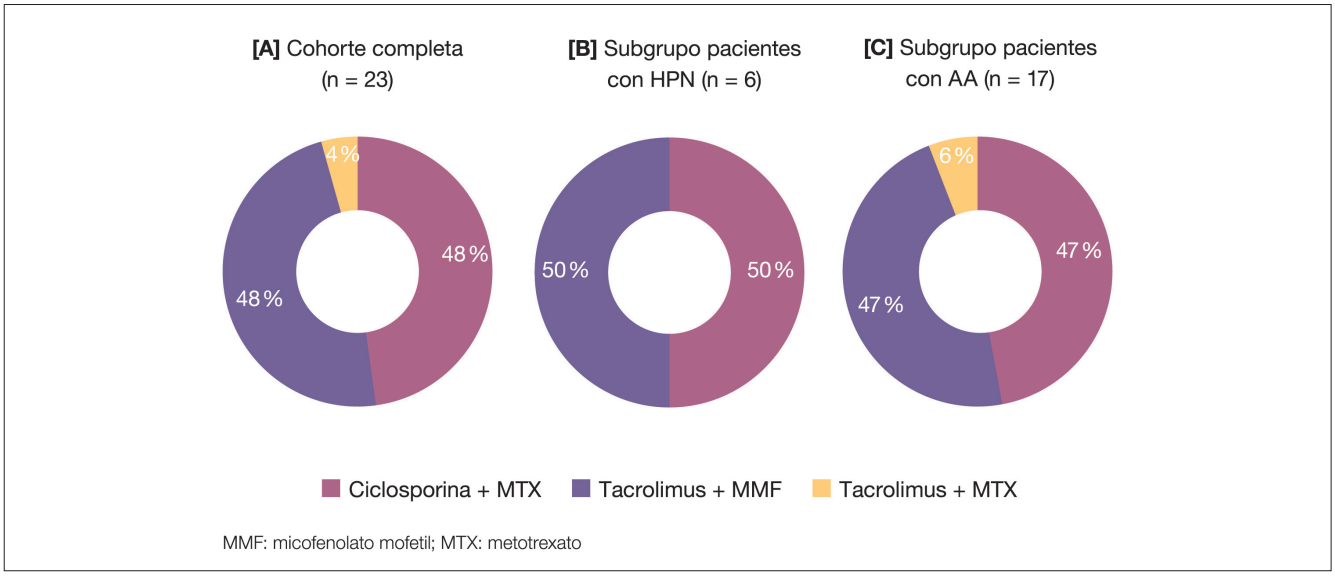


Figura 2: Esquemas de profilaxis de la EICH: [A] Cohorte completa (n = 23); [B] Subgrupo HPN (n = 6); Subgrupo AA (n = 17). MMF: micofenolato mofetil; MTX: metotrexato; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna; AA: anemia aplásica. Fuente: elaboración propia.

La proporción de pacientes que experimentaron EICH aguda fue de 47,82 % para la cohorte completa, de 50 % para los pacientes con HPN y de 47,06 % para aquellos con AA, sin diferencias significativas entre los subgrupos. Las tasas de EICH crónica alcanzaron 30,43 % para la cohorte completa, mientras que alcanzaron 50 % para los pacientes con HPN y 23,53 %, en el mismo orden (p = 0,49, prueba de chi cuadrado con corrección de Yates).

La media de SG al momento del cierre del análisis de los datos fue de 76,01 meses (intervalo de confianza del 95 % [IC95]: 59,51–92,52) para la cohorte completa (Figura 3), de 53,91 meses (IC95: 26,97–80,84) para los pacientes con HPN (Figura 4) y de 80,54 meses (IC95: 63,24–97,83) para aquellos con AA (Figura 5) (p = 0,69 al comparar ambos grupos, prueba de U Mann Whitney).

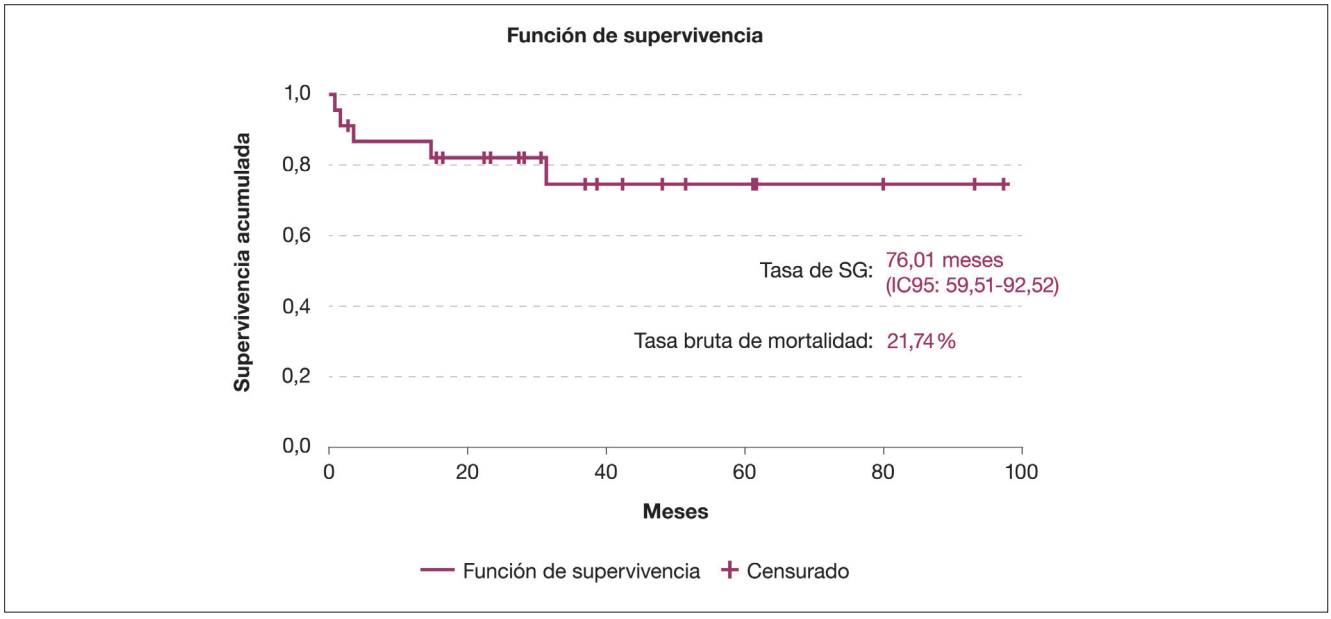


Figura 3: Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de toda la cohorte (n = 23). SG: supervivencia global. Fuente: elaboración propia.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

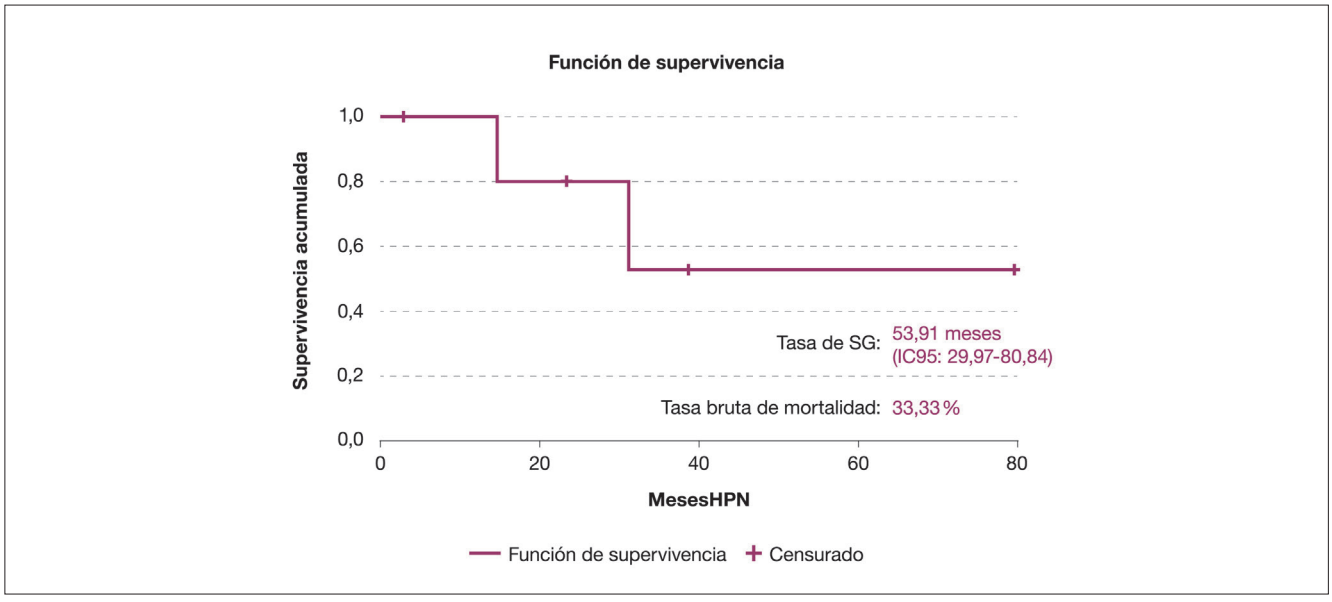


Figura 4: Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de los pacientes con HPN (n = 6). SG: supervivencia global; HPN: hemoglobinuria paroxística nocturna. Fuente: Elaboración propia.

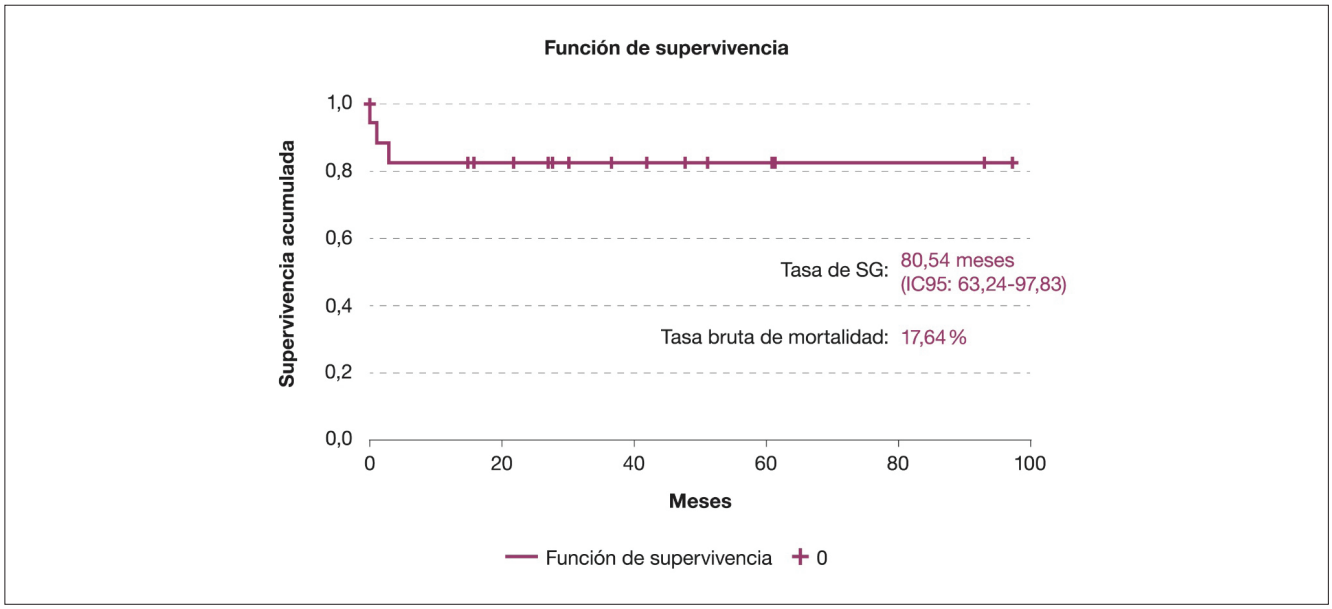


Figura 5: Curva de Kaplan-Meier para estimación de la SG de los pacientes con AA (n = 6). SG: supervivencia global; AA: anemia aplásica. Fuente: Elaboración propia.

Discusión

En pacientes con síndromes de falla medular derivados a un centro de referencia para TPH, se observó una tasa de EICH y SG comparable a lo reportado en este escenario en otros estudios clínicos (Santarone *et al*., 2010; Tian *et al*., 2016). Al analizar el subgrupo de HPN, se evidenció una mayor tasa de EICH crónica y una menor tasa de SG en relación con la totalidad de la muestra. Si bien la pequeña proporción de casos impide obtener conclusiones con adecuado poder estadístico, esta diferencia se observó a pesar de parámetros demográficos y del TPH (acondicionamiento, datos del prendimiento de leucocitos y plaquetas) similares. No obstante, estos resultados impresionan mejores que los informados en otras cohortes históricas, como los 26 pacientes del *Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo* (GITMO), en los cuales la tasa global de mortalidad relacionada al trasplante fue de 42 % (Santarone *et al*., 2010).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

El trasplante de células madre hematopoyéticas representa un tratamiento potencialmente curativo de los pacientes con síndromes de falla medular (tanto AA como HPN), ya que permite la erradicación del clon patológico con el condicionamiento y restablecer la hematopoyesis con el injerto (Santarone *et al*., 2010). Se postula que los mejores candidatos con HPN para recibir un TPH son los pacientes más jóvenes, con manifestaciones más graves (alto requerimiento transfusional, pancitopenia severa, trombosis con potencial riesgo de mortalidad) y con disponibilidad de donantes relacionados con HLA idéntico (Santarone *et al*., 2010). Sin embargo, en nuestro subgrupo de pacientes con HPN, la mayoría no dispusieron de esta última posibilidad, a diferencia de lo ocurrido con aquellos con AA. Es adecuado señalar que los pacientes con HPN se caracterizan por un fenotipo trombótico y una menor sobrevida asociada con complicaciones. Los resultados obtenidos en nuestra población se asemejan a los descritos por Tian y colaboradores, quienes describieron una evolución promisoria en un grupo de 18 pacientes con HPN, de los cuales el 55,5 % recibieron un aloinjerto de células progenitoras (Tian *et al*., 2016).

Por otra parte, se reconoció en nuestros pacientes una tasa de EICH aguda fue de 47,82 % para la cohorte completa, todas ellas de grado 1 o 2, con resultados comparables para ambos subgrupos, superior a la del 34 % informada en la cohorte histórica de 56 pacientes del *International Bone Marrow Transplant Registry* (IBMTR) (Saso *et al*., 1999). Esta diferencia podría atribuirse a los distintos esquemas indicados para la prevención de esta complicación y requiere de mayor análisis. Por otra parte, la tasa de EICH crónica alcanzó el 50 % para los pacientes con HPN, pero fue menor entre aquellos con AA.

La utilización de los anticuerpos monoclonales inhibidores del complemento, como eculizumab y ravulizumab, ha reemplazado progresivamente al trasplante de precursores en pacientes con HPN. En el estudio pivotal de fase 3 TRIUMPH, la terapia con eculizumab se asoció con la mejoría significativa de la hemólisis intravascular y de la necesidad de transfusiones en pacientes con HPN seguidos por 26 semanas (Hilmen *et al*., 2006). Estos resultados se confirmaron en el estudio de fase 3 SHEPHERD, internacional y multicéntrico, con 97 participantes seguidos por 52 semanas (Brodsky *et al*., 2008).

En un metaanálisis de seis estudios que incluyó 235 pacientes con HPN, el uso de eculizumab se relacionó con una reducción de lactato deshidrogenasa (LDH) y del requerimiento transfusional, así como con aumento significativo de la hemoglobina (Zhou *et al*., 2021). El ravulizumab se asocia con beneficios similares, con la ventaja de una mayor vida media. En los estudios clínicos en fase 3, ravulizumab se asoció con normalización de la LDH, reducción del número de transfusiones, estabilización de la hemoglobina y mejoría de la fatiga (Bektas *et al*., 2020). Por lo tanto, estos fármacos se consideran una terapia de primera línea en los pacientes con hemólisis intravascular, en aquellos dependientes de transfusiones, trombosis o en individuos con HPN sintomática y un gran porcentaje de células clonales. De este modo, se propone reservar el TPH para los pacientes con afección subyacente de la médula ósea (fenotipo aplásico/hipoplásico) (Parker *et al*., 2005), mientras que los restantes fenotipos podrían beneficiarse con el uso de inhibidores del complemento. Es necesario dejar manifiesto que, en nuestro entorno, el acceso a estos agentes anti-complemento no es fácil. Los resultados inmejorables de la terapia anti-complemento han relegado al TPH a un segundo lugar en países desarrollados.
Entre las limitaciones de nuestro trabajo se mencionan su carácter unicéntrico y la cantidad numéricamente pequeña de pacientes. No obstante, dada la reducida prevalencia de la HPN, el número de participantes puede considerarse relevante. En cuanto a sus fortalezas, se destacan la ausencia de datos faltantes y el análisis centralizado de la información.

Como conclusión, si bien los inhibidores del complemento se consideran la estrategia de primera línea en los pacientes con HPN, el TPH aún representa una alternativa de tratamiento, aunque se requiere mejorar las tasas de EICH y de SG en esta población de alto riesgo. Si bien los resultados de un centro académico chileno fueron comparables a los de los países desarrollados, se propone mejorar el acceso a las terapias anti-complemento, dados sus reconocidos buenos resultados y la posibilidad de evitar el trasplante.

Reconocimientos

Agradecimientos: Al Hospital Clínico UC Red Salud UC Christus y la Pontificia Universidad Católica de Chile por el apoyo en el desarrollo de este trabajo.

Financiamiento: AstraZeneca financió la redacción científica del manuscrito. El patrocinador no tuvo influencia en el diseño del estudio; en la recolección, análisis o interpretación de los datos; en la preparación, revisión o aprobación del manuscrito.

Conflictos de interés: Los autores no reportan conflictos de interés.

Contribuciones declaradas por los autores:

Maximiliano Vergara-Valdebenito: concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de los resultados; análisis e interpretación de los datos; redacción y revisión crítica del manuscrito; aprobación de la versión final del manuscrito; obtención del financiamiento.

Mauricio Sarmiento-Maldonado: concepción y diseño del trabajo; recolección y obtención de resultados; análisis e interpretación de los datos; redacción y revisión crítica del manuscrito.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Yorman Flores-Molina, Vicente Sandoval-Aguayo, Patricio Rojas-Reyes, María José García-Rodríguez y Mauricio Ocqueteau-Taccini: revisión crítica del manuscrito.

Referencias

Bektas M, Copley-Merriman C, Khan S, Sarda SP, Shammo JM (2020). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: current treatments and unmet needs. *Journal of Managed Care & Specialty Pharmacy*, **26**(12-b Suppl), S14–S20. https://doi.org/10.18553/jmcp.2020.26.12-b.s14

Brodsky RA (2014). Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **124**(18), 2804–2811. https://doi.org/10.1182/blood-2014-02-522128

Brodsky RA, Young NS, Antonioli E, Risitano AM, Schrezenmeier H, Schubert J, et al (2008). Multicenter phase 3 study of the complement inhibitor eculizumab for the treatment of patients with paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **111**(4), 1840–1847. https://doi.org/10.1182/blood-2007-06-094136

Cabrera ME, Pinto D (2003). Anemia aplástica adquirida del adulto: Su tratamiento a propósito de dos casos. *Revista Médica de Chile*, **131**, 1439–1443. https://doi.org/10.4067/S0034-98872003001200012

Garcia-Rojas V, Sánchez-Vargas X, Mora-Hernández G (2017). Hemoglobinuria paroxística nocturna. *Medicina Legal de Costa Rica*, **34**, 342–352.

Hillmen P, Young NS, Schubert J, Brodsky RA, Socié G, Muus P, et al (2006). The complement inhibitor eculizumab in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *New England Journal of Medicine*, **355**, 1233–1243. https://doi.org/10.1056/NEJMoa061648

Patel BA, Giudice V, Young NS (2021). Immunologic effects on the haematopoietic stem cell in marrow failure. *Best Practice & Research Clinical Haematology*, **34**, 101276. https://doi.org/10.1016/j.beha.2021.101276

Parker C, Omine M, Richards S, Nishimura JI, Bessler M, Ware R, et al (2005). Diagnosis and management of paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Blood*, **106**, 3699–3709. https://doi.org/10.1182/blood-2005-04-1717

Santarone S, Bacigalupo A, Risitano AM, Tagliaferri E, Di Bartolomeo E, Iori AP (2010). Hematopoietic stem cell transplantation for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: long-term results of a retrospective study on behalf of the Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo (GITMO). *Haematologica*, **95**, 983–988.

Saso R, Marsh J, Cevreska L, Szer J, Gale RP, Rowlings PA, et al (1999). Bone marrow transplants for paroxysmal nocturnal haemoglobinuria. *British Journal of Haematology*, **104**, 392–396. https://doi.org/10.1046/j.1365-2141.1999.01195.x

Tian H, Liu L, Chen J, Xu Y, Jin Z, Miao M, et al (2016). Haploidentical hematopoietic stem cell transplant in paroxysmal nocturnal hemoglobinuria. *Leukemia & Lymphoma*, **57**, 835–841. https://doi.org/10.3109/10428194.2015.1068309

Veiga CB, Lawrence EM, Murphy AJ, Herold MJ, Dragoljevic D (2021). Myelodysplasia syndrome, clonal hematopoiesis and cardiovascular disease. *Cancers*, **13**, 1968. https://doi.org/10.3390/cancers13081968

Zhou S, Dong X, Chen C, Ma L, Wu Y, Zhou Y, et al (2021). Efficacy and safety of eculizumab for paroxysmal nocturnal hemoglobinuria: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Pediatric Hematology/Oncology*, **43**, 203–210.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Artículo de investigación
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2146

Salud y bienestar de personas mayores según datos de las encuestas de caracterización socioeconómica nacional (CASEN) de Chile, 2015 y 2022

Health and well-being of older people according to data from the National Socioeconomic Characterization Surveys (CASEN) of Chile, 2015 and 2022

Mariane Lutz-Riquelme[1, 2, *], Malcom Zurita-Campos[3], Nelson Álvarez-Palma[3], Katalina Medina-Acuña [4]

Resumen

Introducción: el incremento de personas mayores refleja un acelerado envejecimiento poblacional en Chile. Los datos de la encuesta periódica de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN) reflejan la situación general de la población chilena, utilizando los hogares como unidad de observación. **Objetivo**: comparar condiciones de vida asociadas a salud y bienestar de personas mayores mediante un enfoque descriptivo-comparativo, de acuerdo con las respuestas obtenidas en las CASEN 2015 y 2022. **Materiales y método**: se realizó un análisis descriptivo – comparativo de las bases de datos de las CASEN 2015 y 2022, focalizado en caracterización de los hogares, pobreza multidimensional, salud general y mental, estableciendo asociaciones entre estos factores mediante análisis de varianza. **Resultados y discusión**: los hallazgos clave indican un escenario complejo, que incluye mejora en los ingresos de jubilación, sin reducción de la pobreza multidimensional, una alta presencia de analfabetismo y fuerte sensación de discriminación por edad, y la mayoría recibió tratamiento farmacológico para comorbilidades, con dificultades en el pago de beneficios de salud y medicamentos, lo que llevó a baja participación en las consultas generales y de salud mental. Las dificultades para acceder a la atención médica se agravaron por una falta de vínculos de apoyo social, familiar y comunitario. **Conclusión**: el estado general de salud y bienestar de las personas mayores en Chile no mejoró entre 2015 y 2022. Para lograrlo, se requiere implementar medidas específicas de apoyo enfocadas en aspectos de particular vulnerabilidad, incluyendo el acceso a la atención sanitaria, la escolaridad, el analfabetismo y la generación y mantención de redes de apoyo familiares y sociales.

Palabras Clave: personas mayores; envejecimiento; bienestar; salud; salud mental; encuesta

Abstract

Background: The elevated number of older adults in Chile reflects an accelerated population aging process. The National Socioeconomic Characterization Survey (CASEN) periodically assesses the general situation of the Chilean population, using households as the unit of observation. **Aim:** To compare certain living conditions associated with the health and well-being of older adults through an exclusively descriptive-comparative approach, based on responses obtained from the CASEN 2015 and 2022 surveys. **Materials and Methods:** A comparative and descriptive analysis of the 2015 and 2022 CASEN databases was conducted. The analysis focused on household characteristics, multidimensional poverty, and general and mental health, establishing associations between these factors using ANOVA. **Results and Discussion:** The key findings indicate a complex scenario that includes an improvement in retirement income; however, this did not lead to a reduction in multidimensional poverty. There is a high prevalence of illiteracy and a strong reported sense of age discrimination. Most older adults received pharmacological treatment for comorbidities, while difficulties were evident in paying for health services and medicines, leading to low participation in general and mental health consultations. Significant barriers to accessing healthcare were further compounded by a widespread lack of social, family, and community support networks. **Conclusion:** The overall state of health and well-being of older adults in Chile did not improve between 2015 and 2022. To achieve progress, the implementation of specific support measures is required, targeting areas of particular vulnerability, including healthcare access, illiteracy and low schooling rates, and the generation and maintenance of robust family and social support networks.

Keywords: elderly; aging; well-being; health; mental health; survey

Fecha de envío: 19-06-2025 - Fecha de aceptación: 19-11-2025

(1) Departamento de Salud Pública. Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Viña del Mar. Chile.
(2) Centro de Estudios Traslacionales en Estrés y Salud Mental (C-ESTRES). Universidad de Valparaíso. Viña del Mar. Chile.
(3) Escuela de Sociología. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile.
(4) Escuela de Medicina. Universidad de Valparaíso. Viña del Mar. Chile.
**Autora de correspondencia: mariane.lutz@uv.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introducción

El mundo experimenta un acelerado proceso de envejecimiento poblacional, fundamentalmente debido a la reducción de la fecundidad y el incremento de la longevidad, lo que representa grandes desafíos de crecimiento económico sostenible en el tiempo y sustentable demográficamente, con fuerte impacto en la salud pública (Spijker, 2022). Se proyecta que, a 2050, el 80% de las personas mayores de 60 años (PM) vivirá en países de ingresos bajos y medios (Organización Mundial de la Salud, 2025). En Latinoamérica y el Caribe, el proceso de envejecimiento ha sido más rápido respecto a otras regiones del mundo (Naciones Unidas, 2022). Ante este panorama, la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró el periodo 2021-2030 como la Década del Envejecimiento Saludable, concepto que hace referencia a la interacción entre las personas y los ambientes que habitan (Beard *et al*., 2016). La iniciativa se orienta a promover vidas más largas y saludables, a través de la reducción de las desigualdades en salud y la mejora de la calidad de vida de las PM, sus familias y comunidades (ONU, 2020). La Década fomenta la mantención de la capacidad funcional, aspecto clave que define el bienestar en la vejez, en relación con los atributos que hacen posible a todas las personas "*ser y hacer lo que para ellas es importante*". En este sentido, la capacidad funcional permite aprender, crecer y tomar decisiones; tener movilidad; establecer y mantener relaciones, y contribuir a la sociedad (Cornejo-Ovalle *et al*., 2022). Chile ha experimentado un gran aumento de la población mayor, asociado al incremento significativo de la esperanza de vida al nacer. Al año 2030, se proyecta que una de cada cinco personas será una PM en el país (Leiva *et al*., 2020; Rojas *et al*., 2022).

El envejecimiento poblacional está intrínsecamente asociado a determinantes socioeconómicos y culturales como la educación, la vivienda, la sanidad, las pensiones, la pobreza, entre otros (Montes de Oca Zavala, 2024). La forma en que cada persona envejece es individual, determinada por la combinación de factores genéticos y ambientales: el proceso se asocia con el curso de vida, donde las situaciones de riesgo y las desigualdades sociales impactan en la calidad de vida y el bienestar de las PM (United Nations, 2023).

El perfil epidemiológico de las PM en Chile evidencia una alta prevalencia de enfermedades no transmisibles (ENT). Según la Encuesta Nacional de Salud 2016-2017 (Ministerio de Salud, 2018), entre las ENT más prevalentes en las PM destacan la hipertensión arterial (73,3%), factor de riesgo significativo para enfermedades cardiovasculares, y la diabetes mellitus tipo 2 (30,6%). A esta carga de morbilidad se suma la dependencia funcional: 14,4% de las PM presenta algún grado de limitación, requiriendo asistencia permanente para realizar las actividades cotidianas básicas en los casos de dependencia severa (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2024). Las limitaciones funcionales suelen vincularse a neurodeterioro, incluyendo las demencias, lo que genera una carga significativa en las familias y los sistemas de cuidado. La salud mental (SM) de las PM es un aspecto crítico que refleja el impacto de determinantes sociales como el aislamiento, la falta de redes de apoyo y las dificultades económicas, lo cual subraya la importancia de desarrollar estrategias integrales que aborden aspectos funcionales y psicosociales del bienestar (Ministerio de Salud, 2023).

El incremento proyectado de PM en Chile pone en evidencia la urgencia de difundir conocimiento científico-técnico e interdisciplinario sobre el envejecimiento. En este contexto, la revisión de la información recabada a partir de bases de datos nacionales resulta clave para comprender la realidad de las PM en diversos aspectos cruciales de su salud y bienestar, permitiendo además hacer un seguimiento temporal. La Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional (CASEN), del Ministerio de Desarrollo Social y Familia, es una herramienta clave que permite una aproximación al nivel de bienestar de las PM chilenas. La encuesta describe periódicamente la situación de la población a nivel de hogares y permite estimar variables críticas como la pobreza multidimensional, la escolaridad, la actividad, la jubilación, las carencias educacionales y el nivel de ingresos de las PM. Considerando que los datos de la CASEN permiten observar la evolución temporal de la calidad de vida a nivel nacional, el objetivo de este trabajo es comparar diversas variables de interés relacionadas con condiciones de vida asociadas a salud y bienestar de las PM en 2015 y 2022. De esta forma, se pretende aportar información que contribuya a la promoción del envejecimiento saludable en el país.

Materiales y método

Fuente de datos

Se analizan datos secundarios, obtenidos a partir de las CASEN 2015 y 2022 (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2015a; Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2022a), cuyos resultados se encuentran a libre disposición.

Universo y muestra

Las encuestas consideran los hogares particulares con residentes en el país. La muestra, levantada bajo muestreo probabilístico, consideró 139 (2015) y 335 (2022) comunas, estratificadas según zona geográfica, área (urbano-rural) y nivel socioeconómico (NSE). En 2015 incluyó 82.370 viviendas (error absoluto 0,5%, relativo 3,7%), y en 2022 incluyó 71.028 viviendas (error absoluto 0,3%, relativo 4,3%). El total de personas en cada encuesta fue de 263.686 (2015) y 202.231 (2022).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Análisis de datos

Para el análisis descriptivo-comparativo se seleccionaron dos ejes temáticos: i) Caracterización de hogares y pobreza multidimensional (unidad de análisis: hogar), y ii) Salud general y mental (unidad de análisis: PM). La edad fue recodificada en 3 rangos, según criterios del Instituto Nacional de la Juventud y la Ley 19.828 (Ministerio Secretaría Nacional de la Presidencia de Chile, 2002): Infancia-juventud (0 a 29 años), Adultez (30 a 59 años), y PM (60+ años). Para el análisis descriptivo de tendencias generales persistentes o cambios asociados a la salud y las condiciones socioeconómicas de las PM se utilizaron principalmente estadísticos descriptivos sobre la muestra observada, que se complementaron con pruebas t de diferencia de medias, incluyendo datos de desviación estándar (DE), con un nivel de significación $p<0,005$. Las medias y DE del texto apoyan el porcentaje descrito en las figuras, puesto que están asociadas a datos complementarios.

Resultados

La Tabla 1 muestra la distribución de los grupos etarios de la población encuestada en 2015 y 2022, destacando el aumento de PM en el período, pese a la reducción del total de personas.

Tabla 1: Distribución de población según datos CASEN 2015 y 2022, por rangos etarios.

Año	**2015**		**2022**	
Rango etario	**Frecuencia**	**%**	**Frecuencia**	**%**
Infancia y Juventud	113.008	42,9	77.714	38,4
Adultez	101.144	38,4	77.910	38,5
Persona Mayor	49.534	18,8	46.607	23,0
Total	**263.686**	**100,0**	**202.231**	**100,0**

En 2015, el Ministerio de Desarrollo Social y Familia chileno introdujo la dimensión de pobreza multidimensional en la CASEN, complementando la medición de pobreza por ingresos, dando cuenta de condiciones relevantes para una vida digna (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2015b). De esta forma, entrega un diagnóstico de pobreza más integral y un instrumento útil para diseñar, implementar, monitorear y evaluar políticas públicas. Inicialmente, esta medida incluyó 4 dimensiones (4D): Educación; Salud; Trabajo y Seguridad Social; y Vivienda, señalando que un hogar presenta pobreza 4D cuando tiene un 25% o más de carencias en el total de indicadores considerados en estas dimensiones. Al incorporar la dimensión Redes y Cohesión Social, ampliando Vivienda con el concepto de Entorno, la pobreza multidimensional pasó a tener 5 dimensiones (5D). Así, en 5D, un hogar está en pobreza cuando presenta un 22,5% o más de carencias en el total de indicadores considerados.

Según la Figura 1, las tendencias de pobreza 4D y 5D siguen patrones similares, aunque la pobreza 5D experimentó un aumento del 4% en 2022. Respecto a la pobreza 4D, la edad media de las personas no pobres en 2015 fue de 37,8 años (DE=22,7), mientras que para las personas en situación de pobreza fue de 34,3 años (DE=23) en 2015 ($p<0,001$). En 2022, aunque se mantuvo la diferencia de edad entre los grupos, la media etaria aumentó en 2,4 años para ambas categorías ($p<0,001$). Para la medición de pobreza 5D, en 2015 la media de edad en personas no pobres fue de 37 años (DE=22,7) y de 35,4 años (DE=23,1) para las personas pobres ($p<0,001$). En 2022, los valores respectivos se incrementaron a 39,5 años (DE=22,9) y 38,4 años (DE=23,4), manteniendo una diferencia significativa ($p<0,001$).

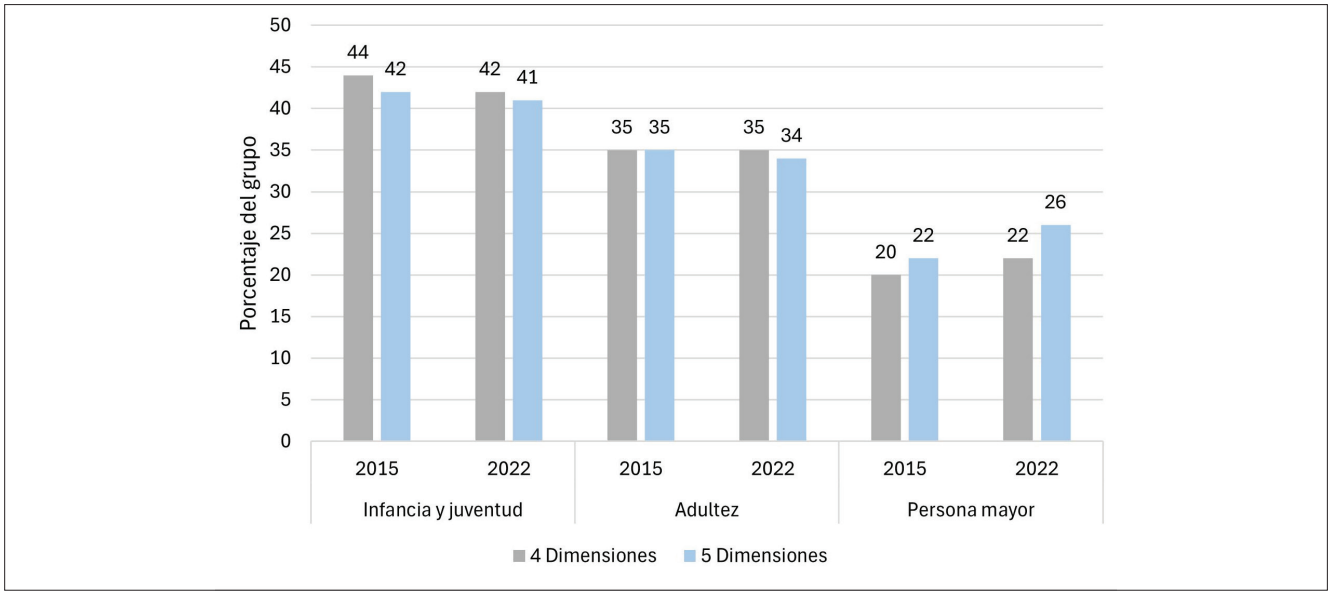


Figura 1: Distribución porcentual de la pobreza multidimensional por grupo etario (A partir de CASEN 2015 y 2022).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

La Figura 2 muestra que, en 2015, el 26% de los hogares de PM presentó carencia de escolaridad (definida como nivel educacional inferior al esperado, de 13 años), porcentaje que se incrementó en 2022. En 2015, el promedio de edad de las personas sin carencias de escolaridad fue de 44 años, mientras que para quienes sí las presentaban ascendió a 49 años (p<0,001). La carencia de escolaridad no se concentra en un solo tramo etario, aunque afecta principalmente a las personas adultas y las PM (p<0,001). En 2022, los promedios de edad respectivos fueron 45 años (DE=17) y 51 años (DE=19) (p<0,001). Finalmente, las dificultades para leer y escribir se acentúan en las PM, puesto que la edad promedio de quienes poseen alguna dificultad en este aspecto es 63,1 años en 2015 y 64,2 años en 2022 (p<0,001).

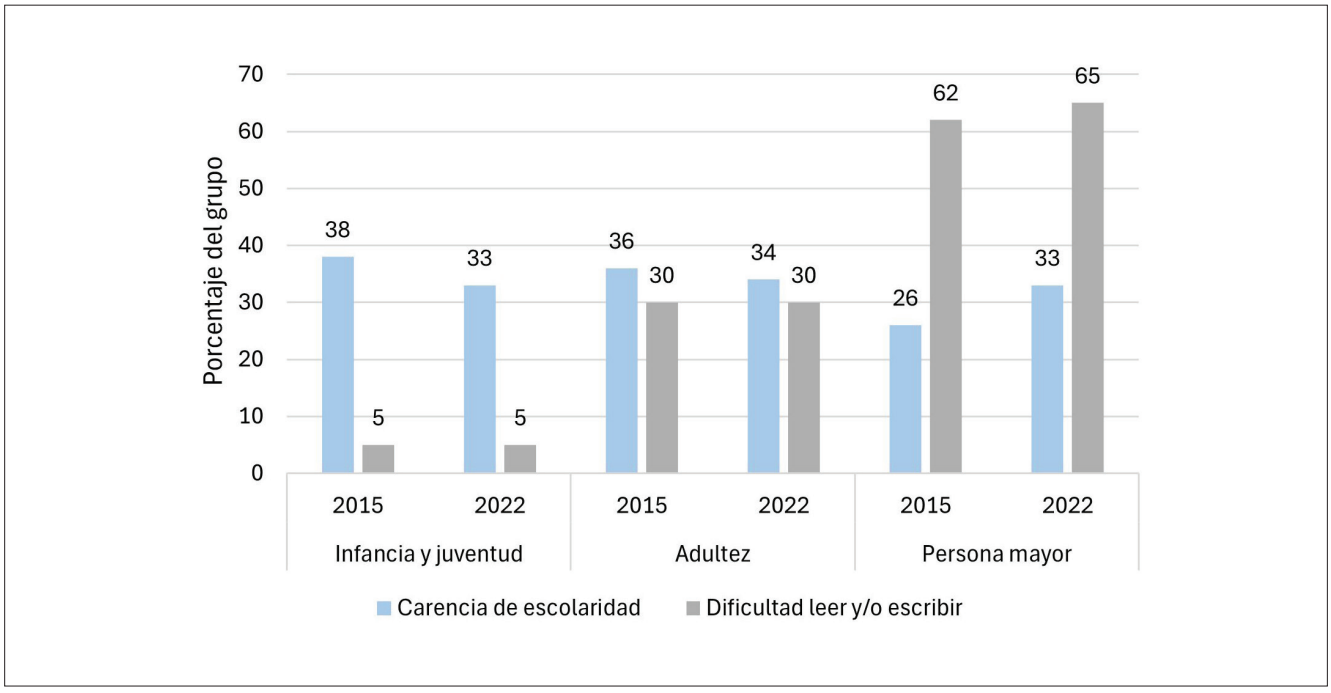


Figura 2: Porcentaje de carencia de escolaridad y dificultad para leer y escribir por grupo etario (A partir de CASEN 2015 y 2022).

Los ingresos totales de las PM, en pesos chilenos ($), presentaron un aumento entre 2015 y 2022. En 2015, la media fue de $299.598 (DE=$746.628; mediana=$170.000; moda=$89.764). Para 2022, la media aumentó a $439.329 (mediana=$293.915; moda=$193.917), manteniendo una dispersión similar de valores (DE=$665.301).

La jubilación constituye gran parte de los ingresos de las PM y puede afectar su participación en el mercado laboral. Para el análisis, los montos percibidos por jubilación se recodifican en los siguientes rangos, utilizando como referencia umbrales de política social tal como como la Pensión Garantizada Universal (PGU): 1) $1 a 100.000; 2) $100.001 a $214.296 (Ministerio del Trabajo y Previsión Social, 2022); 3) $214.297 a $500.000 (tramo que incorpora valores cercanos al sueldo mínimo, a junio de 2024); 4) $500.001 a $1.000.000; y 5) superiores a $1.000.000. Como muestra la Figura 3, la distribución de ingresos por jubilación varió significativamente: en 2015 el 71% de las PM tuvo un ingreso igual o inferior al umbral de la PGU, mientras que en 2022 la mayor concentración (77%) se situó en el tramo de $100.001 a $500.000. En cuanto a los estadísticos centrales, la media general de ingresos por pensión de vejez aumentó de $223.449 (2015), a $337.356 (2022). No obstante, la mediana se mantuvo considerablemente más baja, situándose en $157.000 (2015) y $207.000 (2022). Esta brecha se refleja en la DE, que es considerablemente alta en ambos años ($290.256 en 2015, y $312.039 en 2022). Al excluir los valores iguales o superiores a $1.000.000, la media fue $204.027 en 2015 y $284.918 en 2022.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

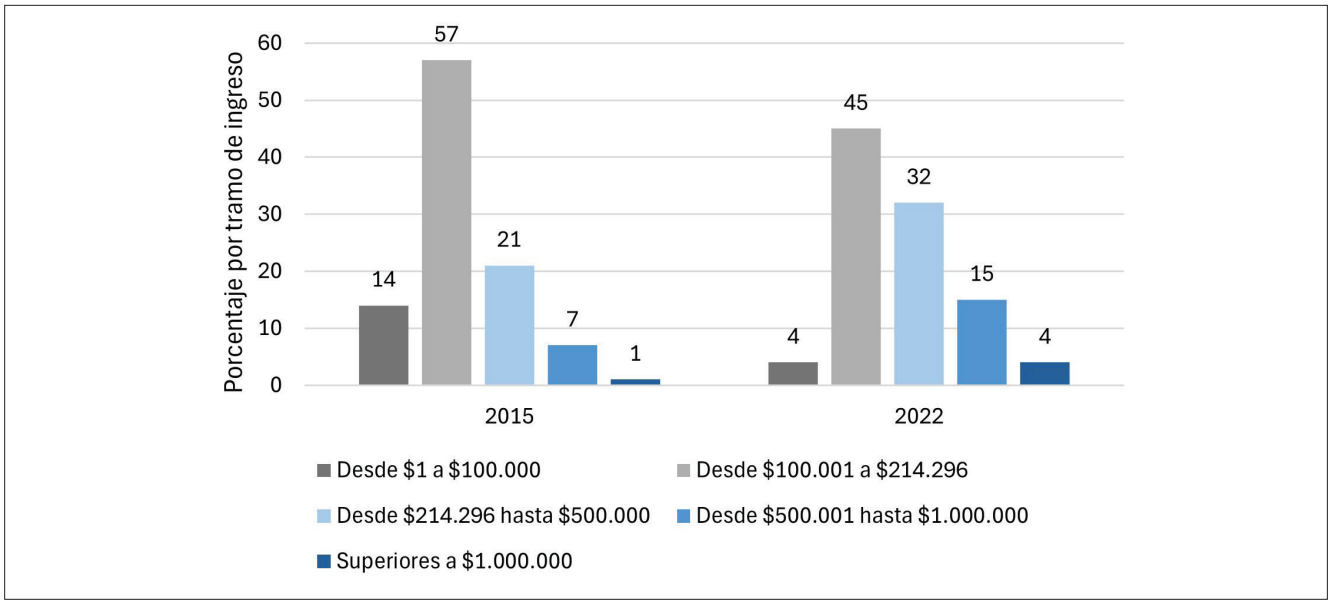


Figura 3: Porcentaje de distribución de los ingresos por pensiones de vejez (A partir de CASEN 2015 y 2022).

El estado de salud reportado a continuación se refiere a la salud física (la SM se analiza por separado). Dado que la CASEN 2022 no incluyó una consulta sobre la autopercepción de salud, el historial de tratamientos farmacológicos se utilizó como variable sustituta o proxy para enriquecer el análisis. Los hallazgos muestran una diferencia en las mediciones: en 2015, al calificar su estado de salud en una escala de 1 (muy malo) a 7 (muy bueno), el 55% de las PM la calificó entre muy malo y regular. En contraste, en 2022, el 68% de las PM declaró haber recibido múltiples tratamientos farmacológicos. La edad media de quienes recibieron tratamiento fue de 53,9 años (DE=21,5), valor significativamente superior a la de quienes no lo recibieron, de 32,1 años (DE=20,2) ($p<0,001$).

Respecto a su peso demográfico, en 2015 las PM constituyeron la segunda mayoría poblacional, y en 2022 pasaron a ser la primera. Entre ambos años aumentó la media de consultas, tanto en PM (+0,15) como en el resto de la población (+0,18) (Figura 4). Si bien la media de asistencia a consultas de las PM es más alta, la diferencia en el aumento entre ambos grupos no resultó estadísticamente significativa.

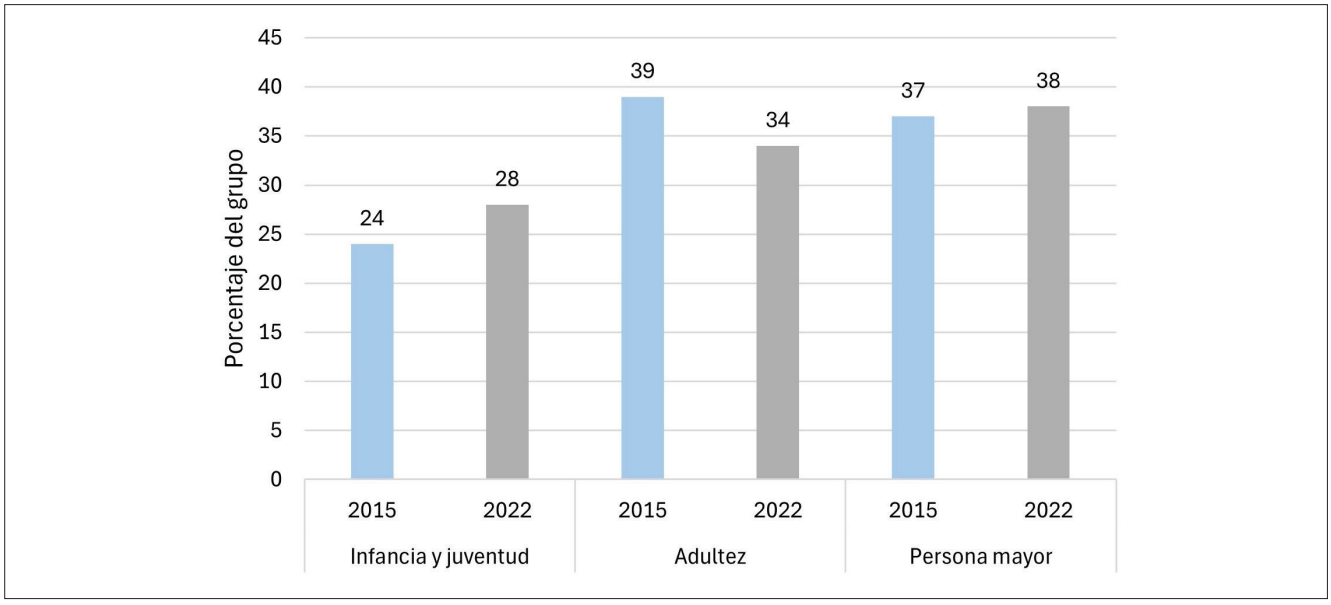


Figura 4: Porcentaje de personas con más de 16 consultas por grupo etario (A partir de CASEN 2015 y 2022).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

El NSE es clave para la asistencia de PM a consultas de salud, dada su asociación con los costos de atención y medicamentos. La Figura 5 ilustra las dificultades de acceso a consultas: en 2015, la media de edad del grupo con dificultades de acceso fue de 43,9 años (DE=23,4) (p<0,001), significativamente superior a los 41,6 años del grupo sin dichas dificultades (p<0,001). En 2022, esta tendencia se mantuvo, con el grupo con dificultades promediando 47,3 años (DE=23) (p<0,001), superando los 43,3 años (DE=23) del grupo sin problemas de acceso (p<0,001). En ambas encuestas, más de un tercio del grupo consideró el costo de los medicamentos como un factor limitante. Este subgrupo presentó consistentemente una media de edad superior a quienes no lo hicieron: 43,1 años (DE=24,7) en 2015 y 44,9 años (DE=24,5) en 2022 (p<0,001). Finalmente, la accesibilidad -entendida como las dificultades relacionadas con el grado de movilidad y la cercanía de las PM a los centros de salud- fue un factor determinante. Esta limitación afectó al 40% de las PM en 2015 y al 44% en 2022, un incremento relevante si se considera la alta comorbilidad del grupo.

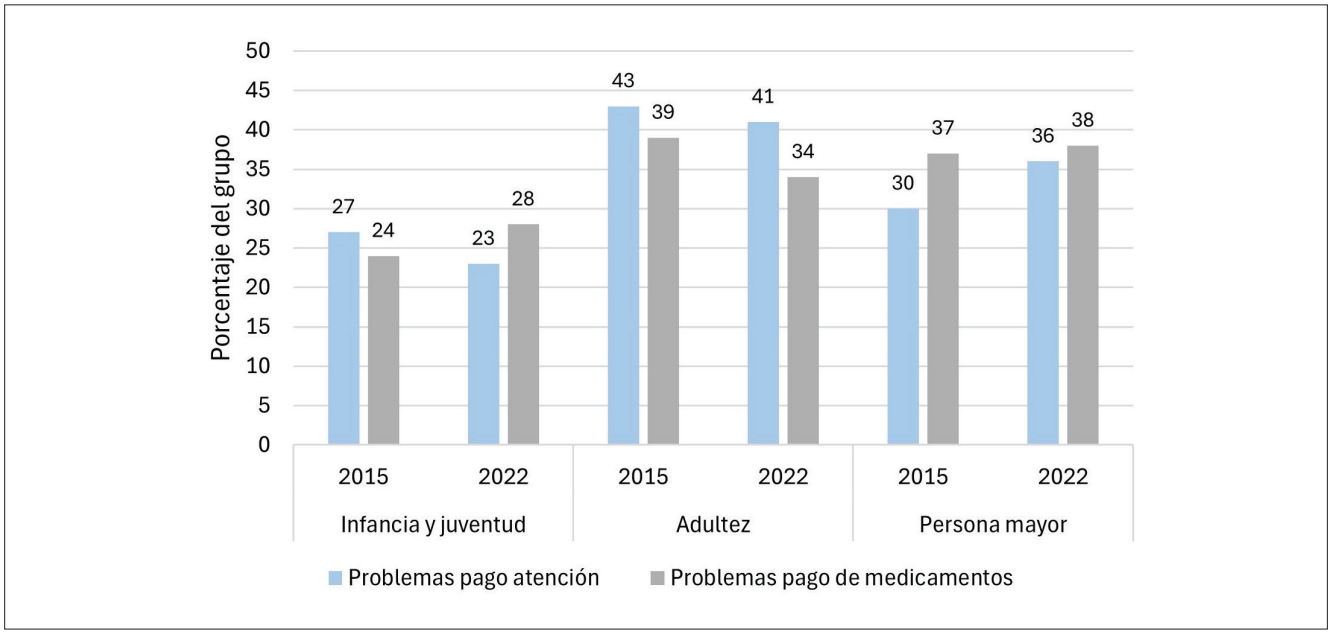


Figura 5: Porcentaje de personas con problemas de acceso a la salud por grupo etario (A partir de CASEN 2015 y 2022).

En SM, se abordó el número de consultas a las que asistieron las PM, y posteriormente se analizó la carencia de vínculos sociales, familiares y apoyo social. El análisis evidencia el grado de aislamiento en el que estas personas se desenvuelven, lo que es considerado como un indicador del deterioro de su SM. En 2015, solo el 21% de las PM asistieron a consultas de SM, y su media de asistencias fue 0,7 puntos inferior a la del resto de la población (menores de 60 años), aunque mantuvieron la semejanza en la moda y la mediana. El resto de la población presentó una mayor variabilidad en los datos que las PM, con una varianza y una DE superiores (+4,1 y +0,9, respectivamente). En 2022, la media de asistencia a estas consultas aumentó para todos los grupos etarios poblacionales de la población, con excepción de las PM. Estas últimas presentaron una media y una mediana de asistencia de 1,3, un punto menor que el resto de la población, manteniendo la igualdad en la moda. La mayor variabilidad se continuó observando en el grupo de la población general (Figura 6). En relación con la carencia de vínculos sociales, familiares y apoyo social, la ausencia de apoyo externo en el contexto familiar y/o doméstico se asocia a medias de edad mayores en toda la población (no exclusivamente las PM). La diferencia en la media fue de 2,4 años más en 2015 (DE=15,9) y 1,6 años más en 2022 (DE=23,3), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas (p<0,001).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

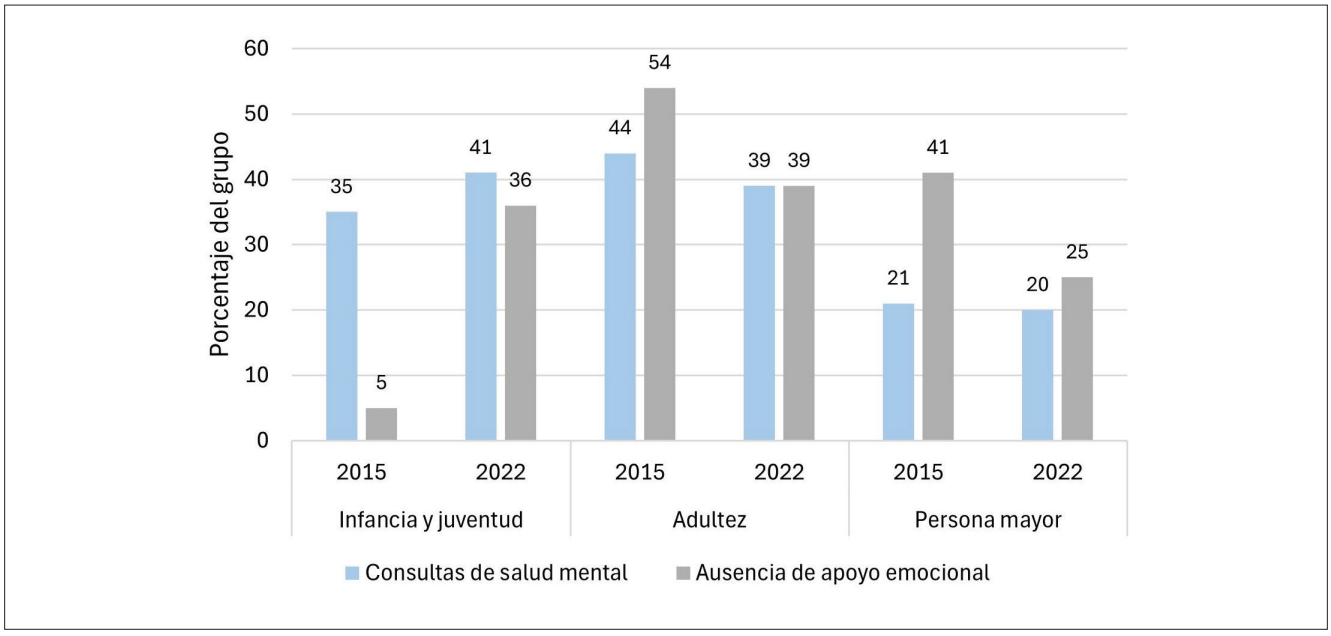


Figura 6: Porcentaje de consultas de salud mental y ausencia de apoyo emocional (A partir de 2015 y 2022).

Discusión

En el presente trabajo se consideran las encuestas CASEN de 2015 y 2022. Esta selección se fundamenta en los profundos cambios observados en los estilos de vida durante 2020 y 2021, especialmente a raíz de las medidas sanitarias implementadas en la pandemia de COVID-19. La pandemia y, particularmente, los períodos de confinamiento resultaron en una disminución de los controles sanitarios en la población general (Hacker *et al*., 2021). La situación afectó especialmente a las PM, y se vio reflejada en una menor asistencia sistemática a los controles de salud y la adherencia de los pacientes a sus tratamientos de ENT y de SM. Por esta razón, se decidió omitir los resultados de la encuesta CASEN realizada en 2020, que se llevó a cabo en forma telefónica, y cuyos valores fueron fuertemente afectados por la contingencia sanitaria. Es importante señalar que esta crisis no solo afectó los aspectos sanitarios de las PM, sino otros determinantes de salud y bienestar, destacando el aumento del desempleo y menor ingreso, así como la inseguridad alimentaria (Giacoman *et al*., 2021) y la conformación de los hogares, entre otros (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2022b), sumados a los trastornos psicológicos asociados a la pandemia (Guzmán-Muñoz *et al*., 2020). Alarcón y colaboradores (2023) describen la magnitud y persistencia de los impactos sociales y económicos de esta crisis sobre los hogares y las personas, reflejados en las encuestas CASEN.

Las necesidades básicas de las PM incluyen un acceso íntegro a la salud, seguridad económica y participación social (Putri & Lestari, 2018). Las PM con mejores condiciones de salud participan más en trabajo formal e informal, actividades familiares y sociales, viven más en forma independiente y segura, con mayor cohesión social y sentido de pertenencia a la sociedad (Ahadi Pradana, 2022). Los recursos sociales, que definen el capital social, son determinantes de la forma de envejecer, al reducir el estrés, contribuir a mantener la homeostasis y mejorar el estado de salud (Sueur *et al*., 2021). En el contexto latinoamericano, se observan grandes diferencias en el envejecimiento poblacional de diferentes países, a lo que contribuyen especialmente aquellos factores asociados a aspectos socioeconómicos y culturales, que incluyen pobreza, educación, vivienda, saneamiento, pensiones, entre otros (PAHO & CEPAL, 2023).

En el período analizado a través de datos de las CASEN en Chile, la pobreza multidimensional descendió un 3,4% entre 2015 y 2022 (PNUD, 2022). Sin embargo, nuestros resultados muestran que el grupo de las PM experimentó un descenso inferior al resto de la población, lo que implica un aumento relativo de su proporción dentro del total de la pobreza multidimensional. En el ámbito de escolaridad y el analfabetismo, casi dos tercios de las PM evidenciaron deficiencias en lectura y/o escritura, con una proporción que aumentó en 2022. Si bien la media de años de escolaridad nacional es aproximadamente 12, las PM en promedio no completaron la educación media. Esta brecha se mantuvo constante: ni el promedio de escolaridad ni las dificultades en leer y/o escribir mostraron mejoras significativas entre 2015 y 2022.

Los ingresos por jubilación aumentaron en más de $100.000 en el período, ascendiendo a $337.000 (cifra cercana al sueldo mínimo

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

de 2022). No obstante, la alta dispersión de los datos (DE en 2015 = $290.000, DE en 2022 = $312.000) sugiere la presencia de valores atípicos (*outliers)* que podrían inducir un sesgo.

Al excluir los valores extremos, el ascenso real disminuye a $80.000, situando la media de jubilaciones ajustada en aproximadamente $284.000. Este aumento refleja una leve mejora en los ingresos y una leve homogeneización de las jubilaciones por vejez, aunque el nivel de inequidad sigue siendo considerable. Dado que la pobreza multidimensional incluye indicadores de salud, y considerando la alta presencia de ENT con comorbilidades, los bajos ingresos limitan el acceso a la atención, contribuyendo al deterioro de salud y, por ende, al aumento de la pobreza multidimensional. Los aspectos críticos de vulnerabilidad de las PM que afectan la pobreza incluyen salud, trabajo y seguridad social, y educación (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2023). El incremento marginal de ingresos observado en el período analizado no contribuyó a un descenso de la pobreza, lo que sugiere que no fue suficiente para cubrir las necesidades básicas asociadas a la alta vulnerabilidad de las PM en las áreas mencionadas. Al ajustar los ingresos a la inflación según el índice de precios al consumidor (IPC), se presenta otra arista que explica por qué el aumento no tuvo un impacto sustancial en la situación financiera de las PM. Nominalmente, hubo un aumento tanto en la media como en la mediana de los ingresos por pensión; sin embargo, al ajustar los valores al IPC base octubre de 2025 (INE, 2025), se observa una tendencia distinta. La media ajustada de pensión por vejez en 2015 correspondía a $346.569, y la mediana desciende a $235.359. En otras palabras, la pérdida de poder adquisitivo es clara: los ingresos promedio en el 2015 no valían tanto menos que los del 2022, e incluso, el 50% de los pensionados recibía pensiones levemente superiores. Ello reafirma que no resulta efectivo abordar un fenómeno tan complejo como la pobreza multidimensional con un enfoque exclusivamente monetario, e incluso este ha carecido de la profundidad suficiente como para dar una respuesta adecuada para las PM, que requieren soluciones institucionales y estructurales. Finalmente, si bien los ingresos por jubilación de las PM no fueron suficientes para impactar en el nivel de pobreza, la dificultad para percibir ingresos adicionales es previsible, ya que las PM no estaban insertas en el mercado laboral, según lo indicado por la encuesta CASEN 2022 y la Encuesta de Bienestar Social (EBS) de 2023 (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2023).

En 2022, las PM constituyeron la primera mayoría en consultas de atención sanitaria, las que aumentaron respecto al período anterior. Aunque demográficamente estas personas fueron el grupo más pequeño de la muestra poblacional, su alta frecuencia de consultas resulta justificada dado el alto número de tratamientos de salud que requieren. El análisis comparativo concuerda con lo señalado por la EBS (Ministerio de Desarrollo Social y Familia, 2023): las PM fueron el grupo que más declaró un estado de salud malo y muy malo (55,5%) y el que menos declaró tener un estado de salud bueno y muy bueno (34,9%), con un nivel de consultas que no es proporcional a su carga de morbilidad. La asistencia a consultas, determinante del estado de salud, está condicionada por el NSE y las barreras de acceso derivadas del costo de la atención y los medicamentos, afectando mayormente a las PM. Estas dificultades de acceso también se asocian a la dependencia funcional y la necesidad de asistencia en actividades básicas.

Según la encuesta, las PM son las más insatisfechas con su vida y el segundo grupo con mayor soledad. En el ámbito de la SM, alcanzaron un 39% de síntomas leves o severos, con un aumento de los síntomas graves de 2021 a 2023. La prevalencia de trastornos de SM es alta, destacando depresión y ansiedad, a lo que se agregan las muertes por suicidio (Organización Mundial de la Salud, 2023). A pesar de poseer una mayor cantidad de trastornos asociados y a observarse mayor edad promedio en los grupos carentes de redes de apoyo, las PM asisten a las consultas de SM de manera similar o inferior al resto de los grupos etarios.

Para dimensionar el alcance de la investigación, es fundamental analizar sus limitaciones. En primer lugar, en el aspecto analítico, es importante considerar que los resultados se extraen directamente de la muestra sin someterse a un factor de expansión. En segundo lugar, el contexto socioeconómico surgido a raíz de la pandemia de COVID-19 y su impacto en la salud pública pudo influir en algunas de las mediciones consideradas. Al respecto, la CASEN 2022 no ofreció herramientas que permitieran analizar el efecto de este factor externo. Por esta razón, la selección de bases de datos CASEN no secuenciales se justifica metodológicamente por la posible distorsión de la información derivada de la pandemia y el cambio en la metodología de su aplicación en 2020 (encuesta telefónica). Finalmente, la dependencia del autorreporte para la obtención de algunos datos analizados podría limitar la validez externa de los resultados y ocasionar un sesgo de deseabilidad social o de respuesta (por infra- o sobreestimación de los participantes sobre las variables consideradas). La naturaleza transversal de los datos, por su parte, impide establecer relaciones de causalidad entre las variables analizadas.

Conclusión

Las respuestas obtenidas en las CASEN 2015 y 2022 permiten concluir que la persistencia de una escasa mejora en materias de escolaridad y acceso a la salud entre esos años explica por qué el aumento en ingresos por jubilación, *per se*, no impactó significativamente en el descenso de la pobreza multidimensional. El estado general de salud y bienestar de las PM no mejoró entre 2015 y 2022, lo que subraya necesidad de reforzar el diseño y aplicación de políticas

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

integrales orientadas a las PM, tales como la alfabetización y nivelación educativa; adecuación de los recintos de salud a movilidad reducida; ampliación de la cobertura de medicamentos y otros tratamientos en atención primaria; concientización y capacitación sobre trastornos de salud mental, entre otras medidas. Para asegurar la pertinencia de estas intervenciones, es crucial caracterizar los aspectos de mayor vulnerabilidad de las PM, individualizando los indicadores del hogar y observando su evolución. Así, la aplicación de políticas públicas orientadas al bienestar debe ir acompañada de una revisión y evaluación constante de su efectividad y pertinencia en el tiempo.

Fuentes de financiamiento

Los autores declaran que no hubo fuentes externas de financiamiento.

Contribuciones y conflictos declarados por los autores

Los autores declaran que no tienen relaciones de interés con organizaciones o actividades que puedan influenciar en la publicación del artículo**.**

Contribuciones declaradas por el autor según CRediT:

MLR: conceptualización, escritura, envío a revista; MZC y NAP: análisis estadístico, escritura, elaboración de figuras; KMA: escritura.

Referencias

Ahadi Pradana A. (2022). Social Capital as a Determinant of Health in Older Adults: A Narrative Review. *KnE Life Sciences* **7**(2), 1–11. https://doi.org/10.18502/kls.v7i2.10280

Alarcón R, Véliz AM, & Encina J. (2023) *Evolución de los indicadores laborales antes, durante y después de la pandemia. División Observatorio Social Subsecretaría de Evaluación Social Ministerio de Desarrollo Social y Familia.* Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2022/20231012_Resultados_Casen_Trabajo.pdf

Beard JR, Officer A, de Carvalho IA, Sadana R, Pot AM, Michel JP, Lloyd-Sherlock P, Epping-Jordan JE, Peeters GMEEG, Mahanani WR, Thiyagarajan JA, Chatterji S. (2016). The World Report on ageing and health: A policy framework for healthy ageing. *Lancet* **387**(10033), 2145-2154. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)00516-4

Cornejo-Ovalle M, Delgado-Becerra I, Molina X, & Masferrer D. (2022). Instrumentos para medir la capacidad funcional intrínseca y la fragilidad de personas mayores en la Atención Primaria en Chile. *Revista médica de Chile* **150**(7), 930-943. https://doi.org/10.4067/s0034-98872022000700930

Guzmán-Muñoz E, Concha-Cisternas E, Oñate-Barahona Y, Lira-Cea A, Cigarroa-Cuevas C, Méndez-Rebolledo I, Castillo-Retamal G, Valdés-BadillaP, & Zapata-Lamana, R. (2020). Factores asociados a una baja calidad de vida en adultos chilenos durante la cuarentena por COVID-19. *Revista médica de Chile* **148**(12), 1759-1766. https://doi.org/10.4067/S0034-98872020001201759

Giacoman C, Herrera MS, & Arancibia PA. (2021). Household food insecurity before and during the COVID-19 pandemic in Chile. *Public Health,* **198**, 332–339. https://doi.org/10.1016/j.puhe.2021.07.032

Hacker KA, Briss PA, Richardson L, Wright J, & Petersen R. (2021). COVID-19 and Chronic Disease: The Impact Now and in the Future. *Preventing Chronic Diseases,* **18**, 210086. https://doi.org/10.5888/pcd18.210086

INE (2025). *Calculadora IPC*. Disponible en https://calculadoraipc.ine.cl Consultado el 30 de octubre de 2025

Leiva AM, Troncoso-Pantoja C, Martínez-Sanguinetti MA, Nazar, Concha-Cisternas Y, Martorell M, Ramírez-Alarcón K, Petermann-Rocha F, Cigarroa I, Díaz X, & Celis-Morales C. (2020). Personas mayores en Chile: el nuevo desafío social, económico y sanitario del Siglo XXI. *Revista médica de Chile* **148**(6), 799-809. https://doi.org/10.4067/S0034-98872020000600799

Ministerio de Desarrollo Social y Familia (2015a). *Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional.* Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/encuesta-casen-2015 Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Desarrollo Social y Familia (2015b) *Nueva Metodología de Medición de la Pobreza por Ingresos y Multidimensional.* División Observatorio Social, Serie Documentos Metodológicos Nº28, versión revisada. Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2013/Nueva_Metodologia_de_Medicion_de_Pobreza.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Desarrollo Social y Familia (2022a). *Encuesta de Caracterización Socioeconómica Nacional.* Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/encuesta-casen-2022 Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Desarrollo Social y Familia. (2022b). *Informe de Desarrollo Social* Disponible en https://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/storage/docs/ids/Informe-desarrollo-social-2022.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Ministerio de Desarrollo Social y Familia. (2023) *Diseño del Cuestionario Encuesta de Bienestar Social 2023.* Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/bienestar-social/2023/Diseno_de_Cuestionario_Encuesta_de_Bienestar_Social_2023.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Desarrollo Social y Familia (2024). *Informe de Desarrollo Social (2024).* https://www.desarrollosocialyfamilia.gob.cl/storage/docs/ids/Informe-desarrollo-social-2024.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Salud (2018). Documento segunda entrega de resultados. Tercera Encuesta Nacional de Salud (ENS) 2016-2017. Disponible en https://redsalud.ssmso.cl/wp-content/uploads/2018/02/2-Resultados-ENS_MINSAL_31_01_2018-ilovepdf-compressed.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio de Salud (2023). *Guía del Envejecimiento y Salud Mental en Personas Mayores*. Disponible en https://midap.org/wp-content/uploads/2023/08/2023-guia-envejecimiento-salud-mental-en-personas-mayores.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio Secretaría Nacional de la Presidencia de Chile (2002). Ley 19.828. *Crea el Servicio Nacional del Adulto Mayor.* Disponible en https://www.bcn.cl/leychile/navegar?idNorma=202950 Consultado el 30 de octubre de 2025

Ministerio del Trabajo y Previsión Social. (2022). Ley 21419 crea la pensión *garantizada universal y modifica los cuerpos legales que indica.* Disponible en https://www.leychile.cl/navegar?idNorma=1171923 Consultado el 30 de octubre de 2025

Montes de Oca Zavala V. (2024). *Buenas prácticas en el ámbito de las políticas públicas para las personas mayores con un enfoque de derechos humanos. Documentos de Proyectos* (LC/TS.2024/88), Santiago, Chile. Comisión Económica para América Latina y el Caribe (CEPAL). Disponible en https://cepal.org/es/publicaciones/80714-buenas-practicas-ambito-politicas-publicas-personas-mayores-un-enfoque-derechos Consultado el 30 de octubre de 2025

Naciones Unidas (2022), *World Population Prospects* – UN Department of Economic and Social Affairs DESA/POP/2021/TR/NO.3, Nueva York.
Organización Mundial de la Salud. (2025). Envejecimiento y salud. Disponible en https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health. Consultado el 30 de octubre de 2025

Organización Mundial de la Salud. (2023). *Mental Health of Older Adults.* Disponible en https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-of-older-adults Consultado el 30 de octubre de 2025

ONU (2020). Decade of Healthy Ageing. Disponible en https://www.who.int/es/initiatives/decade-of-healthy-ageing. Consultado el 30 de octubre de 2025

PAHO & CEPAL (2023). *El contexto sociodemográfico y económico del envejecimiento en América Latina.* Disponible en https://www.cepal.org/es/publicaciones/68654-contexto-sociodemografico-economico-envejecimiento-america-latina Consultado el 30 de octubre de 2025

PNUD. (2022). *Informe de Resultados Medición de la Pobreza Multidimensional en Chile, Encuesta Casen 2022.* Disponible en https://observatorio.ministeriodesarrollosocial.gob.cl/storage/docs/casen/2022/Informe%20IPM%20-%20PNUD%20-%20CASEN%202022.pdf Consultado el 30 de octubre de 2025

Putri AA, & Lestari CN. (2018). The Ability to Meet the Elderly's Basic Needs for Healthy Ageing in Low- and Middle-Income Countries. *KnE Life Sciences* **4**(1), 39–46. https://doi.org/10.18502/kls.v4i1.1364

Rojas H, Rodríguez Canache L, & Rodríguez León J. (2022) *Envejecimiento en Chile: Evolución, características de las personas mayores y desafíos demográficos para la población.* Instituto Nacional de Estadísticas - Chile (INE). Disponible en https://www.ine.gob.cl/docs/default-source/documentos-de-trabajo/envejecimiento-en-chile-evolucion-y-caracteristicas-de-las-personas-mayores.pdf?sfvrsn=fa394551_2 Consultado el 30 de octubre de 2025

Spijker J. (2022). El futuro del envejecimiento en América Latina y el Caribe: nuevas perspectivas metodológicas. *Papeles de población* **28**(114), 15-38. https://doi.org/10.22185/24487147.2022.114.27

Sueur C, Quque M, Naud A, Bergouignan A, & Criscuolo F. (2021). Social capital: an independent dimension of healthy ageing. *Peer Community Journal* **1**, e23. https://doi.org/10.24072/pci.networksci.100003

United Nations. (2023). *World Social Report 2023: Leaving no one behind in an ageing world*. Disponible en https://desapublications.un.org/publications/world-social-report-2023-leaving-no-one-behind-ageing-world Consultado el 30 de octubre de 2025

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Protocolo de revisión sistemática
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2139

Bone regeneration based on stem cells derived from bone marrow, iliac crest, or adipose tissue: a scoping review protocol of clinical applications for dental implant site preparation

Regeneración ósea basada en células madre derivadas de médula ósea, cresta ilíaca o tejido adiposo: protocolo de una revisión de alcance de aplicaciones clínicas para la preparación del sitio de implantes dentales

Valentina Veloso-Casado[1], José Tomás Ramos-Rojas[1,*], Francisca Collao-Fierro[1], Karla Ogaz-Muñoz[1], Camilo Montero-Olivares[1]

Abstract

Introduction: Dental implant therapy is widely recognized as the gold standard for tooth replacement; however, bone atrophy frequently necessitates augmentation procedures to ensure implant success. Conventional grafting methods, while effective, are limited by factors such as donor site morbidity, immunogenicity, and inconsistent osteogenic potential. Mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as a promising alternative due to their capacity for osteogenic differentiation and immunomodulation. Despite rapid advancements, clinical translation remains hindered by variability in cell source, processing protocols, and outcome measures. This scoping review aims to systematically map current clinical applications of MSC-based bone regeneration using bone marrow, iliac crest, or adipose tissue specifically for dental implant site preparation. **Methods:** Following the Arksey and O'Malley framework and JBI Manual for Scoping Reviews, this study adheres to PRISMA-ScR guidelines. Eligible studies will include clinical trials and observational studies evaluating stem cell-based augmentation techniques in human patients undergoing maxillary or mandibular bone regeneration for implant placement. A comprehensive literature search across MEDLINE, EBSCO, and CENTRAL will be supplemented by manual reference screening and expert consultation. Two independent reviewers will conduct study selection and data extraction, focusing on patient characteristics, cell source and processing methods, surgical application, outcomes, and safety profiles. **Expected results**: The results will provide a structured synthesis of current evidence, highlight key methodological trends and gaps, and support clinicians and researchers in navigating the complex landscape of regenerative strategies in implant dentistry.

Keywords: maxillary bone atrophy; bone augmentation; dental implants; mesenchymal stem cells; MSCs; scoping reviews.

Resumen

Introducción: La terapia con implantes dentales es ampliamente reconocida como el estándar de oro para el reemplazo dental; sin embargo, la atrofia ósea con frecuencia requiere procedimientos de aumento para asegurar el éxito del implante. Los métodos convencionales de injerto, aunque eficaces, presentan limitaciones como morbilidad en el sitio donante, inmunogenicidad y un potencial osteogénico inconsistente. Las células madre mesenquimales (MSCs) han surgido como una alternativa prometedora debido a su capacidad de diferenciación osteogénica e inmunomodulación. A pesar de los rápidos avances, la traducción clínica sigue viéndose obstaculizada por la variabilidad en la fuente celular, los protocolos de procesamiento y las medidas de resultado. Esta revisión exploratoria tiene como objetivo mapear sistemáticamente las aplicaciones clínicas actuales de la regeneración ósea basada en MSCs obtenidas de médula ósea, cresta ilíaca o tejido adiposo, específicamente para la preparación del sitio de implantes dentales. **Métodos**: Siguiendo el marco metodológico de Arksey y O'Malley y el Manual JBI para revisiones exploratorias, este estudio se adhiere a las directrices PRISMA-ScR. Los estudios elegibles incluirán ensayos clínicos y estudios observacionales que evalúen técnicas de aumento basadas en células madre en pacientes humanos sometidos a regeneración ósea maxilar o mandibular para colocación de implantes. Se realizará una búsqueda exhaustiva de la literatura en MEDLINE, EBSCO y CENTRAL, complementada con una revisión manual de referencias y consulta a expertos. Dos revisores independientes realizarán la selección de estudios y extracción de datos, enfocándose en las características de los pacientes, la fuente y el procesamiento de las células, la aplicación quirúrgica, los resultados y los perfiles de seguridad**. Resultados esperados:** Los resultados proporcionarán una síntesis estructurada de la evidencia actual, destacarán tendencias metodológicas clave y vacíos existentes, y respaldarán a clínicos e investigadores en la navegación del complejo panorama de las estrategias regenerativas en implantología dental.

Palabras clave: atrofia ósea maxilar; aumento óseo; implantes dentales; células madre mesenquimales; MSCs; revisión exploratoria.

Fecha de envío: 2025-06-18 - Fecha de aceptación: 2025-11-07

(1) Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile.
**Autor de correspondencia: jose.ramos@udd.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introduction

Dental implant therapy has significantly improved the rehabilitation of edentulous patients, emerging as the gold standard for tooth replacement with documented long-term success rates exceeding 95% (Jung *et al*., 2012). Despite these impressive outcomes, progressive maxillary and mandibular atrophy, characterized by diminished alveolar bone volume and density, frequently compromises implant therapy. Clinical evidence indicates that approximately 50% of planned implant sites present with inadequate bone dimensions, necessitating adjunctive procedures such as sinus floor elevation or particulate/onlay grafting to establish a biomechanically sound foundation (Hämmerle *et al*., 2012). Such bone insufficiency stems from multiple etiologies including post-extraction resorption, periodontal disease, trauma, or congenital deficiency, underscoring the magnitude of this challenge in contemporary implantology.

Conventional bone augmentation approaches, including autogenous grafts, allografts, and xenografts, have demonstrated predictable outcomes but harbor significant limitations. Autogenous grafts, while considered the gold standard due to their osteogenic, osteoinductive, and osteoconductive properties, are associated with donor site morbidity and limited availability (Urban *et al*., 2019). Allografts and xenografts offer greater accessibility but lack the osteogenic potential of autogenous bone and raise concerns regarding disease transmission and immunogenicity. These constraints have catalyzed exploration of alternative regenerative strategies, particularly in the rapidly evolving domain of cell-based therapies (Al-Moraissi *et al*., 2020, Asahina *et al*., 2021).

Mesenchymal stem cells (MSCs) have emerged as key players in regenerative medicine since their original isolation from bone marrow by Friedenstein in 1968 and subsequent characterization by Pittenger *et al*. (1999) Click or tap here to enter text., who demonstrated their capacity to differentiate into adipocytes, chondrocytes, and osteocytes. The International Society for Cell & Gene Therapy (ISCT) established standardized criteria for MSCs in 2006, including plastic adherence, expression profile (≥95% expression of CD105, CD73, and CD90; absence of CD45, CD34, CD14/CD11b, CD79α/CD19, and HLA-DR), and trilineage differentiation capacity (Torrents *et al*., 2023). These multipotent cells can now be isolated from diverse sources including bone marrow, iliac crest, adipose tissue, and periosteum (Pittenger *et al*., 2019).

Stem cell-based regenerative approaches represent a paradigm shift in bone augmentation strategies. These advanced biological techniques harness the intrinsic regenerative capacity of MSCs through dual mechanisms: direct differentiation into osteoblasts and indirect paracrine effects via secretion of growth factors and cytokines that stimulate angiogenesis and modulate local immune responses. Their immunomodulatory properties further enhance healing outcomes by creating a favorable microenvironment for tissue regeneration (Pittenger *et al*., 2019).

The therapeutic application of stem cells in dental implantology has evolved considerably, encompassing various methodologies ranging from minimally manipulated tissue concentrates to extensively expanded cell populations, frequently combined with scaffolds and growth factors. Yet significant challenges persist in clinical translation, notably pronounced heterogeneity between donors, tissues, and culture conditions, which substantially impacts surface phenotype, proliferation capacity, lineage commitment, and immunomodulatory function. These variables necessitate rigorous source selection, standardized expansion protocols, and comprehensive safety validation (Torrents *et al*., 2023, Li *et al*., 2024, Peng *et al*., 2024) .

Single-cell sequencing (SCS) has emerged as a transformative analytical tool in this context. By enabling high-resolution profiling of individual MSCs, SCS reveals intra-population heterogeneity, refines phenotypic markers, and maps osteogenic and immunoregulatory pathways relevant to bone regeneration (Torrents *et al*., 2023, Daneshian *et al*., 2024). Collectively, advances in MSC biology, stem cell-based augmentation strategies, and SCS analytics form a synergistic framework poised to overcome current limitations in oral bone regeneration and optimize clinical outcomes in implant dentistry (Pittenger *et al*., 2019, Shanbhag *et al*., 2019, Torrents *et al*., 2023, Daneshian *et al*., 2024, Li *et al*., 2024, Peng *et al*., 2024).

While previous systematic reviews (Shanbhag *et al*., 2019, Al-Moraissi *et al*., 2020) have addressed specific aspects of stem cell therapy in oral bone regeneration (Shanbhag *et al*., 2019), their scope and approaches differ from the present protocol. Shanbhag *et al*. (2019) evaluated a wide range of clinical indicators (sinus lift, ridge augmentation, alveolar preservation, cleft repair, among others) and cell sources from minimally manipulated tissue fraction to expanded mesenchymal stem cell and committed bone cells, finding potential benefits of cell therapy compared to graft with biomaterials or autogenous bone, but with heterogeneous evidence and limited methodological standardization. Al-Moraissi *et al*. (2020) restricted their analysis to randomized clinical trials comparing MSC graft versus conventional graft in atrophic maxilla regeneration, concluding that, although bone formation at 6 months was significantly greater with MSCs, there were no consistent differences in other histomorphometric or clinical outcomes. The breadth and heterogeneity of available evidence suggests the need for a more comprehensive analytical approach. A scoping review methodology is particularly appropriate given the emerging nature of this field, the diversity of intervention types and outcome measures, and the critical need to map the

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

current landscape of clinical applications to identify knowledge gaps and guide future research directions.

Objective

Previous literature shows that, although stem cell-based therapies show significant potential for orofacial bone regeneration, significant gaps remain: heterogeneity in cell sources and processing methods, lack of standardization in clinical protocols, diversity of indications and defect treated and limited long term follow up. This scoping review aims to systematically map and analyze the current landscape of stem cell-based bone regeneration techniques using bone marrow, iliac crest, or adipose tissue for dental implant site preparation. Specifically, we seek to:

1. Identify and categorize the various protocols and methodologies employed in clinical applications
2. Examine reported outcomes and success parameters across different techniques
3. Evaluate safety considerations and complications associated with different cell sources
4. Highlight gaps in current knowledge and potential directions for future research

Through this comprehensive analysis, we aim to provide clinicians and researchers with an evidence-based framework to guide decision-making and future investigations in this rapidly evolving field.

Methods

This scoping review will adhere to the methodological framework proposed by Arksey and O'Malley and further refined in the JBI Manual for Scoping Reviews (Arksey *et al*., 2005, Peters *et al*., 2020). The manuscript will comply with the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-analyses extension for Scoping Reviews (PRISMA-ScR) to ensure transparent and comprehensive reporting (Tricco *et al*., 2018). This protocol was registred and is available in OSF Registries (Ramos-rojas *et al*., 2025), and any methodological deviations during the review process will be explicitly documented in the final publication.

Eligibility Criteria

Population

The review will include studies assessing individuals undergoing maxillary or mandibular surgery requiring bone regeneration prior to dental implant placement. We will include patients regardless of age, gender, or underlying systemic conditions that might affect bone metabolism or healing (including diabetes mellitus, osteopenia, osteoporosis, history of bisphosphonate therapy, and tobacco use). This inclusive approach will enable a comprehensive understanding of stem cell applications across diverse patient populations with varying regenerative challenges.

Concept

Our primary focus is the application of stem cells harvested from three specific sources:

- Maxillary or mandibular bone marrow
- Iliac crest
- Adipose tissue

We will examine the protocols for cell harvesting, processing, and application, including concentration techniques, expansion methodologies, and combination with various scaffolding materials or growth factors. Studies will be evaluated regarding their reported effectiveness in bone regeneration (both quantitatively and qualitatively), implant integration outcomes, and associated safety profiles.

Studies investigating cells derived from other sources will be excluded, specifically:

- Dental pulp stem cells
- Gingival tissue-derived stem cells
- Periodontal ligament stem cells
- Periosteal stem cells
- Pluripotent cells (e.g., umbilical cord-derived)

Context

The review will encompass clinical applications in surgical settings where maxillofacial procedures are performed for dental implant site preparation. This includes hospital-based surgical facilities, specialized dental clinics, and maxillofacial surgery centers. Both academic and private practice settings will be considered to capture the full spectrum of clinical implementation.

Types of studies

We will include original research publications providing primary clinical data on stem cell-based bone regeneration specifically for dental implant site preparation. Eligible study designs include:

- Randomized controlled trials
- Non-randomized controlled trials
- Comparative observational studies

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Exclusion criteria encompass:

- Preclinical studies (animal or in vitro research)
- Review articles without original data
- Conference abstracts without full-text publication
- Studies focused on applications other than dental implant site preparation

Literature Search Strategy

A comprehensive, systematic search will be conducted to identify all relevant studies without language or date restrictions. The search was performed in September 2024, with additional updates prior to manuscript completion to incorporate newly published literature.

Information Sources

The following electronic databases will be systematically searched:

- MEDLINE (via PubMed)
- Dentistry & oral sciences source (via EBSCO)
- Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL)

Search Strategy

The search strategy was developed through an iterative process involving preliminary literature review and consultation with information specialists and subject matter experts. It combines terms related to "stem cells," "bone regeneration," and "dental implant surgery" using appropriate Boolean operators and database-specific syntax. Controlled vocabulary terms (e.g., MeSH) were not used in this search strategy The comprehensive search strategy for MEDLINE is provided in Table 1 and will be adapted for each database while maintaining conceptual consistency.

Table 1: Line by line search strategy

Term	#	Boolean strategy
Mesenchymal cell	**1**	(MSC OR MSCs OR HMSC* OR BMSC* OR "bone marrow" OR stemstromal* OR stromalstem* OR nestcell* OR ((mesenchymal* OR multipotent*) AND stem* AND cell*))
Maxillary bone	**2**	((dental* OR alveol* OR maxilla* OR jaw OR mandibul*) AND (bone* OR osseous*))
Osseointegration	**3**	(osteogenesis OR regenerat* OR osseointegrat* OR osteosynthesis* OR neoformat* OR "oral implant" OR "oral implants")
Search	**4**	#1 AND #2 AND #3

Note: Controlled vocabulary terms (e.g., MeSH) were not used in this search strategy

Additional literature will be identified through:

- Manual searching of reference lists from included studies
- Consultation with experts in the field

Study selection process

The selection of eligible studies will follow a rigorous, two-stage screening process adhering to established methodological guidelines for evidence synthesis:

1. Initial screening: Two independent reviewers will screen all titles and abstracts identified through the comprehensive search strategy. Each citation will be classified as "include" or "exclude," based on predetermined eligibility criteria.

2. Full-Text Assessment: All studies classified as "include" during initial screening will undergo full-text evaluation. The same two independent reviewers will systematically assess each article against the complete set of eligibility criteria and will document specific reasons for exclusion.

3. Calibration process: prior to formal screening, reviewers will undergo calibration exercises using a random sample of 200 citations to establish consistency in the application of eligibility criteria.

4. Conflict Resolution: Disagreements at any stage will be resolved through consensus discussion between the two reviewers. In cases where consensus cannot be achieved, a third senior reviewer with expertise in regenerative dentistry will adjudicate.

The entire selection process will be documented and reported in a PRISMA flow diagram illustrating the number of studies identified, screened, assessed for eligibility, and included in the final review, with specific reasons for exclusions at the full-text stage.

Data extraction

Data from included studies will be systematically extracted using a standardized, pre-piloted data collection form developed specifically for this review. Two independent reviewers (GH and IJ) will perform extraction. Disagreements will be resolved through consensus. The data extraction form will capture the following elements:

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Study Characteristics

- Bibliographic information (authors, title, journal, publication year)
- Study design and methodology
- Geographic location and clinical setting
- Eligibility criteria
- Funding source and potential conflicts of interest

Participant Characteristics

- Demographic profile (age, sex, relevant medical history)
- Indication for bone augmentation
- Anatomical site requiring regeneration
- Bone defect classification/dimensions

Intervention Details

- Cell source (maxillary/mandibular bone marrow, iliac crest, or adipose tissue)
- Harvesting protocol (technique, site, anesthesia, volume collected)
- Processing methodology (concentration, isolation, expansion)
- Cell characterization (if performed)
- Cell quantity/concentration applied
- Carrier/scaffold materials used
- Addition of growth factors or other bioactive agents
- Surgical technique for application

Outcome Measures

- Increase in bone height
- Final-to-initial graft volume ratio
- Bone-core volume fraction
- Bone-core mineral density

Data synthesis

A narrative synthesis approach will be employed following established methodological frameworks:

1. **Developing a preliminary synthesis:** the extracted data will be organized into logical categories based on cell source, processing technique, application method, and defect type. Tabular summaries will present key characteristics and findings of included studies, with accompanying text highlighting patterns, similarities, and differences across studies.

2. **Exploring relationships within and between studies:** we will systematically analyze variations in outcomes according to:

- Cell source and processing methodology
- Patient characteristics and defect types
- Surgical techniques and adjunctive interventions
- Study design and methodological quality

3. **Visual representation:** where appropriate, diagrams and graphs will be used to illustrate relationships between study characteristics and outcomes.

Expected contribution to knowledge

This scoping review will provide the first comprehensive mapping of clinical applications utilizing mesenchymal stem cells from bone marrow, iliac crest, and adipose tissue specifically for dental implant site preparation. By systematically synthesizing heterogeneous methodologies, outcomes, and implementation considerations across diverse clinical contexts, this review will address critical knowledge gaps that currently impede evidence-based decision-making in regenerative implantology. For clinicians, this review will offer practical insights into the relative advantages, limitations, and implementation requirements of various stem cell-based approaches, potentially accelerating the translation of these promising technologies into routine clinical practice. Furthermore, the findings could be integrated into standard surgical protocols that optimize the predictability of outcomes and minimize complications, serving as reference in individualized clinical decision making. In the field of research, detailed evidence mapping will allow us to prioritize underexplored areas, such as uniformity in cell procurement and expansion protocols, comparison of long-term results across different sources, and analysis of combinations biomaterials or bioactive molecules. Thus, for example, if it is found that the use of bone marrow concentrates has strong support for horizontal ridge augmentation, but that the use of adipose tissue in sinus

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

lifts lacks robust evidence, these data could guide future clinical trials aimed at filling this gap. In this way, the study will not only clarify the current landscape but also facilitate the transfer of stem cell-based strategies toward safer and more predictable protocols, accelerating their integration into evidence-based implantology. Ultimately, this work aims to advance the field toward more predictable, less invasive, and biologically sophisticated solutions for the widespread challenge of inadequate bone volume in implant dentistry.

Acknowledgments

We thank Dr. Claudio Miranda, Director of the Postgraduate Program in Oral and Maxillofacial Implantology, for his support throughout the project.

Contributions declared by the authors

VVC: conceptualization, methodology, research, drafting of the original manuscript, manuscript review, validation, and supervision.

JRR: conceptualization, methodology, research, drafting of the original manuscript, manuscript review, validation, and supervision.

FCF: conceptualization, research, drafting of the original manuscript, and manuscript review.

KOM: research, drafting of the original manuscript, and manuscript review.

CMO: research, drafting of the original manuscript, and manuscript review.

Conflict of interest declaration

The authors of this work declare no conflict of interest.

Funding sources

This study did not receive external funding and was developed as part of the academic and scientific research activities of the School of Dentistry, Faculty of Medicine, Clínica Alemana, Universidad del Desarrollo.

References

Al-Moraissi E, Oginni F, Holkom M, Mohamed A, Al-Sharani H. (2020). Tissue-engineered bone using mesenchymal stem cells versus conventional bone grafts in the regeneration of maxillary alveolar bone: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Oral & Maxillofacial Implants* **35**(1), 79-90. https://doi.org/10.11607/jomi.7682

Arksey H, O'Malley L. (2005). Scoping studies: Towards a methodological framework. *International Journal of Social Research Methodology* **8**(1), 19-32. https://doi.org/10.1080/1364557032000119616

Asahina I, Kagami H, Agata H, Honda MJ, Sumita Y, Inoue M, *et al*. (2021). Clinical outcome and 8-year follow-up of alveolar bone tissue engineering for severely atrophic alveolar bone using autologous bone marrow stromal cells with platelet-rich plasma and β-tricalcium phosphate granules. *Journal of Clinical Medicine* **10**(22), 5231. https://doi.org/10.3390/jcm10225231

Daneshian Y, Lewallen EA, Badreldin AA, Dietz AB, Stein GS, Cool SM, *et al*. (2024). Fundamentals and translational applications of stem cells and biomaterials in dental, oral and craniofacial regenerative medicine. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression* **34**(6), 37-60. https://doi.org/10.1615/CritRevEukaryotGeneExpr.2024053036

Hämmerle CHF, Tarnow D. (2018). The etiology of hard- and soft-tissue deficiencies at dental implants: A narrative review. Journal of Periodontology 89, S291-S303. https://doi.org/10.1002/JPER.16-0810

Jung RE, Zembic A, Pjetursson BE, Zwahlen M, Thoma DS. (2012). Systematic review of the survival rate and the incidence of biological, technical, and aesthetic complications of single crowns on implants reported in longitudinal studies with a mean follow-up of 5 years. *Clinical Oral Implants Research* **23**(Suppl 6), 2-21. https://doi.org/10.1111/j.1600-0501.2012.02547.x

Li H, Wang Y, Zhu G, Ma Q, Huang S, Guo G, *et al*. (2024). Application progress of single-cell sequencing technology in mesenchymal stem cells research. *Frontiers in Cell and Developmental Biology* **11**, 1-13. https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1336482

Peng Y, Jaar J, Tran SD. (2024). Gingival mesenchymal stem cells: Biological properties and therapeutic applications. *Journal of Oral Biology and Craniofacial Research* **14**(5), 547-569. https://doi.org/10.1016/j.jobcr.2024.07.003

Peters MDJ, Marnie C, Tricco AC, Pollock D, Munn Z, Alexander L, *et al*. (2020). Updated methodological guidance for the conduct of scoping reviews. *JBI Evidence Synthesis* **18**(10), 2119-2126. https://doi.org/10.11124/JBIES-20-00167

Pittenger MF, Discher DE, Péault BM, Phinney DG, Hare JM, Caplan AI. (2019). Mesenchymal stem cell perspective: Cell biology to clinical progress. *NPJ Regenerative Medicine* **4**(22), 1-15. https://doi.org/10.1038/s41536-019-0083-6

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Ramos-Rojas J, Veloso V, Collao F, Olgaz K & Montero C. (2025). Stem cell-based bone regeneration using bone marrow, iliac crest, or adipose tissue: a scoping review protocol of clinical applications for dental implant site preparation. https://doi.org/10.17605/OSF.IO/VYCZF

Shanbhag S, Suliman S, Pandis N, Stavropoulos A, Sanz M, Mustafa K. (2019). Cell therapy for orofacial bone regeneration: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **46,**162-182. https://doi.org/10.1111/jcpe.13049

Torrents S, del Moral AE, Codinach M, Rodríguez L, Querol S, Vives J. (2023). Optimized reagents for immunopotency assays on mesenchymal stromal cells for clinical use. *Immunologic Research* **71**(5), 725-734. https://doi.org/10.1007/s12026-023-09385-1

Tricco AC, Lillie E, Zarin W, O'Brien KK, Colquhoun H, Levac D, *et al*. (2018). PRISMA extension for scoping reviews (PRISMA-ScR): Checklist and explanation. *Annals of Internal Medicine* **169**(7), 467-473. https://doi.org/10.7326/M18-0850

Urban IA, Montero E, Monje A, Sanz-Sánchez I. (2019). Effectiveness of vertical ridge augmentation interventions: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Clinical Periodontology* **46**(Suppl 21), 319-339. https://doi.org/10.1111/jcpe.13061

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Protocolo de revisión sistemática
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2140

Efectividad de la premedicación AINEs en extracciones de terceros molares: protocolo de una revisión sistemática

Effectiveness of NSAIDs premedication following third molar extraction: protocol of a systematic review

Valentina Delich-Pardo[1], Matías González-Zeballos[1], Valentina Veloso Casado[1,2*]

Resumen

Introducción: La inflamación es un proceso esencial en la reparación tisular, en el cual las enzimas COX y las prostaglandinas tienen un papel fundamental. La extracción de terceros molares, es un procedimiento dental frecuente que puede derivar en complicaciones como dolor postoperatorio, siendo este el síntoma más común debido a la complejidad quirúrgica. Este dolor varía entre pacientes y suele ser más intenso en las primeras horas tras la intervención. Su control se basa en el uso de analgésicos y antiinflamatorios, destacando los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) por su eficacia analgésica, antipirética y antiinflamatoria. Se ha demostrado que su administración preoperatoria mejora el manejo del dolor en procedimientos odontológicos. **Objetivo:** Determinar la eficacia de la premedicación con AINES en adultos sometidos a extracción de terceros molares. **Metodología:** Se llevará a cabo una revisión sistemática de la literatura en bases de datos como PubMed, Embase, EBSCO y Web of Science, incluyendo ensayos clínicos aleatorizados (ECA), siguiendo la pauta PRISMA-P y registrándose en PROSPERO. La selección de estudios se realizará mediante la plataforma Rayyan en dos fases. Los datos serán extraídos con una planilla diseñada específicamente para el estudio, enfocándose en desenlaces relevantes. Se hará una síntesis narrativa y, de ser posible, un metaanálisis según la homogeneidad de los estudios. El riesgo de sesgo se evaluará utilizando la herramienta RoB-1. **Resultados:** Se espera que esta revisión sirva como guía para la toma de decisiones clínicas frente al manejo del dolor e inflamación postoperatorios en cirugía de terceros molares.

Palabras Claves: Premedicación; AINEs; dolor; extracción dental.

Abstract

Introduction: Inflammation is an essential process in tissue repair, in which COX enzymes and prostaglandins play a fundamental role. Extraction of third molars is a common dental procedure that can lead to complications such as postoperative pain, the latter being the most common symptom due to the surgical complexity. This pain varies between patients and is usually more intense in the first hours after the procedure. Its control is based on the use of analgesics and antiinflammatory drugs, highlighting nonsteroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) for their analgesic, antipyretic, and antiinflammatory efficacy. Their preoperative administration has been shown to improve pain management in dental procedures. **Objective:** To determine the efficacy of premedication with NSAIDs in adults undergoing third molar extraction. **Methodology:** A systematic review of the literature will be conducted in databases such as PubMed, Embase, EBSCO, and Web of Science, including randomized clinical trials (RCTs) following the PRISMA-P guidelines and registered in PROSPERO. Study selection will be conducted using the Rayyan platform in two phases. Data will be extracted using a study-specific form, focusing on relevant outcomes. A narrative synthesis will be performed, and if possible, a meta-analysis will be conducted based on the homogeneity of the studies. Risk of bias will be assessed using the RoB-1 tool. **Results:** This review is expected to serve as a guide for clinical decision-making regarding the management of postoperative pain and inflammation in third molar surgery.

Keywords: Premedication; NSAIDs; pain; tooth extraction.

Fecha de envío: 2025-16-05 - Fecha de aceptación: 2025-17-10

(1) Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Clínica Alemana. Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile.
(2) Fundación Epistemonikos. Santiago. Chile
**Autora de correspondencia: v.veloso@udd.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introducción

La inflamación es un proceso clave en la reparación de los tejidos y se caracteriza por edema, eritema, pérdida de función, dolor, calor, entre otros (Stone *et al*., 2022). Este proceso inflamatorio está guiado por las ciclooxigenasas (COX), enzimas que desencadenan la acción de las prostaglandinas, principalmente, entre otras moléculas que intervienen en el proceso inflamatorio (Zetehaku Araújo *et al*., 2016; Saad & Pellegrini, 2023).

Cuando el dolor se presenta genera múltiples comorbilidades y termina afectando la calidad de vida de la persona (García-Andreu, 2017). Existen varios determinantes inherentes al paciente que van a modular cómo se manifiesta el dolor, tales como factores psicológicos, anatómicos y neurofisiológicos, es por esto que se define como una experiencia personal y subjetiva, donde puede existir potencial o real daño tisular (Raja *et al*., 2020, Pimenta *et al*., 2023). Por otro lado, el tipo de procedimiento dental y técnica quirúrgica también influirán en la expresión final del dolor (Pimenta *et al*., 2023). En general, es común que se presente con intensidad aumentada dentro de las siguientes 5-6 horas post operatorias, siendo su peak durante las primeras 24 horas (Malamed, 2023), sin embargo, como mencionamos, depende del procedimiento dental y técnica quirúrgica empleados, así como del tipo de bloqueo anestésico que se utilice, por ejemplo, el efecto anestésico local al bloquear el nervio alveolar inferior en promedio dura 3-5 horas (Kriangcherdsak *et al*., 2016).

La extracción de terceros molares es uno de los procedimientos dentales más frecuentes realizado por los odontólogos, sobre todo cuando estos se encuentran impactados. Con frecuencia se presentan de forma asintomática, sin embargo, pueden generar cuadros de pericoronaritis, caries, periodontitis, reabsorción de la raíz del diente adyacente, entre otros (Kim *et al*., 2023). Debido a la densidad ósea de la zona y la necesidad de realizar odontosección y osteotomía en muchos de los casos, su complicación postoperatoria más frecuente es el dolor (Ioroi *et al*., 2023).

El principal manejo del dolor y la inflamación producto de la intervención quirúrgica es mediante el uso de analgésicos y antiinflamatorios (Pergolizzi *et al*., 2020). En general, es mayor su eficiencia cuando se administra de forma preventiva, versus cuando se administra como el tratamiento de un dolor ya establecido (Pérez-Guerrero *et al*., 2017). La premedicación analgésica se utiliza en odontología de muchas formas para prevenir la sobre expresión de la inflamación y dolor, puede usarse de forma aislada o combinada mediante el uso de anestésicos locales, antiinflamatorios esteroidales o no esteroidales (AINEs), y opioides (Falci *et al*., 2017).

Los AINEs son analgésicos usados ampliamente para el manejo del dolor leve a moderado, su principal función es antipirética, antiinflamatoria y analgésica (Del muro-Casas *et al*., 2018; Doleman *et al*., 2021). Su mecanismo de acción se relaciona con la inhibición de enzimas COX, las cuales se relacionan con la formación de prostaglandinas (Doleman *et al*., 2021). Estas últimas, son liberadas en el sitio donde ha ocurrido una injuria o daño, con el tiempo se acumulan y generan una amplificación del dolor (Gazal & Al-Samadani, 2017). Se clasifican según su selectividad de inhibición para las isoformas de las enzimas COX (COX 1 y COX 2). Los AINEs tradicionales son inhibidores no selectivos para COX 1, y generan efectos secundarios a nivel gastrointestinal como, por ejemplo, mucositis, ulceraciones o sangrado; por otro lado, los inhibidores selectivos para COX 2, se desarrollaron con el objetivo de disminuir los efectos adversos gastrointestinales, manteniendo las propiedades analgésicas y antiinflamatorias, ejemplos de estos AINEs son el celecoxib, etoricoxib, nimesulide, entre otros (Del muro-Casas *et al*., 2018; Kotowska-Rodziewicz *et al*., 2023).

A pesar de que la premedicación analgésica es una práctica habitual, la efectividad de la técnica sigue generando discusión entre los profesionales (Kumar *et al*., 2021). Se describe que, al administrar analgésicos preoperatorios, la intensidad del dolor postoperatorio disminuye como resultado de una baja concentración de prostaglandinas (Gazal & Al-Samadani, 2017). Por otra parte, se cree que, al iniciar intervenciones analgésicas prequirúrgicas, el efecto analgésico reducirá la nocicepción a nivel del sistema nervioso central y, como consecuencia, generará menos dolor (Doleman *et al*., 2021).

Diversas revisiones sistemáticas han evaluado la eficacia de la premedicación con AINEs en cirugía de terceros molares. Cetira Filho *et al*. (2020) analizó ensayos clínicos y concluyó que la administración preoperatoria de AINEs reduce el dolor en las primeras horas postoperatorias y también evaluó la medicación de rescate, con alta heterogeneidad entre los estudios. Por otro lado, Costa *et al*. (2015) reporta que el uso de AINEs como premedicación puede mejorar el control del dolor, destacando una posible relación entre los AINEs selectivos para COX-2 y la eficacia. Revisiones anteriores (Kara *et al*., 2010; Majid & Al-Mashhadani, 2014) mostraron resultados variables, principalmente por diferencias en el diseño y en el tipo de AINEs usado. Las revisiones existentes, como podemos apreciar, presentan limitaciones metodológicas y no incluyen la literatura más actualizada. Por consiguiente, se propone actualizar la evidencia disponible mediante la presente revisión sistemática y metaanálisis, para así ofrecer una síntesis más completa y actualizada de la premedicación con AINEs en la cirugía de terceros molares.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Objetivo

El objetivo de esta revisión sistemática es determinar la eficacia del uso de premedicación con **antiinflamatorios** no esteroidales (AINEs) en adultos sometidos a cirugía de terceros molares versus el no uso de estos medicamentos.

Metodología

El reporte de este protocolo sigue las recomendaciones de la declaración PRISMA-P para el reporte de protocolos de revisiones sistemáticas (Preferred Reporting Items for the Systematic Reviews and Meta-Analyses Protocolos*)* (Page *et al*., 2021) y se encuentra registrado en PROSPERO (ID CRD420251048164).

Criterios de elegibilidad

Para esta revisión sistemática se considerarán estudios cuyo diseño sean ensayos clínicos aleatorizados (ECA) y que cumplan con los siguientes criterios:

- **Tipo de participantes:** Personas mayores de 18 años, sin comorbilidades, que requieran cirugía de extracción de terceros molares, únicamente bajo anestesia local.
- **Tipo de intervención:** Premedicación antiinflamatoria mediante de AINEs. Los estudios incluidos deben indicar la posología del AINEs utilizado sea clara indicando nombre, dosis, vía de administración y tiempo previo de administración del fármaco. Estudios en los cuales tanto el grupo intervención (premedicación AINEs) como el grupo control (sin premedicación) reciban la misma medicación post operatoria, o bien, se les haya prescrito la misma medicación de rescate.
- **Tipo de comparación:** Grupo placebo o grupo control al cual no haya utilizado premedicación con AINEs.
- **Tipo de desenlaces:** Incluiremos estudios que informen desenlaces relacionados con la calidad de vida, dolor postoperatorio, inflamación y edema local, trismus, necesidad y cantidad de consumo medicación de rescate, efectos adversos y otros desenlaces relevantes para la salud que puedan ser identificados en los estudios.

Búsqueda de la literatura

Se llevará a cabo una búsqueda electrónica en las siguientes bases de datos: Pubmed, EBSCO, Embase y Web of Science durante los meses de principios de marzo a fines de mayo del año 2025. No se aplicarán filtros ni restricciones por fecha de publicación ni idioma. La identificación de estudios se complementará con la revisión manual de referencias de los estudios incluidos encontrados mediante la búsqueda electrónica.

Estrategia de búsqueda

La estrategia de búsqueda combinará términos relacionados con cirugía de terceros molares y premedicación AINEs. El detalle de esta estrategia se presenta en la Tabla 1 y Tabla 2.

Tabla 1: Estrategia de búsqueda para Pubmed.

Término	#	Estrategia booleana
Extracción dental	1	*((dent* OR maxil** OR *craniofacial** OR *cranio** OR *oromaxil** OR *jaw** OR *palate** OR *tooth** OR *teeth*)* AND *(surg** OR *operati** OR *resection OR procedure** OR *extraction*))* OR *"oral surgery"*
Premedicación AINEs	2	(*Preemptive* OR *preventive** OR *premedication*s* OR *preoperative* OR *pre-operative)*
	3	*(aspirin* OR acetylsalicylic* OR "acetyl salicylic" OR "acetyl-salicylic" OR acetoxybenzoic* OR "2-acetoxybenzoic" OR "acetoxybenzoic acid" OR ditazole* OR Ageroplas* OR ((nonsteroid* OR "non-steroidal" OR "non-steroid" OR "non steroidal" OR "non steroid") AND (antiinflamm* OR "anti-inflammatory" OR "anti-inflammatory")) OR nsaid* OR nonaspirin* OR "non-aspirin" OR "non-aspirin" OR "non-asa" OR "non asa" OR "na-nsaid" OR "na-nsaids" OR ((nonselective* OR "non-selective" OR traditional* OR conventional*) AND (nonsteroidal* OR "non-steroidal" OR "non-steroid" OR cyclooxygenase OR "cyclo-oxygenase" OR nsaid*)) OR "ns-nsaid" OR "ns-nsaids" OR nsnsaid* OR COX2* OR "COX-2" OR "COX-2s" OR "Cyclooxygenase-2" OR "Cyclooxygenase 2" OR "cox-2-selective" OR coxib* OR (selective* AND (cyclooxygenase* OR COX*)) OR salicyl* OR diflunisal* OR dolobid*)*
Combinación		#1 AND #2 AND #3

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 2: Estrategia de búsqueda Embase, EBSCO y Web of Science.

Término	#	Estrategia booleana
Extracción dental	1	*((dent** OR *maxil** OR *craniofacial** OR *cranio** OR *oromaxil** OR *jaw** *OR palate** OR *tooth** OR *teeth**)* AND *(surg** OR *operati** OR *resection* OR *procedure**))* OR *"oral surgery"*
Premedicación AINEs	2	*(Preemptive* OR *preventive** OR *premedication*s* OR *preoperative* OR *pre-operative)*
	3	*(aspirin* OR acetylsalicylic* OR "acetyl salicylic" OR "acetyl-salicylic" OR acetoxybenzoic* OR "2-acetoxybenzoic" OR "acetoxybenzoic acid" OR ditazole* OR Ageroplas* OR ((nonsteroid* OR "non-steroidal" OR "non-steroid" OR "non steroidal" OR "non steroid") AND (antiinflamm* OR "anti-inflammatory" OR "anti-inflammatory")) OR nsaid* OR nonaspirin* OR "non-aspirin" OR "non-aspirin" OR "non-asa" OR "non asa" OR "na-nsaid" OR "na-nsaids" OR ((nonselective* OR "non-selective" OR traditional* OR conventional*) AND (nonsteroidal* OR "non-steroidal" OR "non-steroid" OR cyclooxygenase OR "cyclo-oxygenase" OR nsaid*)) OR "ns-nsaid" OR "ns-nsaids" OR nsnsaid* OR COX2* OR "COX-2" OR "COX-2s" OR "Cyclooxygenase-2" OR "Cyclooxygenase 2" OR "cox-2-selective" OR coxib* OR (selective* AND (cyclooxygenase* OR COX*)) OR salicyl* OR diflunisal* OR dolobid*)*
Combinación		*#1* AND *#2* AND *#3*

Selección de estudios

Los resultados de la búsqueda serán trabajados en la plataforma de cribado *Rayyan*, donde se realizará la detección y eliminación de duplicados. Dos investigadores (VDP, MGZ) examinarán de forma independiente título y resumen de cada referencia. Los estudios seleccionados en esta etapa inicial serán evaluados a texto completo por los mismos dos investigadores de manera independiente para determinar si cumplen con los criterios de elegibilidad descritos. En caso de existir discrepancias en cualquiera de las etapas, se resolverán por consenso o, si es necesario, por un tercer investigador (VVC). Todo el proceso de selección será registrado utilizando el flujograma PRISMA. Además, se reportarán las razones de exclusión de las referencias revisadas a texto completo, detalladas en el apéndice de la revisión.

Extracción de datos

Se extraerán datos usando planillas estandarizadas por dos investigadores de manera independiente. Se recopilará información general del estudio como autores, año de publicación, tipo de investigación y criterios de inclusión y exclusión. Para la población se extraerá el número de participantes, así como la edad y género. Así mismo, se detallará información sobre la intervención tal como tipo de AINEs utilizado de forma preoperatoria y su posología. En cuanto a los desenlaces, se extraerán datos de desenlaces críticos e importantes para la toma de decisiones.

Desenlaces con críticos:

- Calidad de vida relaciona a salud oral
- Dolor

Desenlaces con relevancia clínica:

- Hinchazón/Inflamación
- Trismus
- Eventos adversos o complicaciones asociados a extracción de terceros molares
- Medicación de rescate

La definición operacional de los desenlaces priorizados se encuentra en la Tabla 3 y Tabla 4.

Tabla 3: Desenlaces críticos.

Nombre	Definición	Medida
Calidad de vida relacionada a salud oral	Desempeño de una persona en su vida cotidiana y su percepción en los aspectos físico, mental y social. Determinada por la presencia de una enfermedad o el tratamiento aplicado (Eduardo Maferano *et al*., 2025)	*Postoperative Symptom Severity (PoSSe) scale* (Eduardo Maferano *et al*., 2025) Perfil de impacto de salud oral (OHIP) (Virginia Diaz-Reissner *et al*., 2017)
Dolor	Experiencia sensorial o emocional desagradable, asociada a potencial o real daño tisular (Vicente-Herrero *et al*., 2018)	Escala visual analógica (VAS) (Vicente-Herrero *et al*., 2018) Escala de calificación visual (NRS) (Mojsa *et al*., 2017)

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 4: Desenlaces con relevancia clínica.

Nombre	Definición	Medida
Hinchazón / inflamación	Proceso fisiológico normal como consecuencia de procedimiento traumático, como cirugía oral (O'Sullivan & Ríordáin, 2022)	Variaciones entre medidas faciales pre y postoperatorias en 3 líneas (tragus a comisura labial; tragus a pogonion; gonion a canto lateral) (O'Sullivan & Ríordáin, 2022)
Trismus	Distancia interincisiva en apertura bucal (Ilhan *et al*., 2014) menor a 30 mm (O'Sullivan & Ríordáin, 2022)	Milímetros (Ilhan *et al*., 2014)
Eventos adversos o complicaciones asociadas a la extracción de terceros molares	Efecto no deseado asociado a la extracción de un tercer molar, por ejemplo, fractura mandibular/ de tuberosidad, alveolitis, alteraciones nerviosas sensoriales, entre otras (Sayed *et al*., 2019)	Ocurrencia o no del efecto adverso/complicación
Medicación de rescate	Medicación adicional para aliviar el dolor (Carrasco-Labra *et al*., 2024)	Número de comprimidos consumidos

Síntesis de datos

La síntesis de los datos se realizará mediante un enfoque narrativo y cuantitativo, dependiendo de la heterogeneidad de los estudios incluidos. Se detallarán las características de la intervención realizada y datos cuantitativos de los estudios seleccionados que evaluaron desenlaces de interés. Se llevará a cabo una descripción detallada de las características de los estudios. Para resumir y comparar los datos extraídos de cada uno, se emplearán tablas.

Si los estudios presentan suficiente homogeneidad en cuanto a diseño, intervenciones y resultados, se realizará un metaanálisis. En este caso, se utilizará un modelo de efectos aleatorios y el método de inverso de la varianza. Si existe alta heterogeneidad entre los estudios o si no se dispone de datos suficientes para realizar el metaanálisis, se optará por una síntesis narrativa, en la cual se reportarán los hallazgos más relevantes y las diferencias observadas entre los estudios, tales como variaciones en los protocolos de tratamiento, discrepancias en las características de los participantes o diferencias en los métodos de medición de los resultados.

Análisis de subgrupo

En caso de observar una alta heterogeneidad estadística ($I^2 > 75\%$), y en caso de que la cantidad de estudios lo permita, se realizará un análisis de sensibilidad para evaluar la robustez de los resultados. Una exclusión secuencial de estudios con alto riesgo de sesgo, diferencias metodológicas marcadas (por ejemplo, tipo de AINE, dosis, momento de administración o tipo de cirugía), o tamaños muestrales extremos se llevará a cabo, con el fin de determinar el impacto de cada estudio en la estimación global del efecto. Además, exploraremos posibles fuentes de heterogeneidad mediante análisis de subgrupos. Si la heterogeneidad persiste sin explicación clara, los resultados se interpretarán con precaución, enfatizando la consistencia de las tendencias más que las estimaciones puntuales.

Riesgo de sesgo

Se utilizará la herramienta RoB-1 (*Risk of Bias 1)* (Higgins *et al*., 2011) de la colaboración Cochrane. Esta considera 7 dominios de sesgo: generación de secuencia de aleatorización, ocultamiento de la asignación, ocultamiento de participantes y personal, ocultamiento de la evaluación del desenlace, datos de resultados faltantes, informes selectivos y otros tipos de sesgo. Cada dominio se evaluará según preguntas predefinidas y serán clasificados según "bajo", "poco claro" o "alto" riesgo de sesgo.

Aporte al conocimiento

Esta revisión sistemática evaluará de forma exhaustiva y actualizada la literatura respecto al uso de AINEs como premedicación. Al identificar y sintetizar la evidencia disponible, esta revisión proporcionará una base de conocimientos para disminuir desenlaces postoperatorios de importancia para la calidad de vida del paciente. Se espera que los resultados de esta revisión ayuden y guíen a los profesionales de la salud en la toma de decisiones para la práctica clínica sobre el uso o no de AINEs como premedicación.

Ética y difusión

Esta revisión sistemática no involucra la recopilación de datos primarios de participantes humanos, por lo cual no será necesario obtener la aprobación de un comité ético. Los resultados de esta revisión se darán a conocer mediante publicaciones en revistas científicas con revisión por pares y presentaciones en conferencias científicas pertinentes.

Reconocimientos

Fuentes de financiamiento:
Este estudio no recibió financiamiento externo y fue desarrollado como parte de actividades de investigación académica y científica de la Escuela de Odontología, Facultad de Medicina-Clínica Alemana de la Universidad del Desarrollo.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Contribuciones declaradas por los autores:
VDP: conceptualización, metodología, redacción del borrador original, revisión del manuscrito. MGZ: conceptualización, metodología, redacción del borrador original, revisión del manuscrito. VVC: conceptualización, metodología, redacción del borrador original, revisión del manuscrito

Declaración de conflictos de interés: los autores de este trabajo no presentan ningún conflicto de interés

Referencias

Carrasco-Labra A, Polk DE, Urquhart O, Aghaloo T, Claytor JW, Dhar V, Dionne RA, Espinoza L, Gordon SM, Hersh EV, Law AS, Li BSK, Schwartz PJ, Suda KJ, Turturro MA, Wright ML, Dawson T, Miroshnychenko A, Pahlke S, Moore PA. (2024). Evidence-based clinical practice guideline for the pharmacologic management of acute dental pain in adolescents, adults, and older adults: A report from the American Dental Association Science and Research Institute, the University of Pittsburgh, and the University of Pennsylvania. *Journal of the American Dental Association* **155**(2), 102-117.e9. https://doi.org/10.1016/j.adaj.2023.10.009

Cetira Filho EL, Carvalho FSR, de Barros Silva PG, Barbosa DAF, Alves Pereira KM, Ribeiro TR & Costa FWG. (2020). Preemptive use of oral nonsteroidal anti-inflammatory drugs for the relief of inflammatory events after surgical removal of lower third molars: A systematic review with meta-analysis of placebo-controlled randomized clinical trials. *Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery* **48**(3), 293–307. https://doi.org/10.1016/j.jcms.2020.01.016

Costa FWG, Esses DFS, De Barros Silva PG, Carvalho FSR, Sá CDL, Albuquerque AFM, Bezerra TP, Ribeiro TR, Fonteles CSR & Soares ECS. (2015). Does the Preemptive Use of Oral Nonsteroidal Anti-inflammatory Drugs Reduce Postoperative Pain in Surgical Removal of Third Molars? A Meta-analysis of Randomized Clinical Trials. *Anesthesia Progress* **62**(2), 57–63. https://doi.org/10.2344/0003-3006-62.2.57

Del muro-Casas F, Gómez-Coronado K, Rodríguez-Guajardo N, Varela-Parga M, Luengo-Ferreira J, & Medrano-Rodríguez J. (2018). COX-2 Inhibitors in Dental Pain Management. *International Journal of Odontostomatology* **12**(3), 225–227. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2018000300225

Doleman B, Leonardi-Bee J, Heinink TP, Boyd-Carson H, Carrick L, Mandalia R, Lund JN & Williams JP. (2021). Pre-emptive and preventive NSAIDs for postoperative pain in adults undergoing all types of surgery. *Cochrane Database of Systematic Reviews* **2021**(6). https://doi.org/10.1002/14651858.cd012978.pub2

Eduardo Maferano EF, Cetira Filho EL, de Barros Silva PG, Granville-Garcia AF, Firmino RT, Perazzo MdeF, Martins-Filho PR & Costa FWG. (2025). Evaluating quality of life in third molar surgery: a scoping review of the postoperative symptom severity (PoSSe) scale. *Medicina Oral, Patologia Oral y Cirugia Bucal* **30**(2), e232–e239. https://doi.org/10.4317/medoral.26839

Falci SGM, Lima TC, Martins CC, Dos Santos CRR & Pinheiro MLP. (2017). Preemptive Effect of Dexamethasone in Third-Molar Surgery: A Meta-Analysis. *Anesthesia Progress*, ***64***(3), 136–143. https://doi.org/10.2344/ANPR-64-05-08

García-Andreu, J. (2017). Manejo básico del dolor agudo y crónico. *Anestesia En Mexico* **29**(1), 77–85. https://doi.org/10.2344/anpr-64-05-08

Gazal G & Al-Samadani KH (2017). Comparison of paracetamol, ibuprofen, and diclofenac potassium for pain relief following dental extractions and deep cavity preparations. *Saudi Medical Journal* **38**(3), 284–291. https://doi.org/10.15537/smj.2017.3.16023

Higgins JPT, Altman DG, Gøtzsche PC, Jüni P, Moher D, Oxman AD, Savović J, Schulz KF, Weeks L & Sterne JAC. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ* **343**(7829). https://doi.org/10.1136/bmj.d5928

Ilhan O, Agacayak KS, Gulsun B, Koparal M & Gunes N. (2014). A comparison of the effects of methylprednisolone and tenoxicam on pain, edema, and trismus after impacted lower third molar extraction. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* **20**, 147–152. https://doi.org/10.12659/msm.890239

Ioroi T, Kakei Y, Ito T, Shirai T, Okazaki Y, Hasegawa T, Akashi M & Yano I. (2023). Efficacy and safety of ibuprofen gargle for postoperative pain after mandibular third molar extraction: A phase II, placebo-controlled, double-blind, randomized crossover trial. *Clinical and Experimental Dental Research* **9**(6), 1058–1068. https://doi.org/10.1002/cre2.821

Kara IM, Polat S, Ince F & Gümüş C. (2010). Analgesic and anti-inflammatory effects of oxaprozin and naproxen sodium after removal of impacted lower third molars: a randomized, double-blind, placebo-controlled crossover study. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery: Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* **68**(5), 1018–1024. https://doi.org/10.1016/j.joms.2009.09.094

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Kim SH, Kim S, Kim YS, Song MK & Kang JY (2023). Application of sequential multimodal analgesia before and after impacted mandibular third molar extraction: Protocol for a randomized controlled trial. *Contemporary Clinical Trials Communications*, **32**. https://doi.org/10.1016/j.conctc.2023.101078

Kotowska-Rodziewicz A, Zalewska A & Maciejczyk M. (2023). A Review of Preclinical and Clinical Studies in Support of the Role of Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs in Dentistry. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research* ***29***. https://doi.org/10.12659/MSM.940635

Kriangcherdsak Y, Raucharernporn S, Chaiyasamut T & Wongsirichat N. (2016). Success rates of the first inferior alveolar nerve block administered by dental practitioners. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine* **16**(2), 111–116. https://doi.org/10.17245/jdapm.2016.16.2.111

Kumar G, Sangwan P & Tewari S. (2021). Effect of premedication on postoperative pain after root canal therapy in patients with irreversible pulpitis: a systematic review and meta-analysis. *Journal of Dental Anesthesia and Pain Medicine* **21**(5), 397. https://doi.org/10.17245/jdapm.2021.21.5.397

Majid OW & Al-Mashhadani BA. (2014). Perioperative bromelain reduces pain and swelling and improves quality of life measures after mandibular third molar surgery: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Journal of Oral and Maxillofacial Surgery : Official Journal of the American Association of Oral and Maxillofacial Surgeons* **72**(6), 1043–1048. https://doi.org/10.1016/j.joms.2013.12.035

Malamed SF (2023). Pain management following dental trauma and surgical procedures. *Dental Traumatology* **39**(4), 295–303. https://doi.org/10.1111/edt.12840

Mojsa IM, Stypulkowska J, Novak P, Lipczynski K, Szczeklik K & Zaleska M. (2017). Pre-emptive analgesic effect of lornoxicam in mandibular third molar surgery: a prospective, randomized, double-blind clinical trial. *International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery* **46**(5), 614–620. https://doi.org/10.1016/j.ijom.2016.11.008

O'Sullivan L & Ríordáin RN. (2022). Variations in reporting of clinician-reported outcome measures in third molar surgery: A focused review. *The Surgeon* **20**(3), e43–e50. https://doi.org/10.1016/j.surge.2021.03.008

Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, Shamseer L, Tetzlaff JM, Akl EA, Brennan SE, Chou R, Glanville J, Grimshaw JM, Hróbjartsson A, Lalu MM, Li T, Loder EW, Mayo-Wilson E, McDonald S, Moher D. (2021). The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *The BMJ* **372**. https://doi.org/10.1016/j.recesp.2021.06.016

Pérez-Guerrero AC, Aragón MC & Torres LM (2017). Dolor postoperatorio: ¿hacia dónde vamos? *Revista de La Sociedad Española Del Dolor* **24**(1), 1–3. https://dx.doi.org/10.20986/resed.2017.3566/2017

Pergolizzi JV, Magnusson P, LeQuang JA, Gharibo C & Varrassi G. (2020). The pharmacological management of dental pain. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* **21**(5), 591–601. https://doi.org/10.1080/14656566.2020.1718651

Pimenta RP, Takahashi CM, Barberato-Filho S, McClung DCF, Moraes FdaS, de Souza IM & Bergamaschi CdeC. (2023). Preemptive use of anti-inflammatories and analgesics in oral surgery: a review of systematic reviews. *Frontiers in Pharmacology* **14**, 1303382. https://doi.org/10.3389/fphar.2023.1303382

Raja SN, Carr DB, Cohen M, Finnerup NB, Flor H, Gibson S, Keefe FJ, Mogil JS, Ringkamp M, Sluka KA, Song XJ, Stevens B, Sullivan MD, Tutelman PR, Ushida T & Vader K. (2020). The revised International Association for the Study of Pain definition of pain: concepts, challenges, and compromises. *Pain* **161**(9), 1976–1982. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000001939

Saad J & Pellegrini MV. (2023). *Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs Toxicity.* StatPearls.

Sayed N, Bakathir A, Pasha M & Al-Sudairy S. (2019). Complications of Third Molar Extraction: A retrospective study from a tertiary healthcare centre in Oman. *Sultan Qaboos University Medical Journal* **19**(3), e230. https://doi.org/10.18295/squmj.2019.19.03.009

Stone W, Basit H, & Burns B. (2022). *Pathology, Inflammation* - StatPearls - NCBI Bookshelf.

Vicente-Herrero MT, Delgado-Bueno S, Bandrés-Moyá F, Ramírez-Iñiguez-de-la-Torre MV & Capdevilla-García L. (2018). Valoración del dolor. Revisión comparativa de escalas y cuestionarios. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor* **25**(4), 228–236. https://dx.doi.org/10.20986/resed.2018.3632/2017

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Virginia Diaz-Reissner C, Casas-García I & Roldán-Merino J. (2017). Calidad de Vida Relacionada con Salud Oral: Impacto de Diversas Situaciones Clínicas Odontológicas y Fac-tores Socio-Demográficos. Revisión de la Literatura Quality of Life Related to Oral Health: Impact of Various Socio-Demographic Factors and Dental Clinical Situations. Review of Literature. *Int. J. Odontostomat* **11**(1), 31–39. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2017000100005

Zetehaku Araújo R, Abner Campos Pinto Júnior A, Alberto Sigua-Rodriguez E, Olate S, César Fonseca Alves L, Henriques de Castro W, Junior P & Castro D. (2016). Pain control in third molar surgery. *Int. J. Odontostomat* **10**(3), 385–391. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-381X2016000300003

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Revisión sistemática
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2111

Antibacterial and antifungal potential of *Haplopappus* species in Chile

Potencial antibacteriano y antifúngico de las especies *Haplopappus* en Chile

Henry Garrido-Vera[1], Carolina Delgado-Gazzoni[2], Waleska Vera-Quezada[1, 2], Tania F. Bahamondez-Cañas[1, 2, 3 *]

Abstract

Introduction: Plant extracts have traditionally been used to treat different conditions, and the genus *Haplopappus* stands out among those to which antimicrobial properties are attributed. *Haplopappus* sp. infusions are used to treat abdominal pain, urinary tract diseases, and clean wounds and skin ulcers. Considering that infection prevention is a critical aspect of wound care and the urgent need for novel antimicrobial agents, in this review, we aimed to analyze the antimicrobial properties of extracts from plants of the genus *Haplopappus* in Chile. **Material and methods:** Twelve articles were selected in this review that described the analysis of the antibacterial and antifungal activity of 15 *Haplopappus* species studied using different types of extracts, such as infusions and exudates. **Results:** The extracts were studied in 30 bacterial species, highlighting their antimicrobial effect on gram-positive bacteria, led by *Staphylococcus aureus*. The most potent activities were found in *Bacillus cereus* and *Bacillus subtilis* for the resinous exudates of *H. litoralis* and *H. chrysanthemifolius*. The effect of the extracts against fungal species was also studied, but to a lesser extent, with inhibitory activity reported against *Acremonium falciforme* and *Fusarium oxysporum*. **Conclusion:** The antimicrobial effect of *Haplopappus* species extracts requires more standardized studies to strengthen the current evidence and to explore new anti-infective properties, as well as to specifically assess the inhibitory activity of isolated compounds, particularly clerodanes.

Keywords: *Haplopappus; Haplopappus baylahuen*; antimicrobial activity; natural extracts; antibacterial; antifungal.

Resumen

Introducción: Los extractos de plantas han sido usados tradicionalmente para tratar diferentes afecciones y el género *Haplopappus* destaca entre aquellos a los que se le han atribuido propiedades antimicrobianas. Las infusiones de *Haplopappus* sp. se usan para tratar el dolor abdominal, enfermedades del tracto urinario y para limpiar heridas. Considerando que la prevención de infecciones es un aspecto crítico del cuidado de heridas y de la necesidad urgente de nuevos agentes antimicrobianos, esta revisión tiene como objetivo analizar las propiedades antimicrobianas de extractos de plantas del género de *Haplopappus* en Chile. **Material y método:** Doce artículos fueron seleccionados en esta revisión y describen el análisis de las propiedades antibacterianas y antifúngicas de quince especies de *Haplopappus* estudiadas como diferentes tipos de extractos, tales como infusiones y exudados. **Resultados:** Los extractos fueron estudiados en 30 especies bacterianas, destacando sus propiedades inhibitorias contra bacterias gram positivo como *Staphylococcus aureus*. Las actividades más potentes fueron contra *Bacillus cereus* y *Bacillus subtilis* para el exudado resinoso de *H. litoralis* y *H. chrysanthemifolius*. El efecto de los extractos contra especies fúngicas también fue estudiado, pero en menor medida, con actividad inhibitoria descrita contra *Acremonium falciforme* y *Fusarium oxysporum*. **Conclusión:** El efecto antimicrobiano de los extractos de especies de *Haplopappus* requiere estudios más estandarizados que fortalezcan la evidencia actual y permitan explorar actividades antiinfecciosas, así como evaluar de manera específica la acción inhibitoria de compuestos aislados, en particular los clerodanos.

Palabras clave: *Haplopappus; Haplopappus baylahuen*; actividad antimicrobiana; extractos naturales; antibacterianos; antifúngicos.

Submission date: 2024-11-18 - Acceptance date: 2025-10-16

(1) Escuela de Química y Farmacia, Facultad de Farmacia. Universidad de Valparaíso. Valparaíso, Chile.
(2) Centro de Investigación, Desarrollo e Innovación en Productos Bioactivos (CInBIO), Universidad de Valparaíso, Valparaíso, Chile
(3) Nanocarrier Advanced Inhalation Research (NanoAIR) Center. Universidad de Valparaíso. Valparaíso. Chile.
**Corresponding author: tania.bahamondez@uv.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introduction

Antimicrobial resistance: A global public health challenge

Antimicrobial resistance (AR) poses a significant threat to public health globally, highlighting the urgent need for effective solutions, such as investing in research and development of new antibiotics. To support this initiative, the World Health Organization (WHO) has released priority lists of bacteria and fungi for which new antimicrobials are urgently needed. The list of antibiotic-resistant bacteria was described by Tacconelli *et al.* (2018) and includes 20 bacterial species, while in the list of fungi, *Cryptococcus neoformans, Aspergillus fumigatus, Candida auris,* and *Candida albicans* are considered as a critical priority group (WHO, 2022). Along with these lists, the United States Center for Disease Control and Prevention (CDC) categorizes AR as a health threat and classifies bacteria and fungi into four categories. Carbapenem-resistant *Acinetobacter* and *Candida auris* are examples of pathogens at the urgent level. At the same time, drug-resistant *Candida*, multidrug-resistant *Pseudomonas aeruginosa,* and methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) are classified as a serious threat level (CDC, 2019). There is also the acronym ESKAPE, which encompasses six pathogens that exhibit AR to multiple drugs and virulence: *Enterococcus faecium, Staphylococcus aureus, Klebsiella pneumoniae, Acinetobacter baumannii, Pseudomonas aeruginosa,* and *Enterobacter s*pp. (Mulani *et al*., 2019). AR imposes considerable costs on healthcare systems by increasing hospitalization time, medical visits, and prolonged recovery times (Ventola, 2015). Therefore, investigating new antimicrobial compounds is of utmost importance.

In addition to developing resistance to chemotherapy, bacteria and fungi can exhibit phenotypic adaptations that confer tolerance to antimicrobial treatments. One such adaptation is the formation of biofilms (Rather *et al*., 2021). Biofilms are microbial aggregates encased in a self-secreted extracellular polymeric substance that shields the microbial community from the effects of antibiotics by acting as a diffusion barrier (Flemming & Wingender, 2010). Additionally, bacteria located in the deeper regions of the biofilm exhibit a lower metabolic state due to limited access to nutrients and oxygen. This subpopulation, known as persisters, can survive antibiotic treatments but become susceptible when subcultured in fresh media (Moldoveanu *et al*., 2021). Biofilms rarely affect healthy individuals, but in cases where the immune response is compromised, biofilms can establish and lead to chronic infections. Biofilms are responsible for recurrent urogenital and lung infections, among others (Wu *et al*., 2020; Naziri *et al*., 2021; Kolpen *et al*., 2022). Therefore, there is a need not only for new inhibitory agents but also for agents that can prevent biofilm formation or disrupt pre-existing biofilms.

Natural extracts are a promising source of new bioactive compounds with antimicrobial potential

Plants have played a significant role in traditional medicine among various cultures for thousands of years. Phytocompounds such as alkaloids, terpenes, and polyphenols are of significant interest in the study of antimicrobial activity, along with plant extracts, which exhibit considerable diversity in their composition (Álvarez-Martínez *et al*., 2020). This diversity is influenced by the solvents used and the harvesting season, but also by genetic factors, ecological conditions, phenological stage, and environmental stress, which modulate the biosynthesis of secondary metabolites (Faini *et al*., 2011; Mitsi & Echeverría, 2024). In *Haplopappus remyanus*, quantitative differences in chemical composition have been reported between populations, attributed to environmental influences and suggesting the presence of distinct ecotypes (Faini *et al*., 2011). Such variability directly impacts the abundance of secondary metabolites, including phenolic compounds, alkaloids, and terpenes, which are closely associated with antimicrobial activity. Phenolics, such as flavonoids, have been shown to impair bacterial membrane integrity, increase permeability, and induce oxidative stress. Alkaloids display antibacterial activity by targeting enzymes, nucleic acids, and efflux pumps; and terpenes, due to their lipophilic nature, integrate into microbial membranes and destabilize them. Together, these mechanisms contribute to the antimicrobial potential observed in *Haplopappus* and other medicinal plants (Cushnie *et al*., 2014; Jubair *et al*., 2021)

Moreover, the antimicrobial activity of extracts represents a complex mixture of compounds that may exert synergistic interactions among various phytochemicals against bacteria (Álvarez-Martínez *et al*., 2020). Some plant extracts commonly used in antimicrobial phytotherapy include liquid preparations of cranberry (*Vaccinium macrocarpon*), bearberry infusions (*Arctostaphylos uva-ursi*), and thyme essence (*Thymus vulgaris*), which are frequently employed to treat urinary tract infections (UTI) (Lopes *et al*., 2019). It has been hypothesized that one strategy to prevent or slow the emergence of AR in bacteria is using extracts such as essential oils. These oils, comprising multiple compounds, can target various molecular sites. The combination of multiple mechanisms of action may compel bacteria to develop several resistance mechanisms simultaneously, posing a greater and less likely adaptive challenge (Álvarez-Martínez *et al*., 2020).

Therapeutic uses of *Happlopappus baylahue*n in traditional Chilean medicine

In Chile, a group of plants of the *Haplopappus* genus, including *H. baylahuen, H. multifolius, H. remyanus,* and *H. foliosus,* are used interchangeably for their similar medicinal properties and are locally known as "bailahuén" with 62 species of *Haplopappus* found in Chile (Rodriguez *et al*., 2018).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Haplopappus belongs to the family Asteraceae, which includes more than 1,000 species in Chile and is a strictly endemic genus of southern South America, with its diversity concentrated in Chile and some species also present in Argentina (Rodriguez *et al*., 2018; Mitsi & Echeverría, 2024). The members of this genus are perennial shrubs or subshrubs, usually resinous and aromatic, bearing yellow composite flowers typical of the Asteraceae family. The vernacular name "bailahuén" is widely used to designate *H. baylahuen* and several other related species, which are traditionally employed interchangeably due to their similar medicinal properties (MINSAL, 2010; Mitsi & Echeverría, 2024). In Chile, *Haplopappus* species have been used from Aymara communities in the north to Mapuche groups in the south, mainly for gastrointestinal ailments, wound healing, and other traditional purposes (Mitsi & Echeverría, 2024).

H. baylahuen, seen in Figure 1, is a shrub 25 to 40 cm tall with a lower, resinous, and hairless woody structure. The leaves are smooth with serrated, spiny margins, measuring about 1-3.5 cm long and 1-2 cm wide. In addition, the plant's distinctive scent can be attributed to its resin. These species are in the high mountains of central Chile (MINSAL, 2010). Among the different traditional uses of *Happlopappus* infusions recognized by the MINSAL, including abdominal colic and diseases of the urinary tract, these infusions are also used to clean wounds and skin ulcers.

Considering that the prevention of infections is a critical aspect of wound care (Ovington, 2001) and the urgent need for novel antimicrobial agents (Tacconelli *et al*., 2018; WHO, 2022), *Haplopappus* infusion and other extracts may have potential antimicrobial properties that merit further review as a potential source of antimicrobial compounds. Therefore, this review aimed to identify the evidence of antimicrobial properties studied on different extracts of Chilean *Haplopappus* species.

Figure 1: *Haplopappus baylahuen* (Fundación RA Philippi de estudios naturales, 2023)

Methodology

In this review, the literature search and selection were carried out by a single reviewer using PubMed and Google Scholar, covering all publications up to 20 August 2022, the date of the search. PubMed was used because it is the most widely recognized database in the biomedical field, providing access to peer-reviewed literature indexed in MEDLINE. Google Scholar was used as a complementary source to broaden the search. The keywords and Boolean phrases were "(Haplopappus OR baylahuen)" AND "(antimicrobial OR antibacterial OR bactericidal OR bacteriostatic OR antifungal OR fungicidal OR fungistatic)". After removing duplicates, titles and abstracts were screened, excluding those that did not meet the inclusion criteria. The inclusion criteria applied in this review were original articles related to the antimicrobial activity of *Haplopappus* spp. and native Chilean *Haplopappus* species. The proposed exclusion criteria for this review were studies in a language other than Spanish or English.

Out of 180 articles screened, 7 could not be retrieved, 45 were non-original articles, 107 were unrelated to the antimicrobial activity of *Haplopappus* spp., and 5 were about non-native Chilean *Haplopappus* species. Consequently, only 12 articles met the criteria for inclusion in this review (Figure 2).

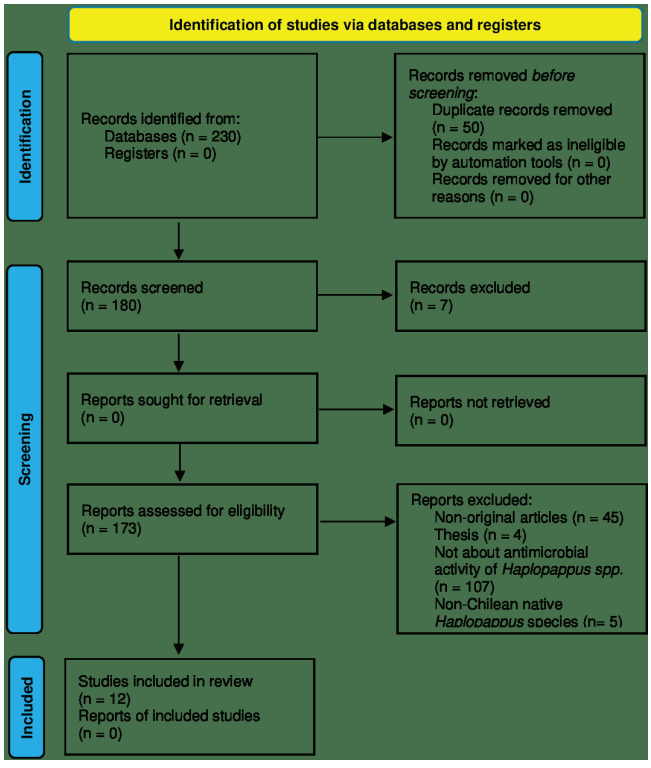


Figure 2: PRISMA diagram of the article selection.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Results

Twelve articles that met the established inclusion criteria were selected, detailing the antimicrobial effects of *Haplopappus* spp. extracts. These articles examine the studied species, the types of extracts, the tested microbial species, and the techniques used for antimicrobial evaluation.

Haplopappus species studied in the literature

Fifteen *Haplopappus* species were studied and their frequency across the reviewed articles is the following: 4 articles for *H. baylahuen,* 3 articles for *H. uncinatus* and *H. foliosus,* 2 articles for *H. rigidus* and *H. multifolius,* and 1 article for *H. velutinus, H. anthylloides, H. chrysanthemifolius, H. diplopappus, H. illintus, H. litoralis, H. pusillus, H. schumannii, H. scrobiculatus, and H. taeda*. It should be noted that *H. cuneifolius*, as described in some articles, is a synonym for *H. pusillus* and will be referred to as such in this article (Rodriguez *et al*., 2018). Furthermore, most reviewed articles include the study of more than one *Haplopappus* species.

The bailahuén complex is widely distributed across continental Chile, considering the distribution of *Haplopappus* species (Rodriguez *et al*., 2018) and the collection regions documented in the reviewed articles. *H. baylahuen* is the species most frequently studied for its antimicrobial activity, and it is mainly distributed in the Atacama and Coquimbo regions of Chile (Rodriguez *et al*., 2018). In only the two articles, samples were collected from different regions. One collection took place in the Metropolitan Region and the other in the Biobío Region, with the identification conducted by the Department of Biology at Universidad de Santiago de Chile and the Herbarium CONC from the Department of Botany of Universidad de Concepción of Chile, respectively (Becerra *et al*., 2010; Elgueta *et al*., 2021). The second most frequently studied species is *H. foliosus*, distributed from the Atacama Region to the Maule Region (Rodriguez *et al*., 2018). In the three reports on this species, collections were made in the Valparaíso Region (Urzúa *et al*., 1995; Urzúa & Mendoza, 2001; Urzúa *et al*., 2006). Meanwhile, *H. uncinatus* is distributed between the Coquimbo and Maule regions (Rodriguez *et al*., 2018), with three articles reporting collections from the Metropolitan Region (Urzúa *et al*., 1995; Urzúa & Mendoza, 2001; Urzúa *et al*., 2006).

Extracts of Chilean *Haplopappus species*

Natural plant extracts are the result of extraction processes, which involve the separation of compounds based on their differences in solubility, a technique commonly used to isolate or purify natural products (Elufioye & Badal, 2017). For *Haplopappus* spp., extracts were generally prepared using the whole plant as raw material, although in some studies, only the leaves were used (Becerra *et al*., 2010; Elgueta *et al*., 2021), and one study relied on plant material sourced from local pharmacies and herbal shops (Lazo, 1990). The chemical composition and bioactivity of plant extracts can vary due to several factors related to material handling and extraction. Harvest time, drying conditions, and plant processing (e.g., grinding) affect metabolite stability and extraction efficiency. Likewise, solvent polarity and type of extract (aqueous, ethanolic, hexanic, etc.) determine the selectivity for different classes of compounds, influencing the extract's chemical profile and biological properties (Do *et* al., 2014; Azwanida, 2015; Abubakar & Haque, 2020). Careful control and reporting of these variables are essential to ensure reproducibility in phytochemical studies.

Table 1 details the types of *Haplopappus* extracts studied and their extraction methods.

The choice of solvents primarily depends on their polarity, with dichloromethane having a low dipole moment, while solvents such as methanol and water possess high dipole moments (Computational Chemistry Comparison and Benchmark Database, 2022). The differences in polarity are important, as they influence the type of compound being extracted, such as chloroform for terpenoids, fats, and oils (Abubakar & Haque, 2020). A distinction should be made among infusions, decoctions, and essential oil extraction, all of which employ water as a solvent. Infusion involves immersing plant material in cold or hot water for a short period, whereas decoction requires boiling water plus heat during an extraction period typically lasting 15 minutes (Abubakar & Haque, 2020). Essential oils are typically obtained through hydrodistillation or steam distillation, in which volatile compounds are carried by water vapor, condensed, and separated into hydrosol and essential oil fractions (Sadgrove & Jones, 2015; Kant & Kumar, 2022).

The difference between maceration and resinous exudate extraction lies in the plant material used. Maceration involves grinding the plant material into small pieces to ensure adequate contact with the solvent, thereby facilitating the recovery of larger amount of extract solution (Azmir *et al*., 2013). In contrast, resinous exudate extraction uses fresh plant material that is briefly submerged in the solvent. This method is specifically designed to extract resins from the surface of the plant (Dilworth *et al*., 2017).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 1: Frequency of the extraction methods used for the evaluation of antimicrobial properties of *Haplopappus*. The frequency is given by the number of articles where the extracts are used.

Type of extract	Solvents	Frequency per article	*Haplopappus* species studied	Source	Extraction methods	References
Infusion	Distilled water	1	*H. multifolius* *H. taeda*	Harvest	Prepared by placing the dried leaves in boiling distilled water, then filtered and freeze-dried.	(Padilla *et al*., 2021)
Decoction	Distilled water	2	*H. baylahuen* *H. rigidus*	Herbal store	Herbal sachets are boiled in a water bath in sterile distilled water, allowed to cool and adjusted to pH 6 if necessary.	(Lazo, 1990; Pérez & Anesini, 1994)
Ethyl acetate extract	Ethyl acetate	1	*H. baylahuen*	Herbal store	The prepared decoctions were subjected to extraction with ethyl acetate for 24 hours.	(Lazo, 1990)
Chloroform extract	Chloroform	1	*H. rigidus*	Harvest	The dried and ground plant was mixed with chloroform, which was boiled by reflux for ten minutes, then the dry residue was obtained with a rotary evaporator and lyophilized.	(Morales *et al*., 2003)
Dichloro-methane extract	Dichlorome-thane	1	*H. baylahuen*	Herbal store	The dried plant was subjected to dichloromethane for a week, filtered into the vacuum, and dried in a rotary devaporator.	(Brodkiewicz *et al*., 2017)
Ethanolic extract	Ethanol	4	*H. baylahuen* *H. rigidus* *H. multifolius* *H. taeda*	Harvest and herbal store	The dried plant was subjected to ethanol at different concentrations (from 50% to 95%) and then the extract was dried and concentrated.	(Elgueta *et al*., 2021; Lazo, 2019; Morales *et al*., 2003; Padilla *et al*., 2021)
Methanolic extract	Methanol	1	*H. baylahuen*	Herbal store	The dried plant was soaked in methanol at room temperature for seven days each, with discontinuous stirring, and vacuum filtered, and then the extract was dried by a rotary evaporator.	(Brodkiewicz *et al*., 2017)
Resinous exudate	Dichlorome-thane	4	*H. diplopappus* *H. anthylloides* *H. schumannii* *H. cuneifolius* *H. velutinus* *H. pusillus* *H. multifolius* *H. illinitus* *H. foliosus* *H. litoralis* *H. chrysanthemifolius* *H. scrobiculatus*	Harvest	The fresh plant was immersed in cold dichloromethane for 15 to 20 seconds, and then concentrated in a sticky residue.	(Urzúa *et al*., 1995; Urzúa *et al*. 2003; Urzúa *et al*. 2006; Urzúa *et al*. 2012)
Methanolic solution of resinous exudate	Methanol	1	*H. uncinatus* *H. foliosus*	Harvest	The resinous exudate was diluted in methanol.	(Urzúa & Mendoza, 2001)
Essential oil	Distilled water	1	*H. baylahuen*	Harvest	The plant was hydrodistilled in a Clevenger type apparatus for 4 hours, the resulting oil was dried with anhydrous sodium sulfate.	(Becerra *et al*., 2010)

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Antimicrobial properties of *Haplopappus* extracts

The antibacterial properties of agents are traditionally studied using the zone of inhibition (ZOI) method or the determination of the minimum inhibitory concentration (MIC). For ZOI analysis, a bacterial culture is grown in a Petri dish, where a drop or disk loaded with the agent under study is applied. If the agent has an antimicrobial effect against the microorganism at a given concentration, bacterial growth will be inhibited where the agent concentration exceeds the effective level. The ZOI is the region around the drop or disk where no microbial growth occurs. ZOI can be measured using computational methods or metric scales (Bhargav *et al*., 2016).

The MIC is the minimum concentration of an antibacterial agent that completely inhibits visible growth of an organism under *in vitro* conditions. It is commonly determined by serially diluting the agent under study. Various dilution solutions of a standard antibacterial agent are prepared, typically in water, and bacterial growth is compared to a negative control (without the antibacterial agent) and the dilutions of the agent or extract being studied (Kowalska-Krochmal & Dudek-Wicher, 2021). One method of measuring MIC involves assessing the turbidity of the medium via optical density/absorbance using a spectrophotometer (Buss da Silva *et al*., 2019). When the dilution is carried out in test tubes, the method is referred to as microdilution, whereas when it is performed in multiwell plates, it is referred to as microdilution.

Although ZOI and MIC are indicators of antimicrobial activity, they cannot be directly compared across different antimicrobials to determine which is most effective against a particular microorganism, as each microorganism has different susceptibility values for each antimicrobial agent (Sabu *et al*., 2018). In the study of plant extracts, these extracts can be evaluated directly and diluted, with the MIC expressed in terms of the extract concentration. Alternatively, the extracts can be standardized based on their content of a specific compound, allowing the MIC to be expressed in terms of the concentration of that reference compound in the extract (Araya *et al*., 2022).

Antibacterial properties of *Haplopappus* extracts

The antibacterial activity was evaluated across 35 microbial species, including 30 bacterial species and 5 fungal species. Inhibitory activity was primarily observed in bacteria such as *S. aureus, Bacillus subtilis,* and *Bacillus cereus,* as shown in Table 2. Additional bacterial species evaluated, along with their respective results, are detailed in the Supplementary material.

The inhibitory effect of the different extracts was observed predominantly in gram-positive bacterial species. Most of the evidence for the inhibitory activity of *Haplopappus* extracts (9 research articles) was reported against *Staphylococcus aureus*, with resinous exudates of *H. litoralis* (MIC 1.25 µg/mL) and *H. rigidus* (ZOI 11–20 mm). The ZOI obtained with *H. rigidus* was the largest among all the extracts and bacterial species studied. Resinous exudates of *H. foliosus* (MIC 2.5 µg/mL) and *H. chrysanthemifolius* (MIC 0.625 µg/mL), along with ethanolic extracts of *H. rigidus* (ZOI 11–20 mm), exhibited inhibitory activity against *B. subtilis*. The resinous exudate of *H. foliosus* demonstrated the most potent inhibitory activity in terms of MIC per µg/mL, followed by its inhibitory effect on *Bacillus coagulans* (MIC 5 µg/mL) (Urzúa *et al*., 2003). Furthermore, the most potent inhibitory activity overall, measured as MIC per µg, was observed against *B. cereus* with resinous exudates of *H. litoralis* and *H. chrysanthemifolius* (MIC 0.32 µg/mL) (Urzúa *et al*., 2012).

The evaluation of different extracts from *Haplopappus* species on *Escherichia coli*, a gram-negative bacterium, was reported in eight articles; however, no inhibitory or only slight inhibitory effects were observed (Lazo, 1990; Urzúa *et al*., 1995; Urzúa & Mendoza, 2001; Morales *et al*., 2003; Urzúa *et al*., 2003; Urzúa *et al*., 2006; Urzúa *et al*., 2012; Padilla *et al*., 2021). Similarly, slight or null inhibitory effects were reported for the gram-negative bacteria *Proteus vulgaris* and *Pseudomonas aeruginosa* in four and six articles, respectively (Urzúa *et al*., 1995; Urzúa & Mendoza, 2001; Morales *et al*., 2003; Urzúa *et al*., 2006; Urzúa *et al*., 2012; Brodkiewicz *et al*., 2017; Padilla *et al*., 2021).

Table 2 excluded studied microbial species not inhibited by *Happlopapus* extracts, mostly gram-negative bacteria. No inhibitory effect could be observed for *Klebsiella pneumoniae* and *Salmonella paratyphi B* (both gram-negative) with extracts of resinous exudate and methanol solution of resinous exudate (Urzúa & Mendoza, 2001; Urzúa *et al*., 2003; Urzúa *et al.,* 2006, Urzúa *et al.,* 2012), *Erwinia carotovora* (gram-negative) with extracts of resinous exudate (Urzúa & Mendoza, 2001; Urzúa *et al*., 2006; *et al*., 2012), *Salmonella typhi* (gram-negative) with extracts by decoction, infusions, and ethanol and chloroform (Pérez & Anesini, 1994; Morales *et al*., 2003; Padilla *et al*., 2021), *Acinetobacter baumannii* (gram-negative) with extracts by infusion, and ethanol and chloroform (Morales *et al*., 2003; Padilla *et al*., 2021) and *Enterobacter cloacae* (gram-negative) with resinous exudate extract (Urzúa & Mendoza, 2001; Urzúa *et al*., 2003). This lack of inhibitory effect was also observed in *Enterococcus faecium* (gram-positive), *Listeria monocytogenes* (gram-positive), *Morganella morganii* (gram-negative), *Proteus mirabilis* (gram-negative), *Providencia stuartii* (gram-negative), and *Shigella sonnei* (gram-negative) with infusions and ethanol extracts (Padilla *et al*., 2021).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 2: Antibacterial effect of extracts of *Haplopappus* species and the frequency per article in which this activity was described for each bacterial species. The frequency is given by the number of original research articles that describe inhibitory effects for these microbial species. This table only shows the bacterial species studied in which inhibitory effects were reported in at least one article.

Bacterial specie	Frequency per article	*Haplopappus* species	Extract	Results	Reference
Staphylococcus aureus	9	*H. uncinatus*	Resinous exudate	No inhibition	(Urzúa *et al*., 2006)
				Inhibition zone 11-13 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. foliosus		MIC 1000 µg/mL	(Urzúa & Mendoza, 2001)
				MIC 500 µg/mL	
				MIC 2.5 µg	(Urzúa *et al*., 2003)
		H. diplopappus		Inhibition zone 9-10 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. anthylloides			
		H. schumannii			
		H. pusillus			
		H. velutinus			
		H. illinitus			
		H. multifolius		Inhibition zone 11-13 mm	
			Ethanolic extract	Inhibition zone 9.3 mm	(Padilla *et al*., 2021)
			Infusion	Inhibition zone 12.4 mm	
		H. taeda	Ethanolic extract	Inhibition zone 7.9 mm	
			Infusion	Inhibition zone 7.2 mm	
		H. rigidus	Ethanolic extract	Inhibition zone 11-20 mm	(Morales *et al*., 2003)
			Chloroform extract	Inhibition zone 6-10 mm	
		H. litoralis	Resinous exudate	MIC 1.25 µg	(Urzúa *et al*., 2012)
		H. chrysanthemifolius		MIC 2.5 µg	
		H. scrobiculatus			
		H. baylahuen	Decoction	Total inhibition	(Lazo, 1990)
			Ethanolic extract		
			Ethyl acetate extract		
			Dichloromethane extract	45% inhibition at 1000 µg/mL	(Brodkiewicz *et al*., 2017)
			Methanolic extract		
Bacillus subtilis	8	*H. uncinatus*	Resinous exudate	MIC 63 µg/mL	(Urzúa *et al*., 2006)
				Inhibition zone 11-13 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. foliosus	Methanolic solution of resinous extract	MIC 63 µg/mL	(Urzúa & Mendoza, 2001)
				MIC 250 µg/mL	
			Resinous exudate		(Urzúa *et al*., 2003)
		H. diplopappus		MIC 2.5 µg/mL	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. anthylloides			
		H. schumannii			
		H. pusillus		Inhibition zone 9-10 mm	
		H. velutinus			
		H. illinitus		Inhibition zone 11-13 mm	
		H. multifolius		Inhibition zone 11-13 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
			Ethanolic extract	Inhibition zone 7.8 mm	(Padilla *et al*., 2021)
			Infusion	No inhibition	
		H. taeda	Ethanolic extract	Inhibition zone 12.6 mm	
			Infusion	Inhibition zone 8.5 mm	
		H. rigidus	Ethanolic extract	Inhibition zone 11-20 mm	(Morales *et al*., 2003)
			Chloroform extract	Inhibition zone 6-10 mm	
		H. baylahuen	Decoction	Total inhibition	(Lazo, 1990)
			Ethanolic extract		
			Ethyl acetate extract		
		H. litoralis	Resinous exudate	MIC 0.625 µg	
		H. chrysanthemifolius			
		H. scrobiculatus		MIC 1.25 µg	
Escherichia coli	8	*H. uncinatus*	Resinous exudate	No inhibition	(Urzúa *et al*., 2006)
					(Urzúa & Mendoza, 2001)
		H. foliosus		Inhibition zone 9-10 mm inhibition	(Urzúa *et al*., 2003)
		H. diplopappus			(Urzúa *et al*., 1995)
		H. velutinus			
		H. illinitus		No inhibition	
		H. anthylloides		Inhibition zone 9-10 mm	
		H. schumannii			
		H. cuneifolius (H. pusillus)			
		H. multifolius	Ethanolic extract	No inhibition	(Elgueta *et al*., 2021)
			Infusion		
		H. taeda	Ethanolic extract		
			Infusion		
		H. rigidus	Ethanolic extract		(Morales *et al*., 2003)
			Chloroform extract		
		H. baylahuen	Decoction		(Lazo, 1990)
			Ethanolic extract		
			Ethyl acetate extract		
		H. litoralis	Resinous exudate		(Urzúa *et al*., 2012)
		H. chrysanthemifolius			
		H. scrobiculatus			

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

		H. uncinatus	Resinous exudate	No inhibition	(Urzúa *et al*., 2006)
				Inhibition zone 11-13 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
			Methanolic solution of resinous extract	No inhibition	(Urzúa & Mendoza, 2001)
		H. foliosus	Resinous exudate	Inhibition zone 11-13 mm	(Urzúa *et al*., 2003)
Proteus vulgaris	6	*H. illinitus*	Resinous exudate	No inhibition	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. diplopappus		Inhibition zone 9-10 mm	
		H. anthylloides			
		H. schumannii			
		H. cuneifolius (H. pusillus)			
		H. velutinus		Inhibition zone 11-13 mm	
				Inhibition zone 9-10 mm	
		H. multifolius	Ethanolic extract	No inhibition	(Padilla *et al*., 2021)
			Infusion		
		H. taeda	Ethanolic extract		
			Infusion		
		H. litoralis	Resinous exudate		(Urzúa *et al*., 2012)
		H. chrysanthemifolius			
		H. scrobiculatus			
			Resinous exudate		(Urzúa *et al*., 2006)
		H. uncinatus	Methanolic solution of resinous extract	MIC 250 µg/mL	(Urzúa & Mendoza, 2001)
Bacillus cereus	5	*H. foliosus*	Resinous exudate	MIC 2.5 µg	(Urzúa *et al*., 2003)
		H. litoralis		MIC 0.32 µg	(Urzúa *et al*., 2012)
		H. chrysanthemifolius		MIC 0.32 µg	
		H. scrobiculatus		MIC 1.25 µg	
		H. multifolius	Ethanolic extract	Inhibition zone 8.6 mm	(Padilla *et al*., 2021)
			Infusion	No inhibition	
		H. taeda	Ethanolic extract	Inhibition zone 15.2 mm	
			Infusion	Inhibition zone 12.2 mm	
Pseudomonas aeruginosa	4	*H. taeda*	Ethanolic extract	No antimicrobial activity was observed	(Padilla *et al*., 2021)
			Infusion		
		H. multifolius	Ethanolic extract		
			Infusion		
		H. diplopappus	Resinous exudate	Inhibition zone 9-10 mm	(Urzúa *et al*., 1995)
		H. anthylloides			
		H. illinitus			
		H. schumannii	Resinous exudate	No inhibition	
		H. cuneifolius (H. pusillus)			
		H. velutinus			
		H. uncinatus			
		H. foliosus			
		H. rigidus	Ethanolic extract	No inhibition	(Morales *et al*., 2003)
			Chloroform extract		
		H. baylahuen	Dichloromethane extract	100% inhibition at 1000 µg/mL	(Brodkiewicz *et al*., 2017)
			Methanolic extract	40% inhibition 1000 µg/mL	
Bacillus coagulans	2	*H. uncinatus*	Methanolic solution of resinous extract	MIC 125 µg/mL	(Urzúa & Mendoza, 2001)
		H. foliosus		MIC 1000 µg/mL	
			Resinous exudate	MIC 5 µg/mL	(Urzúa *et al*., 2003)

Antifungal properties of *Haplopappus* extracts

The antifungal activity was evaluated in only five species, with inhibitory effects observed against *Acremonium falciforme* and *Fusarium oxysporum*, as shown in Table 3. Complete inhibition was reported for decoction extracts, while slight or partial inhibition was observed with ethanolic and ethyl acetate extracts of *H. baylahuen* against *A. falciforme*. Additionally, the essential oil of *H. baylahuen* exhibited antifungal activity against *F. oxysporum*, with an antifungal index ranging from 54% to 78%. The antifungal index was calculated using the formula: Antifungal Index = (1 – Da/Db) x 100%, where Da is the diameter of the zone of inhibition on the test plate, and Db is the diameter of the zone of inhibition on the control plate (Wang *et al*., 2005).

These *Happlopappus* extracts were also studied in *Candida albicans, Candida tropicalis,* and *Saccharomyces cerevisiae*. Alcoholic extracts, infusions, resinous exudates, chloroform extract, decoction, and ethyl acetate extracts were evaluated in *C. albicans* (Lazo, 1990; Urzúa *et al*., 1995; Morales *et al*., 2003; Padilla *et al*., 2021). Inhibition of *C. tropicalis* was tested with ethanolic extracts and infusions (Padilla *et al*., 2021), and *S. cerevisiae* inhibition was studied with resinous exudates (Urzúa *et al*., 1995). However, no significant effects were found.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 3: Antifungal effect of extracts of *Haplopappus* species and the frequency with which this activity was reported for each fungal species. The frequency is given by the number of original research articles that describe inhibitory effects for these microbial species. This table only shows the fungal species studied in which inhibitory effects were reported in at least one article.

Fungal species	Frequency per article	*Haplopappus* species	Type of extract	Results	References
Acremonium falciforme	1	*H. baylahuen*	Decoction	Total inhibition of development	(Lazo, 1990)
			Ethanolic extract	Low or partial inhibition of development	
			Ethyl acetate extract		
Fusarium oxysporum	1	*H. baylahuen*	Essential oil	Antifungal index between 54% to 78%	(Becerra *et al*., 2010)

Discussion

Traditionally, the term "bailahuén complex" is used in Chile to describe a mixture of *Haplopappus* spp. However, it remains unclear which species are included in this complex or whether all Chilean species are considered part of *bailahuén*. Despite the many different extraction methods reported in the literature, the infusion is the only *Haplopappus* extract recognized by the MINSAL as a traditional herbal medicine (MINSAL, 2010). *Bailahuén* infusions are traditionally used to treat liver ailments, abdominal colic, chronic indigestion (dyspepsia), urinary tract diseases (such as kidney stones), flu, colds, and even as an aphrodisiac for male impotence. Also, these infusions are applied externally to clean wounds and skin ulcers (MINSAL, 2010). Given this traditional external use, this review focuses on the evidence supporting the potential antimicrobial properties of *Haplopappus* spp., extracts.

The articles analyzed in this review demonstrated the antimicrobial activity of various extracts, with most studies evaluating the activity of resinous exudates and ethanolic extracts. Antibacterial activity was primarily observed in gram-positive bacteria, with *S. aureus* showing the highest susceptibility to diverse extracts and *Haplopappus* species. This species was followed by *B. subtilis, B. cereus,* and *B. coagulans*, which exhibited the most potent activities based on their MICs. However, comparing results across studies is challenging due to variations in how antimicrobial activity is reported. Some authors describe the activity qualitatively as inhibition, partial inhibition, or total inhibition (Lazo, 1990) or report MICs by mass (Urzúa *et al*., 2003; Urzúa *et al.,* 2012), while most studies present results as ZOI (mm) or MIC (µg/mL). In the case of antifungal activity, some studies calculated an antifungal index, comparing the extract's activity to ketoconazole, but without clearly describing the extract's specific effects (Becerra *et al*., 2010).

The minimum inhibitory concentration (MIC) serves as a parameter for describing the activity and potency of a given compound against a microorganism. Focusing on this parameter, we found that resinous exudates from *H. foliosus, H. litoralis*, and *H. chrysanthemifolius* exhibited the most potent inhibitory activities, with the lowest MICs of 0.32 µg and 2.5 µg/mL. Since MIC is based on concentration, it is typically expressed in units of µg/mL. The MIC of 2.5 µg/mL for *H. foliosus* resinous exudates against *B. subtilis* represents the most potent activity found in this review, followed by *B. coagulans* with an MIC of 5 µg/mL for the same exudate. Other MICs reported in this review ranged from 250 to 1000 µg/mL, with the latter often representing the highest tested concentration from which several two-fold dilutions are prepared (European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, 2003).

The antimicrobial potential of *Haplopappus* extracts can be better understood when their chemical composition is linked to known mechanisms of action. Flavonoids and other phenolic compounds, frequently identified in *Haplopappus* species, are reported to impair bacterial membrane integrity, increase permeability, and promote oxidative stress, which correlates with their activity against *Staphylococcus aureus* and *Bacillus spp.* (Jubair *et al.*, 2021). Terpenoids, including clerodane-type diterpenes described in *H. uncinatus*, are lipophilic molecules capable of intercalating into bacterial membranes, causing destabilization and leakage of intracellular contents, as observed against *B. subtilis* and *B. cereus* (Faini *et al.*, 2011). The identification of such metabolites in extracts that show low MICs highlights their potential as therapeutic candidates, particularly in the management of infections caused by clinically significant pathogens such as *S. aureus* and *B. cereus*.

B. coagulans is a probiotic widely used in medicine and the food industry, with studies also reporting therapeutic effects on intestinal diseases through microbiota modulation (Mu & Cong, 2019). In contrast, *B. cereus* and *B. subtilis* are commonly associated with food poisoning and gastrointestinal symptoms such as nausea and vomiting (Jessberger *et al*., 2020). *B. cereus* is considered an environmental contaminant in clinical settings. It can cause severe wound and device-associated infections, such as those affecting the respiratory tract or resulting from contact lens use (Ehling-Schulz *et al*., 2019). It also expresses several virulence factors, including enterotoxins, beta-lactamases, and proteases (Kotiranta *et al*., 2000).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

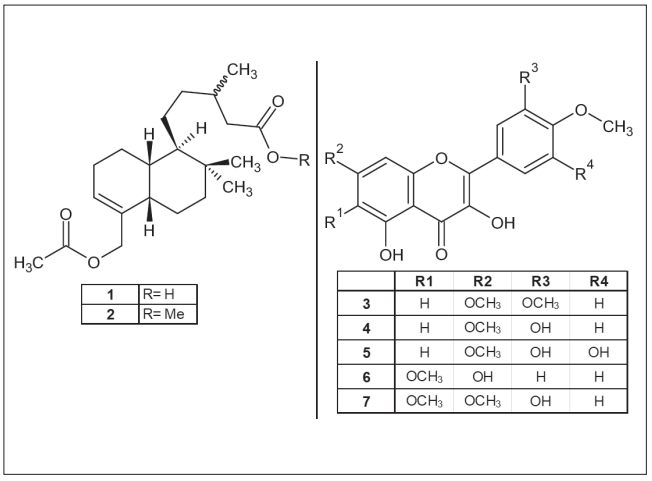
On the other hand, *S. aureus* is a major human pathogen responsible for respiratory and wound infections, commonly found in the normal human flora and the environment. The ability to express adhesins, along with the production of virulence factors such as α-hemolysin and protein A, contributes to its persistence in respiratory infections, causing severe tissue damage and poor clinical outcomes (Pivard *et al*., 2021). Furthermore, *S. aureus* is one of the most frequently isolated bacteria from complex wounds (Serra *et al*., 2015).

Given the clinical relevance of *S. aureus* and *B. cereus*, further investigation into the chemical constituents of the resinous exudates from *H. foliosus, H. litoralis,* and *H. chrysanthemifolius*, as well as their mechanisms of action, is warranted as a promising avenue for developing alternative treatments.

The chemical constituents of resinous exudates tested for antimicrobial activity, as shown in Figure 3, were identified in the resinous exudates of *H. uncinatus* (compounds 1, 2, and 7) (Urzúa *et al*., 2006), *H. litoralis* (compounds 3 and 4), *H. chrysanthemifolius* (compounds 4 and 5), and *H. scrobiculatus* (compounds 6 and 7) (Urzúa *et al*., 2012). Among these, the only compound exhibiting antimicrobial activity was compound 1, a bicyclic diterpenoid, which showed activity against *B. subtilis* (MIC 63 µg/mL), *B. cereus* (MIC 125 µg/mL), *M. luteus* (MIC 32 µg/mL), and *C. michiganensis* subsp. *michiganensis* (MIC 32 µg/mL) (Urzúa *et al*., 2006).

Clerodane is a family of bicyclic diterpenoid compounds found in various plant species, including those from the Lamiaceae, Verbenaceae, and Asteraceae families. Within the Asteraceae family, these compounds have been reported in several *genus*, including *Aster, Baccharis, Conyza, Haplopappus, Microglossa, Nannoglottis,* and *Pulicaria* (Li *et al*., 2016). Members of this compound family have shown promising antimicrobial activity and exhibit additional bioactivities, including antifeedant (Li *et al*., 2016), antitumoral (Hayashi *et al*., 2002), and anti-inflammatory effects in both *in vitro* and *in vivo* models (Feng *et al*., 2020).

Although the mechanism of action of clerodanes is not yet fully understood, Bhattacharya *et al*. investigated 16α-hydroxycleroda-3,13(14) Z-dien-15,16-olide, observing antifungal activity against *Candida albicans*, *Cryptococcus neoformans*, and *Neurospora crassa*. Alterations in the cell membrane permeability and an increase in reactive oxygen species (ROS) were identified, which may explain its greater efficacy against Gram-positive bacteria, characterized by the presence of a single plasma membrane (Bhattacharya *et al*., 2015).



	R1	R2	R3	R4
3	H	OCH_3	OCH_3	H
4	H	OCH_3	OH	H
5	H	OCH_3	OH	OH
6	OCH_3	OH	H	H
7	OCH_3	OCH_3	OH	H

Figure 3: Structure of compounds isolated from resinous exudate from *H. uncinatus, H. litoralis, H. chrysanthemifolius,* and *H. scrobiculatus.*

Plant extracts may exhibit activities against microorganisms beyond growth inhibition, such as the disruption or prevention of biofilm formation. An example of antibiofilm activity is the use of cranberry juice to treat or prevent UTI, based on compounds in the juice that inhibit bacterial adhesion and, consequently, biofilm formation (Reid *et al*., 2001). A widely used technique for determining bacterial adhesion is the crystal violet assay, which utilizes a dye that binds to negatively charged surface molecules and the polysaccharide matrix (Xu *et al*., 2016), enabling the quantification of biofilm biomass adhered to a surface.

The study by Elgueta *et al.* (2021) is the only one applying this technique to evaluate the effects of *H. baylahuen* extracts. This study found that the ethanolic extract of *H. baylahuen* reduced the adhesion of *Salmonella enterica* subsp. *enterica* to human intestinal cell cultures, suggesting that this extract may serve as a promising source of antibiofilm compounds.

Various studies have investigated plants with antimicrobial properties within the *Asteraceae* family, including those within the *Eupatorium* genus. Research has examined at least thirty *Eupatorium* species (Antonio *et al*., 2017). One such species is *E. salvium*, whose resinous exudate has been tested for its MIC against ten bacterial species. Notably, it exhibited activity against five gram-positive bacterial species, including *S. aureus* (MIC 250 µg/mL) and *M. luteus* (MIC 63 µg/mL). Still, it did not show activity against gram-negative bacteria, such as *E. coli*, as observed for *H. baylahuen* (Urzúa *et al*., 1998).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Conclusion

This review analyzed the antimicrobial activity of various *Haplopappus* spp. extracts. *Haplopappus* species demonstrated higher activity against gram-positive bacteria, with little to no antimicrobial activity observed against gram-negative bacteria and fungi. While abundant evidence supports the antimicrobial efficacy of the extracts against *S. aureus*, there is insufficient evidence to confirm the efficacy of the traditionally used infusion. Instead, the most promising activity has been reported for resinous exudates and ethanolic extracts.

When comparing the reported MICs, the resinous exudates of *H. foliosus, H. litoralis,* and *H. chrysanthemifolius* exhibited the most potent inhibitory activity against *S. aureus* and *B. cereus*. Therefore, further research using standardized methodologies is required to strengthen the existing evidence. Additionally, studies on isolated compounds from these extracts, such as those from the clerodane family, are recommended as potential adjuvants in antimicrobial treatments.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to Fundación RA Philippi de Estudios Naturales for kindly providing the photograph of *Haplopappus baylahuen* used in this article. Their contribution significantly enriched the visual documentation of the species.

Conflict of interest statement: The authors have no relevant affiliations or financial involvement with any organization or entity with a financial interest in or financial conflict with the subject discussed in the manuscript.

Founding

No external funding was received for this study.

Authors contributions:

H Garrido-Vera: Formal analysis, investigation, and writing original draft; C Delgado-Gazzoni: writing - reviewing and editing; W Vera-Quezasa: Methodology and supervision; T Bahamondez-Cañas: Conceptualization, supervision and writing - reviewing and editing

References

Abubakar A, & Haque M. (2020). Preparation of medicinal plants: Basic extraction and fractionation procedures for experimental purposes. *Journal of Pharmacy And Bioallied Sciences* **12**(1), 1. https://doi.org/10.4103/jpbs.JPBS_175_19

Álvarez-Martínez F, Barrajón-Catalán E, & Micol V. (2020). Tackling Antibiotic Resistance with Compounds of Natural Origin: A Comprehensive Review. *Biomedicines* **8**(10), 405. https://doi.org/10.3390/biomedicines8100405

Antonio CNS, Selene M de M, Elnatan B de S, & Raquel O dos S F. (2017). The genus Eupatorium L. (Asteraceae): A review of their antimicrobial activity. *Journal of Medicinal Plants Research 11*(3), 43–57. https://doi.org/10.5897/JMPR2016.6313

Araya N, Leiva-Soto M A, Bruna M V, Castro-Munoz A, Behrend-Keim B, Moraga-Espinoza D, & Bahamondez-Canas T F. (2022). Formulation of water-soluble Buddleja globosa Hope extracts and characterization of their antimicrobial properties against Pseudomonas aeruginosa. *Frontiers in Pharmacology* **13**. https://doi.org/10.3389/fphar.2022.921511

Azmir J, Zaidul I S M, Rahman M M, Sharif K M, Mohamed A, Sahena F, Jahurul M H A, Ghafoor K, Norulaini N A N, & Omar A K M. (2013). Techniques for extraction of bioactive compounds from plant materials: A review. *Journal of Food Engineering* **117**(4), 426–436. https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2013.01.014

Azwanida NN. (2015). A review on the extraction methods use in medicinal plants, principle, strength and limitation. *Medicinal and Aromatic Plants* **4**(3), 196. http://dx.doi.org/10.4172/2167-0412.1000196

Becerra J, Bittner M, Hernandez V, Brintrup C, Becerra J, & Silva M. (2010). Activity of essential oils of Canelo, Queule, Bailahuen y Culen against phythopatogenic fungi. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromaticas* **9**(3), 212–215.

Bhargav HS, Shastri SD, Poornav SP, Darshan KM, & Nayak MM. (2016). Measurement of the Zone of Inhibition of an Antibiotic. *2016 IEEE 6th International Conference on Advanced Computing (IACC),* 409–414. https://doi.org/10.1109/IACC.2016.82

Bhattacharya A, Chand H, John J, & Deshpande M. (2015). Clerodane type diterpene as a novel antifungal agent from Polyalthia longifolia var. pendula. *European Journal of Medicinal Chemistry* **94**, 1–7. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.02.054

Brodkiewicz I, Molina R, Vega G, Alberto M, Vera N, & Arena M. (2017). Anti-Pathogenic Activity of Herbs Used in Argentinean Traditional Infusion. *Global Journal of Agricultural Innovation, Research & Development* **4**, 36–46. https://doi.org/10.15377/2409-9813.2017.04.5

Buss da Silva N, Mattar Carciofi BA, Ellouze M, & Baranyi J. (2019). Optimization of turbidity experiments to estimate the probability of growth for individual bacterial cells. *Food Microbiology* **83**, 109–112. https://doi.org/10.1016/j.fm.2019.05.003

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

CDC. (2019). *Antibiotic Resistance Threats in the United States*. Available at https://www.cdc.gov/drugresistance/pdf/threats-report/2019-ar-threats-report-508.pdf. Retrieved June 20, 2023.

Computational Chemistry Comparison and Benchmark DataBase. (2022). *Experimental Dipoles.* Available at https://cccbdb.nist.gov/diplistx.asp Retrieved May 10, 2024.

Cushnie T, Cushnie B, & Lamb A. (2014). Alkaloids: An overview of their antibacterial, antibiotic-enhancing and antivirulence activities. *International Journal of Antimicrobial Agents* **44**(5), 377–386. https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2014.06.001

Dilworth L, Riley C, & Stennett D. (2017). Plant Constituents. *Pharmacognosy* (pp. 61–80). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00005-6

Do Q D, *et al*. (2014). Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of Limnophila aromatica. Journal of Food and Drug Analysis **22**(3), 296–302 https://doi.org/10.1016/j.jfda.2013.11.001

Ehling-Schulz M, Lereclus D, & Koehler TM. (2019). *The Bacillus cereus Group: Bacillus* Species with Pathogenic Potential. *Microbiology Spectrum* **7**(3). https://doi.org/10.1128/microbiolspec.GPP3-0032-2018

Elgueta E, Mena J, & Orihuela P A. (2021). Hydroethanolic Extracts of *Haplopappus baylahuen Remy and Aloysia citriodora* Palau Have Bactericide Activity and Inhibit the Ability of Salmonella Enteritidis to Form Biofilm and Adhere to Human Intestinal Cells. *BioMed Research International* **2021**(1). https://doi.org/10.1155/2021/3491831

Elufioye T O, & Badal S. (2017). Background to Pharmacognosy. In *Pharmacognosy* (pp. 3–13). Elsevier. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00001-9

European Committee for Antimicrobial Susceptibility Testing of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. (2003). Determination of minimum inhibitory concentrations (MICs) of antibacterial agents by broth dilution. *Clinical Microbiology and Infection* **9**(8), ix–xv. https://doi.org/10.1046/j.1469-0691.2003.00790.x

Faini F, Torres R, Rodilla J, Labbé C, Delporte C, & Jaña F. (2011). Chemistry and bioactivity of Haplopappus remyanus ("bailahuen"), a chilean medicinal plant. *Journal of the Brazilian Chemical Society* **22**(12), 2344–2349. https://doi.org/10.1590/S0103-50532011001200015

Feng Z, Cao J, Zhang Q, & Lin L. (2020). The drug likeness analysis of anti-inflammatory clerodane diterpenoids. *Chinese Medicine* **15**(1), 126. https://doi.org/10.1186/s13020-020-00407-w

Flemming H C, & Wingender J. (2010). The biofilm matrix. *Nature Reviews Microbiology* **8**(9), 623–633. https://doi.org/10.1038/nrmicro2415

Fundación RA Philippi de estudios naturales. (2023) *Haplopappus baylahuen ssp. baylahuen.* Available at https://fundacionphilippi.cl/catalogo/haplopappus-baylahuen-ssp-baylahuen/ Retrieved June 15, 2023.

Hayashi K, Nakanishi Y, Bastow K F, Cragg G, Nozaki H, & Lee K H. (2002). Antitumor agents. Part 212. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters* **12**(3), 345–348. https://doi.org/10.1016/S0960-894X(01)00742-9

Jessberger N, Dietrich R, Granum P, & Märtlbauer E. (2020). The Bacillus cereus Food Infection as Multifactorial Process. *Toxins,* **12**(11).

Jubair N, Rajagopal M, Chinnappan S, Abdullah N B, & Fatima A. (2021). Review on the Antibacterial Mechanism of Plant-Derived Compounds against Multidrug-Resistant Bacteria (MDR). *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine* **2021**, 1–30. https://doi.org/10.1155/2021/3663315

Kant R, & Kumar A. (2022). Review on essential oil extraction from aromatic and medicinal plants: Techniques, performance and economic analysis. *Sustainable Chemistry and Pharmacy* **30**, 100829. https://doi.org/10.1016/j.scp.2022.100829

Kolpen M, Jensen P Ø, Faurholt-Jepsen D, & Bjarnshol, T. (2022). Prevalence of biofilms in acute infections challenges a longstanding paradigm. *Biofilm* **4**, 100080. https://doi.org/10.1016/j.bioflm.2022.100080

Kotiranta A, Lounatmaa K, & Haapasalo M. (2000). Epidemiology and pathogenesis of infections. *Microbes and Infection* **2**(2), 189–198. https://doi.org/10.1016/S1286-4579(00)00269-0

Kowalska-Krochmal B, & Dudek-Wicher R. (2021). The Minimum Inhibitory Concentration of Antibiotics: Methods, Interpretation, Clinical Relevance. *Pathogens* **1**0(2), 165. https://doi.org/10.3390/pathogens10020165

Lazo W. (1990). Acción antimicrobiana de algunas plantas de uso medicinal en Chile. I. *Boletín Micológico* **5**(1–2). https://doi.org/10.22370/bolmicol.1990.5.1-2.1587

Li R, Morris-Natschke S L, & Lee K H. (2016). Clerodane diterpenes: sources, structures, and biological activities. *Natural Product Reports* **33**(10), 1166–1226. https://doi.org/10.1039/C5NP00137D

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Lopes M, Cecconi C, & Zanchett C. (2019). Infecções do trato urinário: uma revisão sobre as evidências científicas das principais plantas medicinais utilizadas na prática clínica. *Femina* **47**(11), 824–830.

Mitsi C, & Echeverría J. (2024). The genus Haplopappus: botany, phytochemistry, traditional uses, and pharmacological properties. *Frontiers in Pharmacology* **15**. https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1490243

MINSAL. (2010). *MHT. Medicamentos herbarios tradicionales. 103 especies vegetales.* Available at https://www.minsal.cl/wp-content/uploads/2018/02/Libro-MHT-2010.pdf. Retrieved August 20, 2023.

Moldoveanu A L, Rycroft J A, & Helaine S. (2021). Impact of bacterial persisters on their host. *Current Opinion in Microbiology* **59**, 65–71. https://doi.org/10.1016/j.mib.2020.07.006

Morales G, Sierra P, Mancilla A, Paredes A, Loyola L, Gallardo O, & Borquez J. (2003). Secondary metabolites from four medicinal plants from northen Chile: Antimicrobial activity and biotoxicity against Artemia salina. *Journal of the Chilean Chemical Society* **48**(2), 13–18. https://doi.org/10.4067/S0717-97072003000200002

Mu Y, & Cong Y. (2019). Bacillus coagulans and its applications in medicine. *Beneficial Microbes* **10**(6), 679–688. https://doi.org/10.3920/BM2019.0016

Mulani M S, Kamble E E, Kumkar S N, Tawre M S, & Pardesi K R. (2019). Emerging Strategies to Combat ESKAPE Pathogens in the Era of Antimicrobial Resistance: A Review. *Frontiers in Microbiology* **10**. https://doi.org/10.3389/fmicb.2019.00539

Naziri Z, Kilegolan J A, Moezzi M S, & Derakhshandeh A. (2021). Biofilm formation by uropathogenic Escherichia coli: a complicating factor for treatment and recurrence of urinary tract infections. *Journal of Hospital Infection* **117**, 9–16. https://doi.org/10.1016/j.jhin.2021.08.017

Ovington L G. (2001). Battling Bacteria in Wound Care. *Home HealthCare Nurse: The Journal for the Home Care and Hospice Professional* **19**(10), 622–630. https://doi.org/10.1097/00004045-200110000-00013

Padilla C, Lobos O, Poblete-Tapia P, & Carrasco-Sánchez V. (2021). Antimicrobial activity of bioactive compounds of Haplopappus multifolius and Haplopappus taeda against human pathogenic microorganisms. *Iranian Journal of Microbiology* **13**(1),98-103 https://doi.org/10.18502/ijm.v13i1.5498

Pérez C, & Anesini C. (1994). In vitro antibacterial activity of Argentine folk medicinal plants against Salmonella typhi. *Journal of Ethnopharmacology* **44**(1), 41–46. https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)90097-3

Pivard M, Moreau K, & Vandenesch F. (2021). Staphylococcus aureus Arsenal To Conquer the Lower Respiratory Tract. *MSphere* **6**(3), e00059-21. https://doi.org/10.1128/mSphere.00059-21

Rather M A, Gupta K, & Mandal M. (2021). Microbial biofilm: formation, architecture, antibiotic resistance, and control strategies. *Brazilian Journal of Microbiology* **52**(4), 1701–1718. https://doi.org/10.1007/s42770-021-00624-x

Reid G, Hsiehl J, Potter P, Mighton J, Lam D, Warren D, & Stephenson J. (2001). Cranberry juice consumption may reduce biofilms on uroepithelial cells: pilot study in spinal cord injured patients. *Spinal Cord* **39**(1), 26–30. https://doi.org/10.1038/sj.sc.3101099

Rodriguez R, Marticorena C, Alarcón D, Baeza C, Cavieres L, Finot V L, Fuentes N, Kiessling A, Mihoc M, Pauchard A, Ruiz E, Sanchez P, & Marticorena A. (2018). Catálogo de las plantas vasculares de Chile. *Gayana. Botánica* **75**(1), 1–430. https://doi.org/10.4067/S0717-66432018000100001

Sabu P, Elangovan D, Pragasam A, Bakthavatchalam Y, Rodrigues C, Chitnis D, Chaudhuri B, & Veeraraghavan B. (2018). Efficacy ratio: A tool to enhance optimal antimicrobial use for intra-abdominal infections. *Indian Journal of Pharmacology* **50**(6), 332. https://doi.org/10.4103/ijp.IJP_264_18

Sadgrove N, & Jones G. (2015). A Contemporary Introduction to Essential Oils: Chemistry, Bioactivity and Prospects for Australian Agriculture. *Agriculture* **5**(1), 48–102. https://doi.org/10.3390/agriculture5010048

Serra R, Grande R, Butrico L, Rossi A, Settimio U F, Caroleo B, Amato B, Gallelli L, & de Franciscis S. (2015). Chronic wound infections: the role of *Pseudomonas aeruginosa* and *Staphylococcus aureus*. *Expert Review of Anti-Infective Therapy* **13**(5), 605–613. https://doi.org/10.1586/14787210.2015.1023291

Tacconelli E, Carrara E, Savoldi A, Harbarth S, Mendelson M, Monnet D L, Pulcini C, Kahlmeter G, Kluytmans J, Carmeli Y, Ouellette M, Outterson K, Patel J, Cavaleri M, Cox E M, Houchens C R, Grayson M L, Hansen P, Singh N, … Zorzet A. (2018). Discovery, research, and development of new antibiotics: the WHO priority list of antibiotic-resistant bacteria and tuberculosis. *The Lancet Infectious Diseases* **18**(3), 318–327. https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30753-3

Urzúa A, Caroli M, Vasquez L, Mendoza L, Wilkens M, & Tojo E. (1998). Antimicrobial study of the resinous exudate and of diterpenoids isolated from Eupatorium salvia (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology* **62**(3), 251–254. https://doi.org/10.1016/S0378-8741(98)00068-3

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Urzúa A, Echeverría J, Espinoza J, & Wilkens M. (2012). Lipophilicity and antibacterial activity of flavonols: Antibacterial activity of resinous exudates of Haplopappus litoralis, H. chrysantemifolius and H. scrobiculatus. *Boletín Latinoamericano y Del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas* **11**(4), 369–376.

Urzúa A, Jara F, Tojo E, Wilkens M, Mendoza L, & Rezende M C. (2006). A new antibacterial clerodane diterpenoid from the resinous exudate of Haplopappus uncinatus. *Journal of Ethnopharmacology* **103**(2), 297–301. https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.09.042

Urzúa A, & Mendoza L. (2001). Antibacterial activity of the resinous exudates from Haplopappus uncinatus and Haplopappus foliosus. *Fitoterapia* **72**(4), 418–420. https://doi.org/10.1016/S0367-326X(00)00332-4

Urzúa A, Torres R, Mendoza L, & Delle F. (2003). Antibacterial New Clerodane Diterpenes from the Surface of *Haplopappus foliosus*. *Planta Medica* **69**(7), 675–677. https://doi.org/10.1055/s-2003-41118

Urzúa A, Torres R, Muñoz M, & Palacios Y. (1995). Comparative antimicrobial study of the resinous exudates of some Chilean Haplopappus (Asteraceae). *Journal of Ethnopharmacology* **45**(1), 71–74. https://doi.org/10.1016/0378-8741(94)01196-7

Ventola C. (2015). The antibiotic resistance crisis: part 1: causes and threats. *Pharmacy and Therapeutics* **40**(4), 277–283.

Wang S Y, Chen P F, & Chang S T. (2005). Antifungal activities of essential oils and their constituents from indigenous cinnamon (Cinnamomum osmophloeum) leaves against wood decay fungi. *Bioresource Technology* **96**(7), 813–818. https://doi.org/10.1016/j.biortech.2004.07.010

WHO. (2022). *WHO fungal priority pathogens list to guide research, development and public health action*. Available at https://www.who.int/publications/i/item/9789240060241 Retrieved August 20, 2023

Wu S, Lin K, Liu Y, Zhang H, & Lei L. (2020). Two-component signaling pathways modulate drug resistance of. *Biomedical Reports* **13**(2), 5 https://doi.org/10.3892/br.2020.1312

Xu Z, Liang Y, Lin S, Chen D, Li B, Li L, & Deng Y. (2016). Crystal Violet and XTT Assays on Staphylococcus aureus Biofilm Quantification. *Current Microbiology* **73**(4), 474–482. https://doi.org/10.1007/s00284-016-1081-1

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Revisión sistemática
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2123

Local injection of botulinum toxin for the prevention of hypertrophic scars and keloids: an overview of reviews

Inyección local de toxina botulínica para la prevención de cicatrices hipertróficas y queloides: una revisión panorámica

Iván Silva-Ruz[1, 2, *], José Tomás Ramos-Rojas[2, 3], Javiera Peña-Álvarez[2, 4], Francisco Novillo-Meza[2], Gabriel Rada-Giacaman[1, 2]

Abstract

Introduction: Hypertrophic scars and keloids arise from an abnormal healing process in the skin, significantly affecting the quality of life. There is a wide array of treatment options available, but they often come with high costs and yield inconsistent results. Botulinum toxin is one such option that is thought to have a preventive effect, although evidence from multiple reviews have not provided a clear answer. Our objective is to compile evidence from systematic reviews of randomized controlled trials concerning the impact of local botulinum toxin injection on preventing hypertrophic scars and keloid formation following surgical skin trauma. **Methods:** We conducted an overview of reviews following the Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews (PRIOR) reporting guidelines. We searched for the Epistemonikos Database up to January 2024. Quality was assessed using the AMSTAR-2 tool. We compared reviews addressing similar questions, calculated the covered area and corrected covered area to assess overlap, and explored reasons for differences between reviews. **Results:** Fifteen systematic reviews were included. All were classified as having low or critically low confidence according to AMSTAR-2. The covered area was 28.38%, and the corrected covered area was 23.26%, indicating very high overlap. Findings of the included reviews showed a beneficial effect on scar appearance and patient satisfaction, but in adverse events the direction of effect varied. **Conclusion:** Botulinum toxin could be an alternative for preventing hypertrophic scars and keloids after surgical skin trauma, but given the low confidence of the reviews, these results should be interpreted with caution.

Keywords: Hypertrophic scars; keloids; botulinum toxin; Epistemonikos

Resumen

Introducción: Las cicatrices hipertróficas y los queloides resultan de un proceso de cicatrización anómalo que puede afectar significativamente la calidad de vida. Existen diversas alternativas terapéuticas; sin embargo, suelen implicar altos costos y resultados poco predecibles. La toxina botulínica se ha propuesto como tratamiento preventivo, aunque la evidencia disponible no ha permitido establecer conclusiones definitivas. El objetivo de este estudio fue sintetizar la evidencia proveniente de revisiones sistemáticas de ensayos clínicos aleatorizados sobre el efecto de la inyección local de toxina botulínica en la prevención de cicatrices hipertróficas y queloides posteriores a trauma quirúrgico cutáneo. **Métodos:** Se realizó una revisión panorámica siguiendo las directrices PRIOR (*Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews*). Se buscó en la base de datos Epistemonikos hasta enero de 2024. La calidad de las revisiones se evaluó mediante la herramienta AMSTAR-2. Se compararon revisiones con preguntas similares, se calcularon el área cubierta y el área cubierta corregida para determinar el grado de superposición, y se exploraron las causas de las diferencias entre las revisiones. **Resultados:** Se incluyeron quince revisiones, todas con nivel de confianza bajo o críticamente bajo según AMSTAR-2. El área cubierta fue de 28,38% y el área cubierta corregida del 23,26%, lo que indica una superposición elevada. Las revisiones reportaron un efecto beneficioso sobre la apariencia de las cicatrices y la satisfacción del paciente; no obstante, los resultados respecto a eventos adversos fueron variables. **Conclusión:** La toxina botulínica puede constituir una alternativa para prevenir cicatrices hipertróficas y queloides tras un trauma quirúrgico cutáneo; sin embargo, dado el bajo nivel de confianza de las revisiones, estos hallazgos deben interpretarse con cautela.

Palabras clave: Cicatrices hipertróficas; queloides; toxina botulínica; Epistemonikos

Fecha de envío: 2025-01-21 - Fecha de aceptación: 2025-06-18

(1) Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
(2) Fundación Epistemonikos. Santiago. Chile.
(3) Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Clínica Alemana Universidad del Desarrollo. Santiago. Chile.
(4) Escuela de Odontología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
** Corresponding autor: iasilva2@uc.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Introduction

While all skin trauma, inflammation from surgery or burns leads to scarring, genetically predisposed individuals may experience the development of hypertrophic scars or keloids during the healing process. This involves excessive fibrosis that does not subside, along with an increased deposition of collagen and accelerated angiogenesis (Austin *et al.*, 2018). Keloids are characterized by continuous growth that exceeds the boundaries of the original wound, invading the adjacent healthy skin, while hypertrophic scars do not exceed the margins of the initial wound (Ogawa, 2024). In both cases, scar tissue results in changes in the histological configuration of the skin, making it different from the surrounding skin in terms of color, thickness, elasticity, texture, and degree of contraction. Such characteristics make these marks noticeable, aesthetically unappealing, and often disfiguring (Andrades *et al.*, 2006). They can also present symptoms such as itchiness, redness, pain, functional limitations, and dysesthesia (Austin *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021). Moreover, people living with scars experience a negative impact on both physical and psychological aspects of their quality of life, potentially leading to severe emotional distress, lower self-esteem, and diminished self-confidence (Andrades *et al.*, 2006; Austin *et al.*, 2018; Bi *et al.*, 2019; Xu *et al.*, 2021).

The prevalence of keloids has no sex predilection, they develop more frequently between the first and third decades of life and are rare to see in older people (Hernández, 2011). Both hypertrophic scars and keloids can affect any skin type and its development has been observed in 30 to 91% of burn patients, and up to 75% of patients after surgical interventions experience signs indicative of hypertrophic scarring (Hernández, 2011; Austin *et al.*, 2018). These pathological healing conditions are reported in all ethnic groups; however, prevalence and incidence data are limited and show that they disproportionately affect individuals with genetic ancestry from Africa, Latin America, and Asia (Austin *et al.*, 2018; Ogawa, 2024). In these groups, keloids have a reported prevalence between 0.3% and 16% (Andrades *et al.*, 2006; Austin *et al.*, 2018).

The processes driving excessive scar formation remain incompletely understood (Hernández, 2011; Lee & Jang, 2018), leading to a lack of standardized treatment for hypertrophic scars and keloids. Many options exist, such as patches, topical and injectable medications, surgical interventions, laser therapy, and even radiation treatments. These interventions may lead to discomfort, pain, and high costs (Andrades *et al.*, 2006; Berman *et al.*, 2017; Bi *et al.*, 2019). Consequently, preventive and prophylactic approaches have gained popularity, particularly among patients undergoing elective surgeries (Berman *et al.*, 2017; Lee & Jang, 2018).

Botulinum toxin (BT) constitutes an alternative approach to managing hypertrophic scars and keloids. This substance acts altering the protein complex involved in acetylcholine release in the presynaptic space. Its mechanism of action involves cleaving the 25 kDa synaptosomal-associated protein (SNAP-25), thereby preventing synaptic vesicles from binding to the neuron's plasma membrane. This process induces muscle paralysis through chemoinactivation (Rizo & Südhof, 2002; Austin *et al.*, 2018), reducing tension at the wound edges, critical for the healing process (Austin *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021). Additionally, BT may exert a prophylactic effect, as in vitro studies have shown its ability to suppress fibroblast differentiation into myofibroblasts and inhibit scar growth by modulating the cell cycle and collagen production in fibroblasts, mediated by TGF-β (Austin *et al.*, 2018; Xu *et al.*, 2021).

Research on BT has been promising, and its clinical utility has expanded in recent years, emerging as a potentially effective approach for scar treatment (Yue *et al.*, 2022). Existing systematic reviews (SRs) indicate a potential benefit of perioperative local BT injection in improving scar appearance and preventing keloids and hypertrophic scars (Prodromidou *et al.*, 2015; Zhang *et al.*, 2016; Bi *et al.*, 2019; Wang *et al.*, 2019*a*; Wang *et al.*, 2019b; Bartkowska *et al.*, 2020; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Xu *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023). However, those reviews yield dissimilar conclusions, leading to uncertainty about the effects of BT use in this context. Therefore, it is imperative to collate and synthesize the body of evidence to inform clinical decision-making through a systematic analysis.

Objective

The objective of this overview of reviews is to synthesize the evidence from SRs of randomized controlled trials (RCTs) on the effects of local injection of BT in preventing hypertrophic and/or keloid scars in individuals who have undergone or will undergo surgical skin trauma.

Methods

This overview of reviews complies with the guidance for overviews in the Cochrane Handbook (Higgins *et al.*, 2023) and the PRIOR (Preferred Reporting Items for Overviews of Reviews) reporting guideline (Gates *et al.*, 2022). The checklist is reported in Appendix 1. The review was registered on PROSPERO with the number CRD42023431093, and a protocol was published (Silva-Ruz *et al.*, 2024).

Eligibility criteria

We included SRs of RCTs, defined as an article whose main objective is to synthesize primary studies, describes an explicit method to search in at least one electronic database, mentions at least one eligibility criterion, and searches for and includes RCTs.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Additionally, SRs should fulfill the following criteria: a) include studies assessing participants of any age who have undergone or will undergo any surgical procedure without hypertrophic and/or keloid scars at the time of the intervention; b) assess studies evaluating the local injection of any type of BT administered preoperatively, intraoperatively (at closing), or postoperatively; c) local saline injection or no treatment as the comparison; and d) outcomes about the scar appearance, adverse events and/or patient satisfaction. We excluded reviews that used a combination of treatments as an intervention (e.g., BT + corticosteroids); comparisons where different from saline or no treatment (e.g., laser or triamcinolone); included primary studies conducted in vitro or in animals; narrative reviews and those that included more diverse populations (e.g., acne scars or wrinkles).

Search sources

We conducted searches in the Epistemonikos Database in January 2024. Epistemonikos is a comprehensive database maintained by regular searches in multiple databases and other sources (Rada *et al.*, 2013), and it has been validated as a comprehensive and reliable single source of SRs (Rada *et al.*, 2020). The search strategy is reported in Appendix 2. No restriction by language or publication status were applied. We complemented the electronic search through a manual review of references in the included reviews, relevant guidelines and narrative reviews for additional studies. We utilized Google Scholar to conduct cross-citation analysis. By inputting the most cited primary studies from the evidence matrix (as outlined in the synthesis methods, comparison between reviews), we employed the 'cited by' feature and refined our search using the terms "systematic review" or "meta-analysis" in the 'search within citing articles' tool.

Selection process

Two authors independently checked the titles and abstracts and evaluated the full texts of potentially eligible studies for final inclusion. To ensure consistency, we performed calibration exercises before beginning the screening. Disagreements were resolved by discussion or by a third reviewer. The reasons for exclusion after full text assessment were recorded and the study selection process was described in a PRISMA flowchart.

Data collection process

Two authors independently extracted data from each included review using standardized forms after calibration. Discrepancies were resolved by consensus or by a third experienced reviewer. Data extracted from the SRs were: list of trials included in the review that answer the question of interest, review objective and/or research question, inclusion/exclusion criteria, date of the last search, risk of bias assessment of the included trials, meta-analysis results of the included outcomes and other narrative outcomes. To characterize the intervention and population analyzed in the included reviews, we collected the following data items, as the SRs reported them: sample size, age of the included participants, anatomical segment operated on, treatment protocols for the intervention and control groups.

Quality assessment

We evaluated the quality of the included reviews using the "A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews" (AMSTAR-2). This tool has been developed to evaluate SRs of observational and randomized studies. It contains 16 domains with three response options: "yes", "no" and "partial yes". Of the 16 domains, 7 are considered "critical" and determine the overall confidence (protocol registered before starting the review, proper literature search, list and reasons of excluded studies, risk of bias assessment of included studies, suitable methods to execute the meta-analysis, consideration of the risk of bias in the interpretation of the results, and evaluation of the existence of publication bias and its potential impact) (Shea *et al.*, 2017). Two authors independently evaluated the quality of the included SRs using AMSTAR-2. Discrepancies were resolved by discussion or arbitrated by a third experienced reviewer.

Synthesis methods

Comparison between reviews

We created an evidence matrix in the Epistemonikos Database to compare the included reviews. An evidence matrix is a tabular way of showing the group of SRs that address a similar question (i.e., share at least one included study) and all primary studies that address the question in those reviews (Rada *et al.*, 2014). The matrix was created independently by two reviewers and discrepancies were resolved by consensus. We presented the results of the evidence matrix through a table that also incorporates the results of the AMSTAR-2, and the reasons that explain the discrepancies between the studies included by the SRs.

Comparison of primary studies included in the reviews

We explored and documented the reasons why studies were not included in the individual reviews using the following categories:

- The study was published after the search date of the review.
- The study was mentioned as an excluded study in the review.
- The study was not mentioned as an excluded study, but this could be inferred from the review's inclusion criteria.
- The study was probably missed by the review.
- Other (for example, studies awaiting assessment).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Management of primary studies overlapping

The overlap between the primary studies results included in the SRs was assessed through both graphical representation and a statistical approach. For this, we used the evidence matrix developed with the Groove tool, complemented by estimations of the covered area (CA) and corrected covered area (CCA) (Bracchiglione *et al.*, 2022). We determined the degree of overlap, considering a CCA ≥ 15% as very high overlap, 10% to < 15% as a high overlap, 5% to < 10% as a moderate overlap and, <5% as a slight overlap.

Results

Search results

Our search retrieved 96 potentially eligible SRs which were subsequently evaluated based on their title and abstract. Thirty-four were considered as potentially eligible and were reviewed in full text. Finally, we included 15 SRs (Zhang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.*, 2019b; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023). The selection process is summarized in figure 1. The list of excluded SRs, and the reasons, is available in Appendix 3.

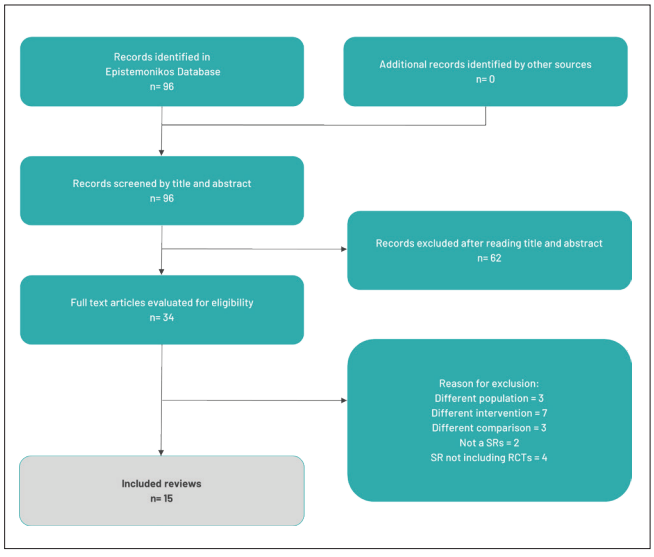


Figure 1: PRISMA flowchart, summarized selection process. SRs: Systematic reviews; RCTs: Randomized controlled trials. (Author's own elaboration).

Review characteristics

The characteristics of the participants to be eligible for the reviews are found in Table 1. All reviews included BT as an intervention, but 86.7% (Zhang *et al.*, 2016, Wang *et al.*, 2019b; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.* 2022; Yue *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) specified BT type A as an inclusion criteria. Only 20% of the reviews (Wang *et al.*, 2019*a*; Yang & Li, 2020; Qiao *et al.*, 2021) mentioned that the application could be pre- or post-surgical. None of the reviews specified the maximum or minimum time to carry out infiltration in the inclusion criteria. In all SRs (Zhang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.*, 2019b; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) saline or no treatment served as control across all the studies. 86.7% of the reviews (Zhang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.*, 2019b; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al.*, 2022) included only RCTs, while 13.3% (Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) included both observational studies and RCTs, with results presented separately according to study design. 40% of the reviews (Wang *et al.*, 2019b; Zhang *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) included only studies published in English, 6.7% (Yang & Li, 2020) included only studies in English or Chinese, and 6.7% (Martinez *et al.*, 2023) included only studies in English or Portuguese or Spanish. A quantitative synthesis of the results through a meta-analysis was performed on 93.3% of the reviews (Zhang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.*, 2019b; Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023). All the reviews assessed the risk of bias of the included primary studies, with the tools reported for these purposes being RoB1 (Zhang *et al.*, 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.*, 2019b; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Guo *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.*, 2022; Yue *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023), RoB2 (Fu *et al.*, 2022; Martinez *et al.*, 2023), MINORS criteria (Martinez *et al.*, 2023), and a 3-question instrument (Chen *et al.*, 2020). Only 20% of the included SRs (Wang *et al.*, 2019b; Qiao *et al.*, 2021; Yue *et al.*, 2022) had a registry or protocol published in a repository. Finally, 13.3% (Chen *et al.*, 2020; Guo *et al.*, 2020) of the reviews assessed the certainty of the evidence using Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 1: General characteristics of the reviews (author's own elaboration).

General characteristics of the reviews									
Study/Year	**Population**	**Intervention**	**Comparison**	**Exclusion criteria**	**Included designs studies**	**Last search**	**Meta-analysis**	**Risk of bias tool**	**Registered protocol**
Zhang *et al.*, 2016	Patients who had been diagnosed with hypertrophic scarring, including babies born with cleft lips who were slated for primary cheiloplasty, individuals (16 years or older) slated for revisional surgery due to unsightly outcomes of primary cheiloplasty, and individuals with facial wounds from injuries and other causes.	The studies evaluated the effects of BTX-A on the oral, maxillofacial, or neck scars, injected alone and not combined with any other treatments.	Normal saline as a control treatment, injected alone and not combined with any other treatments.	The study covered keloids or burn scars.	RCT only	August 2015	Yes	RoB 1	No
Wang *et al.*, 2019a	Individuals of any age with scars, potential scars after surgery or facial and/or neck injury.	Injections of BT, pre-surgery or post-surgery injections for prevention or cure of scars.	Placebo (saline) or no treatment.	Patients with keloids were excluded. Cortico-therapy as placebo and combined therapy were excluded. Studies that did not distinguish prevention and remodeling using BT were not considered for inclusion.	RCT only	June 2018	Yes	RoB 1	No
Wang *et al.*, 2019b	Patients with postoperative scars.	BTXA for preventing postoperative scars.	Saline or no treatment as a control treatment.	Studies evaluating the use of BTXA in the treatment of hypertrophic scars and keloids. Studies in a language other than English were excluded.	RCT only	November 2018	Yes	RoB 1	Yes (CRD42018118640)
Song *et al.*, 2020	Patients with facial trauma or surgery, preoperative, trauma or immediately after surgery, when there is no obvious scar formation on the wound, the patient has no age or gender limit.	BTXA (alone) to prevent facial trauma or postoperative scarring.	Blank control or saline.	Combined application of BTXA and other methods used (including local injection of other drugs, laser, and other photoelectric treatment methods): 1. Laser or other photoelectric treatment; 2. Silicone gel membranes or other silicone products; 3 pressure therapy; 4 radiation therapy; 5 other single or comprehensive treatments.	RCT only	2019 (month not reported)	Yes	RoB 1	No
Guo *et al.*, 2020	Patient with scars.	BTXA without any additional treatment.	Control or placebo (saline or blank control).	Articles were excluded if they evaluated burn scars, acne scars, or keloids.	RCT only	February 2019	Yes	RoB 1	No
Chen *et al.*, 2020	Patients with age below 90 years old; both female and male patients; and with postoperative scars (face or neck).	BTXA.	Placebo or no treatment.	We did not include cluster and crossover trials.	RCT only	March 2019	Yes	3-question instrument	No
Zhang *et al.*, 2020	Patients with postoperative scars.	BTXA in preventing the generation of hypertrophic scars or keloids.	Normal saline or a blank control.	Studies were excluded in the analysis if other treatments were provided simultaneously. Studies in a language other than English were excluded.	RCT only	February 2020	Yes	RoB 1	No
Yang & Li, 2020	Patients requiring surgical treatment.	BTXA before/after the operation.	Normal saline or did not receive injection.	Studies of hormones, intense pulsed light treatment, and other treatments. Studies in a language other than English or Chinese were excluded.	RCT only	May 2022	Yes	RoB 1	No
Fu *et al.*, 2022	Patients with postoperative scars.	BTXA for pathological scars formation.	Normal saline or nothing.	Studies were then excluded if they were treating keloids, hypertrophic scars, or other non-postoperative wounds. Studies in a language other than English were excluded.	RCT only	December 2020	Yes	RoB 2	No
Qiao *et al.*, 2021	Participants that required surgical treatment.	BT, either pre or postoperatively.	Normal saline or not treated.	Studies in a language other than English were excluded.	RCT only	December 2020	Yes	RoB 1	Yes (CRD42020214958)
Ji *et al.*, 2022	Patients with postoperative scars (cleft lip or palate).	BTXA.	Placebo.	Patients had a history of chemical peeling and other previous laser or resurfacing procedures to the scar.	RCT only	January 2022	Yes	RoB 1	No
Wang *et al.*, 2022	Participants with facial scars.	BTXA.	Placebo (saline or blank control)	Studies in a language other than English were excluded.	RCT only	April 2021	Yes	RoB 1	No
Yue *et al.*, 2022	Patients with postoperative facial scars.	BTXA in preventing postoperative facial scars.	Saline or not treatment.	Studies with full text or date not available were excluded.	RCT only	May 2021	Yes	RoB 1	Yes (INPLASY202170077)
Rammal & Mogharbel, 2023	Patients who have any scar on the face, head, or neck.	BTXA.	Placebo or control.	Studies comparing BTXA by any intervention other than placebo. Studies in a language other than English were excluded.	RCT and non-RCT	May 2023	Yes	RoB 1	No
Martinez *et al.*, 2023	Patients who underwent cleft lip repair.	BTXA.	Placebo (normal saline).	Studies in a language other than English, Spanish or Portuguese were excluded.	RCT and non-RCT	February 2022	No	RoB 2 and MINORS	No

Notes
BT: Botulinum toxin
BTX-A: Botulinum toxin type A
RCT: Randomized controlled trial
Guo *et al.*, 2019 and Chen *et al.*, 2020 report having used Grades of Recommendation, Assessment, Development and Evaluation (GRADE) approach.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Primary studies characteristics

All studies included in the SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) utilized BT type A as the intervention, with 26.7% of the reviews (Guo *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al*., 2020; Qiao *et al*., 2021) reporting the specific brand used in the primary studies. The number of participants included ranged from 161 to 915, with ages between 3 months and 88 years. Regarding the longest follow-up reported, it varied from 3 months to 27 months. The dose used during the intervention in the studies was reported by 66.7% of the included SRs (Wang *et al*., 2019b; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al*., 2020; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) and ranged from 1U/kg to 80U/total (see in detail in Appendix 4). In terms of scar location, 93.3% (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) of the SRs included studies with participants who had scars on the lips, 86.7% (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) on the forehead and face, 73.3% SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) on the neck, 40% (Wang *et al.,* 2019b; Guo *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al*., 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022) on the thorax and breast, and 13.3% (Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022) on the abdomen. Regarding scar type, all SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) included studies with patients who had primary surgical wounds, 46.7% (Wang *et al.,* 2019b; Chen *et al.,* 2020; Guo *et al*., 2020; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) secondary surgical wounds, 26.7% (Wang *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2019b; Song *et al*., 2020; Rammal & Mogharbel, 2023) traumatic wounds, and 93.3 (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) included patients who had cleft lip wounds. Finally, concerning the timing of the intervention, 73.3% of the included reviews included studies that specified when the intervention occurred, either pre-surgery (Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Guo *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023) (between 9 to 10 days), at wound closure (Wang *et al*., 2019b; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Ji *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al*., 2023), or post-surgery (Wang *et al*., 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al*., 2020; Song *et al*., 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al*., 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022) (see Table 2).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 2: Characteristics of the studies interventions, reported by the reviews (author's own elaboration).

Study	Scar location						Type of wound				Time of injection		
	Lip	Forehead	Face	Neck	Chest/Breast	Abdomen	Primary surgical	Secondary surgical	Traumatic	Cleft lip	Pre-surgery	Intraoperative or immediately after wound closure	Post-surgery
Zhang *et al.*, 2016	■	■	■	■			■			■	Not reported	Not reported	Not reported
Wang *et al.*, 2019*a*	■	■	■	■			■			■	(-)		(-)
Wang *et al.*, 2019b	■	■	■	■	■	Not reported	■	■	■	■	■	■	■
Song *et al.*, 2020	■	■	■				■	Not reported	■	■		■	■
Guo *et al.*, 2020	■	■	■	■	■	Not reported	■	■		■	(-)	■	■
Chen *et al.*, 2020	■	■	■	■			■	■	Not reported	■	Not reported	Not reported	(-)
Zhang *et al.*, 2020	■	■	■	■	■	Not reported	■			■	■	■	■
Yang & Li, 2020	■	■	■	■	■	Not reported	■			■	■	■	■
Fu *et al.*, 2022	■	■	■	■	■	■	■			■	■	■	■
Qiao *et al.*, 2021	■	■	■	■	■	■	■			■	■	■	■
Ji *et al.*, 2022	■						■	■		■	(-)	■	
Wang *et al.*, 2022		■	■				■	■	■		■	■	■
Yue *et al.*, 2022	■	■	■	■			■	Not reported		■	■	■	■
Rammal & Mogharbel, 2023	■	■	■	■			■	■	■	■	Not reported	Not reported	Not reported
Martinez *et al.*, 2023	■						■	■		■	■	■	Not reported

Notes

■ = Reported in the systematic review

■ = Not included in the systematic review

Face includes: epicanthus, medial canthus, cheek, jowl, eyebrow, glabella, nasolabial fold or chin

Time reported in presurgical injection ranged from 9 to 10 days

Time reported in post-surgical injection ranged from 1 to 14 days

(-) time in days or hours not reported

The distance between wound edge and injection site varied from 3mm up to 3 cm.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Quality assessment

All of the included SRs were classified as having low or critically low overall confidence, according to the AMSTAR-2 assessment (see Appendix 5). Regarding the critical domains: the 80% of the included SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al.*, 2019*a*; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) did not register a protocol before commencement of the review (D2), 66.7% (Wang *et al.,* 2019b; Chen *et al.,* 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al*., 2020; Qiao *et al*., 2021; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) did not provide the list of excluded studies and the reasons for exclusion (D7), 80% (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022 ; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) did not consider the of risk of bias when interpreting the results of the review (D13), and 40% (Wang *et al.,* 2019b; Chen *et al.,* 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Wang *et al., 2022*) of them did not assess the presence and likely impact of publication bias (D15). Relating to the non-critical domains: none of the included SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) explained the reasons for the selection of study designs to be included in the review (D3) or the funding sources of the primary studies included in the review (D10), and the 73.3% (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al.*, 2023; Rammal & Mogharbel, 2023) did not consider the RoB results of the primary studies in the results of the meta-analysis (D12).

Evidence matrix

The evidence matrix is presented below (see Table 3, also available online) (Epistemonikos, 2023) showing the 15 SRs included (first column) and their 39 primary studies included, of which 92.3% correspond to RCTs (see Appendix 6, list of studies). The number of primary studies identified by each review ranged from 4 to 20. After identifying the most reported primary studies in the evidence matrix and checking if they had been cited by other SRs using Google Scholar, we did not identify additional SRs.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 3: Matrix of evidence. The rows represent the SRs included, and the columns represent the primary studies included. Each colored cell indicates that the study was included in the corresponding review (author's own elaboration).

	PRIMARY STUDIES →		Matrix of evidence																																						
			Wilson *et al*	Gassner *et al*	Xiao *et al*	Wang Xiaoyu *et al*	Ziade *et al*	Li *et al*	Kim *et al*	Chang *et al*	Chang *et al**	Luan *et al*	Icahn School of...	Wang *et al*	Li *et al*	Zelken *et al*	Wang *et al*	Koonce *et al*	Chen	Guan *et al*	Liu *et al*	Tao *et al*	Li *et al*	Lee *et al*	Hu *et al*	Xu *et al*	Huang *et al*	Navarro-Barquín *et al*	Phillips *et al*	Kim *et al*	Elshahed *et al*	Bae *et al*	Abedini *et al*	Huang *et al*	Ebrahim *et al*	Samarth *et al*	Patil *et al*	Sonane *et al*	Lin *et al*	Lu *et al*	Uyar *et al*	
SRs ↓	Search date	Publication date	2006	2006	2009	2013	2013	2014	2014	2014	2014	2015	2015	2015	2016	2016	2017	2017	2018	2018	2018	2018	2018	2018	2018	2018	2019	2019	2019	2019	2020	2020	2020	2021	2022	2022	2022	2022	2022	2022	2023	**AMSTAR-2** Overall Confidence
Zhang *et al.*, 2016	Aug, 2015	Mar, 2016	■	■	■	■	■	■	■	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Wang *et al.*, 2019*a*	Jun, 2018	Aug, 2019	🚫	■	🚫	🚫	■	🚫	■	■	■	🔍	🚫	■	🔍	■	🔍	🔍	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Low
Wang *et al.*, 2019b	Nov, 2018	Mar, 2019	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	■	■	■	🚧	🔍	🚧	🚧	■	🚧	🔍	🕒	🚧	🚧	🚧	■	■	■	🚧	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Song *et al.*, 2020	Nov, 2019	May, 2020	🚫	■	🚫	🚫	■	■	🚫	■	■	🔍	🔍	🔍	🔍	■	🚫	🔍	🚧	🔍	🚧	■	🚫	■	■	■	🕒	🕒	🕒	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Guo *et al.*, 2020	Feb, 2019	May, 2020	🚫	■	🚫	🚧	■	🔍	■	■	■	🔍		🔍	🔍	■	🔍	■	🚫	🔍	🚧	🔍	■	■	■	🔍	🕒	🕒	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Chen *et al.*, 2020	Mar, 2019	Apr, 2020	🚧	■	🚧	🚧	■	🔍	■	🔍	■	🔍	🔍	🔍	🔍	■	🔍	🔍	🚧	🔍	🚧	🔍	🚧	■	■	🔍	🕒	🕒	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Zhang *et al.*, 2020	Feb, 2020	Dec, 2020	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	■	■	■	🚧	🔍	🚧	🚧	■	🚧	🔍	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	■	🚧	■	🔍	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Yang & Li, 2020	May, 2019	Apr, 2020	🚧	🔍	🚧	🚧	■	🔍	■	■	■	■	🔍	■	■	■	■	🔍	🚧	■	■	■	■	■	■	■	🕒	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Fu *et al.*, 2022	Dec, 2020	Jun, 2022	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	■	■	■	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	🚫	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	■	🚧	■	■	■	■	🚫	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Qiao *et al.*, 2021	Dec, 2020	Oct, 2021	■	■	🚧	🚧	■	🚧	■	■	■	🚧	🔍	🚧	🚧	■	🚧	🔍	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	■	🚧	■	■	■	■	■	■	■	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Critically low
Ji *et al.*, 2022	Jan, 2022	Jun, 2022	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧		🚧	🚧	■	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🕒	🕒	🕒	🕒	■	🕒	🕒	🕒	Critically low
Wang *et al.*, 2022	April, 2021	Mar, 2022	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	🚧	🔍	🔍	🚧	🔍	🚧	🚧	■	🚧	🔍	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	🚧	🔍	🔍	🚧	■	🚧	🚧	🚧	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	■	🕒	🕒	Critically low
Yue *et al.*, 2022	May, 2021	Feb, 2022	🚧	■	🚧	🚧	■	🔍	🚧	■	■	🔍	🔍	🔍	🔍	■	🔍	🔍	🚧	🔍	🚧	🔍	🚧	■	■	🔍	■	■	🚧	■	🚧	🚧	🚧	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	🕒	Low
Rammal & Mogharbel, 2023	May, 2023	Nov, 2023	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	■	■	■	🚧	■	🚧	🚧	■	🚧	🔍	■	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	🚧	■	■	■	■	🚧	■	🚧	■	■	■	■	🚧	🚧	🚧	■	Critically low
Martinez et al., 2023	Feb, 2022	Aug, 2023	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	■	■	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	■	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	🚧	■	🚧	■	🚧	Critically low

Notes:

SRs: Systematic Reviews

AMSTAR-2: A Measurement Tool to Assess Systematic Reviews

■ = The study is included in the specific review

= Trial registry

= Write in chinese

🕒 = The study was published after the search conducted by the review

🔍 = The study was probably missed by the review

🚫 = The study is mentioned as an excluded study in the review

🚧 = The study is not mentioned as an excluded study, but this can be inferred from the review's inclusion criteria (only studies in English, other study design, scars located in anatomical segments outside the face, presence of co-interventions or lack of data)

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Primary study overlap

The overlap assessment reveals that, out of the 39 primary studies included in SRs, 17 exhibited no overlap, 8 were included in 2 SRs, and 14 appeared in 3 or more SRs. This analysis demonstrates a significant overlap for both CA and CCA, with rates of 28.38% and 23.26%, respectively. Notably, when accounting for structural missingness, the overlap increases, resulting in a corrected covered area—adjusted for structural zeros—of 54.27%. Furthermore, 89.5% of the nodes (representing pairs of SRs) exhibited a very high degree of overlap, with 94 out of 105 total nodes affected. The reasons why primary studies were not included in the individual SRs are available in Table 3 notes.

Prioritized outcomes

The results from the meta-analysis conducted in the SRs are presented in Table 4. Scar appearance was reported using six different scales, resulting in the following ranges when using BT: the 93.3% of the included SRs (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the Visual Analogue Scale (VAS) with a score that ranged from 1.10 to 1.70 points higher (more is better, favors intervention); 86.7% (Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al*., 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the Vancouver Scar Scale (VSS) for which the score ranged from -0.64 to -1.82 points lower (less is better, favors intervention); 93.3% (Zhang *et al*., 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al*., 2019b; Chen *et al*., 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the scar width, which ranged from -0.18 to -1.09 mm less (less is better, favors intervention); 20% (Wang *et al.*, 2022; Yue *et al*., 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the Observer Scar Assessment Scale (OSAS) and the score ranged from -0.83 to -1.30 points less (less is better, favors intervention); 20% (Song *et al.*, 2020; Wang *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the Patient Scar Assessment Scale (PSAS) and the score ranged from 0.06 to 0.32 points higher (less is better, favors control); 20% (Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) reported the Stony Brook Scar Evaluation Scale (SBSES) and the score ranged from 1.23 to 1.63 points higher (more is better, favors intervention).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Table 4: Prioritized outcomes reported in the meta-analysis of the included systematic reviews (author's own elaboration).

Prioritized outcomes reported in the meta-analysis of the included systematic reviews									
Outcome/Study	**Scar appearance**						**Patient satisfaction**		**Adverse events**
	VAS (more is better) Pooled median/mean 95% CI	**VSS (less is better) Pooled median/mean 95% CI**	**Scar width (less is better) Pooled median/mean 95% CI**	**OSAS (less is better) Pooled median/mean 95% CI**	**PSAS (less is better) Pooled median/mean 95% CI**	**SBSES (more is better) Pooled median/mean 95% CI**	**Dichotomous**	**Continuous (more is better) Pooled median/mean 95% CI**	**Dichotomous**
Zhang *et al.*, 2016	MD: 1.30 (1.00 to 1.60) 2 RCTs, n=117	Not reported	MD: -0.41 (-0.68 to -0.14) 6 RCTs, n=373	Not reported	Not reported	Not reported	OR: 25.76 (2.58 to 256.67) 4 RCTs, n=344	-	Not reported
Wang *et al.*, 2019*a*	MD: 1.30 (1.05 to 1.54) 5 RCTs, n=231	MD: -0.87 (-1.73 to -0.02) 4 RCTs, n=185	SMD: -1.05 (-1.29 to -0.81) 6 RCTs, n=302	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	RR: 0.36 (0.09 to 1.45) 9 RCTs, n=395
Wang et al., 2019b	MD: 1.32 (1.06 to 1.58) 5 RCTs, n=193	MD: -1.25 (-2.23 to -0.26) 5 RCTs, n=207	MD: -0.18 (-0.24 to -0.12) 7 RCTs, n=324	Not reported	Not reported	Not reported	RR: 1.38 (1.09 to 1.74) 2 RCTs, n=65	-	Reported as narrative
Song *et al.*, 2020	MD: 1.70 (0.38 to 3.02) 7 RCTs, n=293	MD: -1.61 (-2.96 to -0.26) 7 RCTs, n=287	MD: -0.17 (-0.22 to -0.12) 7 RCTs, n=360	Not reported	MD: 0.32 (0.22 to 0.42) 1 RCT, n=36	Not reported	-	MD: 1.84 (1.01 to 2.67) 1 RCT, n=64	Reported as narrative
Guo *et al.*, 2020	MD: 1.30 (1.05 to 1.55) 5 RCTs, N=225	MD: -1.24 (−2.22 to −0.26) 5 RCTs, n=209	MD: -0.18 (−0.29 to −0.08) 5 RCTs, n=209	Not reported	Not reported	Not reported	RR: 1.40 (0.96 to 2.05) 4 RCTs, n=292	MD: 1.51 (1.13 to 1.89) 2 RCTs, n=64	Reported as narrative
Chen *et al.*, 2020	SMD: 1.17 (0.85 to 1.50) 4 RCTs, n=174	SMD: -0.64 (-1.00 to -0.28) 3 RCTs, n=128	SMD: -1.04 (-1.30 to -0.77) 5 RCTs, n=248	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Zhang *et al.*, 2020	MD: 1.31 (1.06 to 1.55) 6 RCTs, n=285	MD: -1.02 (-1.72 to -0.32) 6 RCTs, n=269	MD: -0.18 (-0.29 to -0.08) 5 RCTs, n=209	Not reported	Not reported	Not reported	RR: 1.25 (1.06 to 1.49) 3 RCTs, n=88	-	Reported as narrative
Yang & Li, 2020	MD: 1.69 (0.38 to 3.01) 9 RCTs, n=431	MD: -1.82 (-2.54 to -1.10) 9 RCTs, n=431	SMD: -1.09 (-1.36 to -0.81) 12 RCTs, n=671	Not reported	Not reported	Not reported	RR: 1.19 (1.11 to 1.29) 5 RCTs, n=339	-	Reported as narrative
Fu *et al.*, 2022	MD: 1.29 (1.05 to 1.52) 6 RCTs, n=281	MD: -1.32 (-2.00 to -0.65) 7 RCTs, n=291	MD: -0.18 (-0.27 to -0.10) 6 RCTs, n=231	Not reported	Not reported	SMD: 1.23 (0.82 to 1.65) 3 RCTs, n=108	RR: 1.46 (0.64 to 3.33) 8 RCTs, n=285	-	RR: 1.25 (1.06 to 1.49) 3 RCTs, n=88
Qiao *et al.*, 2021	MD: 1.26 (1.04 to 1.47) 8 RCTs, n=337	MD: -0.97 (-1.56 to -0.39) 7 RCTs, n=309	MD: -0.25 (-0.37 to -0.12 8 RCTs, n=348	Not reported	Not reported	MD: 1.63 (0.77 to 2.49) 4 RCTs, n=153	RR: 3.38 (1.45 to 7.89) 5 RCTs, n=102	-	RR: 2.49 (0.54 to 11.47) 4 RCTs, n=149
Ji *et al.*, 2022	MD: 1.30 (1.06 to 1.55) 3 RCTs, n=139	MD: -0.75 (-1.68 to 0.19) 5 4 RCTs, n=161	MD: -0.20 (-0.30 to -0.10) 7 RCTs, n=300	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported
Wang *et al.*, 2022	MD: 1.25 (0.88 to 1.62) 5 RCTs, n=140	MD: -1.49 (-2.30 to -0.68) 3 RCTs, n=68	MD: -0.39 (-0.81 to 0.03) 3 RCTs, n=84	MD: -1.30 (-3.18 to 0.58) 2 RCTs, n=69	MD: 0.06 (-0.76 to 0.89) 2 RCTs, n=69	Not reported	Not reported	Not reported	Reported as narrative
Yue *et al.*, 2022	MD: 1.10 (0.89 to 1.30) 7 RCTs, n=336	SMD: -0.64 (-1.03 to -0.25) 7 RCTs, n=291	SMD: -1.05 (-1.27 to -0.83) 8 RCTs, n=382	SMD: -0.83 (-1.33 to -0.34) 2 RCTs, n=69	Not reported	Not reported	Not reported	Not reported	OR: 0.99 (0.22 to 4.53) 4 RCTs, n=137
Rammal & Mogharbel, 2023	MD: 1.12 (0.91 to 1.33) 11 RCTs; n=482	MD: -0.98 (-1.53 to -0.44) 8 RCTs, n=328	MD: -0.26 (-0.43 to -0.09) 8 RCTs, n=318	MD: -0.93 (-1.71 to -0.15) 2 RCTs, n=69	MD: 0.08 (-0.59 to 0.75) 2 RCTs, n=69	MD: 1.32 (0.59 to 2.05) 3 RCTs, n=115	Not reported	Not reported	Not reported
Martinez *et al.*, 2023	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Did not performed MA	Reported as narrative

Notes
VAS: Visual Analog Scale
VSS: Vancouver Scar Scale
SBSES: Stony Brook Scar Evaluation Scale
OSAS: Observer Scar Assessment Scale
PSAS: Patient Scar Assessment Scale
MD: mean difference
SMD: standard mean difference
MA: meta-analysis
RCT: randomized controlled trial
OR: odds ratio
RR: relative risk
CI: confidence interval

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Patient satisfaction was reported both as a dichotomous outcome (as risk ratio [RR] or odds ratio [OR] ranging from 1.19 to 25.76; reported by 46.7% of the SRs) (Zhang *et al.,* 2016; Guo *et al.*, 2020; Wang *et al.,* 2019b; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022) or as a continuous outcome (ranging from 1.51 to 1.84 points higher; more is better, favors intervention; reported by 13.3% of the SRs) (Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020).

Adverse events were reported both as a continuous outcome (RR that ranged from 0.36 to 2.49; reported by 26.7% of the SRs) (Wang *et al.*, 2019*a*; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Yue *et al*., 2022), as well as narratively (mostly local transient adverse events, reported by 46.7% of the SRs, see Appendix 7) (Wang *et al.,* 2019b; Song *et al.*, 2020; Zhang *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Guo *et al.*, 2020; Wang *et al.,* 2022; Martinez *et al.*, 2023). However, 26.7% of the included SRs (Zhang *et al.,* 2016; Chen *et al.,* 2020; Ji *et al.*, 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) did not provide information on these safety outcomes.

Discussion

The objective of this overview of reviews was to synthesize the evidence from SRs of RCTs about the effects of local injection of BT in preventing hypertrophic and/or keloid scars in individuals who have undergone or will undergo surgical skin trauma. We identified 15 SRs, all classified with a low or critically low overall confidence. The overlap between the included SRs was very high. According to the results reported from the meta-analysis of the included SRs, there is a potential benefit on the use of BT to improve scar appearance (in 5 different scales) and patient satisfaction. However, the direction of the effect varied in the case of adverse events.

This overview of reviews is the first to address the use of BT for the prevention of hypertrophic scars and keloids in patients with skin surgical wounds. Therefore, having the first comprehensive summary of the evidence about the effects of this intervention is useful to have a broader view of the reported benefits and harms. In addition, it helps to highlight the methodological limitations that may affect clinician's confidence when using this evidence to inform their practice.

During the development of this review, the initial point of interest was the results obtained when assessing the overall confidence of the SRs using the AMSTAR-2 tool. As mentioned earlier, all included reviews were classified with low or critically low confidence, suggesting that the reviews might not provide an accurate and comprehensive summary of the available studies. According to the developers of the AMSTAR-2 tool (Shea *et al.*, 2017), while all steps involved in conducting a SR are important, failure to meet critical domains compromises the validity of the review and, consequently, the conclusions drawn from it. In this context, failure to meet one critical domain results in a rating of low confidence, whereas failure in two or more critical domains leads to a rating of critically low confidence. Based on our findings, the most frequently unmet critical domains were the lack of protocol registration before commencement of the review (D2) and to consider the risk of bias when interpreting the results of the review (D13), both of which were absent in 80% of the SRs assessed. These were followed by the omission of a list of excluded studies along with justifications for their exclusion (D7; 66.7%) and assess the presence and likely impact of publication bias (D15; 40%). Addressing these issues in future reviews could help enhance methodological quality and, consequently, increase the level of confidence in their conclusions.

In addition to the methodological deficiencies found, we encountered various challenges that may explain the discrepancies among reviews addressing similar questions, particularly regarding the included studies. Firstly, 86.7% of the included SRs (Zhang *et al.,* 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.,* 2019b; Chen *et al.,* 2020; Guo *et al.*, 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Ji *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Yue *et al*., 2022) declared they only included studies with a RCT design; however, we noticed some inconsistencies among reviewers in the classification of study designs (e.g. (Wilson, 2006), which was included by the (Zhang *et al.,* 2016) and (Qiao *et al.*, 2021) SRs, but excluded from the (Wang *et al.*, 2019*a*), (Guo *et al.*, 2020), and (Song *et al.*, 2020) SRs as it did not correspond to an RCT). We also identified a study (Liu, 2018) that used a growth factor gel as a placebo (could be considered a co-intervention), which could explain why only one SR (Yang & Li, 2020) included it. Another study (Xiao *et al.*, 2009) was included by the (Zhang *et al.,* 2016) SR, which aimed to investigate the effects of BT for the prevention of hypertrophic scars and keloids; however, the participants already had an established hypertrophic scar at the time of the intervention. This same situation was observed with the study by (Elshahed *et al.*, 2020), included by the (Qiao *et al.*, 2021) SR. We want to emphasize that the 40% of the included reviews (Wang *et al.,* 2019b; Zhang *et al.*, 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) included only studies published in English. This language restriction in the search and/or selection of studies may lead to the exclusion of relevant research that could contribute valuable data to the evidence synthesis, resulting in findings and conclusions based on a limited subset of the available evidence. In our analysis, this issue is exposed through discrepancies observed among the studies included in SRs addressing similar research questions, particularly those involving studies from Asia published in languages other

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

than English. Based on our own experience, we recognize that one of the main challenges faced by evidence synthesis teams is the retrieval of primary studies indexed in repositories that list only English-language titles, along with the limitations of conducting search strategies in a single language. Additional barriers include the reading and analysis of studies published in languages other than the reviewers' native language or English. Overcoming these challenges would not only broaden the scope and enhance the validity of SRs, but also promote the more equitable inclusion of study populations that might otherwise remain underrepresented in the international scientific literature.

The findings reported by the included reviews suggest that there could be a benefit from the use of BT for the prevention of hypertrophic scars and keloids measured as scar appearance (reported in 5 out of the 6 scales used) and in patient satisfaction. Regarding adverse events, contradictory findings were observed and should be interpreted with caution due to the inconsistency and imprecision of the reported effect estimates. This variability can be attributed primarily to the varied approaches used by the SRs to synthesize adverse event data: 26.7% conducted a meta-analysis, 46.7% reported the data narratively, and 26.7% did not report adverse events at all. This lack of uniformity hinders the ability to draw consistent conclusions and limits the certainty with which one can state that cases without adverse events were more common than those with them. Only one SR (Zhang *et al.,* 2020) explored the potential cause of a specific adverse event—palpebral ptosis following treatment as reported in the study by (Huang *et al.,* 2019)—attributing it to the injection site being located just 0.5 mm from the eyelid, with the condition resolving spontaneously within six weeks without the need for additional treatment. It is worth noting that other reported adverse events, such as local pain, pruritus, facial asymmetry, and headache, have been described as transient, infrequent, self-resolving, and expected following BT administration (Goodman *et al*., 2020). Finally, it is important to note that there is a high overlap across the SRs, implying that the conclusions drawn are likely based on the same body of evidence. Moreover, 73.3% of the included SRs (Zhang *et al.,* 2016; Wang *et al.*, 2019*a*, Wang *et al.,* 2019b; Chen *et al.,* 2020; Song *et al.*, 2020; Yang & Li, 2020; Zhang *et al.,* 2020; Qiao *et al.*, 2021; Fu *et al.*, 2022; Wang *et al.,* 2022; Rammal & Mogharbel, 2023) did not consider the risk of bias results in the analysis of the meta-analysis results. As a result, the real effect may differ from the one reported.

One of the strengths of this review is the exploration of overlap. It is our attention that there is a very high overlap of primary studies, both in the overall and in the analysis by nodes (pairs of reviews). It is important to take this into consideration since the effects of the intervention show a benefit in the appearance of the scar and in patient satisfaction, but since the overlap is very high, the reviews that report these results share the majority of the included primary studies. Therefore, the results that come from the different analyses of the reviews could potentially be redundant. One limitation of this work is that we did not conduct a new meta-analysis; therefore, we did not calculate new estimators on the effects of the intervention or perform subgroup analyses. While having these new data would allow us to increase the power of the meta-analysis, it is important to acknowledge that the included reviews presented considerable methodological limitations, so the data obtained in this exercise would not be a faithful reflection of the real effects.

Therefore, we consider it appropriate to conduct a new systematic review that takes into account the critical methodological aspects outlined in AMSTAR-2, in order to obtain solid conclusions for decision-making. This would also allow data from the primary studies to be reported individually, to avoid having possible redundant conclusions due to analysis of aggregated data reported by the reviews (given the high overlap). It is essential to collaborate with experts who facilitate access to evidence from Asia, given the abundance of relevant articles and the challenges posed by publications in languages other than English. Moreover, an assessment of the certainty of the evidence would facilitate the use of these findings to inform decision-making.

We believe it is important to consider the data used for the calculation of the overlap. CCA shows the percentage of overlap existing in the primary studies included in the different SRs, it can also be adjusted by structural zeros, which are defined as an intersection in the evidence matrix that cannot take a value other than 0 (Bracchiglione *et al.*, 2022). For example, a SR published in 2016 cannot include studies from 2018; therefore, there is a chronological structural gap (described in our matrix as clocks). Other structural gaps may arise from different inclusion criteria among the SRs, for example, a review focused only on cleft lip patients while others included other anatomical segments, therefore, part of the primary studies cannot be included in the first review. In our analysis, we obtained a CCA of 23.36%, and when we adjusted for structural zeros it increased to 54.27% showing more overlap. While optional, this adjustment may provide a clearer picture of overlap, though further studies are required. We believe it is worth noting how values change after adjustment, which in practical terms aims to calculate overlap on a "truer" denominator. Finally, it is relevant to highlight that the authors of the tool used for CCA calculation mention that the thresholds to classify the overlap (slight, moderate, high, and very high) (Bracchiglione *et al.*, 2022) are based on the first publication of the CA, (Pieper *et al.*, 2014) we believe they could be reviewed, given the massive increase in published SRs.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Conclusion

In this review we synthesized the data from SRs of RCTs that suggest a potential benefit on the use of BT to improve scar appearance (in 5 different scales) and patient satisfaction. In adverse events the direction of effect varied. These results should be interpreted with caution, given serious methodological limitations of the included SRs, and considering the patient's clinical context.

Acknowledgements

Author contributions: Conceptualization: GRG, ISR, JTR. Data curation: GRG, ISR, JTR. Formal analysis: ISR, FNM, JTR. Investigation: ISR, JTR, FNM. Methodology: GRG, JTR, ISR, JPA, FNM. Project administration: ISR, JPA. Supervision: GRG, JPA, FNM, JTR. Validation: GRG, JTR. Visualization: ISR. Writing: ISR, JPA, FNM, JTR. Writing, review and editing: JPA, GRG, ISR, JTR, FNM.

Ethics

Ethical approval was not required.

Declaration of conflict of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship, and/or publication of this article.

References

Andrades P, Benítez S & Prado A (2006). Recomendaciones para el manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. *Revista Chilena de Cirugía* **58**(2), 78–88. http://dx.doi.org/10.4067/S0718-40262006000200003

Austin E, Koo E & Jagdeo J (2018). The Cellular Response of Keloids and Hypertrophic Scars to Botulinum Toxin A: A Comprehensive Literature Review. *Dermatologic surgery : official publication for American Society for Dermatologic Surgery* **44**(2), 149–157. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000001360

Bartkowska P, Roszak J, Ostrowski H & Komisarek O (2020). Botulinum toxin type A as a novel method of preventing cleft lip scar hypertrophy-A literature review. *Journal of cosmetic dermatology* **19**(9), 2188–2193. https://doi.org/10.1111/jocd.13614

Berman B, Maderal A & Raphael B (2017). Keloids and Hypertrophic Scars: Pathophysiology, Classification, and Treatment. *Dermatologic surgery: official publication for American Society for Dermatologic Surgery* ***43*** Suppl 1, S3–S18. https://doi.org/10.1097/DSS.0000000000000819

Bi M, Sun P, Li D, Dong Z & Chen Z (2019). Intralesional Injection of Botulinum Toxin Type A Compared with Intralesional Injection of Corticosteroid for the Treatment of Hypertrophic Scar and Keloid: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Medical science monitor: International medical journal of experimental and clinical research* **25**, 2950–2958. https://doi.org/10.12659/MSM.916305

Bracchiglione J, Meza N, Bangdiwala SI, Niño de Guzmán E, Urrútia G, Bonfill X & Madrid E (2022). Graphical Representation of Overlap for OVErviews: GROOVE tool. *Research synthesis methods* **13**(3), 381–388. https://doi.org/10.1002/jrsm.1557

Chen S, Yang Y, Zhang D, Liu Y & Li Y (2020). Local Injection of Botulinum Toxin Type A to Prevent Postoperative Scar. *The Journal of craniofacial surgery* **31**(2), 440–443. https://doi.org/10.1097/SCS.0000000000006144

Elshahed AR, Elmanzalawy KS, Shehata H & ElSaie ML (2020). Effect of botulinum toxin type A for treating hypertrophic scars: A split-scar, double-blind randomized controlled trial. *Journal of cosmetic dermatology* **19**(9), 2252–2258. https://doi.org/10.1111/jocd.13627

Fu Z, Huang H & Huang J (2022). Efficacy and safety of botulinum toxin type A for postoperative scar prevention and wound healing improvement: A systematic review and meta-analysis. *Journal of Cosmetic Dermatology* **21**, 176–190. https://doi.org/10.1111/jocd.14126

Gates M, Gates A, Pieper D, Fernandes RM, Tricco AC, Moher D, Brennan SE, Li T, Pollock M, Lunny C, Sepúlveda D, McKenzie JE, Scott SD, Robinson KA, Matthias K, Bougioukas KI, Fusar-Poli P, Whiting P, Moss SJ, & Hartling L. (2022). Reporting guideline for overviews of reviews of healthcare interventions: development of the PRIOR statement. *BMJ* **378**, e070849. https://doi.org/10.1136/bmj-2022-070849

Goodman, G. J., Liew, S., Callan, P., & Hart, S. (2020). Facial aesthetic injections in clinical practice: Pretreatment and posttreatment consensus recommendations to minimise adverse outcomes. *The Australasian journal of dermatology* **61**(3), 217–225. https://doi.org/10.1111/ajd.13273

Guo X, Song G, Zhang D, & Jin X. (2020). Efficacy of Botulinum Toxin Type A in Improving Scar Quality and Wound Healing: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Aesthetic surgery journal* **40**(5), NP273–NP285. https://doi.org/10.1093/asj/sjz165

Hernández CA (2011). Enfoque y manejo de cicatrices hipertróficas y queloides. *Revista de la Asociación Colombiana de Dermatología y Cirugía Dermatológica* **19**(3)**,** 218–228.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, & Welch VA (2023). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.4*. Cochrane. Available at: https://training.cochrane.org/handbook/current. Accessed February 10, 2024.

Huang RL, Ho CK, Tremp M, Xie Y, Li Q, & Zan T. (2019). Early Postoperative Application of Botulinum Toxin Type A Prevents Hypertrophic Scarring after Epicanthoplasty: A Split-Face, Double-Blind, Randomized Trial. *Plastic and reconstructive surgery* **144**(4), 835–844. https://doi.org/10.1097/PRS.0000000000006069

Ji Q, Tang J, Hu H, Chen J, & Cen Y. (2022). Botulinum toxin type A for preventing and treating cleft lip scarring-A systematic review and meta-analysis. *Journal of cosmetic dermatology* **21**(6), 2331–2337. https://doi.org/10.1111/jocd.14941

Lee HJ & Jang YJ (2018). Recent Understandings of Biology, Prophylaxis and Treatment Strategies for Hypertrophic Scars and Keloids. *International journal of molecular sciences* **19**(3), 711. https://doi.org/10.3390/ijms19030711

Liu Y, Departament of Cosmetic Surgery, Yimei'er Medical Beauty Hospital Limited Company of Shenyang (2018). A型肉毒毒素在面部瘢痕修复术后的临床应用价值 / Clinical application value of Botulinum Toxin Type A after repair operation of facial scar. *China Modern Medicine* **2018** (7) 41–43.

Martinez PF, Rogers AE, Mantilla-Rivas E, Hughes H, Melo Leal D, Rana MS, Manrique M, Rogers GF, & Oh AK. (2024). Botulinum Toxin to Improve Scar Quality in Cleft Lip Repair: A Systematic Review. *The Cleft palate-craniofacial journal: official publication of the American Cleft Palate-Craniofacial Association* **61**(11), 1828–1835. https://doi.org/10.1177/10556656231190535

Ogawa R. (2024). *Keloids and hypertrophic scars - UpToDate*. Available at: https://www.uptodate.com/contents/keloids-and-hypertrophic-scars/print. Accessed May 19, 2024.

Pieper D, Antoine S, L, Mathes T, Neugebauer EA, & Eikermann M. (2014). Systematic review finds overlapping reviews were not mentioned in every other overview. *Journal of clinical epidemiology* **67**(4), 368–375. https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2013.11.007

Prodromidou A, Frountzas M, Vlachos D-EG, Vlachos GD, Bakoyiannis I, Perrea D & Pergialiotis V (2015). Botulinum toxin for the prevention and healing of wound scars: A systematic review of literature. *Plastic surgery (Oakville, Ont.)* **23**(4), 260–264. https://doi.org/10.4172/plastic-surgery.1000934

Qiao Z, Yang H, Jin L, Li S, & Wang X. (2021). The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Injections in Preventing Postoperative Scars and Improving Scar Quality: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Aesthetic plastic surgery* **45**(5), 2350–2362. https://doi.org/10.1007/s00266-021-02196-5

Rada G, Pérez D, Araya-Quintanilla F, Ávila C, Bravo-Soto G, Bravo-Jeria R, Cánepa A, Capurro D, Castro-Gutiérrez V, Contreras V, Edwards J, Faúndez J, Garrido D, Jiménez M, Llovet V, Lobos D, Madrid F, Morel-Marambio M, Mendoza A, Neumann I, Ortiz-Muñoz L, Peña J, Pérez M, Pesce F, Rain C, Rivera S, Sepúlveda J, Soto M, Valdeverde F, Váquez J, Verdugo-Paiva F, Vergara C, Zavala C, Zilleruelo-Ramos R. Epistemonikos project (2020). Epistemonikos: a comprehensive database of systematic reviews for health decision-making. *BMC medical research methodology* **20**(1), 286. https://doi.org/10.1186/s12874-020-01157-x

Rada G, Neumann I, & Cerda J. (2014). A new way to find evidence quickly and efficiently. *Medwave* **14**(10), e6044. https://doi.org/10.5867/medwave.2014.10.6044

Rada G, Pérez D, & Capurro D. (2013). Epistemonikos: a free, relational, collaborative, multilingual database of health evidence. *Studies in health technology and informatics* **192**, 486–490. https://doi.org/10.3233/978-1-61499-289-9-486

Rammal A, & Mogharbel A. (2024). Effectiveness of Botulinum Toxin-A on Face, Head, and Neck Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Facial plastic surgery & aesthetic medicine* **26**(4), 379–385. https://doi.org/10.1089/fpsam.2023.0170

Rizo J. & Südhof TC. (2002). Snares and Munc18 in synaptic vesicle fusion. *Nature reviews. Neuroscience* **3**(8), 641–653. https://doi.org/10.1038/nrn898

Silva-Ruz I, Ramos-Rojas JT, Peña-Álvarez J, Novillo-Meza F, Rada-Giacaman G. (2024). Inyección local de toxina botulínica para la prevención de cicatrices hipertróficas y queloides: un protocolo para una revisión panorámica. *ARS medica* **49**(1), 34-39. https://dx.doi.org/10.11565/arsmed.v49i1.1991

Epistemonikos. (2023) *Local injection of botulinum toxin for the prevention of hypertrophic scars and keloids evidence matrix.* Available at: http://www.epistemonikos.org/matrixes/6575fe3300c04a461dd1cdcf Accessed May 19, 2024.

Shea, B. J., Reeves, B. C., Wells, G., Thuku, M., Hamel, C., Moran, J., Moher, D., Tugwell, P., Welch, V., Kristjansson, E., & Henry, D. A. (2017). AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* **358**, j4008. https://doi.org/10.1136/bmj.j4008

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Song L, Ye J, Lu M, Tang Y, Liu Y, & Chen X (2020). Botulinum toxin A injection in the prevention of facial trauma or postoperative hypertrophic scar: A systematic review of effectiveness and safety. *Chinese Journal of Tissue Engineering Research* **24**(29)**,** 4744–4750. https://doi.org/10.3969/j.issn.2095-4344.2778

Wang W, Liu G., & Li, X. (2022). The Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A Injections in Improving Facial Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Pharmacology* **107**(5-6), 241–249. https://doi.org/10.1159/000522396

Wang D, Qu J, Jiang H & Jiang Y (2019*a*). The safety and efficacy of botulinum toxin for management of scars: A systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Toxicon: official journal of the International Society on Toxinology* **166**, 24–33. https://doi.org/10.1016/j.toxicon.2019.04.018

Wang Y, Wang J, Zhang J, Hu C & Zhu F (Wang et al., 2019b). Effectiveness and Safety of Botulinum Toxin Type A Injection for Scar Prevention: A Systematic Review and Meta-analysis. *Aesthetic plastic surgery* **43**(5), 1241–1249. https://doi.org/10.1007/s00266-019-01358-w

Wilson AM. (2006). Use of botulinum toxin type A to prevent widening of facial scars. *Plastic and reconstructive surgery* **117**(6), 1758–1768. https://doi.org/10.1097/01.prs.0000209944.45949.d1

Xiao Z, Zhang F, & Cui Z. (2009). Treatment of hypertrophic scars with intralesional botulinum toxin type A injections: a preliminary report. *Aesthetic plastic surgery* **33**(3), 409–412. https://doi.org/10.1007/s00266-009-9334-z

Xu D, Zhang D-S, Hu X-F & Hu M-Y (2021). Evaluation of the efficiency and safety of botulinum toxin A injection on improving facial scars: A protocol for systematic review and meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* **100**(1), e23034. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000023034

Yang, W., & Li, G. (2020). The Safety and efficacy of botulinum toxin type A injection for postoperative scar prevention: A systematic review and meta-analysis. *Journal of cosmetic dermatology* **19**(4), 799–808. https://doi.org/10.1111/jocd.13139

Yue S, Ju M & Su Z (2022). A Systematic Review And Meta-Analysis: Botulinum Toxin A Effect on Postoperative Facial Scar Prevention. *Aesthetic plastic surgery* **46**(1), 395–405. https://doi.org/10.1007/s00266-021-02596-7

Zhang D-Z, Liu X-Y, Xiao W-L & Xu Y-X (2016). Botulinum Toxin Type A and the Prevention of Hypertrophic Scars on the Maxillofacial Area and Neck: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *PloS One* **11,** e0151627. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151627

Zhang W, Li X, & Li X. (2020). Efficacy and Safety of Botulinum Toxin Type A in Preventing Postoperative Scars and Improving the Cosmetic Appearance of Scars: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Journal of cutaneous medicine and surgery* **24**(6), 608–618. https://doi.org/10.1177/1203475420937963

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Artículo de práctica clínica
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2137

Enfermedad celiaca clásica: un concepto a revisar

Classical celiac disease: a concept to review

Gabriel Arancibia-Assael[1,*]

Resumen

Introducción: la enfermedad celiaca afecta al 1% de la población mundial y en la mayoría de los casos cursa en forma asintomática o con síntomas leves e inespecíficos, por lo que se requiere un alto índice de sospecha y la búsqueda dirigida en los grupos de riesgo para lograr un diagnóstico precoz y evitar complicaciones a corto y largo plazo. La llamada enfermedad celiaca clásica, con diarrea crónica, distensión abdominal y compromiso nutricional debiera hoy en día considerarse más bien un diagnóstico tardío e inhabitual. **Métodos:** se realizó una revisión narrativa del tema basado en la literatura actualizada disponible en PubMed. **Resultados:** Han habido importantes avances en el conocimiento de las manifestaciones extradigestivas de la enfermedad celiaca y estrategias que permitan un diagnóstico oportuno. **Conclusiones:** el clínico debe estar atento a las formas de presentación poco sintomáticas de la enfermedad celiaca para poder realizar un diagnóstico precoz que permita iniciar en forma oportuna una dieta libre de gluten evitando así consecuencias irreversibles.

Palabras clave: enfermedad celiaca; diagnóstico precoz; manifestaciones clínicas; dieta libre de gluten.

Abstract

Introduction: Celiac disease affects 1% of the world's population and generally presents asymptomatic or with mild or nonspecific symptoms. Therefore, a high index of suspicion and targeted searches in at-risk groups are required to achieve an early diagnosis and prevent short- and long-term complications. So-called classic celiac disease, which includes chronic diarrhea, abdominal distension, and nutritional compromise, should nowadays be considered a late and unusual diagnosis. **Methods:** a narrative review of the topic based on the current literature available on PubMed was conducted. **Results:** there have been significant advances in understanding the extra-digestive manifestations of celiac disease and strategies that allow an early diagnosis. **Conclusions:** the clinician must be attentive to the asymptomatic presentations of celiac disease to make a timely diagnosis and establish a gluten-free diet before irreversible consequences occur.

Keywords: Celiac disease; early diagnosis; clinical manifestations; gluten free diet.

Fecha de envío: 2025-03-22 - Fecha de aceptación: 2025-10-15

Introducción

La enfermedad celiaca (EC) es una enfermedad multisistémica, inmunomediada, cuyo gatillante es la gliadina (fracción soluble en alcohol del gluten). Su eje central es una enteropatía causada por una sensibilidad permanente al gluten en sujetos genéticamente predispuestos. Puede manifestarse con síntomas digestivos, con síntomas extradigestivos o, lo más frecuente, ser asintomática (Catassi *et al*., 2022). De ahí el concepto del iceberg en la enfermedad celiaca (Figura 1). El objetivo de esta revisión narrativa es actualizar los conocimientos que permiten un diagnóstico precoz.

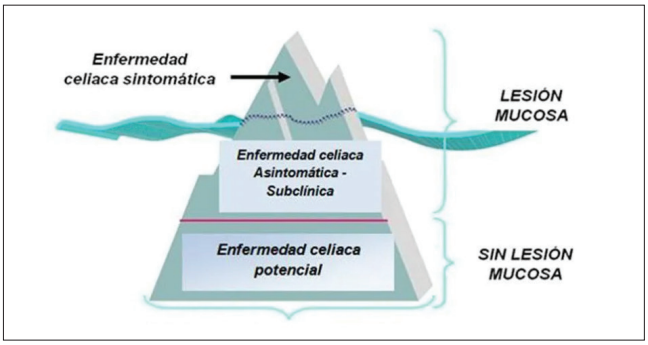


Figura 1: Iceberg clínico de la EC demostrando que las formas sintomáticas son un porcentaje pequeño. Adaptado de Bozzola *et al*., 2014.

(1) Departamento de Gastroenterología y Nutrición Pediátrica. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
**Autor de correspondencia: sarancibia@ucchristus.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Se estima una prevalencia mundial de 1% (Sahin, 2021). Existen zonas en el mundo donde la prevalencia es mayor, como ocurre con la península escandinava y la cuenca del mediterráneo. En Chile no hay aún estudios poblacionales de prevalencia y se estima que corresponde a la prevalencia mundial promedio. Están publicadas una encuesta chilena online aplicada a pacientes con enfermedad celíaca (Espino *et al*., 2011) y una caracterización de la EC en niños atendidos en hospitales públicos chilenos (Méndez *et al*., 2018).

Comenzaremos con una breve descripción de tres casos clínicos evaluados en la Red Salud UC para ejemplificar la amplitud del diagnóstico de la EC.

Caso clínico 1

Niña de 3 años. Cuadro de 2 semanas de evolución de compromiso del estado general y dolor abdominal. En sus exámenes destaca transaminasa oxaloacética de 498 y pirúvica de 526 U/L. Estudio amplio infeccioso y metabólico negativo. IgA anti-transglutaminasa de 35 U/L (normal <20). La biopsia duodenal confirma la EC grado 3a de Marsh. Se instaura dieta sin gluten con mejoría hepática *ad integrum* en 3 meses.

Caso clínico 2

Adolescente de 15 años. Reiteradas consultas por dermatitis papular pruriginosa. Múltiples tratamientos tópicos y sistémicos, sin mejoría significativa. Evaluado por dermatólogo quien solicita IgA anti-transglutaminasa por sospecha de dermatitis herpetiforme, que resultó de 58 U/L. La biopsia duodenal confirma el diagnóstico de EC Marsh 3b. Con dieta sin gluten se logra mejoría completa de su dermatitis en 4 meses.

Caso clínico 3

Niño de un año y 8 meses con falla de medro progresivo. Marcadores serológicos de EC negativos. Al no encontrase otra causa para su compromiso nutricional progresivo, se decide realizar biopsia duodenal que demuestra EC grado 3c de Marsh. Luego de 6 meses de dieta sin gluten se obtiene normalización nutricional.

Importancia clínica

Al ser la EC una enfermedad de alta prevalencia se debe considerar en el diagnóstico diferencial de una amplia variedad de cuadros clínicos (Singh *et al*., 2022). En gran parte el aumento de su incidencia en las últimas décadas se ha debido a la búsqueda dirigida en grupos de riesgo (Therrien *et al*., 2020), en los que la EC puede ser hasta 10 veces más frecuente que en la población general, como ocurre en:

-Los familiares de primer grado de pacientes celiacos diagnosticados.
-Pacientes con patologías autoinmune (diabetes mellitus tipo I, tiroiditis de Hashimoto, enfermedad de Addison, hepatitis autoinmune, lupus eritematoso sistémico, artritis idiopática juvenil, vitiligo, entre otras).

-Pacientes portadores de algunos síndromes genéticos como Down, Turner, Williams y algunas formas de Noonan.

-Pacientes con otras patologías con desregulación del sistema inmune de base como ocurre con la enfermedad inflamatoria intestinal, la psoriasis, el déficit de IgA. En este último caso se produce una dificultad adicional en el diagnóstico, como veremos más adelante.

Susceptibilidad genética

Los estudios iniciales en población del norte de Europa, especialmente en la península escandinava demostraron predisposición genética en el complejo mayor de histocompatibilidad (brazo corto del cromosoma 6): DQ2 y DQ8 (Tollefsen *et al*., 2006). Estudios posteriores demostraron que también existen otros marcadores de predisposición genética, que pueden jugar un rol importante en otras zonas del mundo, Chile incluido, como lo es DQ7 (Araya *et al*., 2015).

Su principal utilidad clínica es su alto valor predictivo negativo. Su valor predictivo positivo es bajo (25-30%), pues al menos un tercio de la población posee alguno de estos alelos.

Etiología

La EC es una sensibilidad inmunomediada al gluten, con susceptibilidad genética en que el consumo de gluten en las personas predispuestas desencadena un proceso inflamatorio microscópico del intestino delgado, con variable velocidad de progresión, el que lleva a una alteración de la capacidad absortiva, a una alteración de la permeabilidad intestinal y, en algunos casos, a dismotilidad.

Fisiopatología

El gluten es digerido por enzimas luminales y del borde en cepillo en aminoácidos y péptidos. Los péptidos de gliadina inducen cambios en el epitelio a través del sistema inmunitario innato y, en la lámina propia, a través del sistema inmunitario adaptativo. Se activan y proliferan los linfocitos intraepiteliales los que se vuelven citotóxicos y destruyen a los enterocitos que expresan una proteína de estrés en su superficie (expresión superficial del complejo mayor de histocompatibilidad de clase I relacionado con la cadena A). Se produce un aumento de la expresión de interleucina-15 y mayor destrucción de células epiteliales. Debido al aumento de la permeabilidad resultante, la gliadina entra en la lámina propia,

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

donde es deaminada por la transglutaminasa tisular, lo que permite la interacción con HLA-DQ2 o HLA-DQ8 en la superficie de las células presentadoras de antígenos. La gliadina es presentada entonces a los linfocitos T CD4+ reactivos a través de un receptor de linfocitos T, lo que lleva a una mayor proliferación de linfocitos B, una mayor producción de citocinas y un aumento del daño tisular. Ocurre una hiperplasia de las criptas para aumentar la velocidad de remplazo epitelial. Cuando esto ya no suficiente, ocurre la atrofia vellositaria. (Figura 2) (Kagnoff, 2007).

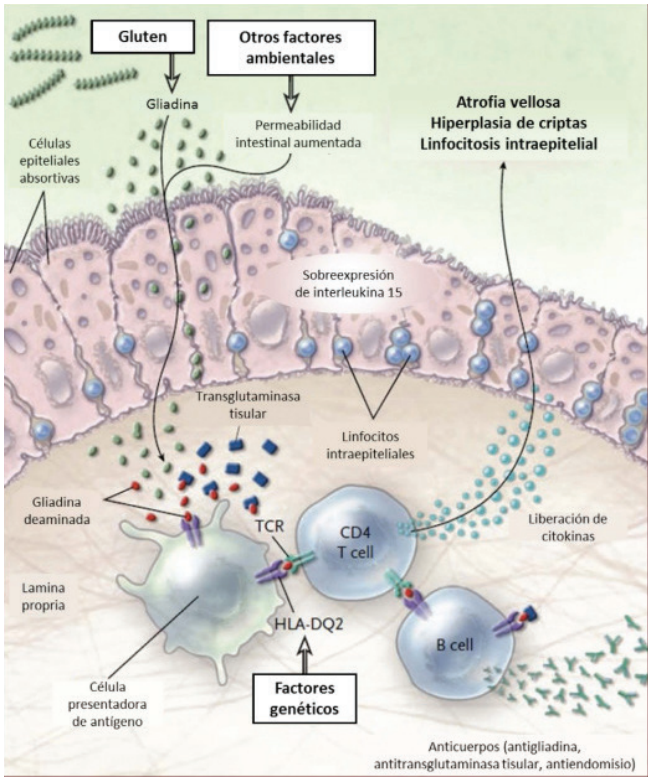


Figura 2: Fisiopatología de la enfermedad celiaca en la que se aprecia la relación entre la inmunidad innata y la adaptativa. Adaptado de Green & Cellier, 2007.

Clínica

Es de suma importancia indagar siempre antecedentes familiares de EC y de enfermedades autoinmunes, así como en los antecedentes personales de síndromes genéticos, enfermedad autoinmune y enfermedades con desregulación inmunológica.

Se debe realizar siempre una anamnesis detallada de síntomas digestivos y extradigestivos, teniendo en cuenta el amplio espectro clínico de la EC.

Es indispensable una valoración nutricional y un completo examen físico con especial énfasis en detectar elementos de malnutrición y signos asociados a las manifestaciones digestivas y extradigestivas de la EC, las que se detallan a continuación:

– **Manifestaciones digestivas:** cuando la EC se manifiesta con síntomas digestivos, lo más frecuente es que lo haga como un síndrome de malabsorción, con grados variables de diarrea crónica o intercurrente, dolor abdominal, distensión abdominal y falla de medro. En ocasiones, sobre todo en niños mayores, se puede manifestar predominantemente con síntomas de dismotilidad como constipación, alteraciones del vaciamiento gástrico o dispepsia.

- Manifestaciones extradigestivas: Al ser la EC una condición multisistémica, esta puede afectar a varios órganos y sistemas (Mearin *et al*., 2022):

1. Neurológicas: neuropatía periférica, ataxia cerebelosa, cefalea, alteraciones del ánimo (Therrien *et al*., 2020). El síndrome de Gobbi, entidad actualmente muy infrecuente, pues requiere una enfermedad celiaca avanzada, se caracteriza por la tríada: epilepsia generalizada refractaria al tratamiento farmacológico convencional, calcificaciones occipitales bilaterales y EC.

2. Cutáneas: dermatitis herpetiforme, que corresponde a mácu-lo-pápulas, con prurito intenso, de distribución simétrica. En el 90% de los casos se presenta sin síntomas gastrointestinales, sin embargo 75-90% de los casos presenta algún grado de atrofia vellositaria al momento del diagnóstico. Se presenta mayoritariamente en adultos, pero hasta un 4% se puede diagnosticar en la infancia (Reunala *et al*., 2021). Otras manifestaciones dermatológicas son eccema, psoriasis, dermatitis atópica y urticaria (Therrien *et al*., 2021).

3. Orales: alteraciones del esmalte dentario y úlceras orales recurrentes.

4. Osteo-articulares: artralgias es lo más frecuente. Cuando hay artritis, suelen ser oligoarticulares, de grandes articulaciones, asimétricas, migratorias y no deformantes. También es frecuente hallar osteopenia que puede llegar a generar osteoporosis (Evangelatos *et al*., 2023).

5. Hepáticas: lo más frecuente es la elevación inespecífica de las transaminasas. Se postula que el mecanismo subyacente es la alteración de la permeabilidad intestinal que provoca una sobrecarga detoxificadora del hígado (Villavicencio Kim & Wu, 2021). También es más frecuente en pacientes celiacos que en la población general, el hígado graso, que puede evolucionar a la esteatohepatitis. Existen también hepatopatías asociadas a la EC como la hepatitis autoinmune, la cirrosis biliar primaria y la colangitis esclerosante primaria.

6. Hematológicas: lo más frecuente es la anemia ferropénica debido a déficit de absorción de hierro. También es frecuente la anemia megaloblástica, por déficit de absorción de folato

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

y en segundo lugar por déficit de absorción de vitamina B12 (Baydoun *et al*., 2017). Una manifestación poco frecuente es el hipoesplenismo asociado a la EC, el que presenta pancitopenia leve y característicamente en el frotis los cuerpos de Howell-Jolly (Halfdanarson *et al*., 2007). Una asociación ocasional es con la gastritis atrófica autoinmune en la que, por déficit de factor intrínseco, se produce anemia megaloblástica por alteración de la absorción de la vitamina B12.

7. Renales: Lo más frecuente es la nefropatía membranosa por depósitos mesangiales de IgA que se suele expresar con proteinuria y micro hematuria en el examen de orina (Nurmi *et al*., 2021). La EC se asocia a un cociente de riego de 1,85 para enfermedad renal, de 3,37 para glomerulonefritis y de 18.98 para nefropatía por IgA (Nurmi *et al*., 2022).

8. Cardiovasculares: los pacientes celiacos tienen en el mediano plazo un riesgo aumentado de cardiopatía isquémica (Wei *et al*., 2008), ocasionado por varios factores y en gran parte debido a una alteración del metabolismo de la homocisteína con niveles elevados en forma persistente (Rybak *et al*., 2020). También aumenta el riesgo de miocardiopatía (Milutinovic *et al*., 2024).

9. Otras manifestaciones: en general son secundarias a la malnutrición de nutrientes esenciales, destacando: talla baja, retraso puberal, alteraciones de la fertilidad, abortos a repetición. Una manifestación seria y generalmente tardía, pero descrita en niños, es la yeyunitis ulcerativa, con riesgo de perforación intestinal y estenosis secundaria (Sigman *et al*., 2014). La complicación más seria de la EC no tratada es su riesgo relativo aumentado de linfoma intestinal no Hodgkin de células T y B, el que es más frecuente en mujeres, con un pick en la séptima década de edad, generalmente de yeyuno y multifocal. Se ha descrito un radio de incidencia estandarizado de 6,91 (Leslie *et al*., 2012). También aumenta el riesgo adenocarcinoma de intestino delgado (Haider *et al*., 2024).

Diagnóstico

El diagnóstico de EC sebe ser siempre sospechado en 2 contextos: i) cuadro clínico con las manifestaciones arriba descritas, y ii) pacientes pertenecientes a los grupos de riesgo, aunque sean asintomáticos. A los hijos y hermanos de celiacos se recomienda un primer análisis a los 18 meses. Si es negativo, anual hasta los 6 años y si aún es negativo, cada 2 años.

Laboratorio general: hemograma, perfil bioquímico, perfil hepático, perfil tiroideo, vitaminas D y B12 y, si están disponibles, exámenes que valoren absorción, como betacaroteno basal y con sobrecarga, o test de D-xilosa.

Laboratorio especifico: debe ser realizado con el paciente consumiendo gluten en forma normal (alrededor de 10 gramos diarios). Como exámenes iniciales recomendamos inmunoglobulina A (IgA) total e IgA anti transglutaminasa (Husby *et al*., 2018). En niños menores de 2 años, debido a sus niveles fisiológicos menores de IgA total, considerar realizar inicialmente además un segundo marcador de riesgo de enfermedad celiaca en base a IgA como puede ser IgA anti endomisio o IgA anti gliadina deaminada. En caso de evidenciarse déficit de IgA, se pueden solicitar IgG anti transglutaminasa, IgG anti endomisio o IgG anti gliadina deaminada. Frente a sospecha alta de EC y presencia de déficit de IgA, que tiene una fuerte asociación con la anterior, se podría ir directo a la confirmación histológica mediante biopsias duodenales obtenidas a través de una endoscopia digestiva alta.

Frente a marcadores serológicos de riesgo de EC positivos, se debe prestar atención a los valores, puesto que de acuerdo con las guías diagnósticas publicadas por la European Society for Paediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition (ESPGHAN) en 2012 (Husby *et al*., 2012) y revisadas en 2020 (Husby *et al*., 2020), frente a un valor de IgA anti transglutaminasa por prueba de ELISA mayor a 10 veces el límite superior de la normalidad de acuerdo al rango del laboratorio en el que se realizó el examen y una IgA anti endomisio positiva en una muestra de sangre diferente, se puede hacer el diagnóstico de certeza de EC sin necesidad de biopsia duodenal. Para todos los demás pacientes, que son la gran mayoría, se requiere aún confirmación histológica. Si el diagnóstico se hizo en base a marcadores IgG por déficit de IgA, se requerirá siempre biopsias, independiente del valor del examen. Cabe destacar que la North American Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition (NASPGAHN) recomienda aún confirmación histológica para todos los pacientes, argumentando la ausencia de estandarización de pruebas serológicas y el potencial riesgo de no diagnosticar patologías gastrointestinales concomitantes (Stefanolo *et al.,* 2022).

Hoy en día, la obtención de biopsias se realiza a través de una endoscopía digestiva alta ambulatoria, con sedación profunda. En el Departamento de Gastroenterología Pediátrica de la Universidad Católica, en menores de 3 años y/o 12 kilos se realiza endoscopia con anestesia general otorgada por anestesiólogo. Se han publicado revisiones sobre sedación otorgada por el endoscopista (Orel *et al*., 2015).

Se recomienda tomar 4-6 biopsias, al menos 1 ó 2 de bulbo duodenal, esto debido a que, en estados iniciales de EC, los cambios histológicos característicos podrían ser sólo evidentes en el duodeno proximal. Debido a que la EC afecta en parche, es recomendable

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

que el endoscopista tome las biopsias en las zonas que parezcan más afectadas y tome las biopsias en la forma más transversal posible para evitar dificultades técnicas al momento del análisis histológico. Sistemas asociados a los equipos endoscópicos como imagen de banda estrecha (NBI), magnificación, técnica de inmersión en agua y cromo endoscopía virtual (FICE) pueden mejorar el rendimiento de la elección de la zona a biopsiar. Los hallazgos endoscópicos varían desde aspecto normal, vellosidades disminuidas en número y grosor, con borde festoneado o mucosa de aspecto nodular (Figura 3).

Figura 3: Hallazgos endoscópicos de la EC. Es importante destacar que un aspecto endoscópico normal no descarta una EC. La imagen festoneada y nodular se observan en la enfermedad celiaca avanzada. (Imagen: fototeca propia).

Las biopsias deben ser analizadas por patólogo experto. Actualmente algunos centros, además de la clásica tinción de hematoxilina-eosina, pueden realizar tinción de inmunohistoquímica para evidenciar aumento de linfocitos CD3. Los hallazgos histológicos se clasifican de acuerdo con los criterios de Marsh en mucosa normal, infiltrativa, hiperplásica y atrófica, la cual se subdivide en atrofia parcial, subtotal y total (Figura 4).

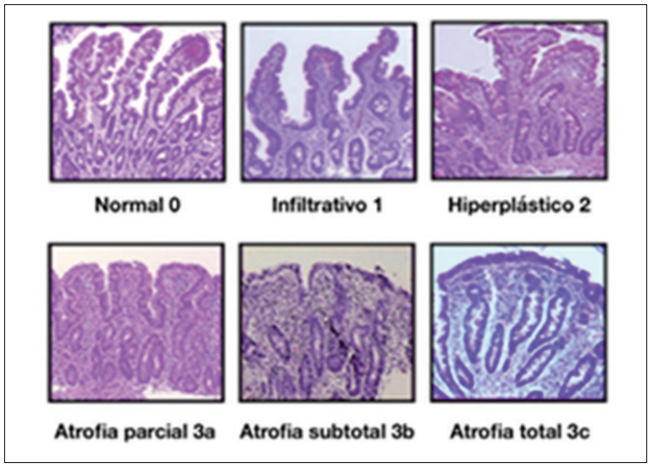


Figura 4: Hallazgos histológicos de la EC en la que se ejemplifican los estados histológicos de la clasificación de Marsh-Oberhuber. Fuente: Husby *et al.,* 2012.

Las imágenes radiológicas no suelen aportar información relevante en el diagnóstico de EC.

De acuerdo con la presencia de sintomatología clínica digestiva y/o extradigestiva, el resultado de los marcadores serológicos, los hallazgos en la histología y la presencia del determinante genético, la EC celiaca se ha clasificado en diversos tipos. Los términos usados han tenido diversas connotaciones en la historia, dando origen a confusión. En la Tabla 1 se expresan los principales tipos de acuerdo a la clasificación de Oslo (Ludvigsson *et al*., 2013).

Tabla 1: Tipos de EC de acuerdo con genética, síntomas, anticuerpos y hallazgos histológicos (Elaboración propia).

	Genética HLA DQ2/DQ8	Anticuerpos	Enteropatía (Biopsias)	Síntomas
Sintomática	+	+	+	+
Subclínica	+	+	+	+/-
Asintomática	+	+	+	-
Potencial	+	+	-	-

Además de las formas mencionadas de EC, existe la forma refractaria, definida por la persistencia de malabsorción y atrofia en las vellosidades intestinales a pesar de una correcta dieta sin gluten. Se puede distinguir 2 formas. La tipo 1, en que el fenotipo de marcadores de superficie es muy similar al de las personas con EC que no han iniciado la dieta sin gluten. Cuando se estudia el reordenamiento de los genes del receptor del linfocito T utilizando técnicas de biología molecular, se observa que ésta es policlonal. Esta forma se suele tratar con corticoides. La tipo 2, en que se pierden los marcadores de superficie CD3, CD8 y los recetores de células T, alterándose entonces el fenotipo de los linfocitos intraepiteliales. Hay un reordenamiento mono u oligoclonal del gen que expresa el linfoma críptico intestinal de células T. Sólo se consigue una mejoría transitoria con el tratamiento con corticoides o infliximab. (Verdelho Machado, 2024). Son, sin embargo, muy poco frecuentes en niños. Cuando los pacientes pediátricos tienen IgA anti transglutaminasa persistentemente elevada, la causa más frecuente es una mala adherencia al tratamiento.

Tratamiento

Salvo la suplementación inicial de vitaminas, minerales y oligoelementos, la EC no requiere tratamiento farmacológico, sino una dieta libre de gluten en forma estricta y de por vida (Sansotta *et al*., 2018). Para aquellos pacientes con evidencia de intolerancia secundaria a la lactosa al momento del diagnóstico, se recomienda una dieta sin lactosa en forma transitoria y luego una gradual reintroducción, en la medida que se evidencie una recuperación en la capacidad de digerir la lactosa.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Las nuevas terapias en desarrollo incluyen: modificación del gluten por ingeniería genética (Sharma *et al*., 2020); inhibidores de la zonulina como el larazotide, para regular la permeabilidad intestinal (Leffler *et al*., 2015); glutenasas orales para digerir el gluten a nivel luminal (Wei *et al.,* 2020); propil endopeptidas que aceleren la digestión del gluten a nivel luminal; inhibidores de la transglutaminasa (Büchold *et al*., 2022); bloqueadores de la migración de los linfocitos como CCX282; secuestradores del gluten como BL-7010; anti interleucina 15, como PRV-015 inductores de tolerancia al gluten como Nexvax2 (Santonicola *et al*., 2025). Vaquero *et al*, 2017 publicaron el estado de avance de las terapias farmacológicas en la EC.

Seguimiento y pronóstico

Es importante el seguimiento por pediatra con experticia en EC o gastroenterólogo pediatra para evidenciar recuperación nutricional en los casos que hubo deterioro, el alivio de los síntomas en los casos sintomáticos, la normalización de los exámenes de laboratorio, la educación sobre la dieta libre de gluten y verificar su cumplimiento. El apoyo por nutricionista, sobre todo en la etapa inicial, resulta muy valioso. Existen en Chile instituciones sin fines de lucro como la fundación Convivir (Convivir, 2017) y la Corporación de Apoyo al Celiaco (Coacel, 2025), que ayudan a las familias con integrantes celiacos. Profesionales de universidades chilenas han tenido un rol activo en difusión y educación sobre EC en diversos medios.

La normalización de los marcadores serológicos puede tomar 6-12 meses, o más en los casos en que al diagnóstico los valores fueron muy altos y el daño histológico muy avanzado. Una vez logrado este objetivo es razonable un control anual (Gidrewicz *et al*. 2017). Fundamental resulta la educación a los pacientes y supervisar la adherencia a la dieta libre de gluten (Mearin *et al*., 2022).

Prevención

No existen estrategias específicas de prevención de la EC. Ha habido intentos de demostrar que la introducción precoz o tardía de gluten en la dieta de un lactante o preescolar podría influir en la incidencia de EC, pero los resultados de los estudios no han sido concluyentes. Szajewska *et al*., 2012, sugieren que la introducción temprana (≤4 meses) y tardía (≥7 meses) del gluten puede aumentar el riesgo de EC, mientras que Crespo *et al*, 2018, concluyen que la cantidad de ingesta de gluten entre los 11 y los 36 meses no fue factor de riesgo para el desarrollo de EC en la población española. La principal estrategia es la búsqueda dirigida de la EC en los grupos de riesgo, aunque estén asintomáticos y un alto índice de sospecha diagnóstica frente a cualquier cuadro clínico que podría explicarse por una EC en desarrollo.

Reconocimientos

Conflictos de interés: El autor declara no tener conflictos de interés

Fuentes de financiamiento: El trabajo no contó con fuentes de financiamiento

Contribuciones declaradas por el autor según CRediT:
Gabriel Arancibia-Assael: Conceptualización, Escritura-Borrador original, Escritura-Revisión y edición

Referencias

Araya M, Oyarzun A, Lucero Y, Espinosa N & Pérez-Bravo F. (2015). DQ2, DQ7 and DQ8 Distribution and Clinical Manifestations in Celiac Cases and Their First-Degree Relatives. *Nutrients* **7,** 4955-65. https://doi.org/10.3390/nu7064955

Baydoun A, Maakaron JE, Halawi H, Jihane AR & Taher, AT. (2012). Hematological manifestations of celiac disease. *Scandinavian Journal of Gastroenterology* **47,** 1401-11. https://doi.org/10.3109/00365521

Bozzola M, Meazza C, Maggiore G & Nastasio S. (2014). Celiac Disease. An Update (Immunology and immune system disorders). 1st Edición, pp 1-95. Nova Science Publishers, Inc.

Büchold C, Hils M, Gerlach U, Weber J, Pelzer C, Heil A, Aeschlimann D & Pasternack R. (2022). Features of ZED1227: The First-In-Class Tissue Transglutaminase Inhibitor Undergoing Clinical Evaluation for the Treatment of Celiac Disease. *Cells* **11,** 1667. https://doi.org/10.3390/cells11101667

Catassi C, Verdu E, Bai JC & Lionetti E. (2022). Coeliac disease. *Lancet* **399,** 2413-26. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00794-2

Coacel (2025). *Corporación de apoyo al Celíaco* Disponible en: https://www.coacel.cl Consultado el 20 de abril de 2025

Convivir (2017). *CONVIVIR. Fundación de intolerancia al gluten*. Disponible en: https://www.fundacionconvivir.cl Consultado el 20 de abril de 2025

Crespo Escobar P, Castillejo G, Martínez-Ojinaga E, Donat E, Polanco I, Mearin ML & Ribes-Koninckx C. 2018. Ten years of follow-up of the Spanish cohort of the European PreventCD study: the lessons learned. *Revista Española de Enfermedades Digestivas* **110,** 493-499. https://doi.org/10.17235/reed.2018.5324/2017

Espino A, Castillo C, Guiraldes E, Santibáñez H, Miquel JF. (2011). Encuesta nacional online aplicada en pacientes con enfermedad celiaca en Chile. *Revista Médica de Chile* **139,** 841-47. https://doi.org/10.4067/S0034-98872011000700003

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Evangelatos G, Kouna K, Iliopoulos A & Fragoulis GE. (2023). Musculoskeletal Complications of Celiac Disease: A Case-Based *Review. Mediterranean Journal of Rheumatology* **34,** 86-90. https://doi.org/10.31138/mjr.34.1.86

Gidrewicz D, Trevenen CL, Lyon M & Butzner D. (2017). Normalization time of celiac serology in children on a gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **64,** 362-7. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001270

Green P & Cellier C. (2007). Celiac Disease. *New England Journal of Medicine* **357,** 1731-43. https://doi.org/10.1056/NEJMra071600

Haider MB, Sbihi A, Reddy SB, Peter Green P. (2024). Prevalence of malignant neoplasms in celiac disease patients. A nationwide United States population-based study. *World Journal of Clinical Oncology* **15,** 1048-60. https://doi.org/10.5306/wjco.v15.i8.1048

Halfdanarson TR, Litzow M & Murray JA. (2006). Hematologic manifestations of celiac disease. *Blood* **109,** 412-21. https://doi.org/10.1182/blood-2006-07-031104

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Mearin ML, Phillips A, Shamir R, Troncone R, Giersiepen K, Branski D, Catassi C, Lelgeman M, Mäki M, Ribes-Koninckx C, Ventura A and Zimmer KP. (2012). European Society for Pediatric Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition Guidelines for the Diagnosis of Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **54,** 136-60. https://doi.org/10.1097/MPG.0b013e31821a23d0

Husby S, Murray JA & Katzka DA. (2018). AGA Clinical practice update on the diagnosis and monitoring of celiac disease: changing utility of serology and histologic measures: expert review. *Gastroenterology* **156,** 885-9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2018.12.010

Husby S, Koletzko S, Korponay-Szabó I, Kurppa K, Mearin ML, Ribes-Koninckx C, Shamir R, Troncone R, Auricchio R, Castillejo G, Christensen R, Dolinsek J, Gillett P, Hróbjartsson A, Koltai T, Maki M, Nielsen SM, Popp A, Størdal K, Werkstetter K & Wessels K. (2020). European Society Paediatric Gastroenterology, Hepatology and Nutrition Guidelines for Diagnosing Coeliac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **70,** 141-56. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000002497

Kagnoff M. (2007). Celiac disease: pathogenesis of a model immunogenetic disease. *Journal of Clinial Invest*igation **117,** 41-9. https://doi.org/10.1172/JCI30253

Kim JV & Wu G. (2020). Celiac Disease and Elevated Liver Enzymes: A Review. *Journal of Clinical and Translational Hepatology* 7, 116-24. https://doi.org/10.14218/JCTH.2020.00089

Leffler DA, Kelly CP, Green P, Fedorak RN, DiMarino A, Perrow W, Rasmussen H, Wang C, Bercik P, Bachir NM & Murray JA. (2015). Larazotide Acetate for Persistent Symptoms of Celiac Disease Despite a Gluten-Free Diet: A Randomized Controlled Trial. *Gastroenterology* **148,** 1311-9. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2015.02.008

Leslie LA, Lebwohl B, Neugut AI, Mears JG, Bhagat G & Green P (2012). Incidence of lymphoproliferative disorders in patients with celiac disease**.** *American Journal of Hematology* **87.** 754-9. https://doi.org/10.1002/ajh.23237

Ludvigsson J, Leffler DA, Bai JC, Biagi F, Fasano A, Green P, Hadjivassiliou M, Kaukinen K, Kelly CP, Leonard JN, Lundin KE, Murray JA, Sanders DS, Walke MM, Zingone F, Ciacci C. (2013). The Oslo definitions for coeliac disease and related terms. *Gut* **62,** 43-52. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-301346

Mearin ML, Agardh D, Antunes H, Al-Toma A, Auricchio R, Castillejo G, *et al*. (2022). ESPGHAN Position Paper on Management and Follow-up of Children and Adolescents With Celiac Disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **75,** 369-86. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000003540

Méndez C, Carrasco M, Mora B & Araya M. (2018). Caracterización de la enfermedad celiaca en niños atendidos en hospitales públicos chilenos. *Revista Chilena de Pediatr**ía*** **89,** 709-17. https://doi.org/10.4067/S0370-41062018005001001

Milutinovic S, Jancic P, Adam A, Radovanovic M, Nordstrom CW, Ward M, Petrovic M, Jevita D, Delibasic M, Kotseva M, Nikolajevic M & Dumic I. (2024). Cardiomyopathy in Celiac Disease: A Systematic Review. *Journal of Clinical Medicine* **13,** 1045. https://doi.org/10.3390/jcm13041045

Nurmi R, Korponay-Szabó I, Laurila K, Huhtala H, Niemelä O, Mustonen J, Mäkelä S, Kaukinen K & Lindfors K. (2021). Celiac Disease-Type Tissue Transglutaminase Autoantibody Deposits in Kidney Biopsies of Patients with IgA Nephropathy. *Nutrients* **13,** 1594. https://doi.org/10.3390/nu13051594

Nurmi R, Pasternack C, Salmi T, Hervonen K, Koskinen I, Järvelin J, Huhtala H, Collin P, Mustonen J, Kaukinen K & Mäkelä S. 2022. The risk of renal comorbidities in celiac disease patients depends on the phenotype of celiac disease. *Journal of Internal Medicine* https://doi.org/10.1111/joim.13562

Orel R, Brecelj J, Dias JA, Romano C, Barros F, Thomson M & Vandenplas Y. 2015. Review on sedation for gastrointestinal tract endoscopy in children by non-anesthesiologists. *World Journal of Gastrointestinal Endoscopy* **7,** 895-911. https://doi.org/10.4253/wjge.v7.i9.895

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Reunala T, Hervonen K & Teea Salmi T. (2021). Dermatitis Herpetiformis: An Update on Diagnosis and Management. *American Journal of Clinical Dermatology* **22,** 329-38. https://doi.org/10.1007/s40257-020-00584-2

Rybak A, Wierzbicka A, Socha P, Stolarczyk A, Cukrowska B, Obrycki L, Wawer L, Janas R, Oralewska B, Szaflarska-Popławska A, Iwańczak B, Cyrta-Jarocka E, Grzybowska-Chlebowczyk U, Cichy W, Czaja-Bulsa G & Socha J. (2020). Atherosclerotic Risk Factors in Children with Celiac Disease. *Gastroenterology Research and Practice* **27**. https://doi.org/10.1155/2020/6138243

Sahin Y. (2021). Celiac disease in children: A review of the literature. *World J Clin Pediatr.* **10,** 53-71. https://doi.org/10.5409/wjcp.v10.i4.53.
Sansotta N, Amirikian K, Guandalini S & Jericho H. (2018). Celiac disease symptom resolution: effectiveness of the Gluten-free diet. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* **66,** 48-52. https://doi.org/10.1097/MPG.0000000000001634

Santonicola A, Soldaini C & Ciacci C. (2025). New therapies in celiac disease. *Current Opinion in Gastroenterology* **41,** 124-31. https://doi.org/10.1097/MOG.0000000000001080

Sharma N, Bhatia S, Chunduri V, Kaur S, Sharma S, Kapoor P, Kumari A & Garg M. (2020). Pathogenesis of Celiac Disease and Other Gluten Related Disorders in Wheat and Strategies for Mitigating Them. *Frontiers in Nutrition* **7,** 6. https://doi.org/10.3389/fnut.2020.00006

Sigman T, Nguyen VH, Costea F, Sant'Anna A & Seidman EG. (2014). Ulcerative jejunitis in a child with celiac disease. *BMC Gastroenterology* **14,** 14-29. https://doi.org/10.1186/1471-230X-14-29

Singh P, Singh AD, Ahuja V & Makharia GK. (2022). Who to screen and how to screen for celiac disease. *World Journal of Gastroenterology* **28,** 4493-507. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i32.4493

Stefanolo JP, Zingone F, Gizzi C, Marsilio I, Espinet ML, Smecuol EG, Khaouli M, Moreno ML, Pinto-Sánchez MI, Niveloni SI, Verdú EF, Ciacci C & Bai JC. (2022). Upper gastrointestinal endoscopic findings in celiac disease at diagnosis: A multicenter international retrospective study. *World Journal of Gastroenterology* **28,** 6157–67. https://doi.org/10.3748/wjg.v28.i43.6157

Szajewska H, Chmielewska A, Pieścik-Lech M, Ivarsson A, Kolacek S, Koletzko S, Mearin ML, Shamir R, Auricchio R & Troncone R; PREVENTCD Study Group. 2012. Systematic review: early infant feeding and the prevention of coeliac disease. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics* **36,** 607-18. https://doi.org/10.1111/apt.12023

Therrien A, Kelly C & Silvester J. (2020). Celiac Disease: Extraintestinal Manifestations and Associated Conditions. *Journal of Clinical Gastroenterology* **54,** 8-21. https://doi.org/10.1097/MCG.0000000000001267

Tollefsen S, Arentz-Hansen H, Fleckenstein B, Molberg Ø, Räki M, Kwok W, Jung G, Lundin K & Sollid L. (2006). HLA-DQ2 and -DQ8 signatures of gluten T cell epitopes in celiac disease. *Journal of Clinical Investigation* **27,** 2226-36. https://doi.org/10.1172/JCI27620

Vaquero L, Rodríguez-Martína L, León F, Jorquera F & Vivas S. 2017. Nuevas terapias en la enfermedad celiaca y sus complicaciones. *Gastroenterología y Hepatología* **41,** 191-204. https://doi.org/10.1016/j.gastrohep.2017.12.002

Verdelho Machado M. (2024). Refractory Celiac Disease: What the Gastroenterologist Should Know. *International Journal of Molecular Sciences* **25,** 10383. https://doi.org/10.3390/ijms251910383

Wei G, Helmerhorst EJ, Darwish G, Blumenkranz G & Schuppan D. (2020). Gluten Degrading Enzymes for Treatment of Celiac Disease. *Nutrients* **12**, https://doi.org/10.3390/nu12072095

Wei L, Spiers E, Reynolds N, Walsh S, Fahey T & MacDonald TM. (2008). The association between coeliac disease and cardiovascular disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics* **27,** 514-19. https://doi.org/10.1111/j.1365-2036.2007.03594.x

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Informe especial
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2196

La convivencia con el error y la mala conducta en investigación científica: caminando en el filo de la navaja

Living with Error and Misconduct in Scientific Research: walking on the Razor's Edge

Guillermo Lema-Fuxman[1,*], Loreto Mosqueira-Podestá[1], Fernando R. Altermatt-Couratier[1]

Resumen

La investigación científica es uno de los pilares sobre los que se sustenta la ciencia en general, y la medicina en particular. En las últimas décadas, numerosos artículos de investigación publicados en revistas de gran impacto en todo el mundo han sido retirados por los editores por fraude. El impacto de estos fraudes es alarmantemente alto, ya que muchos de ellos alcanzaron una notoriedad e importancia considerables en sus respectivos campos. Este problema continúa. Es critico que los Editores en jefe y de los revisores de los comités editoriales, utilicen todos los conocimientos y técnicas que les permitan reconocer este tipo de trabajos. Para los lectores, esto significa leer y considerar cuidadosamente los resultados. Solo después de ello, aplicabilidad en la comunidad científica.

Palabras claves: publicaciones científicas; fraude en medicina; malas prácticas en investigación.

Abstract

Scientific research is one of the main pillars supporting science overall, especially medicine. In recent decades, many research papers published in high-impact journals worldwide have been retracted by editors due to fraud. The impact of these frauds is alarmingly high, as many of them gained significant notoriety and importance in their respective fields. This problem persists. It is essential that the Editor in Chief and the editorial committee's reviewers employ knowledge and techniques that allow them to identify such work. For readers, this requires careful reading and thoughtful consideration of the results. Only after that should this knowledge be applicable in practice.

Keywords: scientific publications; fraud in medicine; research misconduct.

Fecha de envío: 20-10-2025 - Fecha de aceptación: 26-11-2025

Introducción

El error como parte esencial de la ciencia

Una característica fundamental de la ciencia es la aceptación del error. En toda investigación, existe la posibilidad de problemas en la interpretación, adquisición de datos o conclusiones que induzcan a un error que posteriormente sea notado por el propio autor u otros investigadores. Este aspecto es crucial para el avance científico, donde las teorías deben contrastarse con la evidencia y soportar el escrutinio. El conocimiento científico, para que lo sea, debe ser "falsable", como dice K. Popper: debe ser susceptible de refutarse y, por ende, de demostrarse errado (Popper, 2008).

El error, por tanto, es una posibilidad inherente al proceso investigativo.

Error *versus* fraude: Diferencias fundamentales

Por otro lado, el error difiere significativamente del fraude y la mala conducta en la investigación. Hay varias categorías en la definición que se hace de fraude en la literatura científica. Una de esas categorías tiene que ver con falsificación de datos y/o falsificación completa de investigaciones, investigaciones que nunca existieron. Su repercusión en el conocimiento y aplicabilidad es muy crítica (Dingell, 1993; Fanelli, 2009). La mayor parte de los trabajos retractados hoy en día (67% a 90%) corresponde a trabajos nunca realizados o con distorsión completa de los datos entregados (Dingell, 1993; Fanelli, 2009; Wang *et al*., 2025).

(1) División de Anestesiología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile.
** Autor de correspondencia: glema@uc.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Origen histórico y evolución del fraude científico

Stephen Lock, en su análisis de la mala conducta en la investigación da una fecha de inicio de esta problemática en la era contemporánea en 1974 (Lock, 2001). En ese año, un investigador del Sloan Kettering Institute de Nueva York afirmó haber trasplantado córneas humanas en conejos, lo que posteriormente se demostró como un claro ejemplo de falsificación y adulteración de resultados. Eventualmente, se atribuyeron estos casos de mala conducta a problemas de salud mental. Sin embargo, el trabajo publicado en Transplant Proceeding nunca fue retractado.

Este fenómeno se ha repetido a lo largo de la historia, y, de hecho, se ha visto exacerbado en los últimos 15 años, mientras estamos inmersos en la avalancha de literatura científica, publicaciones revisadas por pares e internet (Gisvold, 2007; Moore *et al*., 2010; Crocker, 2011; Mutch, 2011; Fang *et al*., 2012; Through the gaps, 2012; Carlisle, 2012; Lüscher, 2013).

El tema no es menor: afecta la credibilidad de la ciencia, distorsiona la base de evidencia sobre la que se sustentan las decisiones clínicas y erosiona la confianza de la sociedad en la investigación científica.

Impacto global y casos paradigmáticos

Aunque la mayoría de los casos más conocidos provienen de China, India o Estados Unidos, los ejemplos abarcan prácticamente todos los continentes: Alemania, Suecia, Países Bajos y Japón, entre otros. Entre los casos más paradigmáticos destacan los de Diederik Stapel, psicólogo social neerlandés; Paolo Macchiarini, cirujano torácico del Karolinska Institute; Don Polderman, cardiólogo; y los anestesiólogos Scott Reuben y Yoshitaka Fujii, este último con un récord cercano a 200 artículos retirados por falsificación o manipulación de datos. Todos fueron investigadores de prestigio, referentes en sus áreas, autores de trabajos que influyeron directamente en guías clínicas y decisiones terapéuticas. Y todos, finalmente mintieron (Kranke *et al* 2000; Moore, *et al*., 2010; Stapel & Lindenberg, 2011; Carlisle, 2012; Through the gaps, 2012; Polderman, 2013; Wise, 2013; Ferraro *et al*., 2023). El caso de Macchiarini resulta especialmente trágico. Modificó los resultados de cirugías experimentales de trasplante de tráquea con matrices artificiales y células madre, ocultando que los procedimientos habían fracasado reiteradamente en modelos animales y que todos los pacientes intervenidos habían fallecido. Su defensa —*"trabajo con enfermos muy graves, la mortalidad es esperable"*— omitía el hecho esencial: la evidencia experimental en modelos animales nunca había justificado su uso clínico. El Karolinska Institute, que inicialmente lo absolvió, terminó por expulsarlo tras la revisión del caso. La institución, al igual que muchas otras en estas circunstancias, reaccionó tarde (Macchiarini *et al*., 2011).

Mecanismos y motivaciones del fraude

Los mecanismos del engaño se repiten: manipulación o invención de datos, omisión de resultados negativos, alteración de conclusiones y publicación de estudios que nunca se realizaron. En ocasiones, los coautores desconocían que sus nombres estaban siendo usados en investigaciones fraudulentas. Cuando los editores o revisores exigían los datos originales, las respuestas eran evasivas: *"no los encuentro", "se perdieron", "no sabía que debía conservarlos".* Las motivaciones, según los propios implicados, oscilan entre el deseo de ascenso académico, la presión por publicar, típica del *"publish or perish"* del mundo académico, la obtención de financiamiento, *grants* o subsidios, pasando por conflictos de interés en propiedad intelectual o intereses financieros en determinadas empresas, y, en algunos casos, la simple vanidad intelectual (Stapel, 2014).

Consecuencias en la ciencia, la clínica y la educación

El impacto de estas conductas va mucho más allá del descrédito personal e institucional.

La publicación de datos falsificados corrompe la esencia del proceso científico: genera conclusiones erróneas que pueden modificar tratamientos, guías clínicas y políticas de salud. Las decisiones médicas, que debieran basarse en evidencia sólida, se ven contaminadas por información espuria (Zarychanski *et al*., 2013). En el caso de Scott Reuben, los resultados fraudulentos llevaron a cambios terapéuticos globales con consecuencias potencialmente dañinas para miles de pacientes. El daño es doble: material, por decisiones clínicas basadas en información falsa, y moral, por la pérdida de fe en la honestidad de la ciencia (Kranke *et al*., 2000; Moore *et al*., 2010; Carlisle, 2012).

El efecto en la docencia también es profundo. Los médicos en formación aprenden a razonar y tomar decisiones basándose en evidencia publicada. Si esa evidencia es falsa, la enseñanza se construye sobre cimientos de arena. Los residentes estudian revisiones y guías clínicas que incorporan, sin saberlo, información fraudulenta; repiten conceptos erróneos, pierden tiempo en conceptos y prácticas inservibles y en el mejor de los casos, desarrollan desconfianza hacia la literatura científica. Peor aún, los centros formadores que basan sus líneas de investigación en datos falsos perpetúan la desinformación y pueden orientar a nuevas generaciones hacia hipótesis erróneas.

Reflexión final y perspectivas

La mayor parte de los casos se descubrieron gracias a la observación crítica de coautores, tesistas o lectores atentos que detectaron inconsistencias estadísticas o duplicación de resultados. Sin embargo, las

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

instituciones donde se realizaron los estudios —Karolinska, Tilburg, Giessen o Baystate Medical Center— solo reaccionaron cuando el escándalo ya había estallado en los medios. En algunos casos, los investigadores involucrados fueron posteriormente recontratados en otras universidades. El mensaje implícito es devastador: la falta de integridad no siempre acarrea consecuencias proporcionales.

Frente a esta realidad, surgen preguntas ineludibles: ¿Dónde estaban los comités de ética, los revisores, los pares académicos? ¿Cómo es posible que cientos de artículos con datos falsos hayan superado la revisión por pares y se publicaran en revistas de prestigio como NEJM, Lancet, Circulation o Anesthesiology? Tal vez el prestigio de los autores suavizó los filtros críticos, recordándonos que la ciencia también es una construcción humana, vulnerable al sesgo y a la complacencia.

Hoy, plataformas como *Retraction Watch Database* (Retraction Watch Database, 2018), documentan semanalmente nuevos casos de fraude o manipulación de datos. El fenómeno está lejos de extinguirse. Por ello, nuestra responsabilidad como académicos es mantener una vigilancia constante: leer críticamente (y enseñar a hacerlo), verificar fuentes, utilizar herramientas digitales—desde detectores de plagio hasta software de análisis estadístico o inteligencia artificial— y, sobre todo, cultivar una cultura institucional de integridad científica.

La credibilidad de la ciencia depende de ello. Si dejamos de hacerlo, corremos el riesgo de seguir leyendo y creyendo estos engaños (Moher, 2007; Galipeau *et al*., 2016; Retraction Watch Database, 2018; Luo *et al*., 2025; Possamai *et al*., 2025; Richardson *et al*., 2025).

Reconocimientos

Conflictos de interés: Autores declaran no tener conflictos de interés

Financiamiento: No existen fuentes de financiamiento

Contribuciones según CRediT declaradas por los autores:

Guillermo Lema-Fuxman: Conceptualización, Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición Loreto Mosqueira-Podestá: Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición Fernando R. Altermatt-Couratier: Conceptualización, Escritura – Borrador Original, Escritura – Revisión y Edición

Referencias

Carlisle JB (2012). The analysis of 168 randomised controlled trials to test data integrity. *Anaesthesia* **67**(5), 521–537. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2012.07128.x

Crocker J (2011). The road to fraud starts with a single step. *Nature* **479**, 151. https://doi.org/10.1038/479151a

Dingell JD (1993). Shattuck Lecture—misconduct in medical research. *The New England Journal of Medicine* **328**(22), 1610–1615. https://doi.org/10.1056/NEJM199306033282207

Fanelli D (2009). How many scientists fabricate and falsify research? A systematic review and meta-analysis of survey data. *PLOS ONE* **4**(5), e5738. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005738

Fang FC, Steen RG & Casadevall A (2012). Misconduct accounts for the majority of retracted scientific publications. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **109**(42), 17028–17032. https://doi.org/10.1073/pnas.1212247109

Ferraro MC, Moore RA, de C Williams AC, et al. (2023). Characteristics of retracted publications related to pain research: A systematic review. *Pain* **164**(11), 2397–2404. https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000002947

Galipeau J, Barbour V, Baskin P, et al. (2016). A scoping review of competencies for scientific editors of biomedical journals. *BMC Medicine* **14**, 16. https://doi.org/10.1186/s12916-016-0561-2

Gisvold SE (2007). Challenges in scientific publishing: Reflections after 14 years as Editor-in-Chief. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica* **51**, 975–978. https://doi.org/10.1111/j.1399-6576.2007.01412.x

Kranke P, Apfel C, Roewer N & Fuji Y (2000). Reported data on granisetron and postoperative nausea and vomiting by Fuji et al. are incredibly nice. *Anesthesia & Analgesia* **90**(4), 1004–1007.

Lock S (2001). *Research misconduct 1974–1990: An imperfect history*. In S Lock F Wells & M Farthing (Eds.), Fraud and misconduct in biomedical research (3rd ed.). London: BMJ Books.

Lumbard H & Routledge D (2025). Open science and transparency are our strongest tool in the fight against fraudulent publishing activities. *PLOS Medicine* **22**(9), e1004774. https://doi.org/10.1371/journal.pmed.1004774

Luo X, Tham YC, Giuffre M, et al. (2025). Reporting guidelines for the use of generative artificial intelligence tools in medical research: The GAMER statement. *BMJ Evidence-Based Medicine* . https://doi.org/10.1136/bmjebm-2025-113825

Lüscher TF (2013). The codex of science: Honesty, precision, and truth—and its violation. *European Heart Journal* **34**(14), 1018–1023. https://doi.org/10.1093/eurheartj/eht063

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Macchiarini P, et al. (2011). Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: A proof-of-concept study. *The Lancet* **392**(10141), 1997–2004. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(18)31558-7 [Retracted]

Moher D (2007). Reporting research results: A moral obligation for all researchers. *Canadian Journal of Anesthesia* **54**(5), 331–335. https://doi.org/10.1007/BF03022653

Moore RA, Derry S & McQuay HJ (2010). Fraud or flawed: Adverse impact of fabricated or poor quality research. *Anaesthesia* **65**(4), 327–330. https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2010.06295.x

Mutch WA (2011). Academic fraud: Perspectives from a lifelong anesthesia researcher. *Canadian Journal of Anesthesia* **58**(9), 782–784. https://doi.org/10.1007/s12630-011-9523-5

Polderman D (2013). Scientific fraud or a rush to judgment? *American Journal of Medicine* **126**(4), e5–e6. https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.10.018 [Retracted]

Popper KR (2008). La lógica de la investigación científica (2ª ed.). Editorial Tecnos.

Possamai CG, Cabanac G, Perrodeau E, et al. (2025). Inclusion of retracted studies in systematic reviews and meta-analyses of interventions: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Internal Medicine* **185**(6), 702–709. https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2025.0256

Retraction Watch Database. (2018). *The Retraction Watch Database* disponible en: http://retractiondatabase.org consultado el 15 de octubre de 2025

Richardson RAK, Hong SS, Byrne JA, Stoeger T & Nunes Amaral LA (2025). The entities enabling scientific fraud at scale are large, resilient and growing rapidly. *Proceedings of the National Academy of Sciences* **122**(32), 1–11. https://doi.org/10.1073/pnas.2420092122

Stapel DA & Lindenberg S (2011). Coping with chaos: How disordered context promotes stereotyping and discrimination. *Science* **334**(6060), 1202. https://doi.org/10.1126/science.334.6060.1202-a [Retracted]

Stapel DS (2014). *Ontsporing: Faking science. A true story of academic fraud*. 216 pp Free.

Through the gaps (2012). *Nature* **489**, 335. https://doi.org/10.1038/489335a

Wise J (2013). Boldt: The great pretender. *BMJ* **346**, f1738. https://doi.org/10.1136/bmj.f1738

Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. (2013). Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation. *JAMA* **309**(7), 678–688. https://doi.org/10.1001/jama.2013.430

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Informe especial
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2219

Reporte abreviado 2024 del Centro de Información Toxicológica Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC)

2024 Abbreviated report of The Toxicological Information Center of the Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC)

Lorena Silva-Silva[1], Pablo Iturra-Montecinos[1, 3], Marli Bettini-Silva[1], Patricio Medel-Jara[1, 3], Sandra Solari-Gajardo[1, 2, 3], Juan Carlos Ríos-Bustamante[1, 2, 3, *]

Resumen

Introducción: El Reporte Anual CITUC 2024 analiza las emergencias toxicológicas en Chile para identificar tendencias y orientar estrategias de prevención ante un problema sanitario de alta incidencia y vigilancia permanente. **Método:** Estudio descriptivo transversal de los llamados recibidos por la central CITUC durante 2024, analizados mediante el software CITUC SRL®. **Resultados:** Se registraron 35.386 casos, un alza del 8,1% respecto a 2023. El perfil predominante fue femenino (62,1%) y adulto (46,4%). Los médicos realizaron el 70,8% de las consultas. El 48,2% de los casos fueron intentos de suicidio (principalmente en adultos y adolescentes), mientras que el 35,3% fueron accidentes (mayoría en menores de 12 años). Los medicamentos representaron el 77,2% de las exposiciones, destacando la quetiapina, clonazepam y paracetamol. Los productos de aseo ocuparon el segundo lugar (7,6%), liderados por el cloro doméstico. El 60,3% de los pacientes presentaba síntomas al momento del llamado. **Conclusiones**: El aumento de casos en 2024 confirma la relevancia del CITUC como centro de referencia nacional en intoxicaciones. Predominan los intentos suicidas y las exposiciones accidentales en niños, con medicamentos como principales agentes. Estos hallazgos refuerzan la necesidad de vigilancia continua y estrategias preventivas focalizadas.

Palabras clave: epidemiología; intoxicaciones; centro toxicológico; reporte anual; casos; Chile

Abstract

Introduction: The 2024 CITUC Annual Report analyzes toxicological emergencies in Chile to identify trends and guide prevention strategies for a high-incidence public health issue requiring permanent surveillance. **Method:** A cross-sectional descriptive study of calls received by the CITUC emergency center during 2024, analyzed using CITUC SRL® software. **Results**: There were 35,386 reported cases, an 8.1% increase compared to 2023. The predominant profile was female (62.1%) and adult (46.4%). Physicians made 70.8% of the consultations. Suicide attempts accounted for 48.2% of cases (mainly among adults and adolescents), while 35.3% were accidental exposures (mostly in children under 12). Medications represented 77.2% of exposures, with quetiapine, clonazepam, and paracetamol being the most frequent. Cleaning products ranked second (7.6%), led by household bleach. Notably, 60.3% of patients were symptomatic at the time of the call. **Conclusions**: The increase in cases in 2024 confirms the importance of the CITUC as a national reference center for poisoning. Suicide attempts and accidental exposures in children predominate, with medications being the main culprits. These findings reinforce the need for continuous surveillance and targeted prevention strategies.

Keywords: epidemiology; poisonings; poison control center; annual report; cases; Chile

Fecha de envío: 16-12-2025 - Fecha de aceptación: 17-12-2025

Introducción

Las intoxicaciones son un importante problema de salud pública a nivel mundial. Esto se debe, entre otros factores, al vasto número de diversas sustancias que aparecen involucradas en dichas intoxicaciones, las cuales pueden corresponder a productos farmacéuticos, sustancias químicas de uso casero-comercial o industrial, pesticidas,

(1) Centro de Información Toxicológica. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC). Santiago. Chile.
(2) Departamento de Laboratorios Clínicos. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago. Chile
(3) Programa de Farmacología y Toxicología. Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile.
**Autor de correspondencia: jriosb@uc.cl*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

toxinas naturales y otras. Acceder a la descripción técnica de aquellas sustancias puede resultar indispensable para realizar un abordaje inicial seguro y un tratamiento eficaz para el paciente intoxicado (o potencialmente intoxicado). Por tal motivo, la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha promovido por años, la creación de centros toxicológicos a nivel global. Estos centros se definen como unidades especializadas que entregan asesoría y apoyo para la prevención, el diagnóstico y la gestión de las intoxicaciones (OMS, 2020).

Actualmente, la mayoría de los países de Europa y Latinoamérica cuentan con al menos un centro toxicológico propio. Estados Unidos, por su parte, cuenta con 55 centros de información toxicológica, que en conjunto registraron en el año 2022, cerca de 2 millones de casos (Gummin *et al.,* 2023). Gracias a la gran cantidad de información recopilada por los centros toxicológicos del mundo, se ha logrado conocer la epidemiología de las intoxicaciones en los diferentes países y junto con ello, abordar directrices en salud pública, evaluar perfiles de exposición y definir estrategias de tratamiento y prevención.

En Chile el Centro de información toxicológica de la Pontificia Universidad Católica (CITUC), ha servido a toda la comunidad cubriendo las necesidades de información científica actualizada, necesarias para el manejo de emergencias toxicológicas y químicas, logrando contribuir a la reducción de la morbilidad, la mortalidad y costos asociados a este tipo de eventos. Durante sus 33 años de funcionamiento ininterrumpido, CITUC ha otorgado asistencia telefónica a más de 790.000 emergencias toxicológicas y se ha posicionado como el centro de referencia nacional en el manejo del paciente intoxicado y de emergencias químicas. Dentro de los usuarios de CITUC se encuentran los más de 3.500 servicios asistenciales de salud del país.

Durante el llamado telefónico a CITUC, los profesionales (enfermeras/os y químicos/as farmacéuticos/as) registran toda la información disponible entregada por el interlocutor, la que incluye datos del agente, de la circunstancia de la exposición y del paciente. Posteriormente se realiza una evaluación de riesgos y se entregan las recomendaciones técnicas para el manejo de la exposición. Los datos obtenidos, son ingresados al sistema de registro electrónico denominado "Sistema de Registro de llamadas CITUC SRL®".

La información registrada en la base de datos de CITUC, ha permitido realizar diversos estudios y publicaciones relativas a la epidemiología de las intoxicaciones en Chile. El último reporte anual publicado por CITUC, con información recopilada en el 2023, entregó una descripción de aproximadamente 33.000 reportes (Silva-Silva *et al.,* 2025). El presente reporte anual, entrega un análisis descriptivo referente a los 35.386 reportes de casos humanos que ingresaron al CITUC durante el año 2024, provenientes desde todo Chile. Además, presenta una comparación con respecto a los resultados más importantes obtenidos en estudios anteriores y también, respecto a datos de interés publicados por la red de centros toxicológicos de Estados Unidos. Conocer el perfil de las intoxicaciones y su evolución en el tiempo permitirá la generación de acciones de priorización, prevención e intervención.

Materiales y método

Este estudio es un análisis descriptivo transversal de las emergencias toxicológicas atendidas por en la central de emergencias toxicológica de CITUC entre el 1 de enero y el 31 de diciembre de 2024. Los datos, provenientes de casos humanos, fueron registrados siguiendo un protocolo unificado a través del software CITUC SRL® y exportados a Microsoft Excel.

Las variables analizadas incluyeron la distribución geográfica (región), sexo, edad, grupo etario, circunstancia y tipo de exposición, tiempo de exposición, síntomas, y los agentes involucrados. Para la categorización de la edad, se utilizó una adaptación de las clasificaciones del Ministerio de salud de Chile (MINSAL) y la OMS. El análisis estadístico se basó principalmente en datos descriptivos que muestran la frecuencia porcentual de cada variable.

El sistema CITUC SRL® utiliza tecnología de información innovadora con menús desplegables para asegurar un registro adecuado de los datos. Esta plataforma contiene una base de datos completa de medicamentos (humanos y veterinarios), pesticidas y plaguicidas, clasificados por sus nombres comerciales y principios activos. Adicionalmente, el sistema incluye todos los centros asistenciales del país con información detallada, facilitando la gestión y georreferenciación de los reportes.

Resultados

Durante el año 2024, el CITUC recibió 35.386 reportes de intoxicaciones en humanos, 2.655 casos adicionales a los reportados el año anterior (n=32.731), es decir un incremento de casos de 8,1%.

Distribución demográfica

En el 38,6% (13.642 casos) los llamados a CITUC fueron realizados desde la Región Metropolitana, seguida por un 11,2% (3.963 casos) provenientes desde la Región de Valparaíso y en tercer lugar la Región del Bio-Bío (2.917; 8,2%). Estos tres primeros lugares se mantienen con relación a lo reportados el año 2023. Se observó que en todas las regiones a excepción de la Región de Aysén del General Carlos Ibáñez del Campo las tasas aumentaron con respecto al año anterior. La tasa media nacional también aumento en referencia al 2023 pasando de 16,4 a 17,6 casos por cada 10.000 habitantes.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Interlocutor llamado

La mayor incidencia de llamados fue realizada por personal de salud- médico (25.066 casos; 70,8%) seguido por un familiar del individuo expuesto (6.381 casos; 18,0%), lo que se correlaciona con que el mayor porcentaje de comunicaciones provinieron desde instalaciones médicas (26.958 casos; 76,2%), donde fueron atendidos los pacientes, seguido por el hogar de las víctimas. (7.975 casos; 22,5%). Con respecto al lugar donde ocurrió la exposición al agente potencialmente tóxico, se observó en el 95,1% de los casos el incidente se produjo en el hogar del individuo afectado, lo que equivale a 33.641 casos.

Grupo etario y sexo

En cuanto al análisis de los grupos etarios, predominaron los adultos con 16.435 reportes (46,4%), seguido por los adolescentes con 6.311 reportes (17,8%) y en tercer lugar los preescolar con 5.731 reportes (16,2%). Los menores de 12 años representaron el 31,8% del total de casos reportados. Como grupo etario, los niños ocupan un lugar relevante dentro de la epidemiología de las intoxicaciones a nivel mundial, debido a que son casos frecuentes y en algunas ocasiones son difíciles de manejar.

Al analizar la variable sexo en la globalidad de casos de pacientes, podemos señalar que 21.960 de los reportes (62,1%) se vinculados al sexo femenino (Tabla 1).

Tabla 1: Asociación de variables grupo etario y sexo. n= 35.386 casos.

Grupo etario	Sexo			Total/ (%)
	Desconocido	Femenino	Masculino	
Adulto	12	10.846	5.577	16.435 (46,4)
Adolescente	4	4.843	1.464	6.311 (17,8)
Preescolar	3	2.760	2.968	5.731 (16,2)
Lactante	3	1.853	1.924	3.780 (10,7)
Escolar	0	805	864	1.669 (4,7)
Adulto mayor	0	737	517	1.254 (3,5)
Desconocida	9	86	44	139 (0,4)
Recién Nacido	0	30	37	67 (0,2)
Total/ (%)	**31 (0,1)**	**21.960 (62,1)**	**13.395 (37,9)**	**35.386**

Circunstancias de exposición

La circunstancia de la exposición representa la razón de la exposición al agente (Figura 1). Al analizar esta variable, se evidenció una mayor incidencia de exposición de tipo intencional-suicida con 17.060 casos (48,2%), seguida por exposiciones accidentales con 12.476 (35,3%) y por errores terapéuticos con 3.283 (9,3%).

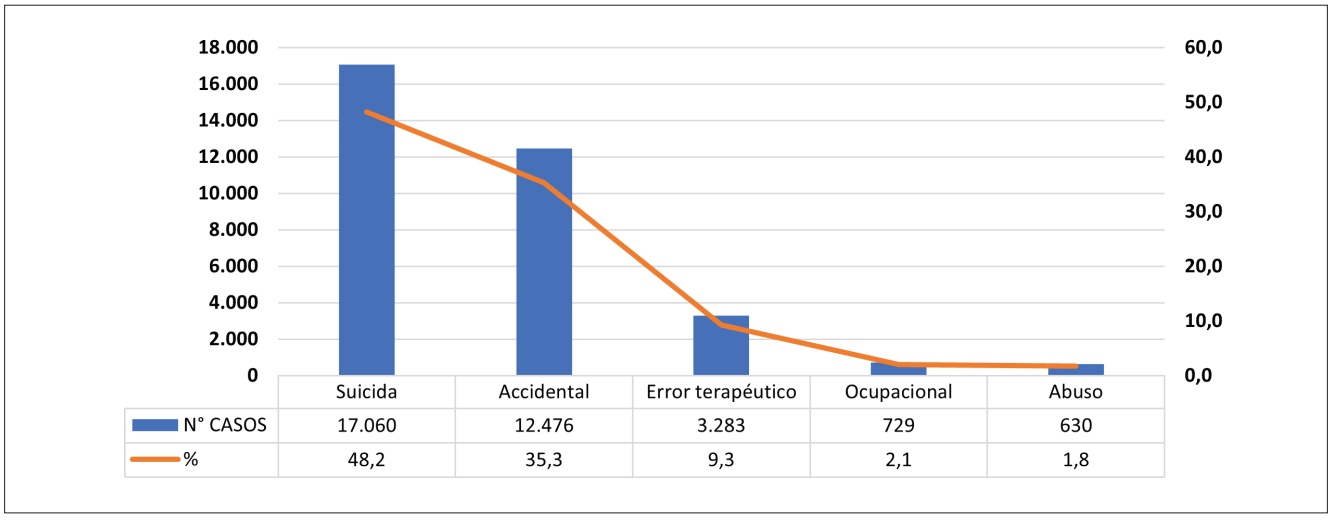


Figura 1: las cinco circunstancias de exposición de mayor frecuencia de reporte de casos. n= 34.178 casos.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Los intentos de suicidio en pacientes adultos (n=11.150) y adolescentes (n=5.370) alcanzaron la mayor frecuencia de llamados al centro toxicológico, seguido por las exposiciones accidentales en preescolares (n= 5.142) y lactantes (n=3.262). y en tercer lugar los casos de errores terapéuticos con un 9,3% del total.

Se observó un mayor predominio de exposiciones agudas únicas con 26.622 casos (75,2%), seguido por "aguda sobre exposición crónica" con 7.816 casos (22,1%)

Vías de exposición

La vía de exposición se refiere a la vía o ruta de contacto entre el individuo expuesto y el agente o agentes potencialmente tóxico(s). El 99,3% de los casos (35.142 reportes) se vincularon a vía de exposición única y el 0,4 % (159 reportes) a vías de exposición múltiples. La principal vía de exposición correspondió a la ingestión o vía oral con el 87,8% de los reportes, equivalente a 35.142 casos, seguido por la vía inhalatoria con 1.862 casos (5,3%) y en tercer lugar la vía cutánea (n=1.064; 3,0 %) (Tabla 2).

Tabla 2: Caracterización de la vía de exposición. n= 35.386 casos.

Vía de exposición	n casos	Porcentaje (%)
Ingestión	31.060	87,8
Inhalación	1.862	5,3
Cutánea	1.064	3,0
Ocular	414	1,2
Mucosa orofaríngea	225	0,6
Inyección intravenosa	128	0,4
Mordedura	128	0,4
Ingestión | Inhalación	117	0,3
Desconocida	85	0,2
Mucosa nasal	82	0,2
Inyección subcutánea |	53	0,1
Picadura |	44	0,1
Inyección intramuscular |	40	0,1
Mucosa rectal |	23	0,1
Ingestión | Mucosa nasal |	16	0,05
Ingestión | Inyección subcutánea |	10	0,03
Ótica |	8	0,02
Otra |	4	0,01
Otra inyección |	4	0,01
Ingestión | Inyección intravenosa |	3	0,01
Inhalación | Cutánea |	3	0,01
Mucosa vaginal |	3	0,01
Cutánea | Ingestión |	2	0,01
Ingestión | Mucosa orofaríngea |	2	0,01
Sublingual |	2	0,01
Cutánea | Inyección intravenosa |	1	0,003
Ingestión | Inyección intramuscular |	1	0,003
Mucosa nasal | Inhalación |	1	0,003
Placentaria |	1	0,003
Total	**35.386**	**100,0**

Sintomatología y dosis de exposición

Tras la exposición al tóxico 21.346 pacientes (60,3%) de un total de 35.386 casos, habían desarrollado sintomatología al momento del llamado a CITUC y un 48,5% de los pacientes, se habían expuesto a dosis que se encontraban sobre los rangos de toxicidad descritos en literatura para los agentes involucrados (Tabla 3). Los 21.346 pacientes que habían desarrollado sintomatología al momento del llamado a CITUC, reportaron 35.489 signos y síntomas. Esta situación se explica, ya que 8.274 pacientes (38,8%) presentaron múltiples signos y síntomas en forma simultánea.

En cuanto a los signos y síntomas de mayor frecuencia, destacaron somnolencia/ letargia (8.702 reportes; 24,5%), vómitos (2.896 reportes; 8,2%) y tercer lugar la taquicardia sinusal (2. 495 reportes; 7,0 %).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 3: dosis de exposición. n= 35.386 casos.

Dosis	n agentes	Porcentaje (%)
Dosis de toxicidad menor a moderada	14.257	40,3
Dosis no tóxica	11.065	31,3
Dosis desconocida	7.149	20,2
Dosis toxicidad severa	2.663	7,5
Dosis riesgo letal	252	0,7
Total	**35.386**	**100,0**

Agentes involucrados

Durante 2024, se identificaron los diez agentes con mayor incidencia de reportes (Figura 2). Nueve de estos agentes eran productos farmacéuticos o medicamentos, mientras que solo uno pertenecía a una categoría diferente (cloro doméstico). En particular, los medicamentos más reportados en esta lista son principalmente aquellos que afectan el sistema nervioso central y cuya dispensación en farmacias está sujeta a la presentación de una receta médica.

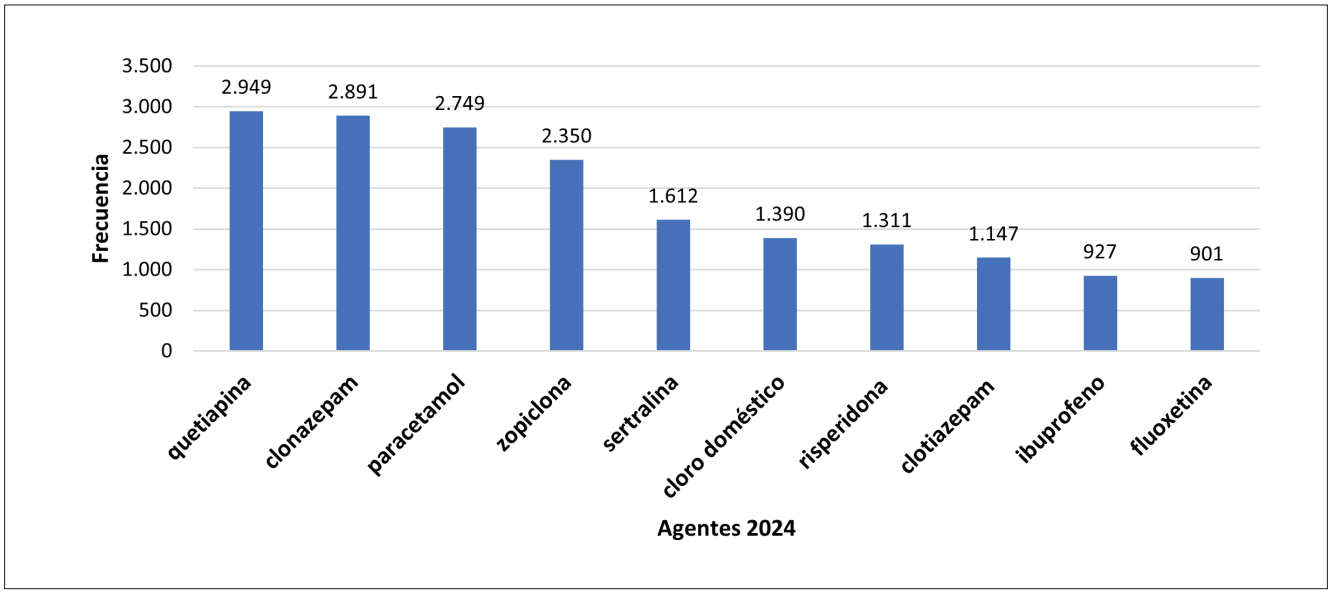


Figura 2: Los diez agentes de mayor frecuencia de reportes durante el año 2024.

La distribución de los agentes con mayor frecuencia de reportes se mantuvo similar en años consecutivos, aunque se observó un aumento en quetiapina, clonazepam y risperidona, mientras que sertralina y tramadol disminuyeron. En 2024, el tramadol fue desplazado del Top 10 por el Ibuprofeno, que se ubicó en el noveno lugar. Durante 2024, CITUC registró 35.386 casos, vinculados a 52.383 agentes. El 75% de los casos (26.523) involucraron un solo agente, mientras que el 25% (8.863) se relacionaron con múltiples agentes. En comparación con el año anterior, hubo un aumento tanto en el número de casos como en el total de agentes.

Productos farmacéuticos/medicamentos fue la categoría más reportada, representando el 77,0% (40.420) de todos los agentes (Tabla 4). Dentro de esta categoría, los agentes que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) fueron los más frecuentes con 23.009 reportes (56,9%), seguidos por los analgésicos con 3.174 (7,9%) y los óseo-musculoesqueléticos con 2.858 (7,1%).

En segundo lugar, se encontraron los productos de aseo y relacionados, con 4.014 agentes (7,6%). Los más reportados fueron los desinfectantes/blanqueadores/sanitizantes (2.026, 50,5%), seguidos por los agentes limpiadores (1.799, 44,8%) y los productos de lavandería (189; 4,7%).

Finalmente, los productos químicos ocuparon el tercer lugar con 2.276 agentes (4,3%). En esta categoría, los combustibles líquidos fueron los más reportados (302, 13,3%), seguidos por aguarrás/diluyente (251; 11,0%) y combustibles a gas (133; 5,8%).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Tabla 4: categorías globales de uso/función de agentes. n= 52.259 agentes

ID	Categorías globales de agentes	n agentes	Porcentaje (%)
1	Productos farmacéuticos /medicamentos	**40.420**	77,0
2	Productos de aseo y relacionados	**4.014**	7,6
3	Productos químicos y materias primas	**2.276**	4,3
4	Plaguicidas/pesticidas	**1.422**	2,7
5	Drogas de abuso	**853**	1,6
6	Alimentos/bebidas	**786**	1,5
7	Productos cosméticos/higiene personal	**693**	1,3
8	Gases	**459**	0,9
9	Cuerpo extraño	**286**	0,5
10	Animales	**196**	0,4
11	Sustancia no tóxica	**188**	0,4
12	Plantas	**189**	0,4
13	Metales y relacionados	**151**	0,3
14	Producto de ocio y esparcimiento	**93**	0,2
15	Uso o función desconocida	**79**	0,2
16	Productos agrícolas/hortícolas/de jardín no pesticida	**75**	0,1
17	Hongos	**61**	0,1
18	Repelentes	**49**	0,1
19	Productos de guerra/antimotines	**48**	0,1
20	Otro uso o función	**45**	0,1
	Total	**52.383**	**99,8**

Discusión

Durante el año 2024, el CITUC registró 35.386 casos de intoxicaciones, lo que representa un incremento del 8,1% respecto al año anterior (32.731 llamados en el 2023) (Silva-Silva *et al.,* 2024). Este aumento sigue la tendencia observada en años previos y reafirma la importante función del CITUC como un centro de referencia a nivel nacional para el manejo de las emergencias toxicológicas. A continuación, presentaremos una comparación de los resultados más importantes obtenidos en este estudio con respecto a los últimos reportes publicados por los Centros Toxicológicos de Estados Unidos (EE. UU), de España y del Reino Unido (UK) (Gummin *et al.*, 2024; NPIS, 2024; SIT, 2024)

Tal como en años anteriores, la mayoría de los llamados provienen de la Región Metropolitana (38,6%), aunque las tasas poblacionales más altas se observaron en regiones extremas como Magallanes (25,5) y Aysén (25,2). Esta distribución es consistente con el patrón del 2023 y refuerza la necesidad de mantener acceso equitativo a información toxicológica en todo el territorio nacional.

Respecto al origen de los llamados, el 76,2% provino de instalaciones médicas y el 70,8% de los interlocutores fueron médicos, lo que evidencia el rol clínico del CITUC en apoyo a la red de salud. Esta tendencia se mantiene estable respecto al 2023, pero contrasta fuertemente con lo observado en EE.UU., donde solo el 18,6% de los llamados fueron realizados por profesionales de la salud, siendo la comunidad, el principal usuario del sistema. En Chile, aunque el CITUC actúa principalmente como un apoyo clínico especializado, ha buscado progresivamente educar a la población respecto a las intoxicaciones más frecuentes y a la prevención de éstas.

En cuanto a la exposición, el hogar del paciente continúa siendo el principal lugar de ocurrencia (95,1%), patrón común con EE.UU. (93,6%) y con el Reino Unido (85,8%) lo que refuerza la relevancia de educar a la población para prevenir intoxicaciones en el entorno doméstico. En Chile, los adultos fueron el grupo más afectado (46,4%), seguidos por los niños menores de 12 años.

Respecto a la circunstancia de exposición, los intentos de suicidio representaron el 48,2% de los casos en Chile, mostrando una leve disminución respecto al 2023 (50,6%). Este patrón se ha mantenido estable en los últimos años y afecta predominantemente a mujeres adolescentes y adultas. En contraste, los reportes de los Centros Toxicológicos de España, EE. UU. y UK, mostraron que las exposiciones con ideación suicida representaron el 7%, 9,5% y 22,4% respectivamente.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Al igual que en el reporte de casos del año 2023 del CITUC y de los centros toxicológicos de EE.UU., UK y España, los medicamentos siguen siendo los principales agentes involucrados en intoxicaciones. Los fármacos más reportados fueron quetiapina, clonazepam y paracetamol, lo que coincide parcialmente con EE. UU. y UK, donde destacan analgésicos, benzodiacepinas y antidepresivos. En el 2024 ingresa el Ibuprofeno a la lista de los diez medicamentos de mayor incidencia en CITUC, posicionándose en el noveno lugar y desplazando al tramadol, según el reporte del 2023.

Los productos de limpieza, especialmente el cloro doméstico, continúan siendo el segundo grupo más frecuente, tanto en Chile como en Estados Unidos.

Finalmente, el porcentaje de pacientes sintomáticos se mantuvo en 60,3%, similar al año anterior, mientras que el 48,5% de los casos superó el umbral de toxicidad teórico.

Conclusiones

- El aumento de casos en 2024 refuerza la relevancia del CITUC como una herramienta crítica para el manejo de intoxicaciones en el país, consolidándose como actor clave del sistema de salud.
- Se mantiene una alta proporción de llamados desde centros clínicos y realizados por profesionales médicos, lo que contrasta con la experiencia internacional y evidencia el rol del CITUC como servicio especializado de apoyo clínico.
- El perfil epidemiológico se mantiene estable respecto a años anteriores: predominan las exposiciones en el hogar, los medicamentos como principal agente y los intentos de suicidio como principal circunstancia de exposición, particularmente en mujeres y adolescentes.
- La alta proporción de niños afectados por exposiciones accidentales refuerza la importancia de la educación en prevención de intoxicaciones, a padres y cuidadores.

Limitaciones del estudio

La información de los casos corresponde a los datos recabados durante el llamado, y, por lo tanto, no representa la evolución final del paciente, ya que CITUC no realiza seguimiento a todos sus casos.

Fuentes de financiamiento: Financiamiento interno.

Conflictos de interés: Los autores declaran no tener conflictos de interés

Contribuciones de los autores

Lorena Silva-Silva: Conceptualización, curación de datos, análisis formal, metodología, administración de proyecto, visualización, software, escritura -borrador original, Escritura – Revisión y Edición

Marli Bettini-Silva: Metodología, - Revisión y Edición

Pablo Iturra-Montencinos: Conceptualización, Escritura – Borrador Original y Escritura – Revisión y Edición.

Patricio Medel-Jara: Conceptualización, Revisión y Edición

Sandra Solari-Gajardo: Escritura –Borrador Original y Escritura – Revisión y Edición

Juan Carlos Ríos-Bustamante: Conceptualización, Análisis Formal, Metodología, Escritura – Borrador Original y Escritura – Revisión y Edición.

Referencias

Gummin DD, Mowry JB, Beuhler MC, Spyker DA, Rivers LJ, Feldman R, Brown K, Pham NPT, Bronstein AC, & DesLauriers C (2024). 2023 Annual Report of the National Poison Data System® (NPDS) from America's Poison Centers®: 41st Annual Report. *Clinical toxicology (Philadelphia, Pa.)* **62**(12), 793–1027. https://doi.org/10.1080/15563650.2024.2412423

NPIS. (2024). *National Poisons Information Service Report 2023 to 2024*. UK Health Security Agency. Disponible en: https://www.npis.org/Annual%20reports.html Consultado el 25 de noviembre de 2025.

OMS. (2020). *Directrices para el establecimiento de un centro toxicológico* Disponible en: https://www.who.int/es/publications/i/item/9789240009523 Consultado el 25 de noviembre de 2025.

Silva-Silva L, Bettini-Silva M, Iturra-Montecinos P, Medel-Jara P, Solari-Gajardo S, & Ríos-Bustamante JC. (2025). Reporte Anual 2023 del Centro de Información Toxicológica de la Pontificia Universidad Católica de Chile (CITUC). *ARS MEDICA Revista De Ciencias Médicas* **50**(1), 1–48. https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i1.2094

SIT. (2024). Instituto Nacional de Toxicología y Ciencias Forenses / Servicio de Información Toxicológica. Memoria 2023. Madrid: Ministerio de la Presidencia, Justicia y Relaciones con las Cortes, 2024. Disponible en: https://www.mjusticia.gob.es/es/ElMinisterio/OrganismosMinisterio/Documents/Memoria%20SIT%202023.pdf Consultado el 25 de noviembre de 2025.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

Artículo de medicina y sociedad
DOI: https://doi.org/10.11565/arsmed.v50i4.2150

Qué es la filosofía y cuál es su relevancia para la medicina

What is philosophy, and what is its relevance for medicine

Javier Silva-Silva[1,*], Elsa González-San Martín[2]

Resumen

El presente artículo tiene por objetivo explorar si la filosofía es relevante para la práctica médica. Para ello, se iniciará con el análisis de qué es la filosofía, donde se mostrará que esta es una disciplina que busca responder preguntas acerca del universo y nuestro lugar en él de la forma más abstracta o amplia posible. Como se verá, esta goza de cierta autonomía en algunas de sus áreas, como la lógica, pero es subsidiaria a otras áreas del conocimiento, como en el caso de que su objeto de estudio sea compartido con las ciencias naturales. Luego, se explicarán los métodos empleados en filosofía, en particular el análisis filosófico y la argumentación. Con una caracterización más clara acerca de qué es la filosofía y cuáles son sus métodos, se analizará si existen aplicaciones relevantes de esta en la medicina. Se concluirá que las hay, pues la filosofía aporta a distintas áreas del conocimiento de manera indirecta por medio de la lógica, ética y epistemología, las cuales son constantemente aplicadas en el quehacer médico, mientras que es importante por su aplicación directa en cuanto es utilizada al momento de definir los conceptos fundamentales de la medicina, como la salud y la enfermedad, los cuales guían el quehacer médico. De esta forma, se concluye que la filosofía es de suma relevancia para la medicina.

Palabras Clave: filosofía; filosofía de la medicina; lógica; ética; epistemología; ontología.

Abstract

This article aims to explore whether philosophy is relevant for medical practice. To do so, it will begin with an analysis of what philosophy is, showing that it is a discipline that seeks to answer questions about the universe and our place in it in the most abstract or broadest sense possible. As will be seen, philosophy enjoys a certain autonomy in some of its areas, such as logic. However, it is subsidiary to other areas of knowledge, as in the case where its object of study is shared with natural sciences. Then, the methods employed in philosophy will be explained, particularly philosophical analysis and argumentation. With a more precise characterization of what philosophy is and what its methods are, we will analyze whether there are relevant applications of philosophy in medicine. It will be concluded that there are, as philosophy indirectly contributes to other areas of knowledge through logic, ethics, and epistemology, which are constantly applied in medical practice. At the same time, it is important for its direct application at the moment of defining the fundamental concepts of medicine, such as health and disease, which guide medical practice. Thus, it is concluded that philosophy is of utmost importance to medicine.

Keywords: philosophy; philosophy of medicine; logic; ethics; epistemology; ontology.

Fecha de envío: 13-07-2025 - Fecha de aceptación: 24-11-2025

Medicina, una disciplina de problemas filosóficos

"Pensamientos sin contenido son vacíos, intuiciones sin conceptos son ciegas."

—Immanuel Kant (2007)

Los profesionales de la salud suelen enfrentarse a distintas preguntas en su práctica cotidiana. Estas incluyen, por ejemplo, por qué consideramos que algunas condiciones son enfermedades mientras que otras no, bajo qué criterios se puede afirmar que una persona tiene mejor salud que otra, qué tan bien se traducen

(1) Facultad de Humanidades. Universidad de Santiago de Chile. Santiago. Chile.
(2) Facultad de Medicina. Pontificia Universidad Católica de Chile, Santiago. Chile.
**Autor de correspondencia: javieresilva98@gmail.com*

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

los resultados de un ensayo clínico a la práctica clínica *in situ*, qué justifica que—en oportunidades selectas—un profesional pueda tomar decisiones por el paciente sin su consentimiento, o cuál es la forma correcta de llevar a cabo el razonamiento clínico, entre otras. Lo que tienen en común estas preguntas es su carácter teórico. Esto quiere decir que es imposible abordar estas interrogantes por medio de una metodología empírica, lo cual se debe a que son cuestiones acerca de las definiciones de algunos conceptos o que dependen de dichas definiciones. En los ejemplos de arriba, estas corresponden a las definiciones de *enfermedad*, *salud*, *buen diseño experimental*, *principio de autonomía* y *razonamiento correcto*. La famosa cita de Kant, dispuesta al principio de este ensayo, pone en manifiesto la importancia de la filosofía en la práctica científica y de que la filosofía se respalde en las ciencias. Aplicado a la práctica médica, con lo cual se hará referencia a cualquier profesión directamente relacionada con la salud y las enfermedades, incluyendo, pero no restringido a la medicina en sí, la cita sugiere que la práctica médica sin una teoría o filosofía de la medicina es una empresa "ciega", vale decir, los médicos y otros profesionales de la salud no sabrían realmente qué están haciendo ¿Es esto así?

El presente ensayo tiene un doble objetivo. El primero de ellos, es evaluar si la filosofía es realmente relevante para la medicina. El segundo, es que sirva como una breve lectura introductoria acerca de qué es la filosofía, cuáles son sus métodos y qué aplicación tiene en la investigación y práctica en medicina. En consecuencia, está dirigido a quienes ejerzan, estudien o estén interesados en las áreas de la salud, sin que se requiera conocimientos previos en filosofía para apreciar el contenido del presente documento. Por dicho motivo, no será una revisión exhaustiva del estado del arte, sino una "pincelada" de lo que se discute en el área. Este se dividirá de la siguiente forma. En la sección 2, se realizará una breve revisión acerca de cómo se define la filosofía, con énfasis en el debate acerca de si es una disciplina autónoma o si es más bien un saber de segundo orden, subordinado a otras disciplinas. La sección 3 consiste en una breve introducción a sus métodos, en particular acerca del análisis filosófico y la argumentación. La sección 4 es una somera reflexión acerca de la diferencia entre filosofía *en* medicina y filosofía *de la* medicina. La sección 5 será la conclusión del ensayo.

Qué es la filosofía

La filosofía es una disciplina que busca responder preguntas básicas acerca del universo y nuestro lugar en él (Godfrey-Smith, 2021). Sin embargo, esta parece ser una definición muy amplia, puesto que existen otras disciplinas que buscan responder estas mismas interrogantes. Así, surge la pregunta sobre qué es lo que hace a la filosofía una disciplina particular. Esta respuesta quizás se puede encontrar en una famosa definición ofrecida por Wilfrid Sellars (1962). Según esta, la filosofía se encarga de definir cómo es que las cosas, en el sentido más amplio del término, se relacionan (*hang together*) entre sí, en el sentido más amplio del término. Las preguntas de la filosofía tienen el enfoque más general o abstracto posible, es decir, se intenta responder qué es el universo en el sentido más amplio posible y cuál es nuestro lugar en él en el sentido más amplio posible.

No obstante, el preguntar por la definición de filosofía es en sí una pregunta filosófica, siendo además una para la cual no existe consenso (Priest, 2006). En esta sección se analizarán dos enfoques generales, a saber, el de la filosofía como una metodología de segundo orden y el de filosofía como una "ciencia" primera, usualmente concebidos como antagónicos. No obstante, se presentará un punto de vista pluralista al final de la sección.

El enfoque de filosofía como saber o disciplina de segundo orden, de acuerdo con Graham Priest (2006), tiene su origen en el pensamiento de Ludwig Wittgenstein. Para el filósofo austríaco, la filosofía consiste en la tarea de resolver los problemas generados por las limitaciones del lenguaje (Wittgenstein, 2009). La sintaxis del lenguaje no siempre obedece a las reglas bajo las cuales se dice que se generan enunciados u oraciones con sentido. En estricto rigor, los enunciados "Lunes es una persona sabia" y "los círculos cuadrados son pintorescos" están bien construidos desde un punto de vista sintáctico. Sin embargo, desde un punto de vista semántico, son enunciados sin sentido. Según Wittgenstein, los problemas en filosofía corresponden a "pseudoproblemas" generados por una aplicación semánticamente incorrecta pero sintácticamente correcta del lenguaje, y la tarea del filósofo sería "disolver" los problemas encontrando el error semántico original (Priest, 2006).

En la actualidad, esta visión es considerada insuficiente, puesto que existen legítimos problemas filosóficos que no surgen del uso incorrecto del lenguaje, sino de vacíos conceptuales o contradicciones entre distintas teorías o esferas del conocimiento (Priest, 2006). Sin embargo, lo que persiste del enfoque wittgensteiniano es la comprensión de la filosofía como un saber de segundo orden. Según este enfoque, la filosofía no genera nuevo conocimiento de forma autónoma. Más bien, requiere del conocimiento generado por otras disciplinas para avanzar en las respuestas a las preguntas filosóficas (Godfrey-Smith, 2021). A modo de ilustración, según el enfoque de filosofía como saber de segundo orden, no tendría sentido que un filósofo intente responder *qué es el tiempo* sin antes saber *qué es lo que la física nos dice acerca del tiempo*. De forma similar, sería la tarea del filósofo reconciliar visiones contradictorias que dos disciplinas distintas tengan acerca del mismo fenómeno, con el fin de obtener una definición más general del mismo (Godfrey-Smith, 2021).

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Otros consideran que la filosofía es un saber completamente autónomo, pudiendo responder a sus preguntas sin recurrir a otras disciplinas (Bealer, 1998). Bajo este enfoque, las intuiciones tienen un rol fundamental, pues son ellas las que justifican el desarrollo de la disciplina sin la necesidad de que un científico confirme o no lo que el filósofo conjetura (Bealer, 1998). Un ejemplo de ello, que ha permeado en la cultura popular, es el popular dictum "pienso, luego existo", de René Descartes.

El filósofo francés se embarcó en el proyecto de determinar si existía una verdad irrefutable que, por su irrefutabilidad, sirviera como piedra angular para la arquitectura del conocimiento humano. Para ello, empleó la duda metódica, una estrategia que consiste en considerar como falso todo aquello de lo cual no se tenga certeza. Por medio de evidencia observacional y algunos experimentos mentales, Descartes llega a la conclusión de que lo único que se puede tener por certero es que *uno es una cosa que piensa*, y que, de ser una cosa que piensa, se sigue que existe algo que es lo que piensa. Por tanto, si yo soy capaz de pensar, tengo certeza de que soy algo que piensa y, por ser algo, tengo certeza de que existo (Descartes, 2011).

¿Cuál de estas posturas adoptar? Quizás, como diría un aristotélico, el mejor camino es el del término medio, pues existen áreas de la filosofía que son autónomas, mientras que existen áreas que son subsidiarias a otras disciplinas. Quizás, yendo incluso más lejos, se puede afirmar que hay áreas más autónomas que otras, dentro de un espectro de autonomía disciplinaria. Los siguientes ejemplos ilustran cómo la investigación filosófica se puede nutrir de un pluralismo de enfoques:

> (1) Un filósofo quiere estudiar su lugar en el universo. Para ello, considera que basta con su intuición, sin recurrir a los conocimientos científicos. Su intuición le indica que todo lo que observa está alrededor suyo. Por lo tanto, concluye que su lugar en el universo es central o, en otras palabras, que él es el centro del universo.
>
> (2) Un filósofo quiere saber si la lógica está bien justificada. Para ello, diseña un experimento para averiguar si el principio de no-contradicción se satisface en el mundo. Se da cuenta de que existen estados cuánticos indeterminados con más de una solución (como el ejemplo del gato de Schrödinger), con lo cual concluye que, a la base de la evidencia científica disponible, la lógica se refuta y, por lo tanto, que es un área del conocimiento inútil.

En ambos casos las conclusiones a las que llegan estos hipotéticos filósofos parecen absurdas, ya que para cada una de ellas se utilizaron métodos incorrectos. En el caso (1), parece ser necesario estar al tanto del estado del arte de la astronomía para determinar la ubicación temporo-espacial de un individuo en el universo. En el caso (2), siendo la lógica una disciplina *a priori*, cuyo objetivo es determinar las formas de razonamiento válido (Copi, 1976), no tiene sentido que se rechace a la luz de hallazgos en áreas ajenas a la lógica. Más bien, pareciera que la cuestión acerca de la autonomía de la filosofía debe evaluarse caso a caso.

Los métodos de la filosofía

Hasta ahora se ha respondido sucintamente a la pregunta sobre *qué es* la filosofía, pero no se ha atendido la cuestión acerca de *cómo se hace* filosofía ¿Es la filosofía sólo emitir opiniones? Como se verá, la respuesta a esta última pregunta es que *no*. No existe algo como un único método para hacer filosofía (Moretti, 2018). No obstante, sí hay métodos que se suelen utilizar de forma amplia y que garantizan un trabajo filosófico de calidad. En esta sección se revisarán dos, a saber, el análisis y la argumentación.

El análisis es la descomposición del todo en sus partes. En el caso de una idea, esto consiste en separar mentalmente los elementos de un pensamiento en sus componentes más básicos. Esto permite poder examinar la idea parte por parte (Edwards y Figueroa, 2020). Lo anterior se puede ilustrar con el siguiente caso. Una persona se enfrenta a un problema y requiere ayuda para solucionarlo. Esa persona dice: —No sé si Sócrates es mortal. Creo que sí, porque Sócrates es un ser humano, al igual que yo, y yo sé que yo soy mortal, al igual que tú. De hecho, parece que todas las personas son mortales. Por ello creo que Sócrates es mortal—. Es posible descomponer lo que dijo la persona en los siguientes enunciados:

1. Sócrates es mortal.
2. Sócrates es humano.
3. Todos los humanos son mortales.

Por otro lado, la filosofía se vale de argumentos. Un argumento es, en términos simples, un conjunto de premisas a través de las cuales se llega a una conclusión. En el ejemplo anterior, el enunciado "Sócrates es mortal" es la conclusión a la que llega la persona, y los otros dos enunciados respaldan dicha proposición, como se ilustra en el siguiente ejemplo:

P1. Todos los humanos son mortales.
P2. Sócrates es humano.
C. Sócrates es mortal.

Acá, P1 y P2 representan dos premisas distintas, y C representa la conclusión. Si en un debate alguien defendiera que Sócrates es mortal, sin ofrecer argumentos (o premisas) para defender su

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

postura, se consideraría al enunciado "Sócrates es mortal" como una simple creencia u opinión. Sin embargo, lo que diferencia a los argumentos de las creencias u opiniones, es que un argumento puede someterse al escrutinio intersubjetivo, pudiéndose evaluar si las premisas son verdaderas o si la conclusión se sigue lógicamente de ellas, mientras que las creencias y opiniones no. En otras palabras, a diferencia de las creencias u opiniones, a los argumentos se les puede "atacar" o corregir.

Ahora, los argumentos se pueden dividir en dos clases: los argumentos válidos y los argumentos inválidos. El ejemplo anterior es un ejemplo de un argumento válido, pues la verdad de la conclusión se sigue lógicamente de la verdad de las dos premisas. El siguiente ejemplo es de un argumento inválido:

> P1. Si uno copia en la prueba, entonces probablemente tendrá una buena nota.
> P2. Juan obtuvo una buena nota en la prueba.
> C. Juan copió en la prueba.

Este es un argumento inválido, puesto que la verdad de la conclusión no se sigue de la verdad de las premisas. En estricto rigor, copiar en la prueba se podría considerar suficiente razón para que a alguien le vaya bien en una prueba, pero no es criterio necesario, ya que existe la posibilidad de que haya otras razones por las cuales a Juan le vaya bien como, por ejemplo, haber estudiado mucho.

Una distinción relevante en cuanto a argumentos es diferenciar entre argumentos válidos y premisas y conclusiones verdaderas. Un argumento puede ser válido sin que la conclusión sea verdadera, puesto que lo único que importa para la validez es que la conclusión se siga de las premisas. Naturalmente, si una premisa es incorrecta, cabe la posibilidad de que la conclusión sea falsa. El siguiente es un ejemplo de ello:

> P1. Todos los asiáticos tienen un coeficiente intelectual superior a 100.
> P2. Wáng es un chino con un diagnóstico de déficit intelectual moderado.
> C. Wáng tiene un coeficiente intelectual superior a 100.

Este argumento es válido, pero su conclusión es falsa, dado que P1 es falsa. A su vez, es posible llegar a una conclusión correcta a través de un argumento inválido, como ilustra el siguiente ejemplo:

> P1. Un medicamento es útil si hace que el paciente se sienta bien.
> P2. A los pacientes les gusta el sabor de las pastillas.
> C. La amoxicilina es un antibiótico útil para el tratamiento de neumonía adquirida en la comunidad.

En este caso, la conclusión es verdadera a pesar de que no se sigue de la verdad de las premisas expuestas. Es un argumento inválido con una conclusión verdadera.

El criterio para determinar que un argumento es válido es la consistencia lógica del mismo. Si la verdad de la conclusión se sigue lógicamente de la verdad de las premisas, se considera al argumento como válido. Pero, ¿cómo se determina si la conclusión es una consecuencia lógica de las premisas? Para ello, se debe recurrir a la lógica y a sus reglas.

En palabras de Irving Copi (1979), la lógica es "*el estudio de los métodos y principios usados al distinguir entre los argumentos correctos (buenos) y los argumentos incorrectos (malos).*" No es la ciencia sobre *cómo* se argumenta o razona, pues ello corresponde al área de la psicología. Más bien, es la disciplina que dicta cómo distinguir entre un *buen* razonamiento y un *mal* razonamiento.

Una forma de analizar si un argumento es bueno o malo, es empezar por abstraer el argumento en símbolos lógicos. Así, por ejemplo:

> P1. Si uno copia en la prueba, entonces probablemente tendrá una buena nota,

se puede representar como:

> P1. A → B (si A, entonces B),

donde A es "copiar en la prueba" y B es "tener buena nota". Luego de abstraer un argumento en su totalidad (premisas y conclusión), se analiza si de las premisas se sigue la conclusión, según las reglas sobre cómo funcionan los operadores lógicos. Considérese el siguiente ejemplo:

> P1. A → B (si A, entonces B).
> P2. A (es el caso que A).
> C. B (es el caso que B).
>
> El operador condicional "→" funciona de la siguiente forma: si se tiene como verdadero el antecedente (A), entonces también es verdadero el consecuente (B). Como se tiene en P1 "A → B", y se tiene a su vez en P2 "A", dado el funcionamiento del operador "→", se obtiene también que "B". Así, como "B" se sigue de P1 y P2, y la conclusión del argumento es "B", el argumento es válido. Por cierto, los argumentos pueden estar compuestos de más de dos premisas. También puede ser que la conclusión de un argumento se pueda emplear como premisa para un segundo argumento.

En general, los trabajos de investigación en filosofía inician por un análisis sobre un problema, para luego evaluar si los argumentos

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

examinados son válidos o no, por qué lo son o por qué no lo son y, de ser posible, ofrecer una forma de solucionar el problema analizado. También se deben argumentar correctamente las soluciones ofrecidas o las críticas realizadas a lo analizado, y es dicha argumentación la que está sujeta al escrutinio intersubjetivo una vez se publica un trabajo filosófico. También se pueden criticar los trabajos filosóficos apelando a la verdad o falsedad de sus premisas, tomando por evidencia investigaciones de carácter empírico. De esta forma, se puede argüir que los argumentos son válidos, pero realizados a partir de premisas falsas, o defender que las conclusiones son verdaderas dado que se siguen lógicamente de premisas que se respaldan en hallazgos empíricos.

Filosofía en medicina y filosofía de la medicina

Hasta ahora, se ha caracterizado brevemente qué es la filosofía y cuáles son sus métodos. Sin embargo, todavía no se ha determinado su relevancia en la medicina. Vale la pena preguntar, entonces, si hay algún área de la filosofía que tenga utilidad en la práctica médica. La primera respuesta, considerando la lectura de la sección anterior, debiese ser lógica: ¡La lógica! El personal de salud debe razonar cotidianamente acerca de cuál es el diagnóstico de sus pacientes, qué opción terapéutica ofrecer a cada uno de ellos, qué método diagnóstico emplear, entre otras interrogantes. Así, la lógica resulta ser un área de la filosofía de suma relevancia para la medicina, dada su aplicación en el razonamiento clínico cotidiano. Sería fácil, también, recurrir a la *ética* como una esfera a través de la cual la filosofía es importante para la medicina. La ética es la rama de la filosofía encargada de distinguir la conducta correcta e incorrecta de las personas (o la conducta buena de la mala). De hecho, esta se incluye en la malla curricular de las carreras de la salud y, en general, los profesionales de la salud se enfrentan a diversos dilemas éticos en el ejercicio de su profesión (Andreoletti & Maugeri, 2019; Veatch & Guidry-Grimes, 2020).

Si bien estas conclusiones son satisfactorias, la utilidad de la lógica es transversal a todas las áreas de la vida humana y, por lo tanto, no es algo exclusivo a la práctica médica. Lo mismo es válido para la ética, pues saber qué conducta es correcta o incorrecta es algo de utilidad para cualquier persona. Estos casos son, entonces, aplicaciones de la filosofía en la medicina, o filosofía *en* medicina.

Otra utilidad de la filosofía en la práctica médica es el análisis crítico de los métodos para generar conocimiento (Andreoletti & Maugeri, 2019), lo que se pertenece a la rama de la filosofía llamada *epistemología*. La epistemología, aplicada a las ciencias, permite examinar de manera crítica si los métodos utilizados para recolectar información, plantear hipótesis y contrastar dichas hipótesis con la evidencia disponible, son epistémicamente correctos o útiles. Ello podría aplicarse, por ejemplo, al cuestionamiento de la utilidad de la medicina basada en evidencia para la práctica clínica, al análisis de calidad de los modelos de algunos ensayos clínicos o al análisis lógico de los criterios diagnósticos de las enfermedades (Saborido, 2020). Acá, si bien la epistemología de los métodos científicos pertenece a un área más amplia, a saber, la filosofía de las ciencias, pareciera que la medicina es, en parte, biología aplicada. Siguiendo los argumentos de Laplane y colaboradores (2019), la filosofía resulta indispensable para las ciencias por medio de (i) la clarificación de los conceptos científicos, (ii) la evaluación crítica de los supuestos y métodos utilizados en las ciencias, (iii) la formulación de nuevos conceptos y teorías, (iv) la promoción de diálogo entre las distintas ciencias y (v) la promoción de diálogo entre las ciencias y la sociedad. Si la filosofía es indispensable para las ciencias, y si la medicina es, al menos parcialmente, biología aplicada, entonces se puede defender esta ruta argumental para afirmar que la filosofía resulta indispensable para la medicina.

A pesar de lo anterior, es posible encontrar problemas filosóficos propios de la medicina que no pertenecen a ninguna otra área de la filosofía, salvo por su directa relación con la medicina. Ello constituye un caso de *filosofía de la medicina*, pues no es la aplicación de otras áreas filosóficas a la medicina, sino la reflexión filosófica de la medicina en sí. Estos son los problemas sobre la ontología de la medicina—*qué* es la medicina—y la ontología de los objetos de estudio de la medicina—*qué* es la enfermedad y *qué* es la salud (Andreoletti & Maugeri, 2019; Saborido, 2020). Las respuestas a estas preguntas son inherentemente teóricas, pues no pueden ser respondidas mediante métodos empíricos. Sin embargo, las consecuencias en la práctica clínica son inmediatas. Por ejemplo, definir enfermedad de alguna forma u otra puede tener como consecuencia que algunas condiciones dejen de ser comprendidas como tal, lo que podría, de acuerdo con cada caso, implicar la pérdida de la legitimidad del tratamiento de dichas condiciones. Por otro lado, la promoción de salud puede ser muy distinta dependiendo de la definición que se tenga de ella. A modo de ilustración, una definición de salud como "ausencia de enfermedad" (Boorse, 1977) obliga a los médicos sólo a prevenir enfermedades, mientras que una definición como "bienestar biopsicosocial" (WHO, 1948) obliga a los médicos a promover estrategias biológicas, psicológicas y sociales para prevenir el sufrimiento. Relacionado a lo anterior, De Haro (2020) argumenta que las ciencias o, más precisamente, los científicos, no son ajenos al uso de métodos filosóficos, tales como argumentos lógicos o análisis conceptuales, a la hora de discutir los aspectos fundacionales de su propia disciplina. Extrapolando lo anterior al caso de la medicina, el clínico que se dedique a reflexionar acerca de qué es la salud y qué son las enfermedades, o que participe activamente en el debate acerca de los fundamentos de la disciplina, está advertida o inadvertidamente haciendo filosofía.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.

Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

De esta forma, pareciera que la afirmación de Kant del principio de este ensayo es correcta. La lógica, la ética, la epistemología y la reflexión teoría acerca de las enfermedades y la salud hacen que la filosofía sea de suma relevancia para la medicina, pudiéndose incluso defender que es la filosofía y sus métodos son indispensables para la misma.

Conclusiones

En este ensayo se ha explorado si la filosofía constituye una disciplina relevante para la práctica médica. La respuesta a esta exploración es que sí. Por un lado, la filosofía tiene una aplicación en la medicina por medio de la lógica, la ética y la epistemología. La primera determina qué razonamiento es correcto. La segunda, qué conducta es correcta. La tercera, qué metodología para generar conocimientos es correcta. A su vez, la filosofía tiene una relevancia directa por medio del análisis crítico de la naturaleza de la medicina y de las definiciones de salud y enfermedad. Mediante estas preguntas de carácter teórico, la filosofía cumple un rol fundamental al guiar el quehacer médico por medio de la definición de los conceptos fundacionales de la práctica médica. Resultaría beneficioso, tanto para la medicina como para la filosofía de la medicina, la participación de médicos en los debates acerca de los fundamentos de la disciplina por medio del trabajo interdisciplinar entre filósofos y médicos, y por medio de la formación de médicos con conocimientos en filosofía.

Lecturas complementarias

- Para una introducción a la filosofía de la medicina, incluyendo su importancia, el debate de salud y enfermedad, consideraciones sobre lo que constituye la buena práctica médica, un análisis crítico de los enfoques epistemológicos en medicina y un resumen sobre las particularidades de la psiquiatría, léase *Filosofía de la Medicina*, de Cristian Saborido (2020).

- *Lógica Simbólica*, de Irving Copi (1976), es un manual de lógica, con ejercicios y respuestas, que abarca las áreas de la lógica proposicional y de primer orden, y sus métodos de deducción.

- El libro *The Basics of Bioethics*, de Robert Veatch y Laura Guidry-Grimes (2020), es una lectura introductoria sobre bioética escrita para un público constituido por alumnos de pregrado y profesionales de la salud.

- Para una introducción didáctica y actualizada sobre la filosofía de las ciencias, léase *Theory and Reality*, de Peter Godfrey-Smith (2021). Para una introducción más profunda, de nivel de pregrado, a la filosofía de las ciencias, léase *What is This Thing Called Science?*, de Alan Chalmers (2013).

Recursos de interés:

- La *Stanford Encyclopedia of Philosophy* (Standford, 2025) es un recurso en línea con entradas accesibles y de buen nivel de profundidad, sobre el estado del arte de los distintos problemas que aborda la filosofía.

- *Philpapers Online Research in Philosophy* (Philpapers, 2025) es una base de datos que compila artículos científicos, ensayos, tesis y otros recursos académicos en filosofía. En ella también es posible encontrar algunos manuscritos de artículos que no son de acceso abierto (*open access*).

Reconocimientos

Fuentes de financiamiento: No se contó con fuentes de financiamiento para este trabajo.

Conflictos declarados por los autores: Los autores no tienen conflictos de interés por declarar.

Contribuciones JSS contribuyó a la concepción y diseño del artículo, a la redacción del artículo y a su aprobación final. EGSM contribuyó a la redacción y revisión crítica del artículo y a su aprobación final.

Referencias

Andreoletti M & Maugeri P. (2019). Does medicine need philosophy? *Oral Diseases* **25**(6), 1419–1422. https://doi.org/10.1111/odi.13143

Bealer G. (1998). Intuition and the autonomy of philosophy. En *Rethinking Intuition: The Psychology of Intuition and its Role in Philosophical Inquiry*, pp. 201–240 ed. DePaul MR & Ramsey WM. Rowman & Littlefield Publishers.

Boorse C. (1977). Health as a theoretical concept. *Philosophy of Science* **44**(4), 542–573.

Copi I. (1976). *Lógica Simbólica*. Compañía Editorial Continental.
Chalmers AF. (2013). *What is This Thing Called Science?*. University of Queensland Press.

De Haro. (2020). Science and Philosophy: A Love–Hate Relationship. Foundations of Science **25**, 297–314. https://doi.org/10.1007/s10699-019-09619-2

Descartes R. (2011). *Meditaciones Metafísicas*. Alianza.

Edwards LM & Figueroa A. (2020). *Manual de Filosofía*. Zig-Zag.

Godfrey-Smith P. (2021). *Theory and Reality*. University of Chicago Press.

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"

Kant I. (2007). *Crítica de la razón pura*. Ediciones Colihue.

Laplane L, Mantovani P, Adolphs R, Chang H, Mantovani A, McFall-Ngai M, Rovelli C, Sober E & Pradeu T. (2019). Why science needs philosophy. Proceedings of the National Academy of Sciences **116**(10), 3948–3952. https://doi.org/10.1073/pnas.1900357116

Moretti A. (2018). Sobre el análisis filosófico. En *Los caminos de la filosofía*, pp. 195–216 ed. Monteagudo C & Quintanilla P. Fondo Editorial-PUCP.

Philpapers. (2025). *Philpapers Online Research in Philosophy* Disponible en https://philpapers.org/ Consultado el 17 de junio de 2025.

Priest G. (2006). What is Philosophy? *Philosophy* **81**(2), 189–207. https://doi.org/10.1017/S0031819106316026

Saborido C. (2020). *Filosofía de la Medicina*. Tecnos.

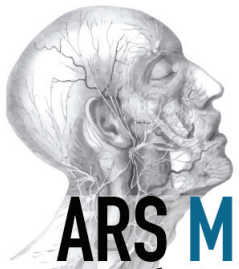
Sellars W. (1963). Philosophy and the scientific image of man. En *Frontiers of Science and Philosophy*, pp. 35–78 ed. Colodny RG. University of Pittsburgh Press.

Standford (2025). *The Stanford Encyclopedia of Philosophy.* Disponible en https://plato.stanford.edu/ Consultado el 17 de junio de 2025
Veatch RM & Guidry-Grimes LK. (2020). *The Basics of Bioethics*. Routledge.

Wittgenstein L. (2009). *Investigaciones filosóficas*. A. García Suárez y C. U. Moulines, Trads. Editorial Gredos. pp. 155–634.

WHO. (1948). *Official Records of the World Health Organization No. 2: Summary Report on Proceedings, Minutes and Final Acts of the International Health Conference Held in New York From 19 June to 22 July 1946.* Consultado el: 17 de junio de 2025. Disponible en https://iris.who.int/handle/10665/85573

"ISSN: 0719-1855. Dirección de Extensión y Vinculación con el Medio, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.
Esta revista recibe el apoyo de bibliotecas UC. Contenido licenciado bajo CC BY-SA 4.0"



ARS MEDICA
revista de ciencias médicas

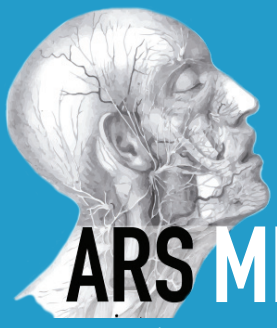
El Comité Editorial de ARS Medica, revista de ciencias médicas agradece especialmente a todas las personas que durante el año 2025, amablemente y de forma anónima, han puesto a disposición sus conocimientos y tiempo para evaluar y mejorar los trabajos que publicamos, contribuyendo al desarrollo de las Ciencias Médicas

MANTENTE CONECTADO CON LA FACULTAD DE MEDICINA UC

Las principales **noticias** y **acontecimientos** de las carreras que componen nuestra comunidad las pueden revisar todos los días en las **redes sociales de la Facultad**.

¡Los invitamos a seguirnos!

FACULTAD DE MEDICINA
PONTIFICIA UNIVERSIDAD
CATÓLICA DE CHILE



ARS MEDICA

revista de ciencias médicas

Ars Medica Revista de Ciencias Médicas, es una publicación académica arbitrada y trimestral publicada por la Escuela de Medicina de la Pontificia Universidad Católica de Chile. Nuestra misión es promover el conocimiento y la práctica de las distintas áreas y sub-disciplinas de la medicina resaltando sus implicancias en la sociedad actual. Nos interesa la investigación original que pueda tener impacto en la práctica clínica y/o contribuya al conocimiento de la biología de las enfermedades. También publicamos comentarios, casos clínicos y otros contenidos de interés para la comunidad médica y científica.

ESTA REVISTA RECIBE EL APOYO DE BIBLIOTECAS UC

CHIMERA INNOVA GROUP

www.chimerag.com

ARS MEDICA revista de ciencias médicas

www.med.uc.cl

ARS Medica Revista de Ciencias Médicas @arsmedicaPUC ARS Medica Revista de Ciencias Medicas