



EDITORIAL

LA REVOLUCIÓN JAK EN DERMATOLOGÍA

ARTÍCULOS ORIGINALES

ASIMETRÍAS EN EL ACCESO A LA ALIMENTACIÓN EN PANAMÁ DURANTE LA PRIMERA OLA PANDÉMICA.

CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS, CLÍNICAS Y ABORDAJE TERAPÉUTICO DE LOS PACIENTES CON ARTRITIS REUMATOIDE, ADMITIDOS AL SERVICIO DE REUMATOLOGÍA DEL COMPLEJO HOSPITALARIO DR. ARNULFO ARIAS MADRID, DE ENERO DE 2010 A SEPTIEMBRE DE 2019.

SECUELAS RESPIRATORIAS DEL COVID-19 MODERADO / SEVERO EN EL COMPLEJO HOSPITALARIO DR. ARNULFO ARIAS MADRID.

PREVALENCIA DE MUTACIONES EN LOS GENES DEL VIH QUE CAUSEN RESISTENCIA A LOS ANTIRRETROVIRALES Y LA SENSIBILIDAD A LOS FÁRMACOS EN LOS PACIENTES DE LA CLÍNICA DE VIH DEL COMPLEJO HOSPITALARIO. DR. ARNULFO ARIAS MADRID, 2018-2021

ARTÍCULO DE REVISIÓN

INSUFICIENCIA RENAL AGUDA: DIAGNÓSTICO, MANEJO Y ACTUALIZACIÓN EN COVID-19. REVISIÓN NARRATIVA.

CASOS CLÍNICOS

INFARTO AGUDO DE MIOCARDIO Y COVID-19. REPORTE DE CASO.

HEMATOMA HEPÁTICO ROTO EN SÍNDROME DE HELLP Y CRISIS HIPERTENSIVA UNA COMBINACIÓN CON RESULTADO CATASTRÓFICO.

PERICARDITIS Y EFUSIÓN PERICÁRDICA EN PACIENTE CON COVID-19. REPORTE DE CASO.



Radiografía de tórax, con infiltrado alveolar bilateral



Hematoma hepático roto segmentos V y VI





DIRECTOR GENERAL
Dr. Enrique Lau Cortez

SUBDIRECTOR GENERAL
Mgter. Edwin A. Rodríguez

DIRECTOR EJECUTIVO NACIONAL
DE LOS SERVICIOS Y PRESTACIONES DE SALUD
Dr. Alex González

JEFE DE LA DIRECCIÓN NACIONAL
DE DOCENCIA E INVESTIGACIÓN
Dr. Euriko Torrazza

JEFE DE LA SECCIÓN DE INVESTIGACIÓN
Y BIOÉTICA
Dra. Nydia Flores Chiari

La Revista Médica es una publicación académica de la Caja de Seguro Social gratuita de libre acceso y distribución.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma ni por ningún medio de carácter mecánico o eléctrico, incluidos fotocopia y grabación, ni tampoco mediante sistemas de almacenamiento y recuperación de información, a menos que cuente con la autorización por escrito del Comité Editorial de la Revista Médica de la Caja de Seguro Social.

Las opiniones o afirmaciones aquí vertidas, en artículos y publicidad, son responsabilidad de los autores y no necesariamente del Comité Editorial. La Revista Médica de la Caja de Seguro Social, un organismo adscrito a la Dirección Nacional de Docencia e Investigación, no se hace responsable por errores tipográficos en los presentes artículos. El Comité Editorial no se hace responsable por ninguna acción legal iniciada por el material publicado, ni tampoco garantiza nada de lo que los fabricantes de estos productos o quienes proveen esos servicios promueven o afirman.

Diciembre 2022, Volumen 42 (Es 20-22)
Panamá, Rep. de Panamá
ISSN 0250-4871

> E-mail: revistamedicacss@gmail.com
> Teléfono: (507) 503-6586

COMITÉ EDITORIAL



DIRECTOR / EDITOR EN JEFE DE LA REVISTA MÉDICA
Dr. José Manuel Ríos-Yuil



DIRECTOR / EDITOR SENIOR
Dr. Paulino Vigil-De Gracia

Dra. Diva Marisol Agudo

Dr. Antonio Cachafeiro

Dra. Karen Courville

Dra. Idalina Cubilla

Dr. Amador Goodridge

Dr. Américo Lombardo

Dr. Jorge Ng Batista

Dra. Lorena Noriega

Dr. Aurelio Nuñez

Dr. Homero Penagos

Dr. Nestor Sosa



CONTENIDO

Editorial

La Revolución JAK en Dermatología

Autor: Ríos-Yuil, José Manuel5

Artículos Originales

Asimetrías en el acceso a la alimentación en Panamá durante la primera ola pandémica.

Autores: Subinas Garralda, Jon; Rios, Maritza; Cubilla-Batista, Diana; Delgado, Celestina; Torres, Eliecer; Goodridge, Amador.7

Características demográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide, admitidos al servicio de reumatología del complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, de enero de 2010 a septiembre de 2019.

Autor: Sánchez Escudero, María Sabina 14

Secuelas respiratorias del covid-19 moderado a severo en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá.

Autores: Serrano, José; Noriega, Lorena; Guevara, Eric21

Prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que causen resistencia a los antirretrovirales y la sensibilidad a los fármacos en los pacientes de la Clínica de VIH del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, 2018-2021

Autor: Núñez, Eloy30

Artículo de Revisión

Insuficiencia renal aguda: diagnóstico, manejo y actualización en covid-19. Revisión narrativa.

Autora: Courville, Karen41

Casos Clínicos

Infarto agudo de miocardio y Covid-19. Reporte de caso.

Autor: Valdés Camaño, Miguel Ángel49

Hematoma hepático roto en síndrome de HELLP y crisis hipertensiva una combinación con resultado catastrófico.

Autores: Molina Galvez, María Alejandra; López Guevara, Ronald Edgardo; Turcios, Francisco Eduardo; Vigil-De Gracia, Paulino.55

Pericarditis y efusión pericárdica en paciente con covid-19. Reporte de caso.

Autor: Valdés Camaño, Miguel Ángel62

Información para los autores67



La Revolución JAK en Dermatología

The JAK Revolution in Dermatology

Ríos-Yuil, José Manuel*

* Médico Dermatólogo y Dermatopatólogo. Doctor en Investigación en Medicina, MSc. Inmunología, MSc. Parasitología, D. Micología. Profesor Titular de Dermatología de la Universidad de Panamá, Universidad Latina de Panamá y Universidad Interamericana de Panamá. Presidente de la Asociación Panameña de Dermatología. Miembro de la Directiva del Colegio Iberoamericano de Dermatología. Caja de Seguro Social de Panamá, Clínica Hospital San Fernando y Town Center (Costa del Este). Email: clinicariosyuil@hotmail.com

Las enfermedades de la piel son muy frecuentes a nivel mundial y causan un considerable impacto económico en los sistemas de Salud. En el 2013, 84.5 millones de personas se atendieron por un problema de la piel en Estados Unidos costándole al sistema de salud más de 75 mil millones de dólares. Además, en el caso de enfermedades como psoriasis, dermatitis atópica, alopecia areata o vitiligo, el impacto no solo es económico, ya que causan un deterioro considerable en la calidad de vida, lo cual se asocia a pérdida de productividad y a mayor incidencia de depresión.

Nuestro entendimiento de estas cuatro enfermedades ha cambiado de manera dramática en los últimos años. Hasta hace poco, se consideraba que eran trastornos solamente cutáneos, por lo que el tratamiento con cremas, generalmente corticoides tópicos, era la terapia de elección. En la actualidad sabemos que eso era solo la punta del iceberg y que se trata de enfermedades mediadas inmunológicamente, en las que complejas redes de citocinas y sus respectivas vías de señalización intracelular interactúan para generar las alteraciones de la piel que podemos observar; pero también para producir un cuadro inflamatorio sistémico que en algunas de ellas se puede asociar a aumento del riesgo de enfermedad cardiovascular, a daño articular (artritis) y en otros órganos o a la coexistencia con otras enfermedades autoinmunes.

Este entendimiento de que se trata de enfermedades sistémicas mediadas inmunológicamente, llevó a la necesidad de cambiar la manera en que las tratábamos farmacológicamente, por lo que

surgieron diversas generaciones de anticuerpos monoclonales (biológicos) de aplicación subcutánea o endovenosa, enfocados en inhibir las diversas citocinas involucradas, cada vez más específicos, más potentes y con menos efectos adversos, los cuales son tema para otro artículo.

Por otro lado surgió la idea de, ¿por qué en lugar de inhibir las citocinas extracelulares con anticuerpos monoclonales, no nos enfocamos en inhibir las vías de señalización intracelular a través de las que estas citocinas generan sus efectos? ¿Y si lo hacemos mediante el uso de medicamentos administrados vía oral? Es así como surgió la idea de inhibir la vía *Janus kinase / signal transducer and activation of transcription* (JAK-STAT) en el tratamiento de las enfermedades de la piel, ya que algunas de las principales citocinas pro-inflamatorias involucradas en la fisiopatología de la psoriasis (IL-12, IL-22, IL-23, interferones), dermatitis atópica (IL-4, IL-13), alopecia areata (IL-15, interferón gamma) o el vitiligo (interferón gamma) señalizan a través de esta vía.

Pero, ¿qué hace exactamente la vía JAK/STAT para estas citocinas? Como estas citocinas no pueden llegar al núcleo celular para ejercer su efecto directamente, se unen a sus receptores en la membrana celular, lo cual induce la fosforilación de moléculas intracelulares iniciando una cascada de señalización que culmina con la regulación de la transcripción de determinados genes en el núcleo. Las JAK son una familia de cuatro tirosincinasas (JAK1, JAK2, JAK3 y TYK2) que se unen a la porción citoplasmática del

receptor de la citocina para actuar intracelularmente como transductores de la señal. Para esto se combinan entre sí de diversas maneras para formar distintas parejas (dímeros) que a su vez activan a las proteínas STAT que son las que se translocan al núcleo para regular la transcripción de los genes. De esta manera, cuando la citocina llega a la porción extracelular del receptor, lo activa, este fosforila a su respectivo dímero de JAK's que a su vez fosforila a las STAT para que entren al núcleo y modifiquen la transcripción de los genes blanco sin que la citocina haya tenido que entrar a la célula.

Es así como en septiembre de 2021 la FDA aprueba el primer inhibidor JAK (JAKi) para el tratamiento de una enfermedad de la piel, el ruxolitinib. El Ruxolitinib es un inhibidor selectivo de JAK1 y JAK2 que fue aprobado en 2021 en la presentación en crema aplicada dos veces al día para el tratamiento de dermatitis atópica leve a moderada. Los estudios clínicos demostraron que más del 50 % de los pacientes alcanzaba a tener la piel libre o casi libre de lesiones en un período de 8 semanas con una dramática reducción del prurito, el síntoma que más mortifica al paciente atópico, siendo esta reducción además muy rápida, al ser percibida incluso desde 12 horas después del inicio de la terapia. Un año después, a mediados de 2022, la FDA aprueba el ruxolitinib, para el tratamiento del vitiligo no segmentario, siendo esta la primera crema que la FDA aprueba para el tratamiento específico de esta enfermedad, lográndose en los estudios clínicos a la semana 24, una repigmentación del 75 % o más en la piel de la cara en un 30 % de los pacientes y en la piel de otras partes del cuerpo en un 20 % de los pacientes.

En el tratamiento de la dermatitis atópica, los JAKi también han cambiado el escenario. En la actualidad, la FDA ha aprobado dos inhibidores selectivos JAK1 administrados vía oral (Upadacitinib y Abrocitinib), ambos disponibles en Panamá para el uso en pacientes de 12 años o más con dermatitis atópica moderada a severa. El Upadacitinib, en estudios clínicos ha logrado que los pacientes perciban la piel más limpia en períodos tan cortos como dos semanas, sintiendo una reducción muy rápida del prurito incluso en dos días. En el caso del Abrocitinib, los estudios clínicos revelan que luego de 12 semanas tomando la dosis más alta de la medicina, el 38 % de los pacientes tenía la piel limpia o casi limpia y 55 % tenía considerablemente menos prurito.

En el tratamiento de la alopecia areata, el baricitinib, un inhibidor selectivo JAK1 y JAK2 administrado vía oral también disponible

en Panamá, se ha convertido en la primera terapia específica aprobada por la FDA para el tratamiento de las formas severas de esta enfermedad. Alrededor de un tercio de los pacientes con alopecia areata severa mostraron algo de recuperación del pelo, con frecuencia lográndose coberturas superiores al 80 % de la piel cabelluda y ayudándolos también a recuperar cejas y pestañas. Cabe destacar que el baricitinib también está aprobado por la EMA (Europa) para el tratamiento de la dermatitis atópica moderada a severa en adultos.

En cuanto a la psoriasis, el Deucravacitinib, un inhibidor de la TYK2, está aprobado por la FDA para el tratamiento de la psoriasis en placas moderada a severa como una tableta diaria. Los estudios clínicos han demostrado que alrededor de la mitad de los pacientes alcanzaron PASI 75 en la semana 16. Estos resultados son menos potentes que los que se pueden lograr con los biológicos anti-IL-17 y anti-IL-23 pero son buenos para ser una medicación oral. En el caso de la artritis psoriásica, el upadacitinib y el tofacitinib están aprobados para su tratamiento.

¿Y los efectos adversos? Pues como en toda medicina que suprime al sistema inmunológico hay un riesgo aumentado de infecciones y de neoplasias. Los efectos adversos son mayormente leves como resfriados, bronquitis, infecciones de oído, infecciones urinarias, cefalea y náuseas; sin embargo, en estudios sobre el uso de tofacitinib en pacientes con artritis reumatoide, una población con características distintas a los pacientes dermatológicos, se ha encontrado un riesgo aumentado de infarto, eventos cerebrovasculares, cáncer, trombosis e infecciones severas como tuberculosis o neumonía. Por esto, la FDA decidió extender esta advertencia para todos los medicamentos miembros de esta clase. En realidad, gran parte de estos efectos adversos se pueden prevenir seleccionando apropiadamente al paciente según sus comorbilidades y realizando previamente un panel completo de laboratorios.

En resumen, los JAKi's han llegado para revolucionar el tratamiento de las enfermedades de la piel, siendo en algunas de ellas los primeros tratamientos específicamente dirigidos a tratar su fisiopatología y, en otras, han llegado como una alternativa por vía oral para su tratamiento.

Dr. José Manuel Ríos Yuil, MD, MSc, PhD.

Director / Editor

Revista Médica de la Caja de Seguro Social



Asimetrías en el acceso a la alimentación en Panamá durante la primera ola pandémica

Asymmetries in access to food in Panama during the first wave of the pandemic

Subinas Garralda, Jon*; Rios, Maritza⁺; Cubilla-Batista, Idalina[‡]; Delgado, Celestina[§]; Torres, Eliecer^{**}; Goodridge, Amador⁺⁺.

* Investigador del CLEPS

+ Nutricionista diestista. Hospital Pacifica Salud Punta Pacifica

‡ Investigadora Hospital Rafael Estevez

§ Jefa Nacional de Salud Nutricional, MINSA

** Universidad Americana

++ Investigador INDICASAT

RESUMEN.

A raíz de la pandemia causada por el virus SARS-CoV-2 desde inicios del 2020 Panamá tomó medidas de seguridad como las restricciones de movilidad, conduciendo al confinamiento de la población en forma de cuarentenas. Existen evidencias que este tipo de medidas han podido afectar las conductas de salud, alimentación y compras de la población en el Istmo. Este estudio fue diseñado para reunir evidencia sobre los potenciales cambios que pudieron darse en las conductas de salud y alimentación de los panameños y residentes extranjeros mayores de edad en el confinamiento por la COVID-19 durante la primera ola en el 2020 por medio de una encuesta en línea y entrevistas en profundidad al personal del sistema de Salud Pública. Los resultados de la investigación determinaron diferencias significativas entre los grupos sociales con un asimétrico acceso a la alimentación en función del nivel educativo, de los ingresos y de la situación sociolaboral.

Palabras clave: acceso a alimentos, desigualdad, pandemia COVID-19, determinantes sociales de la salud.

ABSTRACT.

As a result of the pandemic caused by the SARS-CoV-2 virus since the beginning of 2020, Panama took security measures such as mobility restrictions, leading to the confinement of the population in the form of quarantines. There is evidence that these types of measures have been able to affect the health, eating and purchasing behaviors of the population in the Isthmus. This study was designed to gather evidence on the potential changes that could occur in the health and eating behaviors of adults Panamanians and foreign residents in the confinement by COVID-19 during the first wave in 2020 through an online survey and in-depth interviews with public health system personnel. The results of the research determined significant differences between social groups with an asymmetrical access to food based on educational level, income and socio-employment situation.

Keywords: food access, inequality, COVID-19 pandemic, social determinants of health.

INTRODUCCIÓN.

En 2020 Panamá tomó medidas de seguridad para hacer frente a la pandemia, al igual que en otros países, pero destacó por sufrir uno de los confinamientos más severos de la región. Estas medidas potencialmente contribuyeron a atenuar la expansión de la pandemia, pero a su vez tuvieron una especial incidencia en la situación económica y afectaron a la accesibilidad de los alimentos. Ante la evidencia recopilada en otros países,¹⁻⁵ sobre los cambios en la alimentación debido a la limitada movilidad durante la pandemia, se consideró pertinente evaluar la situación de Panamá por medio del presente estudio.

Los factores no médicos que inciden la salud de las poblaciones, también conocidos como determinantes sociales de la salud, fueron influenciados por la pandemia COVID-19. Estos factores sociales son, de acuerdo con la OMS: ingresos y protección social, educación, desempleo, condiciones de trabajo e inseguridad alimentaria entre otros.

Panamá sufrió la mayor contracción económica de su historia con una bajada del Producto Interno Bruto (PIB) de 17.9 % en 2020. Este dato superó incluso la histórica recesión de 1988 cuando el PIB de Panamá decreció un 13.4 %.⁶ En 2020 la pobreza aumentó un 12.5 % y la pobreza extrema creció 6.8 %. La clase media se desplomó, encogiéndose en casi un 11 %, al tiempo que el índice de Gini aumentó en 3.8 puntos dejando este índice en un 54.1.⁷ La tasa de desempleo en 2020 creció más del doble, de 7.1 % de 2019 a 18.5 % de 2020,⁸ y el porcentaje de la población no agrícola en el empleo informal subió 7.9 puntos porcentuales respecto del 2019, es decir, a 52,8 % en 2020.⁹

Pero para comprender el impacto real es fundamental tomar en consideración que Panamá es uno de los países menos equitativos del mundo, dentro de una de las regiones más desiguales del planeta. En la serie histórica de la base de datos "UNU-WIDER, World Income Inequality Database (WIID)",¹⁰ Panamá está situado permanentemente entre los países con alta inequidad de ingresos constituyendo un tipo de desigualdad persistente.¹¹

Para analizar la accesibilidad a los alimentos y conductas de salud asociadas se implementó desde agosto a octubre de 2020 una encuesta en línea y entrevistas cualitativas dirigidas a nutricionistas del sector público en zonas rurales, indígenas y de difícil acceso.

Este estudio fue realizado por profesionales de las ciencias naturales y de las ciencias sociales, una perspectiva residual en el país pero que durante la pandemia vuelve a estar vigente por la importancia de los determinantes sociales en las condiciones de salud de los pueblos.¹²⁻¹⁴ En este sentido la presente investigación reivindica la necesidad de una orientación interdisciplinaria para analizar los asuntos sanitarios, ya que la salud no solo tiene una dimensión biológica, sino que también tiene una dimensión social.

Panamá es un país en el que es predominante un modelo y una cultura científica fuertemente positivista, no en vano Justo Arosemena, reconocido como el padre de la nacionalidad panameña, fue un destacado representante del positivismo latinoamericano. Pero el positivismo contemporáneo cristalizó con un hecho histórico fundamental en el devenir del país, la obra de ingeniería más importante del siglo XX, el Canal de Panamá, una obra esencial en la soberanía del país. En esta obra de ingeniería los aportes de la biomedicina fueron clave para la finalización del canal interoceánico, destacando el papel de William Crawford Gorgas, principal responsable médico del control de la transmisión de la fiebre amarilla y de la malaria durante la construcción del Canal,¹⁵ y del que toma nombre el contemporáneo Instituto Conmemorativo Gorgas, siendo este instituto uno de los actores fundamentales en la estrategia anti Covid-19 del Istmo.

Pero durante la pandemia se ha hecho evidente que la biomedicina, siendo necesaria, no es suficiente. Se necesita incluir la dimensión social que atiende a las condiciones sociales y las mediaciones que determinan el comportamiento humano.

MÉTODOS.

Para la presente investigación se implementó una encuesta en línea y entrevistas cualitativas dirigidas a personal de salud, posibilitando una triangulación de metodologías. En las ciencias sociales y en Salud Pública, la triangulación o métodos mixtos supone el empleo de varias metodologías para el análisis de una misma realidad, con la finalidad de aumentar la validez de los hallazgos y la fiabilidad de los resultados.¹⁶

La población objetivo de la encuesta fueron personas de 18 o más años de nacionalidad panameña o extranjeros residentes. La investigación se realizó compartiendo la URL de la encuesta en redes sociales (Facebook, Twitter e Instagram), la encuesta no tenía un diseño muestral específico, una encuesta no probabilística.

Pero para llegar a los perfiles encuestados con peor acceso a Internet, segmentos con niveles educativos más bajos, de menores recursos, o que viven en zonas con peor señal, se utilizaron una serie de estrategias: publicidad en redes sociales con perfiles segmentados, contactando con organizaciones, personas públicas y particulares para poder enviar la URL de la encuesta. Como última estrategia para captar a personas con peor conectividad a Internet, colaboraron nutricionistas y personal administrativo de los centros de salud en áreas de más difícil acceso entrevistando sin conexión a usuarios de los centros de salud con dificultades de acceso a Internet.

La investigación fue aprobada por el Comité Nacional de Bioética de la Investigación en Panamá en el mes de julio del 2020, con el número de protocolo SAL-NUT-COVID19PTY. Para realizar el estudio se obtuvo el consentimiento informado de los sujetos entrevistados siguiendo la declaración de Helsinki de 1975. El procesamiento y el análisis de datos se realizó por medio de los paquetes estadísticos SPSS (26.0) y STATA (15.1).

Para analizar la información que ofrecían los análisis descriptivos se utilizó la técnica de conglomerado bietápico, un método de agrupación en clústeres de dos pasos. Con base en el método de agrupamiento bietápico, se definieron tres patrones de consumo de alimentos: [1] para una reducción del consumo, [2] para el mismo o ningún consumo y [3] para un mayor consumo, comparado con los patrones de alimentación previos a los confinamientos por cuarentena. Se utilizó la prueba de chi cuadrado para analizar las diferencias entre los patrones dietéticos descritos.

Para realizar las preguntas del cuestionario se tomó como referencia las guías alimenticias del Ministerio de Salud (MINSAL).

Como complemento a los datos estadísticos se realizaron 6 entrevistas a nutricionistas y a personal administrativo de los centros de salud situados en las comarcas indígenas con nivel administrativo de provincia (Emberá Wounaan, Ngäbe Buglé y Guna Yala), en el Darién, y en Panamá Oeste (Pacora). Las entrevistas se realizaron por medio de la plataforma Zoom ya que las medidas de distanciamiento del momento impedían emplear herramientas de investigación en modo presencial.

RESULTADOS.

La muestra presentó una mayoría femenina (1,158, un 74,2 %), ya que las decisiones alimentarias en los hogares mayoritariamente

las toman las mujeres, y prácticamente la mitad de las personas encuestadas se encontraban entre los 30 a los 49 años (756, un 48.1 %). Un 83.1 % declararon disponer de un nivel universitario y la mitad de los participantes disponían de 1,000 o más dólares, pero el dato más destacable es que 6 de cada 10 personas encuestadas reportaron un gasto en alimentación por debajo de los 300 dólares lo cual supone una baja inversión, estando por debajo del costo calórico de las canastas básicas familiares de alimentos durante los meses de mayo a septiembre de 2020. La Tabla 1 describe las características demográficas y socioeconómicas de los participantes.

Tabla 1: Características sociodemográficas de la muestra.

	Frecuencias N (%) (N=1,561)
Sexo	
Mujer	1,158 (74.2)
Hombre	396 (25.4)
Edad	
18-29 años	516 (33.1)
30-49 años	756 (48.4)
≥ 50 años	287 (18.4)
Nivel educativo	
Universitario	1,297 (83.1)
No Universitario	264 (16.9)
Ingresos familiares mensuales	
≥1000 USD	782 (50.1)
Gasto comida	
Menos \$300/mes	974 (62.4)
Más de \$300/mes	587 (37.6)
SARS-CoV2	
No infectado	1,492 (95.6)

Clasificamos nuestro conjunto de datos en tres patrones de consumo de alimentos utilizando el método de agrupación bietápico:

- **Patrón 1:** las personas encuestadas que reducen el consumo alimentario respecto al contexto prepandémico.
- **Patrón 2:** las personas encuestadas que mantienen el consumo previo a la pandemia o no reportan consumir.

→ **Patrón 3:** las personas encuestadas que aumentan el consumo alimentario en comparación con el periodo prepandémico.

Las personas encuestadas del patrón alimentario 1 (que corresponde a una disminución del consumo alimenticio durante la pandemia) manifiestan unas peores condiciones socioeconómicas, presentando el peor nivel de ingresos. Un 72.4 % dispone 1,000 o menos dólares de ingresos mensuales, frente a 42.8 %

Tabla 2: Características de los entrevistados/as por patrón de alimentación.

Variables		Patrones de consumo alimenticio.				P valor
		Total n=1522 (100 %)	1 (reduce) n=421 (27,0 %)	2 (mantiene / no reporta) n=390 (25.6 %)	3 (aumenta) n=711 (46.7 %)	
Género	Masculino	383 (25.3)	118 (28.2)	111 (28.6)	154 (21.7)	0.012*
	Femenino	1,133 (74.7)	301 (71.8)	277 (71.4)	555 (78.3)	
Edad	18 – 29	508 (33.4)	165 (39.3)	117 (30.0)	226 (31.8)	0.004*
	30 – 49	735 (48.4)	191 (45.5)	183 (46.9)	361 (50.8)	
	≥ 50	277 (18.2)	64 (15.2)	90 (23.1)	123 (17.3)	
Lugar de residencia	Otras provincias	339 (22.3)	106 (25.2)	101 (25.9)	132 (18.6)	0.005*
	Panamá	1,182 (77.7)	314 (74.8)	289 (74.1)	579 (81.4)	
Nivel educativo	No Universitario	264 (17.3)	120 (28.5)	56 (14.4)	88 (12.4)	0.000**
	Universitario	1,258 (82.7)	301 (71.5)	334 (85.6)	623 (87.6)	
Situación sociolaboral	Asalariado/A	749 (48.0)	147 (34.9)	183 (46.9)	390 (54.9)	0.000**
	Desempleado/A	341 (21.8)	147 (34.9)	69 (17.7)	122 (17.2)	
	Estudiante	153 (9.8)	44 (10.5)	44 (11.3)	61 (8.6)	
	Jubilado/A	67 (4.4)	12 (2.9)	23 (5.9)	32 (4.5)	
	Ama de casa	59 (3.8)	20 (4.8)	15 (3.8)	24 (3.4)	
	Trabajador / A independiente	189 (12.4)	51 (12.1)	56 (14.4)	82 (11.5)	
Ingresos mensuales familiares	≤ 1000 USD	766 (50.3)	305 (72.4)	167 (42.8)	294 (41.4)	0.000**
	> 1000 USD	756 (49.7)	116 (27.6)	223 (57.2)	417 (58.6)	
Gasto en comida	Menos \$300 dólares/mes	950 (62.4)	313 (74.3)	219 (56.2)	418 (58.8)	0.000**
	Más de \$300 dólares/mes	572 (37.6)	108 (25.7)	171 (43.8)	293 (41.2)	
	Ganó peso	492 (32.3)	121 (28.7)	122 (31.3)	249 (35.0)	
Cambios en el peso durante la pandemia	Perdió peso	398 (26.1)	148 (35.2)	72 (18.5)	178 (25.0)	
	Sin cambios	632 (41.5)	152 (36.1)	196 (50.3)	284 (39.9)	

Test de Chi-cuadrado de Pearson: **p*-valor < 0.05, ***p*-valor < 0.01.

del patrón 2 y un 41.4 % del patrón 3. En gasto en alimentación el patrón 1 (redujo el consumo alimentario) destaca por tener la menor inversión en alimentación de la muestra con un 74.3 % gastando por debajo de los 300 dólares/mes, 18 puntos más alto que las personas encuestadas del patrón 2 y 16 puntos más alto que las personas del patrón 3. El patrón 1 es el grupo que tiene más desempleados (34.9 %), por lo que es el grupo que acumula más vulnerabilidades (Ver Tabla 2).

El patrón alimentario 1 manifestó de forma significativa experimentar más angustia y tristeza que el resto, mientras que las personas que mantuvieron la misma alimentación que antes de la pandemia (patrón 2) expresaron más calma que el resto de los patrones. El 43 % de los participantes con el patrón 1 declararon haber abandonado la actividad física, mientras que esto solo sucedió en el 33.8 % de las personas del patrón 2 y un 32.9 % de las personas del patrón 3. Las personas del patrón 1 expresaron dormir menos horas que el resto de los grupos, un 48 % durmieron menos de 7 horas al día, mientras que en el caso de los patrones 2 y 3 un 40.8 % y un 39.2 %, respectivamente, durmieron por debajo de las 7 horas al día.

En cuanto a productos de consumo alimenticio (presentes en las guías alimentarias del MINSA) durante las cuarentenas el patrón 1 mostró un acusado descenso en el consumo de alimentos como pan, verduras, vegetales, frutas, carne, cerdo y pescado en más del 50 % de las personas encuestadas, mientras que la reducción del consumo de productos como el pollo, vísceras, huevos, té y café fue más moderada, por debajo del 30 % de los casos. En contraste, el patrón 3 (aumento en el consumo de alimentos) manifestó que en más del 40 % de los casos aumentó el consumo de verduras y menestras, y más de un 50 % aumentó el consumo de vegetales, frutas y huevos. Y, por último, los que mantuvieron la alimentación (o reportaron no consumir), el patrón 2, mantuvieron en más del 90 % de los casos el consumo de cerdo, vísceras y lácteos.

En relación con las entrevistas cualitativas realizadas al personal sanitario de zonas rurales y zonas indígenas. En todas las comunidades los entrevistados reportaron la existencia de episodios de escasez de algunos alimentos, fundamentalmente productos frescos como carnes, vegetales y frutas. Los entrevistados opinaron que esto fue debido a que en los primeros meses de la cuarentena algunos establecimientos de venta de comida cerraron por la interrupción del normal abastecimiento y a que durante las

primeras semanas de confinamiento los consumidores con mayor poder adquisitivo compraron grandes cantidades de alimentos lo que generó una escasez de frutas, vegetales y menestras. Los profesionales que se entrevistaron consideraron que la escasez generó un aumento en los precios lo que afectó a las personas con peor capital económico.

En las comunidades se percibe, de acuerdo a los entrevistados, que durante la pandemia se ha recibido la ayuda del gobierno, pero no de forma homogénea. En las comunidades de la Comarca Emberá Wounaan se reportan casos de insuficiente reparto de bolsas de comida porque no se había tomado en consideración que eran familias numerosas. Los líderes comunitarios y los caciques tuvieron un importante rol en la distribución de bolsas de comida.

DISCUSIÓN.

En los datos del cluster bietápico hay una clara diferencia entre los que han reducido el consumo de la cantidad de alimentos con los otros patrones de alimentación. Existiendo una relación estadísticamente significativa (χ^2) entre consumir menos alimentos y tener un menor nivel educativo, unos ingresos bajos, y una mayor situación de desempleo. Es decir, los que han consumido menos alimentos son posiblemente los más afectados por la coyuntura de crisis, estas personas que acumulan más vulnerabilidades se han visto obligados a reducir su consumo alimentario acompañado este comportamiento por un severo deterioro de las conductas de salud asociadas a la salud emocional, al ejercicio físico, y a las horas de sueño. Estos datos apuntan a la pauperización y el deterioro de las condiciones sociales por la coyuntura pandémica.

La principal limitación del presente estudio es que fue un cuestionario auto administrado y una muestra no probabilística, aunque se hicieron esfuerzos en el diseño y análisis para controlar sesgos de reporte. Los hallazgos de la encuesta fueron similares a reportes previos en otros países que utilizaban metodologías similares durante la pandemia.¹⁷⁻¹⁹

Los resultados del presente estudio son parecidos a los de la Encuesta de Niveles de Vida 2008, que indagó sobre la adquisición de alimentos para consumo familiar y encontró que un 90 % de los hogares panameños consumen arroz y la variedad de los alimentos disminuye a medida que aumenta el nivel de pobreza, el uso de frutas y vegetales también varía según ingreso.²⁰ También

la Encuesta Nacional de Salud más reciente identifica diferentes patrones de alimentación especialmente poco diversificada entre la población indígena más vulnerable en un sentido socioeconómico.²¹

En términos sociales, concluimos que los resultados del estudio apuntan a un consumo y acceso a los alimentos afectado por el fuerte impacto de la desigualdad. Los datos mostrados señalan la pauperización y el deterioro de las condiciones sociales por la pandemia, en el que las medidas de aislamiento social han tenido un fuerte impacto en las condiciones de vida y en los riesgos sanitarios. Esto hace necesario profundizar y elaborar nuevas medidas en políticas públicas que faciliten el acceso simétrico, es decir de todos los grupos poblacionales, a productos de alimentación de una dieta balanceada para poder garantizar seguridad alimentaria y mejores resultados de salud a la población. Hay que tomar en consideración las consecuencias sociales y económicas que se asumen al tener a sectores vulnerables sin una alimentación variada y saludable, y el peligro que esto supone para la Salud Pública.

Agradecimientos:

Agradecemos a las nutricionistas del Ministerio de Salud por sus aportes: Lic. Maydelaine Rodriguez, Lic. Crystal Hernández, Lic. Marymar Salazar, Lic. Edgary Patricia Vega Rojas, y Lic. Julissa Lidibeth Navarro Carrasco.

REFERENCIAS.

1. Rossinot H, Fantin R, Venne J. Behavioral Changes During COVID-19 Confinement in France: A Web-Based Study. *IJERPH*. 14 de noviembre de 2020;17(22):8444.
2. Sheth J. Impact of Covid-19 on consumer behavior: Will the old habits return or die? *Journal of Business Research*. septiembre de 2020;117:280-3.
3. Al-Musharaf S. Prevalence and Predictors of Emotional Eating among Healthy Young Saudi Women during the COVID-19 Pandemic. *Nutrients*. 24 de septiembre de 2020;12(10):2923.

4. Miguel LM, Teresa ILM, Marta GR, Marta M. Physical and psychological effects related to food habits and lifestyle changes derived from Covid-19 home confinement Spanish population. [Internet]. *MEDICINE & PHARMACOLOGY*; 2020 oct [citado 22 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.preprints.org/manuscript/202010.0325/v1>
5. Casco AR. Efectos de la pandemia de COVID-19 en el comportamiento del consumidor. *Innovare: Rev Ciencia Tecnol*. 10 de septiembre de 2020;9(2):98-105.
6. Centro Internacional de Estudios Políticos y Sociales (CIEPS). Encuesta de Ciudadanía y Derechos 2021. Panamá antes y después de la pandemia [Internet]. Panamá; 2022 mar p. 52 páginas. Disponible en: https://cieps.org.pa/wp-content/uploads/2022/03/informe_encuestaCIEPS2021.pdf
7. Garcimartin, C.; Freire, C.; Astudillo, J. Impacto social de la pandemia del COVID-19 en Panamá y análisis de eficiencia de los programas de transferencias monetarias. Banco Interamericano de Desarrollo (BID); 2021.
8. Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC). Cuadro 39. Empleo informal en la república, por sector en el empleo, según sexo, provincia y comarca indígena: Encuesta de mercado laboral, agosto 2019 y octubre 2021. Contraloría General de la República, Panamá.
9. Instituto Nacional de Estadística y Censo (INEC). Gráfica 1. Tasa de desempleo y población desocupada: Encuesta del mercado laboral 2005-2021. Contraloría General de la República, Panamá.
10. United Nations University UNU-WIDER. World Income Inequality Database (WIID). [Internet]. Disponible en: <https://www.wider.unu.edu/project/wiid-%E2%80%93-world-income-inequality-database>
11. Tilly C. La desigualdad persistente. Buenos Aires: Manatíal; 2000.

12. Prada GE, Durán-Agüero S, Moya-Osorio JL. Confinamiento e inseguridad alimentaria durante la pandemia por covid-19 en Chile. *Rev chil nutr.* octubre de 2021;48(5):678-86.
13. Parra Aguirre MA, Caza Chango SJ. Determinantes sociales y desafíos para la deconstrucción social de la pandemia por COVID-19. *Av enferm.* 8 de junio de 2021; 39 (1supl):44-53.
14. Serrano Guzmán, S. y Rodríguez Pliego, F. Determinantes sociales de la salud e interdependencia de derechos en el contexto de covid-19: reflexiones sobre salud, vivienda, alimentación, trabajo y seguridad social. En: *Los Determinantes Sociales de la Salud, más allá del Derecho a la Salud.* Lema Añón, Carlos. Dykinson; 2021.
15. Leonard, J. William Gorgas, soldado de la salud pública. *Bol of Saint Panam* 112 (3) [Internet]. 1992; Disponible en: <https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/16345/v112n3p223.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
16. Cea D'Ancona MÁ. Metodología cuantitativa, estrategias y técnicas de investigación social. 3a reimp. Madrid: Síntesis; 2009.
17. Rodríguez-Ramírez S, Gaona-Pineda EB, Martínez-Tapia B, Romero-Martínez M, Mundo-Rosas V, Shamah-Levy T. Inseguridad alimentaria y percepción de cambios en la alimentación en hogares mexicanos durante el confinamiento por la pandemia de Covid-19. *Salud Publica Mex.* 5 de noviembre de 2021;63(6, Nov-Dic):763-72.
18. Cuatlayo Meza E, Luna Lopez P, Enríquez-Martínez OG, Villaseñor Lopez K, De Abreu Quintela Castro FC, Silva Pereira TS. Seguridad alimentaria y nutricional en México durante la pandemia por SARS-CoV-2. *Rev Esp Nutr Hum Diet* [Internet]. 13 de septiembre de 2022; Disponible en: <https://www.renhyd.org/index.php/renhyd/article/view/1699>
19. Santos LP dos, Schäfer AA, Meller F de O, Harter J, Nunes BP, Silva ICM da, et al. Tendências e desigualdades na insegurança alimentar durante a pandemia de COVID-19: resultados de quatro inquéritos epidemiológicos seriados. *Cad Saúde Pública.* 2021;37(5):e00268520.
20. Departamento de Salud Nutricional.; 2012. Disponible en: <http://www.incap.int/index.php/es/publicaciones-externas/253-situacion-alimentaria-y-nutricional-de-la-poblacion-panamena-basada-en-la-tercera-encuesta-de-niveles-de-vida-2008/file>
21. Instituto Conmemorativo Gorgas. Sistema de Información Geográfico Interactivo de la Encuesta Nacional de Salud de Panamá (ENSPA) [Internet]. 2019. Disponible en: <http://www.gorgas.gob.pa/SIGENSPA/Inicio.htm>

Características demográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con artritis reumatoide, admitidos al servicio de reumatología del complejo hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, de enero de 2010 a septiembre de 2019.

Demographic, clinical and therapeutic characteristics of patients with rheumatoid arthritis admitted to the rheumatology service of the Dr. Arnulfo Arias Madrid, from January 2010 to September 2019.

Sánchez Escudero, María Sabina*

* Especialista en Medicina Interna y Médico Residente de la Subespecialidad de Reumatología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. Email: dramariasabina1117@gmail.com

RESUMEN.

Introducción: La Artritis reumatoide (AR) es la enfermedad reumatológica autoinmune más frecuente a nivel mundial y según el estudio *Global Burden of Diseases* (GBD) 2010, de las 291 condiciones analizadas, estuvo ubicada en la posición 42 en el recuento de contribuyentes de discapacidad global y porta una carga global medida en *Disability Adjusted Life Years* (DALYs) que ha aumentado desde 3.3 millones en 1990 hasta 4.8 millones en el 2010.¹

Objetivo general: Describir las características demográficas, clínicas y abordaje terapéutico de los pacientes con AR admitidos al Servicio de Reumatología del CHDRAAM, desde el 1 de enero del 2010 hasta el 30 de septiembre de 2019.

Metodología: Estudio descriptivo, retrospectivo, transversal que incluyó todos los pacientes mayores de 18 años admitidos con diagnóstico de AR.

Resultados: Se estudiaron 507 pacientes de los cuales 90 % eran del sexo femenino. La hipertensión fue la comorbilidad más frecuente (49 %) y las manifestaciones extraarticulares más comunes fueron los nódulos reumatoides (12 %). El Síndrome de Sjögren secundario estuvo presente en un 10 %. El 53 % de los pacientes no usaba glucocorticoides y la mayoría (47 %) se encontraban en terapia dual con fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) convencionales. La combinación más usada fue metotrexate + hidroxiquina (15 %) y el FARME biológico más usado como primera opción fue el Etanercept (8.7 %).

Conclusión: La mayoría de nuestros pacientes están en manejo con FARMES convencionales lo que representa seguridad y menores gastos para nuestro sistema de salud.

Palabras clave: Artritis reumatoide, hipertensión arterial, FARME.

ABSTRACT.

Introduction: Rheumatoid arthritis (RA) is the most common autoimmune rheumatological disease worldwide and according to the Global Burden of Diseases (GBD) 2010 study, out of the 291 conditions analyzed, it was ranked 42nd in the count of contributors to global disability and carries a global burden of disease measured in Disability Adjusted Life Years (DALYs) that has increased from 3.3 million in 1990 to 4.8 million in 2010.¹

General objective: To describe the demographic, clinical characteristics and therapeutic approach of patients with RA admitted to the Rheumatology Service of the CHDRAAM, from January 1st, 2010 to September 30th, 2019.

Methodology: Descriptive, retrospective, cross-sectional study that included all patients over 18 years of age admitted with a diagnosis of RA.

Results: Five hundred and seven patients were studied, of which 90 % were female. Hypertension was the most frequent comorbidity (49 %) and the most common extra-articular manifestations were rheumatoid nodules (12 %). The secondary Sjögren's syndrome was present in 10 %. Fifty three percent of the patients did not use glucocorticoids and the majority (47 %) were on dual therapy with conventional disease modifying antirheumatic drugs (cDMARDs). The most used combination was methotrexate + hydroxychloroquine (15 %) and the most common biological DMARD (bDMARDs) as a first option was the Etanercept (8.7 %).

Conclusion: Most of our patients are being managed with cDMARDs which represents safety and less costs for our health system.

Key words: Rheumatoid arthritis, hypertension, DMARD.

INTRODUCCIÓN.

La AR es una enfermedad inflamatoria crónica de etiología autoinmune, que es progresiva y sin el tratamiento adecuado puede resultar en aumento de la mortalidad, disminución de la productividad, de la calidad de vida y en discapacidad permanente llevando consigo un importante impacto en la salud pública. Se postula que el crecimiento de la población y su envejecimiento son los factores principales que han contribuido al aumento de la carga por enfermedad asociada a la AR que se evidenció en los estudios del GBD 2010¹ y del 2017.²

Al considerar los efectos de la AR hay que tomar en cuenta que además del daño articular acumulativo e irreversible, hasta 40 % de los pacientes pueden tener manifestaciones extraarticulares en diferentes sistemas; lo que se ha relacionado a una evolución más agresiva de la enfermedad³ y lleva consigo un aumento en el riesgo de mortalidad y de eventos cardiovasculares, que en algunos

estudios ha sido incluso mayor que el riesgo asociado a la diabetes mellitus tipo 2.⁴

Actualmente en Panamá no hay estudios que aporten una perspectiva general de base sobre el tema y, como hemos mencionado, la tendencia es hacia un aumento en la carga de la enfermedad por lo cual es importante elaborar medidas preventivas y de abordaje inicial que se basen en el perfil de nuestros pacientes.

En el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid (CHDRAAM) se reciben pacientes de todo el país, así que tenemos un grupo de estudio muy heterogéneo con factores de riesgo muy variados y con distinto acceso a cuidados de salud lo cual probablemente condiciona resultados en cuanto a control de actividad, limitación funcional y discapacidad a largo plazo.

Analizaremos sus características y su evolución en cuanto a tratamiento lo cual nos permitirá elaborar protocolos que nos orienten a escoger una mejor terapia inicial y a escalonar el manejo

de forma más efectiva a fin de controlar no solo la progresión del daño articular sino también los efectos sistémicos devastadores de la inflamación crónica.

METODOLOGÍA

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y transversal cuyo universo estaba constituido por todos los pacientes admitidos al Servicio de Reumatología del CHDRAAM del 1 de enero de 2010 hasta el 30 de septiembre de 2019.

Se incluyeron los pacientes de las Clínicas de Artritis y Biológicos mayores de 18 años con diagnóstico de AR según los criterios de clasificación ACR/EULAR 2010. Se excluyeron los síndromes de sobreposición, los pacientes que habían perdido su control durante más de un año y los expedientes clínicos incompletos. Luego se recolectaron los datos mediante un formulario que fue diseñado con variables utilizadas en otros estudios especialmente para este fin.

Se evaluaron datos demográficos como la edad, sexo y procedencia; datos clínicos como las comorbilidades más comunes y las manifestaciones extraarticulares; los antecedentes de tabaquismo, alcoholismo y heredofamiliares de enfermedad reumatológica; datos inmunológicos y de actividad de enfermedad; el tratamiento actual que incluía uso de glucocorticoides y la dosis; además del tipo de terapia (monoterapia, terapia dual, cuádruple terapia) con los medicamentos específicos utilizados. También se evaluó la historia de uso de fármacos antirreumáticos modificadores de la enfermedad (FARME) biológicos y los motivos por los que hubo que discontinuarlos o cambiarlos. En éste punto definimos criterios de falla primaria, secundaria, reacción adversa medicamentosa (RAM), y se dejaron las opciones de causa no consignada (N/C) y de otras causas.

Se protegió la privacidad y confidencialidad del paciente. No se requirió consentimiento informado y se respetaron los principios éticos internacionales que deben regir todas las investigaciones. A nivel nacional se solicitó la autorización de los directivos del CHDRAAM y el protocolo de investigación se sometió a evaluación por el Comité de Bioética de la Investigación del CHDRAAM.

La información obtenida se tabuló, analizó y graficó mediante los programas EPI-INFO versión 7.2 y Excel 2010. El análisis se hizo en frecuencias y porcentajes.

RESULTADOS

Quinientos siete pacientes cumplieron los criterios de inclusión y exclusión. La mayoría de ellos fueron mujeres (89.94 %) y estuvieron en el rango de edad de 55- 64 años (30.18 %).

El 58.19 % de los pacientes procedían de las provincias de Panamá, Panamá Oeste (26.63 %) y Coclé (6.90 %). En particular de los distritos de Panamá (37.48 %), San Miguelito (19.92 %), Arraiján (14.40 %), La Chorrera (9.27 %) y Penonomé (2.56 %).

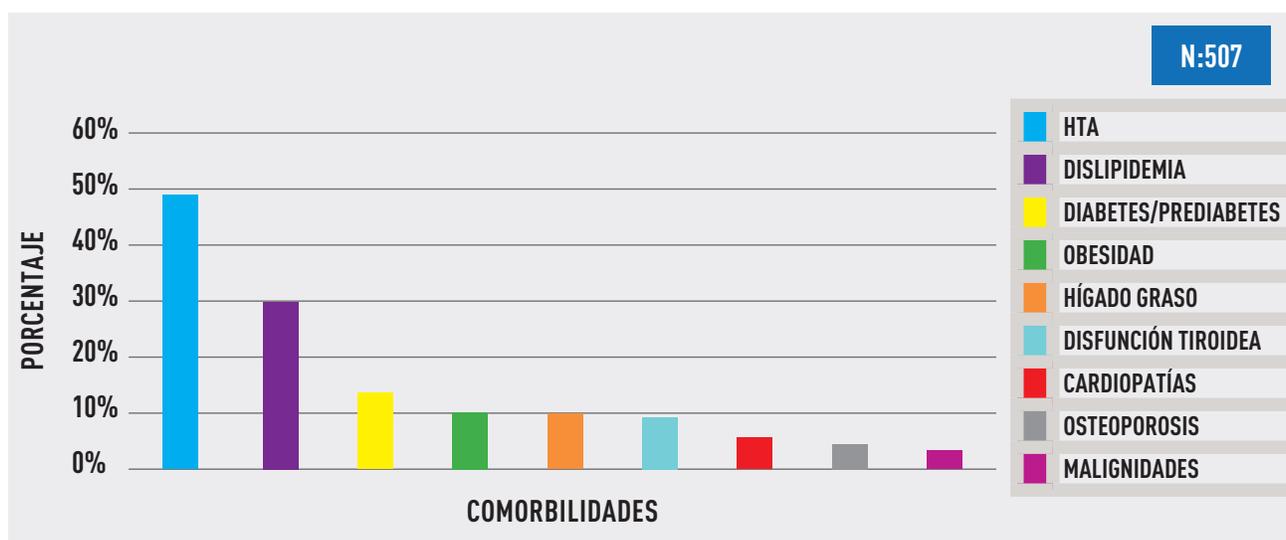
La hipertensión arterial (HTA) fue la comorbilidad más común (49.11 %) seguida en orden por la dislipidemia (29.59 %), la diabetes/prediabetes (13.02 %), la obesidad (10 %), el hígado graso (9.27 %), disfunción tiroidea (8.68 %), las cardiopatías (4.74 %), la osteoporosis (3.75 %), las malignidades (2.96 %), la depresión (2.17 %) y la ERC en manejo médico (Ver Gráfica 1).

Entre las malignidades encontradas podemos mencionar que 4 (0.79 %) pacientes tenían cáncer cervicouterino, 3 (0.59 %) tenían cáncer de tiroides, una de éstas últimas también tenía cáncer de endometrio; 3 (0.59 %) tenían cáncer de mama. Se encontraron también cáncer de vejiga, de próstata, hepatocarcinoma, mieloma múltiple y síndromes mielodisplásicos. Otras comorbilidades importantes fueron las tiroidopatías. Encontramos que 44 (8.68 %) pacientes tenían hipotiroidismo o hipertiroidismo, 19 (3.75 %) tenían bocio, 4 (0.79 %) tenían nódulos tiroideos y 1 (0.20 %) tenía tiroiditis de Hashimoto.

Se documentó el antecedente de tabaquismo sólo en 34 pacientes (6.71 %) pero de los 51 pacientes del sexo masculino, 13 (25 %) fumaban.

En cuanto a los antecedentes heredofamiliares, 59 (11.64 %) pacientes tenían antecedente de familiares de primer grado con enfermedad reumatológica, 29 (5.73 %) tenían familiares de segundo grado con enfermedad reumatológica y 16 (3.16 %) tenían cualquier otro familiar con enfermedad reumatológica. De los 59 (11.64 %) pacientes que tenían antecedentes de familiar de primer grado con enfermedad reumatológica, 52 (10.3 %) tenían AR.

La mayoría de los pacientes tenían AR seropositiva. El 65.48 % tenían anticuerpo contra péptido citrulinado cíclico (anti-CCP) positivo fuerte y el 4.54 %, positivo débil. En cuanto al factor

Gráfica N° 1: Comorbilidades en pacientes con AR Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010-2019.

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

reumatoide (FR), el 59.29 % lo tenían positivo fuerte y el 8.30 % positivo débil. El resto de los pacientes los tenían en rango normal o no consignado.

La manifestaciones extraarticulares más frecuentes fueron los nódulos reumatoides (11.83 %) y la anemia (41.03 %). Cincuenta y un (10.06 %) pacientes tenían o estaban en estudio por Síndrome de Sjögren secundario. Es importante señalar que 7 (1.38 %) pacientes tenían o eran sospechosos de Enfermedad Pulmonar Intersticial pero únicamente dos fueron atribuidas a la AR.

Tabla 1: Uso de glucocorticoides por pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 – 2019.

Glucocorticoides	FA* (P†)
≤ 7.5 mg	235 (46.35 %)
>7.5- ≤ 30 mg	4 (0.79 %)
N/U‡	268 (52.86 %)
Total	507 (100 %)

* Frecuencia absoluta, † Porcentaje, ‡ No utiliza

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

Un total de 268 (52.86 %) pacientes no usaban glucocorticoides (Ver Tabla 1). El régimen de terapia más utilizado fue la terapia dual (47.14 %), de las cuales la combinación más frecuente fue metotrexate (MTX) e hidroxicloroquina (HCQ) en 78 pacientes (15.38 %) seguido por la monoterapia con MTX en 75 pacientes (14.79 %). Ciento ochenta y seis pacientes (36.69 %) estaban en monoterapia; la mayoría de ellos (14.79 %) usaban MTX (Ver Tabla 2). De los 507 pacientes, 98 han usado bDMARDs. Al momento de nuestra encuesta habían 83 (16.37 %) en ésta terapia.

Tabla 2: Régimen de tratamiento de los pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 – 2019.

Régimen de tratamiento	FA*(P†)
Monoterapia	186 (36.69 %)
Terapia dual	239 (47.14 %)
Triple terapia	79 (15.58 %)
Cuádruple terapia	3 (0.59 %)
Total	507 (100 %)

* Frecuencia absoluta, † Porcentaje.

Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

Los bDMARD más usados como primera opción de manejo fueron Etanercept (ETN) en 44 pacientes (8.68 %) y Rituximab (RTX) en 35 (6.90 %) (Ver gráfica 2). La causa más común de cambio del primer bDMARD fue falla primaria (1.58 %). Hubo 5 RAM que ocasionaron un primer cambio de bDMARD, de las cuales 4 fueron reacciones alérgicas y una infección. En otras causas estuvieron incluidos 3 casos por desabastecimiento, dos que no podían acudir mensualmente y en otro paciente se decidió suspender por alto riesgo de perforación intestinal. Sólo un paciente requirió tercer y cuarto cambio de bDMARD.

DISCUSIÓN

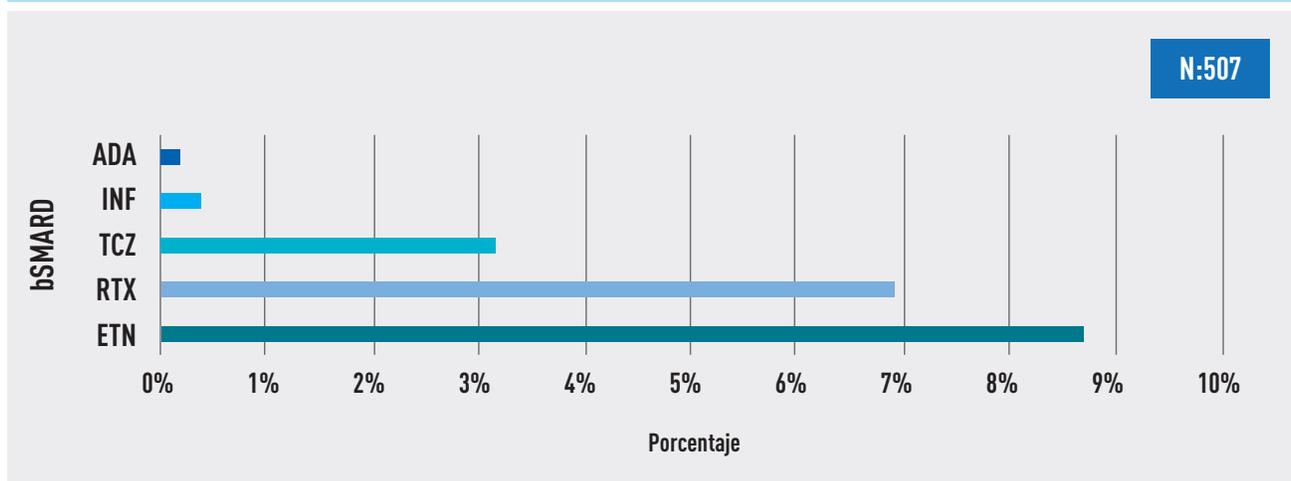
La predominancia de los casos de AR en el sexo femenino se debe a que existe una mayor reactividad de la respuesta inmune en mujeres, la que ha sido en parte atribuida al efecto hormonal (principalmente de los estrógenos) y a las enormes diferencias en cuanto a función reproductiva (incluyendo el embarazo) con respecto a los hombres. En general, las mujeres tienen dos a tres veces más riesgo de desarrollar AR que los hombres según el estudio de Ngo y colaboradores del año 2014.⁵ Al comparar nuestros hallazgos (sexo femenino: 89.9 %) con los de otros estudios de la región, encontramos que las cifras coinciden con las de estudios en Colombia (85.3 %)⁶ y Brasil (89.4 %).⁷

En la literatura mundial está demostrado que los pacientes con AR tienen alta prevalencia de comorbilidades y factores de riesgo cardiovascular, las cuales se han atribuido al uso de

algunos medicamentos, a factores de riesgo tradicionales y por supuesto al efecto de la inflamación crónica. En nuestro estudio las comorbilidades más frecuentes fueron la hipertensión y la dislipidemia, al igual que en el estudio COMORA que incluía pacientes de 17 países.⁸ El 6 % de los pacientes del estudio COMORA tenían antecedente de enfermedad cardiovascular isquémica mientras que en nuestro estudio sólo se evidenció en el 0.99 % de los casos. En general se observa mucha variabilidad en cuanto a cifras exactas de comorbilidades, por ejemplo en un estudio que incluyó datos de la ciudad de Panamá se documentaron cifras menores de hipertensión, dislipidemia y diabetes;⁹ al igual que en otros estudios de la región donde las diferencias fueron incluso más marcadas.⁶ De igual forma llama la atención la diferencia en el número de casos de osteoporosis ya que en el estudio COMORA el 17 % de los pacientes tenía osteoporosis, mientras que en nuestro estudio solo el 3.75 % tenían osteoporosis u osteopenia lo que podría sugerir falla en el tamizaje de la enfermedad que en nuestro medio se debe a factores relacionados al paciente, al médico e institucionales. Sobresalieron también los casos de disfunción tiroidea que es una asociación conocida en la literatura.¹⁰ Al comparar los resultados de otros estudios con los del nuestro (8.68 %), notamos que fueron cifras mucho mayores; por ejemplo en la India los casos de disfunción tiroidea sumaron un 22 %.¹¹ Esta diferencia se debe a que en varios de estos estudios se hizo un tamizaje activo con pruebas a toda la población estudiada.

En cuanto al tabaquismo, al igual que en nuestro estudio, existen otros en los que también se ha documentado que el sexo tiene un

Gráfica N° 2: Primer bDMARD utilizado en pacientes con AR. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá 2010 - 2019



Fuente: Base de datos. REGES. CHDAAM. Panamá 2010-2019.

efecto modificador en la asociación entre fumar y el riesgo de AR. El sexo masculino se ha asociado a un aumento del riesgo de AR que ha sido atribuido a las diferencias hormonales.¹²

La contribución de la herencia para el desarrollo de AR es importante y se estima que es de 50 % para AR anti-CCP positivo y de 20 % para la AR anti-CCP negativo. El peso de la herencia en nuestra población la medimos en términos de antecedentes heredofamiliares de enfermedad reumatológica y encontramos que el 17.37 % tenían familiares de primer o segundo grado con antecedente de enfermedad reumatológica. En China en el año 2019 encontraron un resultado similar con un total de 15.32 % pacientes con historia familiar, de los cuales 11.3 % eran de familiares de primer grado, 2.75 % de segundo grado y 1.24 % de ambos.¹³ La enfermedad más común entre los familiares fue la AR al igual que en nuestro estudio.

La AR seropositiva se relaciona a una enfermedad más agresiva. En nuestro estudio el FR fue positivo en 67.59 % de los pacientes y el anti-CCP en 70.02 %, cifra que fue similar a la de otros estudios internacionales, por ejemplo en un estudio en Qatar del año 2014 el 56.5 % de los pacientes tenía FR positivo y el 69.6 % tenían anti-CCP positivo;¹⁴ y en un estudio sueco del año 2017 el FR fue positivo en 73 % de los pacientes.¹⁵

Los casos de síndrome de Sjögren sumaron un 10 % de nuestros pacientes que es la misma cifra encontrada en el estudio colombiano de Bautista-Molano⁶ pero que difiere marcadamente de la encontrada en un metaanálisis del año 2011 en el que el porcentaje fue mucho menor (3.5 %).¹⁶

En cuanto al tratamiento, el 47.14 % de nuestros pacientes utilizaban glucocorticoides, cifra que fue idéntica a la encontrada en Francia en el año 2015¹⁷ e igualmente coincide con resultados de otros estudios regionales.⁶ Sin embargo hay países en los que las cifras son notablemente menores como ocurre en Suecia donde documentaron que sólo el 28.2 % de los pacientes usaban glucocorticoides.¹⁵ Por nuestra parte continuaremos trabajando en alcanzar las menores cifras posibles de uso de glucocorticoide.

El régimen más utilizado en nuestros pacientes fue la terapia dual al igual que en otros estudios como por ejemplo en Pakistán donde incluso se evidenció una cifra mucho mayor (70.3 %) debido a que no usaban medicamentos biológicos.¹⁸ En ambos análisis

el régimen más utilizado fue el de MTX + HCQ. Existen otros estudios donde la mayor parte de los pacientes se encontraban en monoterapia, algunos de ellos con un porcentaje importante de uso de bDMARDs (14 %)¹⁷ mientras que en nuestros pacientes en monoterapia los bDMARDs únicamente eran usados en el 2.37 %. Cabe señalar que ningún paciente con enfermedad ≤ 1 año de duración había recibido bDMARDs.

El primer bDMARD usado en la mayoría de nuestros pacientes fue ETN en 8.7 %, que representa un 45 % de los que usaron un primer bDMARD, que fue un porcentaje similar al de otros estudios a nivel nacional⁹ e internacional.¹⁷ Sin embargo en varios países de la región la primera opción fue ADA.⁷ Nos impresiona que la elección podría estar condicionada al bDMARD con el que se tiene la mayor experiencia en cada país.

Los cDMARDs son los medicamentos más utilizados en nuestros pacientes lo que representa un beneficio para nuestro sistema de salud dado que se administran por vía oral, tienen un buen perfil de seguridad, amplia disponibilidad y bajos costos.

Una de las mayores limitaciones de este trabajo es que al tratarse de un estudio retrospectivo siempre habrá sesgos en la información principalmente debido a subregistro en las historias clínicas. Además identificamos importantes factores de confusión como la variable duración de enfermedad ya que se definió como el momento en el que se hizo el diagnóstico formal de AR, sin embargo muchos pacientes no diagnosticados tenían hallazgos que sugerían mayor evolución de enfermedad. Para finalizar tenemos que enfatizar en la necesidad de elaborar estrategias de manejo multidisciplinario para un mejor abordaje diagnóstico de manifestaciones extraarticulares y de efectos adversos medicamentosos. De igual forma hay que prestar especial atención a la importancia del diagnóstico temprano debido a la enorme cantidad de evidencia que sustenta una mejoría en la morbi-mortalidad que puede lograrse con el inicio de DMARDs en los primeros meses de la enfermedad. Estos resultados son la base para futuros estudios prospectivos.

AGRADECIMIENTOS

A la *DRA. ILSA MORENO* y al *DR. ARMANDO ESTRADA FUENTES*, colaboradores importantes para la elaboración del protocolo de investigación e informe final. Al *DR. ENRIQUE GIRALDO*, mi asesor; al *DR. ROGELIO CENTELLA*, jefe del Servicio de Reumatología;

al DR. GALEN LÓPEZ por todas sus enseñanzas y a todos los que trabajaron arduamente en la elaboración de los expedientes del Servicio de Reumatología del CHDRAAM a lo largo de estos años.

REFERENCIAS

1. Cross M, Smith E, Hoy D, Carmona L, Wolfe F, Vos T, et al. The global burden of rheumatoid arthritis: estimates from the global burden of disease 2010 study. *Ann Rheum Dis*. 2014;73:1316-22.
2. Safiri S, Kolahi AA, Hoy D, Smith E, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of rheumatoid arthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2019;78:1463-71.
3. Hochberg MC, Gravelle EM, Silman AJ, Smolen JS, Weinblatt ME, Weisman MH, eds. *Rheumatology*, 7th edition. Philadelphia, PA: Elsevier; 2019.
4. Agca, R. et al. Cardiovascular Event Risk in Rheumatoid Arthritis is Higher than in Type 2 Diabetes: a 15 Year Longitudinal Study. *J Rheumatol*, 2019;46:1-20.
5. Ngo ST, Steyn FJ, McCombe PA. Gender differences in autoimmune disease. *Front Neuroendocrinol*. 2014;35:347-69.
6. Bautista-Molano W, et al. Perfil epidemiológico de pacientes colombianos con artritis reumatoide evaluados en la clínica especializada de atención integral. *Reumatología clínica*. 2016;12:313-8.
7. de Lucena Valim JM, Gonçalves Chaer FG, Guimarães da Silveira FD, da Silva E Lima VP, Batista de Souza BD. Switching of biological therapies in Brazilian patients with rheumatoid arthritis. *Future Sci OA*. 2018 Dec 4;5(1):FS0355.
8. Dougados M, Soubrier M, Antunez A, Balint P, Balsa A, Buch MH, et al. Prevalence of comorbidities in rheumatoid arthritis and evaluation of their monitoring: results of an international, cross-sectional study (COMORA). *Ann Rheum Dis*. 2014;73:62-8.
9. Ortega-Gómez A, Sanabria-Castro A, Alpízar-Campos R, Guerra-Bautista G, Méndez-Rodríguez J, Muñoz-Louis R, et al. Intravenous tocilizumab in the management of rheumatoid arthritis: Clinical practice findings from a 6 month international, multicentre, observational study in Central America and the Caribbean. *Revista Colombiana de Reumatología*. 2020;27:245-55.
10. Mahagna H, Caplan A, Watad A, Bragazzi NL, Sharif K, Tiosano S, et al. Rheumatoid arthritis and thyroid dysfunction: A cross-sectional study and a review of the literature. *Best Pract Res Clin Rheumatol*. 2018;32:683-91.
11. Anoop J, Geetha F, Jyothi I, Rekha P, Shobha V. Unravelling thyroid dysfunction in rheumatoid arthritis: History matters. *Int J Rheum Dis*. 2018;21:688-92.
12. Krishnan E, Sokka T, Hannonen P. Smoking-gender interaction and risk for rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Ther*. 2003;5:R158-62.
13. Zhang XY, Jin JY, He J, Gan YZ, Chen JL, Zhao XZ, et al. [Family history of rheumatic diseases in patients with rheumatoid arthritis: a large scale cross-sectional study]. *Beijing Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*. 2019;51:439-44.
14. Lutf A, Poil AR, Hammoudeh M. Characteristics of patients with rheumatoid arthritis in Qatar: a cross-sectional study. *International Journal of Rheumatic Diseases*. 2014;17:63-5.
15. Theander L, Nyhäll-Wählin BM, Nilsson JÅ, Willim M, Jacobsson LTH, Petersson IF, et al. Severe extraarticular manifestations in a Community-based cohort of patients with rheumatoid arthritis: risk factors and incidence in relation to treatment with tumor necrosis factor inhibitors. *J Rheumatol*. 2017;44(7):981-7.
16. Prete M, Racanelli V, Digiglio L, Vacca A, Dammacco F, Perosa F. Extra-articular manifestations of rheumatoid arthritis: An update. *Autoimmun Rev*. 2011;11:123-31.
17. Fautrel B, Cukierman G, Joubert JM, Laurendeau C, Gourmelen J, Fagnani F. Characteristics and management of rheumatoid arthritis in France: Analysis of a representative French national claims database resulting in an estimated prevalence of 0.35. *Joint Bone Spine*. 2016;83:461-2.
18. 1Ahsan T, Erum U, Khowaja D, Dahani A. Delayed conventional DMARDs therapy is effective in Rheumatoid Arthritis. *Pak J Med Sci*. 2017;33:840-3.



Secuelas respiratorias del COVID-19 moderado a severo en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Panamá.

Respiratory sequel of moderate to severe covid-19 in Dr. Arnulfo Arias Madrid Hospital Complex, Panama.

Serrano, José*; Noriega, Lorena*; Guevara, Eric†

* Médico especialista en Neumología. Ciudad de la Salud de la CSS.

+ Médico especialista en Medicina Interna y subespecialista en Neumología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.

‡ Médico especialista en Medicina Interna y subespecialista en Neumología, Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid.
Email: jalxserra@gmail.com

RESUMEN.

Introducción

El SARS-Cov-2 ha causado un gran número de infecciones a nivel global y en Panamá. Previo a la vacunación, un 15 % de los infectados requirieron hospitalización y oxigenoterapia. El objetivo del estudio fue determinar la persistencia de alteraciones pulmonares a 6 y 12 meses de la hospitalización en población no vacunada.

Metodología

Realizamos un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, a una muestra de pacientes con historia de hospitalización por COVID-19 y uso de oxígeno suplementario en el Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid entre abril y agosto del 2020. La evaluación se realizó a los 6 y 12 meses de la hospitalización y se registraron variables generales, síntomas respiratorios persistentes, datos de función pulmonar y persistencia de infiltrados radiográficos. Protocolo evaluado y aprobado por el Comité Nacional de Bioética e Investigación y registrado con el código EC-CNBI-2020-09-95.

Resultados

Se estudiaron 28 pacientes con un promedio de edad de 55 años (33-83), principalmente de sexo femenino con el 60.71 %. El 60.71 % sin comorbilidades previas; 32.14 % reportó comorbilidades no pulmonares, 17.86 % enfermedades pulmonares.

Los síntomas más frecuentes fueron: tos (35.71 %) y disnea (32.14 %). El 25 % presentó disminución de la capacidad vital forzada en la espirometría y el 57.14 % a los 12 meses ya no tenían alteraciones en estudios radiográficos.

Conclusiones

La tos, la disnea y la disminución de la capacidad vital forzada, fueron los hallazgos más frecuentes en la muestra. Los infiltrados reticulares fueron el hallazgo radiográfico más común.

Palabras clave: SARS-Cov-2, COVID-19, prueba de función pulmonar, secuela respiratoria.

ABSTRACT

Introduction

SARS-Cov-2 has caused a large number of infections with variable symptoms. Prior to vaccination, 15 % of those infected required hospitalization, and long-term respiratory symptoms are described in these group. The objective of the study was to determine the persistence of pulmonary alterations after 12 months of hospitalization.

Methodology

We conducted an observational, descriptive, cross-sectional, and prospective study over a sample of patients hospitalized for COVID-19 that had used supplemental oxygen at the Dr. Arnulfo Arias Madrid Hospital Complex between April and August 2020. Prior informed consent, general variables, persistent respiratory symptoms, pulmonary function data and persistence of radiographic infiltrates at 12 months after hospitalization were registered. Evaluated and approved by the National Bioethics and Research Committee and registered with the code EC-CNBI-2020-09-95.

Results

A total of 28 patients with an average age of 55 years (33-83) were studied, mainly female with 60.71 %. 60.71 % without previous comorbidities; 32.14 % reported non-pulmonary comorbidities, 17.86 % pulmonary diseases.

The most frequent symptom was cough with 35.71 %, followed by dyspnea with 32.14 %; 25 % presented decreased forced vital capacity and 57.14 % no longer had alterations in radiographic studies.

Conclusions

Cough, dyspnea and decreased forced vital capacity were the most frequent findings in the sample. Regarding imaging findings, reticular infiltrates were the most common.

Keywords: SARS-Cov-2, COVID-19, respiratory function test, long COVID, post-acute sequelae of SARS-CoV-2 infection.

Introducción

La infección por el SARS-CoV-2, causante de COVID-19, ha estado presente en Panamá desde marzo del 2020. Las manifestaciones clínicas van desde cuadros asintomáticos y leves que se tratan en domicilio, a cuadros moderados a severos que requieren uso de oxígeno suplementario y algunos casos soporte ventilatorio en unidades de cuidados intermedios o cuidados críticos.

Los hallazgos patológicos a nivel pulmonar, en casos moderados a severos, muestran daño alveolar difuso con exudados fibromixoides celulares, asociado a descamación de neumocitos y formación de membranas hialinas, sugiriendo algún tipo de síndrome de distrés respiratorio agudo (ARDS) en el trasfondo fisiopatológico,^{1,2} que se manifiesta en los estudios de imágenes pulmonares, radiografías y tomografías, con mayor afección de los lóbulos inferiores, y variantes que van desde el vidrio despolido, patrones de neumonía organizada, infiltrados reticulares o imágenes típicas de un ARDS.^{3,4} La tendencia en el tiempo de los infiltrados radiológicos en el post COVID-19 es hacia la resolución en la mayoría de los casos.

Se ha encontrado que los daños pulmonares producen alteraciones en las pruebas de función pulmonar, aunque aún no queda claro, qué pacientes tienen más riesgo de presentar estas secuelas, si son reversibles en su totalidad o no y en qué tiempo revierten.

Durante el 2020, primer año de la pandemia, tuvimos en nuestro país, un alto número de hospitalizaciones por COVID-19 moderados a severos y consideramos que las secuelas pulmonares podrían ser un problema de salud en nuestro medio. Por ello, el objetivo principal de esta investigación fue, caracterizar las secuelas respiratorias en pacientes con COVID-19 moderado a severo en el Complejo Hospitalario Dr Arnulfo Arias Madrid de la Caja de Seguro Social, que durante ese periodo se convirtió en un hospital COVID de referencia local y nacional.

METODOLOGÍA

Se realizó un estudio observacional, descriptivo y prospectivo, con enrolamiento de pacientes entre el 1 de octubre del 2020 hasta

el 31 de agosto del 2021, en la consulta externa del servicio de neumología del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid. El muestreo fue por conveniencia, incluyéndose pacientes consecutivos, que acudieran referidos al servicio, con historia de hospitalización por COVID-19 entre el 1 de abril y el 31 de agosto del 2020, que utilizaron oxígeno suplementario por alguno de los siguientes métodos; cánula nasal, máscara facial con reservorio, cánula nasal de alto flujo, ventilación mecánica no invasiva o invasiva, y que aceptaron participar en la investigación mediante firma del consentimiento informado. Fueron excluidos pacientes con contraindicaciones o dificultades para realizar las pruebas de función pulmonar.

De cada participante se documentaron durante el enrolamiento variables como sexo, edad, ocupación, comorbilidades, historia de tabaquismo y exposición a biomasa. Se evaluaron a los 6 y 12 meses del egreso hospitalario, la persistencia de síntomas respiratorios, alteraciones en imágenes del tórax y pruebas de función pulmonar [espirometría, difusión de monóxido de carbono (DLCO) y caminata de 6 minutos].

Se calcularon frecuencias absolutas y relativas para variables cualitativas, medias y desviación estándar para variables cuantitativas. El análisis de datos se realizó con el programa Epi info versión 7.2.3.1 utilizando tablas 2x2 y valores de chi cuadrado para un nivel de significancia del 95 %.

El protocolo fue evaluado y aprobado por el Comité Nacional de Bioética e Investigación (CNBI) y registrado con el código: EC-CNBI-2020-09-95.

RESULTADOS

Se incluyeron en el estudio 28 pacientes, a los que se le logró dar seguimiento a los 12 meses del egreso hospitalario. La edad promedio del grupo fue de 55 años (33-83), la mayoría del sexo femenino con el 60.71 % de los casos, atención al cliente y policías fueron las ocupaciones más frecuentes con el 28.57 % y 17.85 % respectivamente y un 7.14 % tenía historia de tabaquismo (Ver Tabla 1).

Tabla 1: Características de los pacientes con antecedentes de COVID-19 moderado a severo del CHDrAAM, Panamá, octubre 2020-agosto 2021.

Edad Promedio en años (Intervalo)	55 (33-83)
Total n (%)	28 (100)
Femenino n (%)	17 (60.71)
Masculino n (%)	11 (39.29)
Ocupación	n (%)
Atención al cliente	8 (28.57)
Policía	5 (17.85)
Ayudante general	6 (21.43)
Trabajador de salud	4 (14.29)
Ama de casa	3 (10.71)
Educador	1 (3.57)
Conductor	1 (3.57)
Historia de comorbilidades	n (%)
Pulmonares	11 (39.29)
Asma	5 (17.86)
EPOC	3 (10.71)
No pulmonares	2 (7.14)
HTA	9 (32.14)
Diabetes mellitus tipo 2	9 (32.14)
Artritis reumatoide	4 (14.29)
Rinitis	2 (7.14)
Hipotiroidismo	1 (3.57)
Cáncer gástrico	1 (3.57)
Tabaquismo activo	n (%)
0	0 (0)
Tabaquismo inactivo	2 (7.14)
Exposición al humo de biomasa	n (%)
1	1 (3.57)
Promedio de días intrahospitalarios (intervalo)	17.96 (5-60)
Tipo de oxigenoterapia	n (%)
Cánula nasal	15 (53.57)
Máscara facial con reservorio	4 (14.29)
Cánula nasal de alto flujo	0
Ventilación mecánica no invasiva	3 (10.71)
Ventilación mecánica invasiva	6 (21.43)

Fuente: Base de datos del estudio de secuelas pulmonares post COVID-19, Panamá 2020.

En la tabla 2 se muestran las persistencias de síntomas y signos luego del egreso hospitalario a los 12 meses, donde la tos y la disnea de diferente grado de severidad fueron los síntomas más

frecuentes, y el hallazgo más común al examen físico fue la presencia de crepitantes pulmonares. Adicional se colocan las alteraciones en estudios de gabinete.

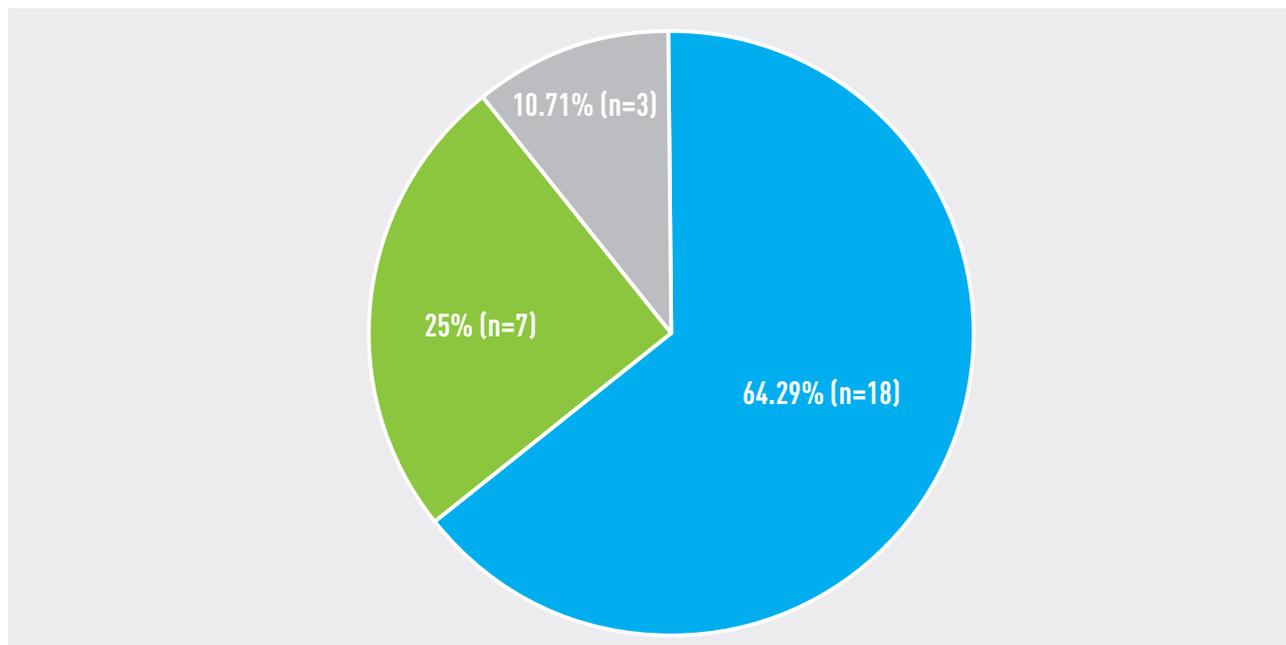
Tabla 2: Persistencia de alteraciones clínicas, radiológicas y funcionales de los pacientes con antecedentes de COVID-19 moderado a severo del CHDrAAM, Panamá, octubre 2020-agosto 2021.

Total n (%)		28 (100)
Tos		10 (35.71)
Disnea		9 (32.14)
	mMRC1*	1 (3.57)
	mMRC2	2 (7.14)
	mMRC3	6 (21.43)
	mMRC4	0 (0)
Crepitantes pulmonares		3 (10.71)
Sibilantes pulmonares		3 (10.71)
Sin alteración radiográfica		16 (57.14)
Con alteración radiográfica		12 (42.86)
	Infiltrado reticular	12 (42.86)
	Infiltrado alveolar	0 (0)
Hallazgos espirométricos		n (%)
Normal		18 (64.29)
	FVC % [†]	92% [80-104]
	FEV1 % [‡]	90% [82-99]
	FEV1/FVC	87 [75-98]
Sugestivo de restricción		7 (25)
	FVC %	68% [58-77]
	FEV1 %	65% [54-86]
	FEV1/FVC	83 [80-89]
Obstrutivo		3 (10.71)
	FVC %	80% [70-82]
	FEV1 %	70% [58-72]
	FEV1/FVC	66 [56-69]
Hallazgos de C6M [§]		
Promedio de SO2** más Baja		97% [89-99]
Promedio de porcentaje de metros caminados del predicho		98% [88-100]

Fuente: base de datos estudio de secuelas pulmonares post COVID-19, Panamá 2020.

*mMRC: escala modificada de disnea del Medical Research Council. [†]FVC%: porcentaje del predicho de capacidad vital forzada, [‡]FEV1%: porcentaje del predicho de volumen espiratorio forzado en el primer segundo. Entre corchetes se colocan los intervalos de valores mínimos a máximos. [§]C6M: caminata de seis minutos. **SO2: saturación de oxígeno.

Gráfica N° 1: Patrones espirométricos de pacientes con antecedentes de COVID-19 moderado a severo del CHDrAAM, Panamá octubre 2020-agosto 2021.



Fuente: base de datos estudio de secuelas pulmonares post COVID-19, Panamá 2020. Entre paréntesis se coloca la n correspondiente al porcentaje de pacientes entre visitas.

Discusión

En una revisión sistemática en Dublín se encontró una prevalencia de disnea del 40 % y la tos en 22 % de los pacientes luego de tres meses del egreso hospitalario. Además de espirometrías alteradas en 11 % y alteraciones imagenológicas en 28 % de los evaluados en el post-COVID. En este mismo estudio la alteración imagenológica más frecuente fue el vidrio despolido en tomografía y los infiltrados reticulares en radiografía. Dentro de sus parámetros espirométricos la alteración menos frecuente fue la obstructiva con 7 % de prevalencia y lo sugestivo de restricción con 11 %.⁹ En contraposición con nuestro estudio a los 12 meses hubo persistencia de la disnea del 32.14 % y de la misma manera la tos persistió más en nuestra investigación. Comparando nuestro principal hallazgo espirométrico (patrón sugestivo de restricción), estaba presente en una proporción mayor de la que se encontró en Dublín a los tres meses.

En otro estudio que evaluó la persistencia de síntomas en el post-COVID haciendo una revisión de 45 estudios de diferentes partes del mundo se encontró la prevalencia de disnea en 36 % y tos 16.9 %.¹⁰ Lastimosamente debido a la heterogeneidad de

los estudios no se puede establecer una correlación temporal adecuada.

Por otra parte, en el seguimiento luego de un año del COVID-19 en Wuhan, se encontró que la severidad de los síntomas iniciales en la etapa aguda se correlaciona con la persistencia de síntomas a largo plazo. Estando la tos presente en 86.8 % y la disnea en 6.6 % de los casos severos.¹¹ Comparando nuestros hallazgos, al año la persistencia de tos era mucho menor de tan solo 35.71 % y contrario la disnea mucho mayor con 32.14 %.

A un poco más corto plazo en un estudio se evaluó el seguimiento a seis meses de pacientes hospitalizados por COVID-19, 26 % presentaban disnea, 24 % de los pacientes tenían caminatas de seis minutos inferiores a lo esperado con un promedio de 87.7 % del predicho de distancia [75-101]. Se encontraron espirometrías obstructivas en el 10 % de los pacientes y sugestivas de restricción en el 11 %. Por otra parte, se confirmó restricción mediante volúmenes pulmonares en 45 % de los pacientes. Por último, se encontraron alteraciones imagenológicas en 54 %. Todas estas alteraciones eran más frecuentemente encontradas en pacientes con mayor gravedad de enfermedad.¹² Destacamos

el hecho que el hallazgo de la obstrucción es lo menos común sin embargo en nuestro estudio dichos hallazgos corresponden a pacientes con patologías de vías aéreas obstructivas (asma o EPOC) preexistentes antes del COVID-19 por lo cual no podemos decir que para nuestro estudio dicho hallazgo es secundario al COVID-19. Al comparar los resultados de las caminatas, en nuestra investigación encontramos mayor porcentaje del predicho al año con un 98 % [88-100%]. En cuanto a los hallazgos imagenológicos encontramos menor porcentaje de alteraciones al año con 42.86 % en comparación con el 54 % a los seis meses encontrados en este estudio.

Otro estudio más específico que solo le dio seguimiento a seis meses a pacientes tratados con CPAP durante su COVID-19 encontró lo siguiente. No hubo disnea en 91 % de los pacientes y el porcentaje promedio del predicho de metros de la caminata de seis minutos fue de 92 %.¹³ Esto es muy diferente a lo que encontramos en nuestra investigación.

De igual forma se dio seguimiento a pacientes con uso de VMI exclusiva, en quienes luego de un año se encontró que había disnea en el 7 % de la población estudiada, y alteraciones imagenológicas en el 10.7 %.¹⁴ En comparación con otro estudio que le dio seguimiento a seis meses a una muestra también exclusiva de pacientes que recibieron VMI, destacan la persistencia de disnea en el 16 %, y tos en el 17.64 %. No encontraron espirometrías obstructivas, y los volúmenes pulmonares en promedio eran del 94 % del predicho.¹⁵ Nos llama la atención que estos hallazgos son muy distantes a los nuestros en los cuales a mayor gravedad mayor probabilidad de alteraciones funcionales.

Un estudio de una cohorte mediterránea detectó la persistencia de síntomas de disnea y tos luego de 4 meses del alta médica en una proporción del 24 % de la muestra. Persistencia de alteraciones imagenológicas en 50 % de la muestra. Lo curioso de esta cohorte es la presencia de espirometrías obstructivas en el 88 % de la muestra. Lo siguiente importante es que se correlacionan los síntomas de disnea y tos mayormente en pacientes con anomalías imagenológicas y espirométricas.¹⁶ Dentro de nuestra comparación fue el único estudio que encontró mayor prevalencia de espirometrías obstructivas; sin embargo, recalamos que para nuestro estudio los hallazgos de obstrucción fueron en pacientes con patologías obstructivas previas y no secuelas del COVID-19.

En un estudio multicéntrico británico en el cual se les dio seguimiento a las 10 semanas, 6 meses y 1 año luego del alta hospitalaria por COVID-19 se encontraron hallazgos interesantes en las caminatas de 6 minutos. Hubo una mejoría en el valor absoluto promedio de los metros caminados de 365 metros a 421 metros y posteriormente a 447 metros al término del seguimiento, lo que representa una mejoría porcentual de casi 18 % entre las 10 semanas y el año y del 6 % entre el sexto y el duodécimo mes.¹⁷ Es muy difícil realizar una comparación en valores absolutos y con etnias diferentes por lo cual lastimosamente no podemos concluir alguna similitud.

En una cohorte de Turquía en la que se le dio seguimiento a seis meses a pacientes con COVID-19 severo se halló lo siguiente: FVC% disminuida en 45.8 % de los casos, nadie tenía patrón obstructivo y caminatas de seis minutos alteradas en el 23 %; adicional, hubo alteraciones imagenológicas en 65 % de los pacientes (evaluado por tomografía), cambios severos de 50 % del parénquima en 6 %. También se relaciona que a mayor grado de afección imagenológica se empeoraban las pruebas de función pulmonar con menor FVC% y menos metros en las caminatas.¹⁸

En una cohorte española se encontró un 52 % de pruebas de difusión de monóxido de carbono (DLCO) alteradas que se asociaban a peores valores de FVC% y metros completados en la caminata de seis minutos.¹⁹ Lastimosamente en nuestro estudio hubo limitantes en la realización de DLCO por lo cual no podemos comparar.

Otra cohorte de Alemania, en la cual se le dio seguimiento a los 3, 6 y 12 meses luego del egreso hospitalario, resultó en los siguientes hallazgos: la medida de mayor gravedad de la enfermedad se expresaba en un menor FVC%, menor DLCO, mayor cantidad de anomalías imagenológicas; además, al evaluar los valores de FVC% estos mejoraban entre las visitas de seguimiento.²⁰ Lastimosamente no tenemos suficientes datos para realizar una comparación en cuanto a la mejoría o empeoramiento de los parámetros evaluados entre los meses luego del egreso y el año.

Dentro de los estudios de Latinoamérica encontramos una cohorte mexicana que evaluaba espirometrías en seguimiento de pacientes con COVID-19 moderado a grave. En este, se determina la existencia de espirometrías sugestivas de restricción en 38 % de la muestra y normales en 96.1 % siendo el hallazgo de obstrucción pulmonar lo

menos encontrando. Adicional a aquellos que se le midió DLCO se encontró un 20 % con disminución de esta. Inclusive, se encontró 40 % de persistencia de tos y 46.6 % de disnea. Sin embargo, estos hallazgos eran en un periodo agudo del egreso.²¹ No fue posible encontrar similares estudios al nuestro con cohortes exclusivamente latinoamericanas.

LIMITANTES

Nuestra principal limitante es el número de pacientes evaluados, por una parte hubo muy poca afluencia de pacientes que cumplían los criterios de inclusión, ya que en gran medida la mayor parte de las evaluaciones post COVID-19 correspondían a pacientes no hospitalizados y hospitalizados de otros hospitales diferentes al CHDrAAM. En otros casos porque los pacientes se negaron a participar en el estudio, algunos temerosos de estar en el hospital luego de esa experiencia. Por otro lado, hubo retraso en la apertura de la consulta externa y retraso en el inicio del funcionamiento del laboratorio de pruebas de función pulmonar, que requirió adecuaciones para atención en momentos de pandemia, por ser pruebas que generan aerosoles.

La escasez de insumos para pruebas como la difusión de monóxido de carbono (DLCO) y volúmenes pulmonares, no permitió realizar estas pruebas.

CONCLUSIÓN

Creemos que nuestro estudio original ayuda en gran medida en la adquisición de conocimiento de cohortes latinoamericanas en cuanto a seguimiento a largo plazo de pacientes con COVID-19 moderado a severo. Demostramos que sí existen secuelas tanto sintomáticas, como funcionales e imagenológicas a largo plazo. Adicional hay tendencia a peor función pulmonar a mayor gravedad de la enfermedad aguda, y a persistencia de alteraciones imagenológicas. Además, los pacientes con comorbilidades no pulmonares, eran más propensos a dichas alteraciones persistentes, tanto funcionales como imagenológicas.

La importancia de nuestro estudio radica en que son datos de los primeros casos de COVID-19 en nuestro país, que corresponden a pacientes no vacunados, proporcionando información relevante para el seguimiento de dichos pacientes. Adicional será una de las

primeras cohortes en Latinoamérica que da seguimiento a un año a este tipo de pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Agradecemos a todo el personal del Servicio de Neumología y de terapia respiratoria del CHDrAAM que hicieron posible la culminación de la investigación, a los pacientes por confiar en nosotros para su seguimiento a largo plazo, y a todos los involucrados en la realización y aprobación del protocolo de investigación.

REFERENCIAS

1. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et. al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses*. 2020;12:372.
2. Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. 2017;143:142-50.
3. Wong HYF, Lam HYS, Fong AH, Leung ST, Chin TW, Lo CSY, et. al. Frequency and Distribution of Chest Radiographic Findings in Patients Positive for COVID-19. *Radiology*. 2020;296:E72-E78.
4. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol*. 2020;215:87-93.
5. Hui DS, Wong KT, Ko FW, Tam LS, Chan DP, Woo J, et. al. The 1-year impact of severe acute respiratory syndrome on pulmonary function, exercise capacity, and quality of life in a cohort of survivors. *Chest*. 2005;128:2247-61.
6. Lechowicz K, Drożdżal S, Machaj F, Rosik J, Szostak B, Zegan-Barańska M, et. al. COVID-19: The Potential Treatment of Pulmonary Fibrosis Associated with SARS-CoV-2 Infection. *J Clin Med*. 2020;9:1917.

7. Yu M, Liu Y, Xu D, Zhang R, Lan L, Xu H. Prediction of the Development of Pulmonary Fibrosis Using Serial Thin-Section CT and Clinical Features in Patients Discharged after Treatment for COVID-19 Pneumonia. *Korean J Radiol.* 2020;21:746-55.
8. George, P. M., Wells, A. U., & Jenkins, R. G. Pulmonary fibrosis and COVID-19: the potential role for antifibrotic therapy. *Lancet Respir Med* 2020;8:807-15.
9. Jennings G, Monaghan A, Xue F, Mockler D, Romero-Ortuño R. A Systematic Review of Persistent Symptoms and Residual Abnormal Functioning following Acute COVID-19: Ongoing Symptomatic Phase vs. Post-COVID-19 Syndrome. *J Clin Med.* 2021;10:5913.
10. Nasserie T, Hittle M, Goodman SN. Assessment of the Frequency and Variety of Persistent Symptoms Among Patients With COVID-19: A Systematic Review. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2111417.
11. Zhang X, Wang F, Shen Y, Zhang X, Cen Y, Wang B. Symptoms and Health Outcomes Among Survivors of COVID-19 Infection 1 Year After Discharge From Hospitals in Wuhan, China. *JAMA Netw Open.* 2021;4:e2127403.
12. Huang C, Huang L, Wang Y, Xia L, Lili R, Gu X, et al. 6-month consequences of COVID-19 in patients discharged from hospital: a cohort study. *Lancet.* 2021;397:220-32.
13. Damanti S, Ramirez GA, Bozzolo EP, Rovere-Querini P, De Lorenzo R, Magnaghi C, et al. Six-month respiratory outcomes and exercise capacity of COVID-19 acute respiratory failure patients treated with continuous positive airway pressure. *Intern Med J.* 2021;51:1810-5.
14. Zangrillo A, Belletti A, Palumbo D, Calvi M, Guzzo, F, Fominskiy E, et al. One-Year Multidisciplinary Follow-Up of Patients With COVID-19 Requiring Invasive Mechanical Ventilation. *J Cardiothorac Vasc Anesth.* 2022;36:1354-63.
15. Daher A, Cornelissen C, Hartmann NU, Balfanz P, Müller A, Bergs I, et al. Six Months Follow-Up of Patients with Invasive Mechanical Ventilation due to COVID-19 Related ARDS. *Int J Environ Res Public Health.* 2021;18:5861.
16. Moreno-Pérez O, Merino E, Leon-Ramirez JM, Mariano A, Ramos J, Arenas J, et al. Post-acute COVID-19 syndrome. Incidence and risk factors: A Mediterranean cohort study. *J Infect.* 2021;82:378-83.
17. O'Brien K, Townsend L, Dowds J, Bannan C, Nadarajan P, Kent B, et al. 1-year quality of life and health-outcomes in patients hospitalised with COVID-19: a longitudinal cohort study. *Respir Res.* 2022;23:115.
18. Bardakci MI, Ozturk EN, Ozkarafakili MA, Ozkurt H, Yanc U, Yildiz Sevgi D. Evaluation of long-term radiological findings, pulmonary functions, and health-related quality of life in survivors of severe COVID-19. *J Med Virol.* 2021;93:5574-81.
19. Blanco JR, Cobos-Ceballos MJ, Navarro F, Sanjoaquin I, Arnaiz F, Bernal E, et al. Pulmonary long-term consequences of COVID-19 infections after hospital discharge. *Clin Microbiol Infect.* 2021;27(6):892-6.
20. Steinbeis F, Thibeault C, Doellinger F, Ring R, Mittermaier M, Ruwwe-Glosenkamp C, et al. Severity of respiratory failure and computed chest tomography in acute COVID-19 correlates with pulmonary function and respiratory symptoms after infection with SARS-CoV-2: An observational longitudinal study over 12 months. *Respir Med.* 2022;191:106709.
21. Sánchez C. Función pulmonar y frecuencia de síndrome post-COVID-19 en pacientes recuperados de neumonía por SARS-CoV-2 mediante enfoque completo de telemedicina. *Respirar.* 2021;13:128.

Prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que causen resistencia a los antirretrovirales y la sensibilidad a los fármacos en los pacientes de la Clínica de VIH del Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, 2018-2021

Prevalence of mutations in the HIV genes that cause antiretroviral resistance and medication sensitivity in patients of the HIV Clinic of the Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid Hospital, 2018-2021.

Núñez, Eloy*

* Médico General/Estudiante Máster VIH-SIDA. Campus ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos de España.

RESUMEN.

El tratamiento antirretroviral es el principal soporte para el manejo de la infección por VIH y permite mantener indetectables los niveles en sangre de la carga viral. En algunos pacientes el tratamiento no logra mantener la supresión de la carga viral, desencadenándose resistencias al tratamiento, ocasionadas por cambios genéticos en el virus que le conceden una ventaja genética sobre los antirretrovirales. Realizamos un *Trabajo* no experimental, transversal y retrospectivo de *fin del Máster sobre infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, edición 2021-2022. Proyecto ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos y Ministerio de Sanidad.* Madrid donde estudiamos 112 resultados de genotipificación de las muestras de sangre de pacientes VIH positivos en el periodo de 2018-2021 realizadas en el laboratorio del CHDr.AAM. Encontramos que el 85.6 % de las muestras presentaron resistencias y que el 41.7 % pertenecían a los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogo de Nucleótido (ITRN), el 40 % a los Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogo de Nucleótido (ITRNN) y 4.1 % a inhibidores de proteasa, la integrasa no presentó resistencias. Sólo un 17 % de las mutaciones fueron de alto nivel de las cuales el 75 % correspondían a la transcriptasa reversa. Las principales mutaciones registradas fueron M184V (14 %), K103N (11 %), P225H (4.9 %), K65R (3.6 %), L74I (3.1 %), L100I (2.8 %), AT1V (2.55 %). Tenemos que entre los antirretrovirales con mayor grado de resistencia están: AZT, ABC, TDF, también FTC y 3TC dentro de los ITRN, en los ITRNN la NVP, EFV y DOR ocupan la mayor prevalencia. En menor proporción figuran inhibidores de proteasa como FPV/r, NFV, LPV/v.

Palabras clave: VIH, mutación, resistencia, antirretrovirales.

ABSTRACT.

Antiretroviral treatment is the main support for the management of HIV infection and makes it possible to maintain undetectable viral load levels in the blood. In some patients, treatment fails to maintain viral load suppression, triggering resistance to treatment,

caused by genetic changes in the virus that give it a genetic advantage over antiretrovirals. We carried out a non-experimental, cross-sectional and retrospective Master's Thesis for the "Master's degree on human immunodeficiency virus infection, 2021-2022 edition. ESTHER project. Rey Juan Carlos University and Ministry of Health. Madrid" where we studied 112 genotyping results of blood samples from HIV-positive patients in the period 2018-2021 carried out in the CHDr.AAM laboratory. We found that 85.6 % of the samples presented resistance and that 41.7 % belonged to Nucleotide Analog Reverse Transcriptase Inhibitors (NRTIs), 40 % to Non-Nucleotide Reverse Transcriptase Inhibitors (NNRTIs) and 4.1 % to protease inhibitors, integrase did not show resistance. Only 17 % of the mutations were high level, of which 75% corresponded to reverse transcriptase. The main mutations recorded were M184V (14 %), K103N (11 %), P225H (4.9 %), K65R (3.6 %), L74I (3.1 %), L100I (2.8 %), AT1V (2.55 %). We found that the antiretrovirals with the highest degree of resistance are: AZT, ABC, TDF, also FTC and 3TC within the NRTIs, in the NNRTIs NVP, EFV and DOR occupy the highest prevalence. To a lesser extent, there are protease inhibitors such as FPV/r, NFV, LPV/v.

Keywords: HIV, mutation, resistance, antiretrovirals.

INTRODUCCIÓN

El VIH es un virus que tiene la capacidad de generar mutaciones que le conceden una ventaja genética sobre los distintos antirretrovirales, en los últimos años las mutaciones que causan resistencias al tratamiento antirretroviral y la falla terapéutica secundaria a dicha resistencia son uno de los problemas que afrontan las personas con VIH.

Datos del año 2012 del estudio realizado por la Organización Panamericana de la Salud, en Panamá reportan que un 15.9 % de pacientes presentaron resistencias al primer esquema terapéutico.³

Es importante que en Panamá y la región se pueda contar con información referente a las cepas prevalentes de VIH. En Cali, Colombia se condujo un estudio para determinar la frecuencia de resistencias transmitidas en pacientes naive al tratamiento antirretroviral, la frecuencia de resistencia primaria fue de 6.6 %.⁷

Cada vez que un paciente hace falla terapéutica, es necesario modificar los antirretrovirales por otros de mayor barrera genética. El estudio de la Clínica de VIH de Colón del año 2018 describe que algunos esquemas utilizados para el manejo de las resistencias involucraron medicamentos a los cuales las cepas mutantes han presentado resistencia.⁵ Es importante conocer el comportamiento de las mutaciones que sufre el VIH para determinar la prevalencia de mutaciones que desencadenen resistencia al tratamiento antirretroviral en los pacientes de la Clínica de VIH del CHDr.AAM. Esto cobra un valor clínico importante porque el conocimiento y

la vigilancia de mutaciones que condicionen falla terapéutica es necesario para la optimización de los tratamientos.

Un estudio en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín en el 2018, encontró que más del 85 % de los pacientes presentaron resistencia a algún fármaco antirretroviral y el 71 % resultó con algún tipo de resistencia a inhibidores de nucleótidos de la transcriptasa inversa e inhibidores de no nucleótidos de la transcriptasa inversa de forma conjunta.¹ Es por esto que el objetivo de este trabajo es determinar la prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que causen resistencia a los antirretrovirales y la sensibilidad a los fármacos en los pacientes de la Clínica de VIH del CHDr.AAM, 2018-2021. Para lograr esto hay que determinar la presencia de mutaciones primarias y secundarias en los pacientes con VIH; conocer la presencia de mutaciones específicas o que confieran resistencia cruzada e identificar las mutaciones asociadas a falla terapéutica.

METODOLOGÍA

Se realiza un estudio no experimental, transversal y retrospectivo para determinar la prevalencia de mutaciones en los genes del VIH que condicionan resistencias a los antirretrovirales. Se revisan las bases de registros de genotipajes del laboratorio del CHDr.AAM de los pacientes VIH (+) atendidos en la Clínica de Terapia Antirretroviral (TARV) en el periodo de 2018-2021 que han presentado falla terapéutica o que cuenten con prueba de genotipificación. Las mutaciones encontradas se clasifican

según el grupo de antirretroviral al que pertenecen, se determina la frecuencia y porcentaje de aparición de las mismas y las resistencias asociadas a dichas mutaciones apoyados en la Base de datos de resistencias a los medicamentos contra el VIH de Stanford University.¹⁸

El universo del estudio corresponde al tamaño de la muestra la cual está conformada por todos los pacientes seropositivos para VIH atendidos en la clínica de TARV a quienes se les haya realizado prueba de genotipificación durante los años 2018-2021 lo cual hace un total de 112 pacientes.

Criterios de inclusión: 1. Ser seropositivo para VIH, 2. Ser mayor de 18 años, 3. Ser atendido en la Clínica de TARV del CHDr. AAM, 4. Haber sido sometidos a prueba de genotipificación en el laboratorio clínico del hospital.

Criterios de exclusión: No contar con prueba de genotipo.

Para la realización del estudio se solicita certificado de No Objeción a la DENADOI-SIBI-CSS, Aval del Comité Local de Investigación del CHDr.AAM y aprobación por el Comité de Bioética del CHDr.AAM. La información es manipulada solamente por el investigador principal. La identidad de los participantes se mantiene bajo el anonimato. Toda la información personal de los pacientes es removida y se asigna un número de registro para identificar cada paciente. Los datos son registrados mediante un instrumento creado para tal fin.

Se acepta cumplir con los principios éticos y morales que deben regir toda investigación que involucra sujetos humanos como lo son: Declaración de Helsinki, Informe Belmont, Buenas Prácticas Clínicas y las Normas y criterios éticos establecidos en los códigos nacionales de ética y/o leyes vigentes en Panamá.

RESULTADOS

Nuestro estudio evaluó las mutaciones del total de pacientes que contaron con pruebas de genotipo para VIH en el laboratorio del CHDr.AAM, lo cual para los años 2018, 2019, 2020 y 2021 dió un total de 112 pacientes. Fue el año 2019 el que registró el mayor número de genotipos con un 42.86 % de las pruebas, seguido de

Tabla 1: Total de pacientes con VIH atendidos en la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM a quienes se realiza prueba de genotipo durante los años 2018-2021.

Año	Número de pacientes	%
2018	13	11.61
2019	48	42.86
2020	23	20.54
2021	28	25.00
Total	112	100

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

los años 2021 y 2020 con un 25 % y 20.54 % de las pruebas (Ver Tabla 1). Este resultado sugiere que incluso durante los meses de confinamiento por la reciente pandemia por SARS-CoV2, a pesar que la toma de genotipos se redujo casi a la mitad, la Clínica de VIH y la coordinación de genotipificación del laboratorio clínico del CHDr.AAM encontraron estrategias efectivas para la realización de las pruebas, superando hasta por dos veces el valor de genotipos efectuados en el año 2018 que apenas alcanzó un 11.61 % del total estudiado (Ver Tabla 1).

Se encontraron 627 mutaciones para el VIH de las cuales el 85.65 % presentaban algún nivel de resistencia a antirretrovirales mientras que un 14.35 % no lo tenían (Ver Tabla 2). Los niveles de resistencia a cada grupo de fármacos antiretrovirales también fueron evaluados (Ver Tabla 3).

En la gráfica 1 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de transcriptasa reversa análogos de nucleósido y en la tabla 4 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual.

Tabla 2: Frecuencia de mutaciones asociadas al VIH por año y grupo antirretroviral en pacientes de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

Antirretrovirales	AÑOS				Total	%
	2018	2019	2020	2021		
INTR	31	100	61	68	260	41.47
INNTR	26	103	54	68	251	40.03
IP	1	6	10	9	26	4.15
II	0	0	0	0	0	0
Sin Resistencias	11	38	18	23	90	14.35
TOTAL	69	247	143	168	617	100
%	11	39.39	22.81	26.79	100	

*INTR: Inhibidores de la Transcriptasa Reserva de Nucléosido, +INNTR: Inhibidores No Nucléosido de la Transcriptasa Reserva, †IP: Inhibidores de Proteasa, ++ II Inhibidores de Integrasa.

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

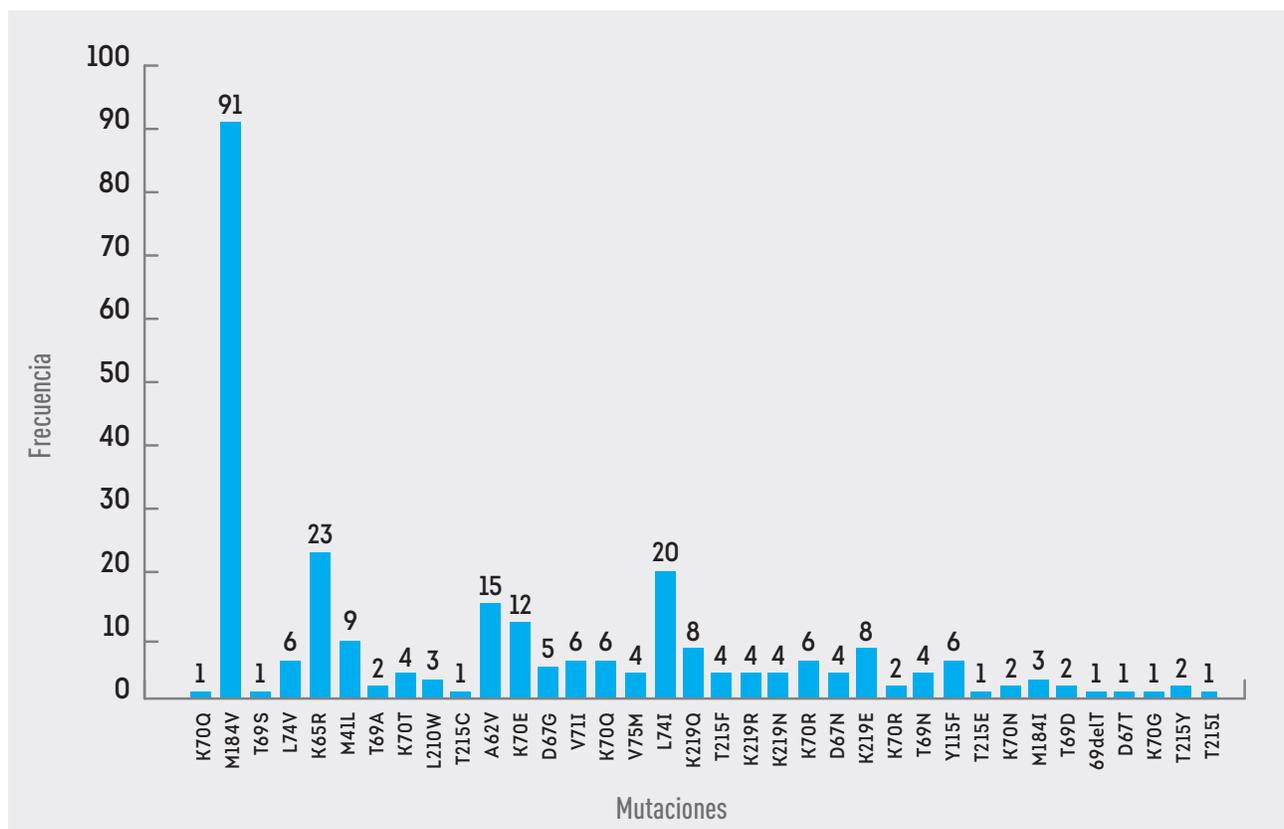
Tabla 3: Grupos de antirretroviral y nivel de resistencias en pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

NIVEL DE RESISTENCIA	GRUPOS ANTIRRETROVIRALES				Total	%
	INTR	INNTR	IP	II		
BAJO NIVEL	34	18	28	0	80	34.04
PETENCIAL BAJO NIVEL	16	36	15	0	67	28.51
INTERMEDIA	12	22	13	0	47	20.00
ALTO NIVEL	6	34	1	0	41	17.45
TOTAL	38	110	57	0	235	100
%	28.94	46.81	24.25	0		

*INTR: Inhibidores de la Transcriptasa Reserva de Nucléosido, +INNTR: Inhibidores No Nucléosido de la Transcriptasa Reserva, †IP: Inhibidores de Proteasa, ++ II Inhibidores de Integrasa.

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

Gráfica N° 1: Frecuencia de mutaciones asociadas Transcriptasa Reversa Análogos de Nucléosido en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

Tabla 4: Antirretroviral Inhibidores de la Transcriptasa Reversa Análogos de Nucléosido y nivel de resistencia reportados en los genotipos con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

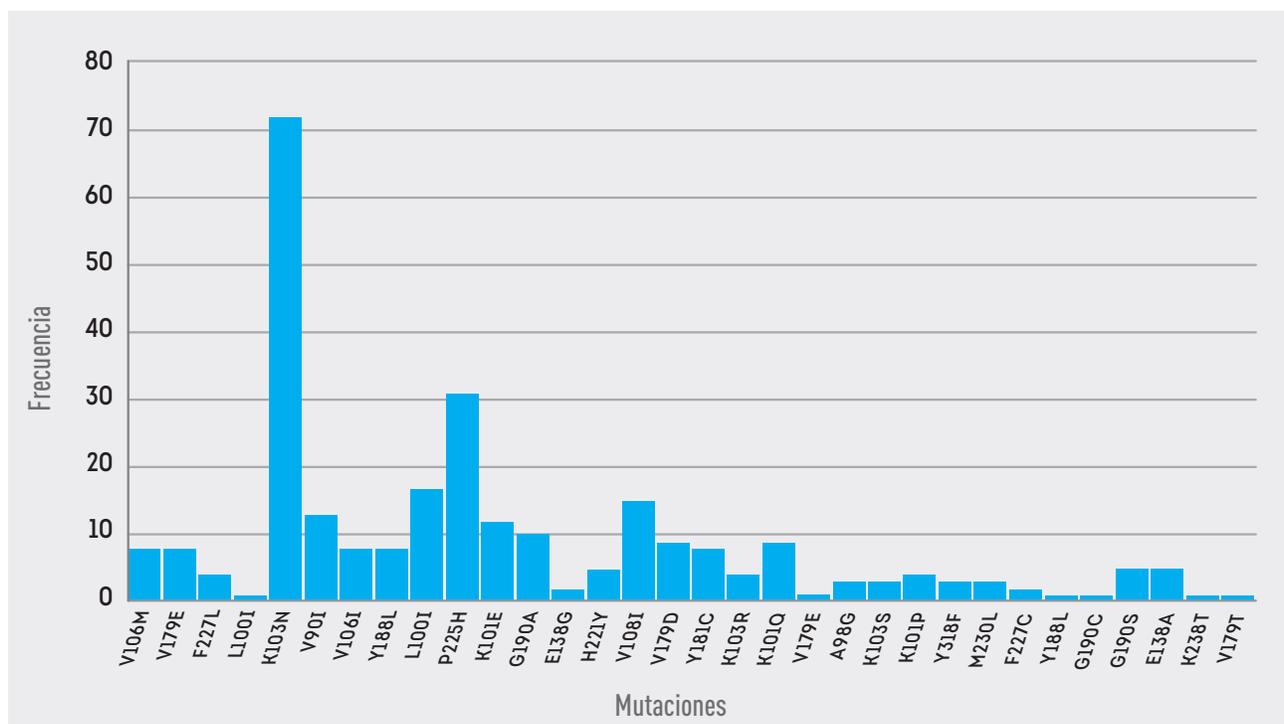
Antirretrovirales (INTR)	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
ABC	9	2	3	0	14	20.59
TDF	8	2	0	1	11	16.18
DDI	4	3	2	1	10	14.71
AZT	7	6	4	0	17	25
FTC	1	1	1	2	5	7.35
3TC	1	1	1	2	5	7.35
D4T	4	1	1	0	6	8.82
TOTAL	34	16	12	6	68	100
%	50	23.53	17.65	8.82	100	

*ABC: Abacavir, *TDF: Tenofovir Desoproxil Fumarato, #DDI: Didanosina, #AZT: Zidovudina, **FTC: Emtricitabine, °3TC: Lamivudina °D4T: Estavudina

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

En la gráfica 2 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de transcriptasa reversa no análogos de nucleósido y en la tabla 5 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual de ese grupo.

Gráfica N° 2: Frecuencia de mutaciones asociadas Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

Tabla 5: Antirretroviral Inhibidores de la Transcriptasa Reversa No Análogos de Nucleósido y nivel de resistencia reportados en los genotipajes de los pacientes con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

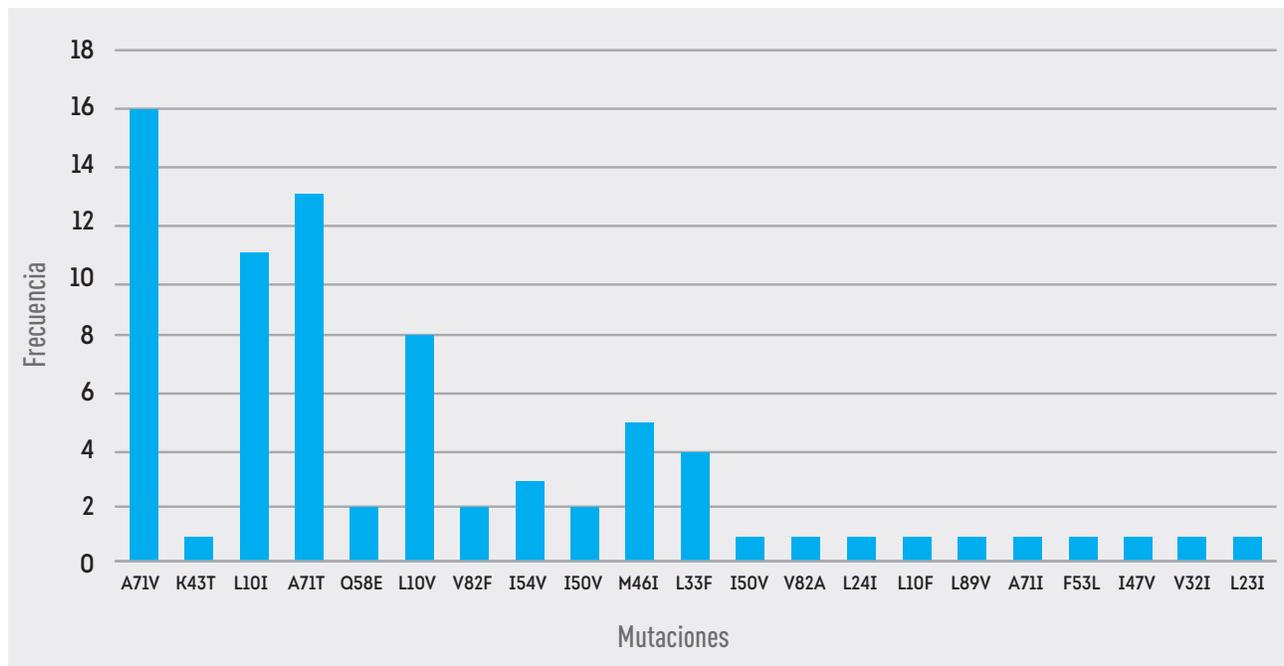
Antirretrovirales (ITRNN)	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
EFV	3	6	7	9	25	22.73
DOR	6	6	1	6	19	17.27
ETR	1	13	4	1	19	17.27
RPV	6	5	3	6	20	18.18
NVP	2	6	7	12	27	24.55
TOTAL	18	36	22	34	110	100
%	16.36	32.73	20	30.91	100	

*EFV: Efavirenz, *DOR: Doravirina, #ETR: Etravirina. >>RPV: Rilpivirina, *NVP: Nevirapina.

Fuente: Laboratorio Clínico CHDr.AAM. Año 2022.

En la gráfica 3 podemos apreciar las diferentes mutaciones relacionadas con los inhibidores de proteasa y en la tabla 6 se observan los grados de resistencia a cada fármaco individual de ese grupo.

Gráfica N° 3: Frecuencia de mutaciones asociadas a la Proteasa en los pacientes con VIH de la Clínica de Terapia Antirretroviral del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

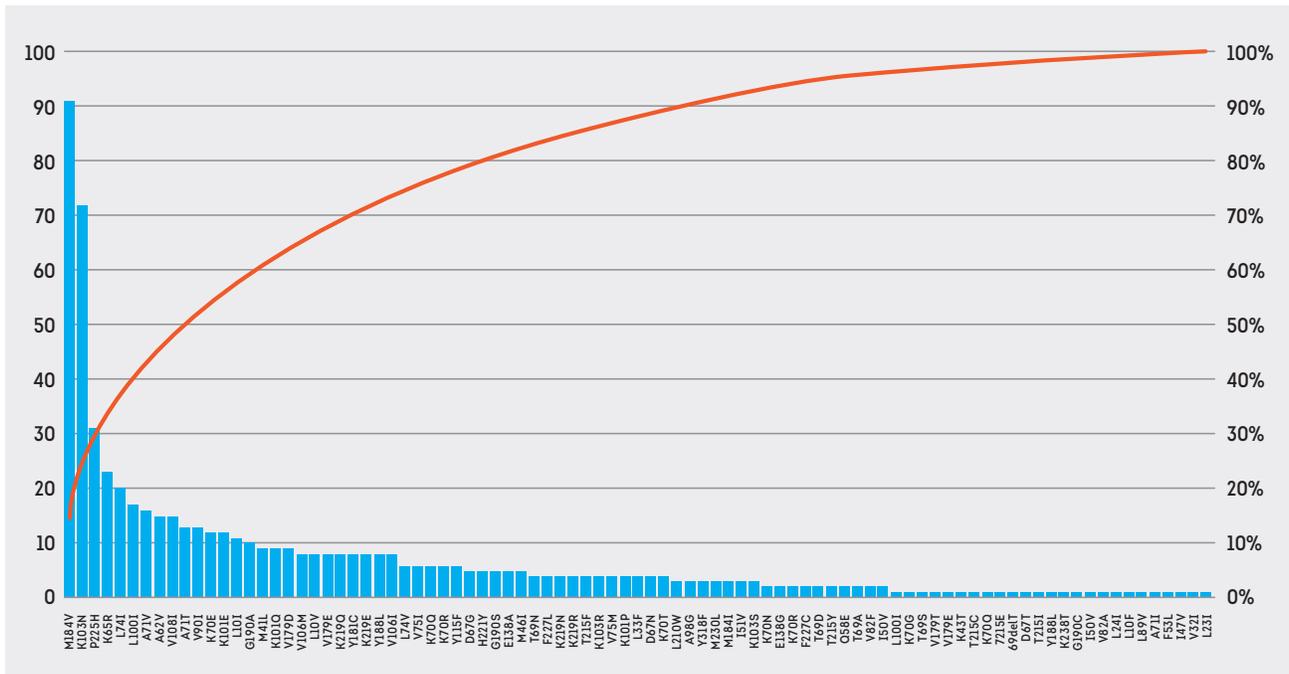
Tabla 6: Antirretroviral Inhibidores de la Proteasa y nivel de resistencia reportados en los genotipajes de los pacientes con VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.

Antirretrovirales	Bajo Nivel	Potencial bajo nivel	Intermedio	Alto Nivel	Total	%
TPV/r	2	2	1	0	5	8.77
ATV/r	4	2	0	0	6	10.53
DRV/r	4	0	0	0	4	7.02
IDV/r	3	2	2	0	7	12.28
LPV/r	3	1	4	0	8	14.04
NFV	6	3	3	0	12	21.05
SQV/r	4	2	0	0	6	10.53
FPV/r	2	3	3	1	9	15.79
TOTAL	28	15	13	1	57	100
%	49.12	26.32	22.81	1.75	100	

*TPV/r: Tipranavir/ritonavir, *Atazanavir/ritonavir, #DRV/v: Darunavir/ritonavir, >IDV/r: Indinavir/ritonavir, =LPV/r: Lopinavir/ritonavir, **NFV: Nelfinavir, ⁰SQV/r: Saquinavir/ritonavir, &FPV/r: Fosamprenavir/ritonavir.

Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

Gráfica N° 4: Mutaciones acumuladas asociadas a la Transcriptasa Reserva y Proteasa en pacientes con VIH de la Clínica de VIH del CHDr.AAM en los años 2018-2021.



Fuente: Laboratorio Clínico CHD.AAM. Año 2022.

En la gráfica 4 se observan las mutaciones acumuladas a los inhibidores de la transcriptasa reversa y de la proteasa.

DISCUSIÓN

En nuestro estudio se encontraron 627 mutaciones para el VIH de las cuales el 85.65 % presentaban algún nivel de resistencia a antirretrovirales mientras que un 14.35 % no lo tenían. Estos resultados pueden ponerse en contraste con los datos del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud de los años 2007-2012 donde la prevalencia de cepas con resistencias fue de un 16 % versus un 84 % que no presentaron resistencias lo que nos sugiere un aumento de la prevalencia de mutaciones con capacidad de resistencia en nuestro entorno con el pasar de los años.⁴ Aunque nuestro estudio sólo involucró pacientes del CHDr.AAM, los resultados encontrados pueden servir de alerta epidemiológica con respecto al incremento significativo de la tasa de prevalencia de mutaciones lo cual podría contribuir al aumento del fracaso terapéutico como consecuencia de la resistencia antirretroviral. Según el grupo de antirretroviral encontramos que existe cercana prevalencia de aparición de mutaciones entre los ITRN y los ITRNN con un 41.47 % y 40.03 % de aparición respectivamente, seguido

de los inhibidores de proteasa con un 4.15 % (Ver Tabla 2). Estos resultados se comparan con los del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud de los años 2007-2012 que encontraron en 212 pacientes una prevalencia de mutaciones en los ITRN del 6 %, en los ITRNN del 7 % y en los Inhibidores de Proteasa del 1 %.⁴ Es conocido que la barrera genética de los inhibidores de la transcriptasa reversa es inferior a los de la proteasa, lo que justificaría porqué las mutaciones que predominan en la aparición de resistencias están más vinculadas a los antirretrovirales que actúan a nivel de la transcriptasa reversa. Ninguno de los dos estudios en Panamá reportó niveles de resistencias para los inhibidores de integrasa, lo que sugiere a este grupo de fármacos como los de mayor soporte para el manejo de la infección por VIH.

Era de esperar que los años 2019 y 2021 fueran los años con mayores mutaciones acumuladas con un 39.39 % y 26.79 % (Ver Tabla 2) respectivamente ya que fueron estos años lo que contaron con mayor número de pacientes.

Al evaluar las mutaciones que condicionan resistencias según la base de datos de la Universidad de Stanford encontramos que hubo un total de 235 fármacos vinculados a algún grado de resistencia

(Ver Tabla 3).¹⁸ Las mutaciones van disminuyendo su prevalencia de aparición según incrementa el nivel de resistencia de las mismas, así tenemos que prevalecen las mutaciones que crean resistencias a fármacos de un bajo nivel con un 34.04 % mientras que para aquellas con un alto nivel de resistencia la prevalencia es un 17.45 % (Ver Tabla 3). Igualmente, son los ITRN y ITRNN los grupos con mayor resistencia acumulada con un 28.94 % y 46.81 % de prevalencia respectivamente (Ver Tabla 3). Igual tendencia, aunque en menor proporción presentó el estudio del Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud del año 2012, donde en las resistencias transmitidas el 8.5 % pertenecían a ITRN, el 4.3 % a los ITRNN y un 2.1 % a los Inhibidores de Proteasa.⁴ Similar orden de la proporción en la aparición de resistencias evaluó un estudio en Cali, Colombia en el año 2013 donde la prevalencia de mutaciones para los ITRNN fue de 5.3 %, para ITRN de 3.9 % y para los Inhibidores de Proteasa de 2 %.⁷

Los resultados de resistencia acumulada a los inhibidores de transcriptasa reversa con un 75.75 % de prevalencia versus el 24.25 % en los inhibidores de proteasa y el 0 % en los inhibidores de integrasa (Ver Tabla 3) evidencian el impacto de la barrera genética de los fármacos en el desarrollo de resistencias de interés clínico.

Evaluando las mutaciones de mayor frecuencia asociadas a los ITRN tenemos que prevalecen M184V con un 33.33 %, seguida de K65R con el 8.42 % y L74I con 7.33 % de prevalencia, A62V con un 5.49 %, K70E con un 4.40 % y M41L con un 3.30 %, el resto de las mutaciones mostró menor prevalencia (Ver Gráfica 1). Si valoramos estas mismas mutaciones dentro del reporte acumulado (ITRN, ITRNN, Inhibidores de Proteasa, Inhibidores de Integrasa) (Ver Gráfica 4), encontramos prevalencias de la siguiente manera: M184V (14.51 %), K65R (3.67 %), L74I (3.19 %), A62V (2.39 %), K70E (1.91 %) y M41L (1.41 %).

En los reportes del Instituto Conmemorativo Gorgas del año 2012 las principales mutaciones que encontraron fueron M41L con prevalencia de 2.5 %, seguida de M184V con 0.4 %, T215D con 0.8 % de prevalencia.⁴ En contraste, en nuestros resultados observamos cómo algunas mutaciones han ido ganado prevalencia en los últimos años en nuestro entorno como las K65R y L74I. Este aumento de resistencias puede estar asociado a la baja barrera genética de los inhibidores de transcriptasa reversa, a la alta exposición a drogas del grupo de los inhibidores de transcriptasa reversa y a los temas de adherencia a medicamentos.

Un estudio en Madrid, España encontró que la tasa de mutaciones genotípicas y resistencias a antirretrovirales¹³ con mayores prevalencias en los ITRN correspondían a T215A/C/D (24.10 %), M184V (14.66 %), M41J (11.24 %), L74I (2,81 %) y en menor proporción registró prevalencia para las mutaciones A62V (0.4 %) y K65R (1.45 %). Las mutaciones de mayor prevalencia que encontramos en nuestro estudio coinciden con varias de las encontradas en otros trabajos de investigación, lo que sugiere que no se han registrados mayores mutaciones de relevancia que las ya descritas, tales como M184V, K65R, L74I, M41L. La mutación T215D ocupa una baja prevalencia en comparación con otros estudios.

Dentro de los ITRN con mayor resistencia acumulada se encuentra la Zidovudina (AZT) con un 25 % de prevalencia, seguida del Abacavir (ABC) con un 20.59 %, luego el Tenofovir desoproxil fumarato (TDF) con 16.18 %, la Didanosina (DDI) con 14.71 % y tanto Lamivudina (3TC) como Emtricitabina (FTC) presentaron 7.35% cada una (Ver Tabla 4). Las mayores prevalencias de mutaciones se agruparon dentro del bajo nivel con el 50 % de prevalencia y de potencial bajo nivel con 23.53 %. Nuestra principal mutación, la M184V, condiciona según la Base de la Universidad de Stanford mutaciones de bajo nivel para ABC y TDF y de alto nivel para FTC y 3TC. K65R reporta mutaciones intermedias para ABC, FTC, 3TC, DDI. La mutación L74I reporta resistencia intermedia para ABC; mientras que la mutación A62V, aunque está dentro de las de mayor prevalencia, no reporta resistencia según la base de la Universidad de Stanford.¹⁸ Las mutaciones de alto nivel en este grupo son para FTC, 3TC y TDF (Ver Tabla 4). El estudio de la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín del año 2018 reportó, dentro del grupo de los ITRN, mayor prevalencia de mutaciones para FTC, 3TC, ABC y DDI, por lo que comparándolo con nuestros resultados no encontramos diferencia en torno a los antirretrovirales con mayor prevalencia de resistencia.¹² Las principales mutaciones encontradas dentro del grupo de los ITRNN fueron K103N (25.99 %), P225H (11.19 %), L100I (6.14 %) y V108I (5.42 %) (Ver Gráfica 2); pero al analizar las prevalencias acumuladas junto al resto de los grupos antirretrovirales contamos con los siguientes valores: K103N (11.48 %), P225H (4.94 %), L100I (2.71 %) y V108I (2.39 %) (Ver Gráfica 4). Los resultados del estudio del Instituto Conmemorativo Gorgas mostraron mayor prevalencia de la mutación K103N con una frecuencia de 11 reportes, seguida de la mutación P225H con 5 casos y la V108I

con 3 casos, por lo que en nuestro estudio no ha encontrado un cambio en la prevalencia de mutaciones de resistencia a los ITRNN.⁴

Los antirretrovirales con mayor resistencia acumulada dentro de los ITRNN fueron la Nevirapina (NVP) con un 24.55 % de prevalencia, seguida del Efavirenz (EFV) con 22.73 %, la rilpivirina (RPV) con 18.18 % de resistencia y la Doravirina (DOR) y la Etravirina (ETR) con un 17.27% cada una (Ver Tabla 5). La Base de la Universidad de Stanford reporta para la K103N mutaciones de alto nivel contra EFV y NVP; para la P225H mutaciones de bajo nivel para DRV y de nivel intermedio para EFV y NVP; y para la L100I mutaciones de bajo nivel para DOR, de nivel intermedio para ETR y de alto nivel para EFV, NVP, RPV. Por lo tanto, las mutaciones de alto nivel en este grupo son para EFV y NVP.¹⁸

Un análisis de las mutaciones en el VIH hecho en Ecuador en el año 2018 encontró, al igual que nosotros, un alto grado de mutaciones de resistencia para EFV, NVP y DOR.¹⁶ También dentro de las principales mutaciones que reportaron estaban K103N, P225H y V179L.¹⁶

Los inhibidores de la proteasa se caracterizan por ser uno de los antirretrovirales con mayor barrera genética. Dentro de este grupo encontramos la siguiente prevalencia de mutaciones: A71V (20.78 %), A71T (16.88 %), L10I (14.29 %), L10V (10.39 %), M46I (6.49 %) y L33F (5.19 %) como las de mayor prevalencia dentro de su grupo (Ver Gráfica 3). Al analizar la prevalencia acumulada dentro del total de mutaciones registradas en todos los grupos antirretrovirales, encontramos la siguiente prevalencia: A71V (2.55 %), A71T (2.07 %), L10I (1.75 %), L10V (1.28 %), M46I (0.80 %) y L33F (0.64%) (Ver Gráfica 4). Se debe resaltar que, del conjunto de mutaciones reportadas para los inhibidores de proteasa, estas: A71V, A71T, A71I, L10I, L10V, F53L, I47V no reportan niveles de resistencia; es decir, más del 50 % de las mutaciones no se relacionan con resistencia a los antirretrovirales. De las mutaciones en la proteasa con algún nivel de resistencia según la Base de Stanford en nuestro estudio encontramos a M46I, L33F, V82F, I50V.¹⁸

Los antirretrovirales con mayor resistencia reportada dentro de los inhibidores de la proteasa fueron: Nelfinavir (NFV) con 21.05 %, Fosamprenavir/ritonavir (FPV/r) con 15.79 %, Lopinavir/ritonavir (LPV/r) con 14.04 %, Indinavir/ritonavir (IDV/r) con

12.28 %, Atazanavir/ritonavir (ATV/r) y Saquinavir/ritonavir (SQV/r) con 10.53 % cada uno y Darunavir/ritonavir (DRV/r) con una prevalencia de 7.02 % (Ver Tabla 6). De estos, sólo el FPV/r presentó un alto nivel de resistencia; mientras que LPV/r, NFV, FPV/r presentaron resistencia intermedia. El estudio del Instituto Gorgas reportó como principales mutaciones de la proteasa a las mutaciones M46I, M46L y Q58E.⁴ Otro estudio realizado en Madrid, España encontró que las principales mutaciones en la proteasa fueron según su prevalencia la siguientes: L10F/I/V (15.95 %), M36I/L (13.81 %), A71T (13.1 %) y I54L (7.38 %) y determinó que las principales resistencias fueron a FPV/r, IDV, LPV/r.¹³

De acuerdo a la plataforma de la Universidad de Stanford la mutación M46I reporta resistencia de potencial bajo nivel para ATV/r, FPV/r, IDV/r, LPV/r, SQV/r y de nivel intermedio para NFV; mientras que L33F reporta resistencia de potencial bajo nivel para NFV, TPV/r y FPV/r. La mutación V82F se asocia a resistencia intermedia para FPV/r, IDV/r, LPV/r y NFV; mientras que la I50V con resistencia intermedia para LPV/r.¹⁸ La única mutación de alto nivel para inhibidores de proteasa fue la I50V con resistencia para FPV/r e intermedia para LPV/r. Sólo hubo 2 reportes de esta mutación.

AGRADECIMIENTOS

- Al Dr. Carlos Dueñas, Médico Especialista en Medicina Interna- Enfermedades Infecciosas y Docente en el Máster VIH-SIDA. Campus ESTHER. Universidad Rey Juan Carlos de España.
- A la Clínica de VIH del Complejo Hospitalario Arnulfo Arias Madrid (CHDr.AAM).
- Al Laboratorio Clínico especialmente al departamento de genotipos.

REFERENCIAS

1. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. (2017). Plan de acción mundial sobre la farmacoresistencia del VIH (2018- 2021). OMS Depto. VIH-SIDA. Ginebra- Suiza.

2. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. (2017). Directrices sobre la respuesta de salud pública a la farmacorresistencia del VIH previa al tratamiento. OMS, Depto. VIH-SIDA. Ginebra- Suiza.
3. OPS/OMS, (2012). Tratamiento antirretroviral bajo la lupa: un análisis de salud pública en Latinoamérica y el Caribe. Organización Panamericana de Salud.
4. Pascale J. Resistencia transmitida en Panamá (2012). Instituto Conmemorativo Gorgas de Estudios de la Salud. Departamento de genómica. Panamá.
5. Núñez E, Lobán A. Descripción de factores que inciden en la resistencia al VIH en pacientes de la clínica de terapia antiretroviral de Colón 2016-2017. *Rev Méd Caja Seguro Soc.* 2018;40:33-43.
6. Mulanovich V, Gutiérrez R. Resistencia al TARGA, Falla terapéutica y Adherencia. Instituto de Medicina Tropical Alexander Von Humboldt, Universidad Peruana Cayetano Heredia.
7. Galindo-Orrego P, Mueses-Marína H, Galindo-Quintero J, Martínez- Cajasa J. Resistencia transmitida del virus de la inmunodeficiencia humana en pacientes sin exposición previa a tratamiento antirretroviral, Cali, Colombia. *Sociedad Colombiana de Infectología, ElSevier. Infectio* 2013; 17:19-27.
8. Yabar C, Vilcarino G, Espetia S, Yaya M, Salinas G, Garcia L. Resistencia transmitida en VIH-1 de pacientes provenientes de nueve departamentos del Perú. *Rev Perú Med Exp Salud Publica.* 2021;38:77-82.
9. Ministerio de Salud de Panamá, Caja del Seguro Social. (2011). Normas para el Manejo Terapéutico de las Personas con VIH en la República de Panamá.
10. Department of Health and Human Services, USA (2021). Guidelines for the Use of Antiretroviral Agents in HIV-1-Infected Adults and Adolescents. *AidsInfo.*
11. Cecchini D, Castillo S, Laudia Vecchio C, Sandoval C, Cabrall, Rodríguez P, Cassetti I. Resistencia primaria de VIH en el área metropolitana de Buenos Aires; *Medicina Buenos Aires* 2015;75:163-8.
12. Espín EA, Nuñez-Freile BF, Larreátegui DA, Luján MF, Espinel EM. Resistencia a fármacos antirretrovirales en la Clínica de VIH del Hospital de Especialidades Carlos Andrade Marín. *Rev Med Cambios HCAM* 2018; 17:3-9.
13. Fernández Lisón LC, Fernández Pereira LM, Romero Chala S. (2010). Tasa de mutaciones genotípicas y resistencia a antirretrovirales en un hospital general. *Farmacia Hospitalaria.* 2011;35:191-6.
14. Grupo de Educación en SIDA (GeSIDA) de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica (SEIMC). (2018). Documento sobre la utilidad clínica de las resistencias a antirretrovirales.
15. Guerrero A, Cañizares A, Tomás S, Velasco D, Cartelle M. (2005). Prevalencia de resistencia a los fármacos antirretrovirales en pacientes españoles infectados por el VIH y sin tratamiento previo. Área de Diagnóstico Biológico. Hospital de La Ribera- Valencia.
16. González-González M, Correa-Sierra C, Hermida-Álava K, Machado D, Gómez-Andrade F, Castillo-Segovia M, et al. Análisis genético de mutaciones en la población infectada por VIH-1 en Ecuador. *Rev Chilena Infect.* 2018;35:49-6.
17. Cámara R, Arce-Humani M, Franco M, Díaz- Monge J. Resistencia a la terapia antirretroviral de primera línea. *MedWave.* 2017;17.
18. Stanford University. (2020). Major HIV-1 Drug Resistance Mutations. Stanford HIV drug resistance database. References: hivdb.stanford.edu/s/who.



Insuficiencia renal aguda: diagnóstico, manejo y actualización en COVID-19. Revisión narrativa.

Acute renal failure: diagnosis, management and update in covid-19. Narrative review.

Courville, Karen*

* Médico Internista, Nefróloga. Departamento de Nefrología, Hospital Dr. Gustavo N. Collado, CSS, Herrera. Investigadora, Instituto de Ciencias Médicas, Los Santos. Correo electrónico: kavac7@gmail.com

RESUMEN.

La insuficiencia renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución abrupta y severa, de la función renal, en donde se produce un daño o lesión estructural que se manifiesta con la elevación de azoados y disminución de la producción de orina. La historia clínica es fundamental al momento de la evaluación, para poder determinar el tiempo de evolución. En caso de que el paciente presente infección por COVID-19, será importante evaluar si es asintomático o no y sus comorbilidades. La insuficiencia renal aguda debe ser identificada por todos los médicos, ya que el abordaje temprano es un determinante importante en la evolución y la duración de la enfermedad y puede evitar las complicaciones renales, como la enfermedad renal crónica, que se produce en un 5 % de los pacientes con insuficiencia renal aguda.

Palabras clave: insuficiencia renal aguda, renal, enfermedad renal crónica, COVID-19.

ABSTRACT.

Acute renal failure is a clinical syndrome characterized by an abrupt and severe decrease in renal function, where structural damage or injury occurs that manifests with elevated nitrogen levels and decreased urine production. The clinical history is essential at the time of evaluation, in order to determine the time of evolution. In the event that the patient presents with COVID-19 infection, it will be important to assess whether or not he is asymptomatic and his comorbidities. Acute renal failure must be identified by all physicians, since an early approach is an important determinant in the evolution and duration of the disease and can prevent renal complications, such as chronic kidney disease, which occurs in 5 % of patients with acute renal failure.

Keywords: acute kidney injury, renal, chronic kidney disease, COVID-19.

INTRODUCCIÓN

La insuficiencia renal aguda (IRA) o falla renal aguda es un síndrome clínico caracterizado por una disminución abrupta y en ocasiones severa, de la función renal, en donde se produce un daño o lesión estructural que se manifiesta con la elevación de azoados y disminución de la producción de orina.¹ En pacientes hospitalizados la incidencia puede aumentar a un 15 %, si el paciente está en Unidad de Cuidados Críticos, hasta un 50 % y puede presentarse en pacientes con infecciones virales, como el COVID-19, hasta en un 20 a 40 %.² Es una patología que debe ser identificada por todos los médicos, ya que el abordaje temprano es un determinante importante en la evolución y la duración de la enfermedad y puede evitar las complicaciones renales, como la enfermedad renal crónica, que se produce en un 5 % de los pacientes con insuficiencia renal aguda.³

1) Identificación y clasificación

La historia clínica es fundamental al momento de la evaluación, ya sea durante la atención en urgencias o durante su hospitalización, para poder determinar el tiempo de evolución. En caso de que el paciente presente infección por COVID-19, será importante evaluar

si es asintomático o no y sus comorbilidades. La evaluación de resultados de laboratorios previos, para conocer el valor de creatinina basal, los antecedentes personales patológicos conocidos y datos sobre medicamentos de uso diario o de inicio reciente son importantes para establecer factores de riesgo.⁴

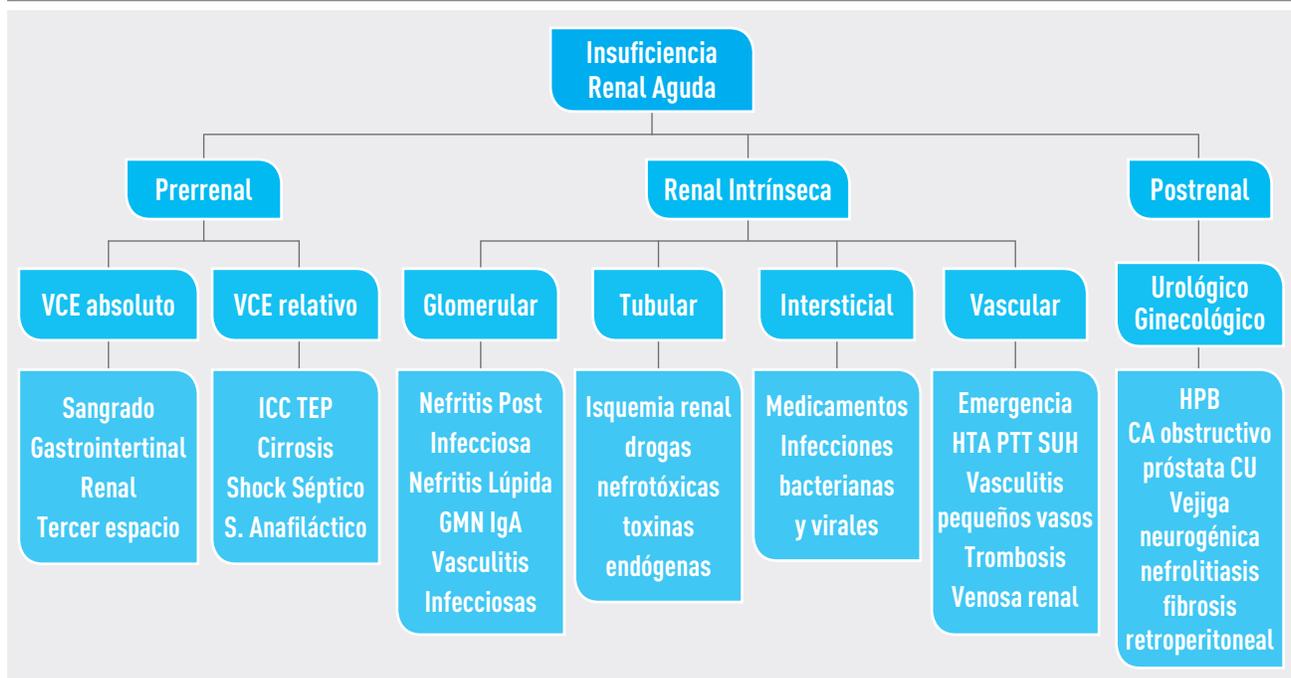
Frente a un estímulo tóxico o lesivo, el riñón puede afectarse en diferentes compartimentos: ya sea a nivel parenquimatoso, con daño a nivel de los túbulos o glomérulos; a nivel de la vasculatura renal, afectando la perfusión; y/o a nivel del resto de las vías urinarias (uréteres, vejiga, uretra), afectando la excreción de la orina.⁵ Además, cada sitio de lesión tendrá una manifestación clínica diferente, por lo que las causas pueden agruparse en pre renal, renal o intrínseco y post renal. (Ver Figura 1).

Identificación:

a) Pre-renal

En la IRA pre renal, existe una disminución de la función, debido a una alteración de la perfusión renal por hipovolemia. Esta puede deberse a una disminución absoluta del volumen circulante efectivo (VCE), debido a que hay una disminución real del volumen intravascular, como la que se produce por una pérdida sanguínea

Figura 1. Clasificación de insuficiencia renal aguda según ubicación fisiopatológica y causas etiológicas.



VCE: Volumen Circulante Efectivo; ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva; TEP: Trombo Embolismo Pulmonar; GMN: Glomerulonefritis; HTA: Hipertensión Arterial; PTT: Púrpura Trombótica Trombocitopénica; SUH: Síndrome Hemolítico Urémico; HPB: Hiperplasia Prostática Benigna; CU: Cuello Uterino.

por una hemorragia (traumática, digestiva, quirúrgica, post parto); por una pérdida digestiva importante (episodios gastrointestinales – vómito, diarrea, pérdidas por sondas naso-gástricas o naso-enterales, aumento de gasto en ileostomías o colostomías; o disminución en ingesta en pacientes encamados dependientes); por pérdidas renales importantes (exceso de diuréticos, diuresis osmótica secundaria a manitol, diabetes insípida); por pérdidas debidas a tercer espacio (gran quemados, pancreatitis, fiebre prolongada).⁶

También puede deberse a una disminución relativa del VCE, como sucede en estados de vasodilatación con disminución de la perfusión renal, sin tener el volumen intravascular comprometido, como en la insuficiencia cardíaca, taponamiento cardíaco, tromboembolismo pulmonar, shock anafiláctico, cirrosis o shock séptico.⁷

Como en el caso de otras infecciones virales, el COVID-19 puede producir daño al riñón de manera pre renal por afectación indirecta, ya sea disminuyendo el volumen circulante efectivo de manera absoluta, debido a los síntomas gastrointestinales como vómito y diarrea,⁸ en ocasiones muy importante; o por disminución relativa del volumen circulante efectivo, ya que estos pacientes, sobre todo los que requieren manejo en Unidades de Cuidados Críticos y ventilación mecánica, tienen vasodilatación con aumento de producción de citoquinas inflamatorias y sustancias vasoactivas, que producen daño a nivel tubular.⁹

b) Renal o intrínseca

La insuficiencia renal o intrínseca puede deberse a daño en alguno de los componentes de la nefrona: túbulo, glomérulo, intersticio o vascular intrarrenal. Esto hace que los diagnósticos diferenciales sean más abarcadores y por ende el diagnóstico final sea más difícil. El daño al glomérulo se puede producir por patologías inmunológicas que produzcan una glomerulonefritis aguda severa, como una post-infecciosa o nefritis lúpica.¹⁰ El daño al túbulo puede producirse asociado a medicamentos, medios de contraste o tóxicas endógenas como la mioglobina, bilirrubina o hemoglobina.^{10,11} El daño al intersticio puede producirse por una infección severa bacteriana o viral (como en el caso de COVID) o por la reacción a algún medicamento; el daño vascular debe ser producido ya sea por obstrucciones bilaterales en vasos de gran calibre, ya sea estenosis o trombosis; o por obstrucciones a pequeños vasos, como vasculitis, embolismos, y los síndromes hemolíticos urémicos o púrpuras trombóticas.¹¹

c) Post renal

La insuficiencia renal post renal ocurre en la mayoría de las veces por una obstrucción aguda del flujo urinario. Al aumentar la presión intratubular, se disminuirá el filtrado glomerular. La obstrucción puede producirse a cualquier nivel de la vía urinaria, y la causa varía según la edad y los antecedentes. En la población pediátrica son importantes las anomalías congénitas o estenosis ureterales. En la población adulta la obstrucción puede ser intrarrenal, debido a coágulos, litiasis bilateral o necrosis papilar; o extrarrenal, debida a crecimiento prostático, neoplasias vesicales, de próstata o cervicouterino; secundaria a fibrosis retroperitoneal; o sonda urinaria mal posicionada.¹²

Clasificación:

Para evaluar en qué estadio se encuentra el paciente, podemos realizar la clasificación según las recomendaciones de las guías de KDIGO (Kidney Disease: Improving Global Outcomes)¹³ o el AKIN (Acute Kidney Injury Network),¹⁴ que se basan en el gasto urinario y la creatinina sérica [Ver Tabla 1]. Es necesario evaluar la diuresis en las primeras 12 horas para establecer el riesgo; sin embargo, si el paciente desde el inicio se encuentra oligoanúrico, puede considerarse que tiene menos de 10 ml/min de Tasa de Filtración Glomerular, y de que tiene un alto riesgo para desarrollar sobrecarga hídrica.

Tabla 1: Comparación de las Definiciones de IRA según los consensos de KDIGO y AKIN.

Estadio IRA	KDIGO	AKIN	Gasto Urinario
1	Cr 1.5 – 1.9 veces el valor basal en 7 días o ≥ 0.3 mg/dL de aumento en 48 h	Cr 1.2 – 2 mg/dL por el valor basal o ≥ 0.3 mg/dL de aumento en 48 h	< 0.5mL/kg/h por 6 a 12 h
2	Cr 2.0 – 2.9 por el valor basal	Cr 2.0 – 3.0 por el valor basal	< 0.5mL/kg/h por 12 h
3	Cr ≥ 3.0 por el valor basal o aumento de Cr sérica a ≥ 4.0 mg/dL o inicio TRR	Cr 3.0 por el valor basal o aumento de Cr sérica a ≥ 4.0 mg/dL o inicio TRR	< 0.3mL/kg/h por ≥ 24 h o anuria for ≥ 12 h

IRA: Insuficiencia Renal Aguda; KDIGO: Kidney Disease: Improving Global Outcomes; AKIN: Acute Kidney Injury Network; Cr: creatinina; TRR: Terapia de Reemplazo Renal.

2) Diagnóstico y Fisiopatología

c) Pre renal

En el caso de la IRA pre renal, el riñón disminuirá su producción de orina condicionado por una disminución en la perfusión, ya sea por la disminución del volumen circulante de manera absoluta o relativa. La resolución dependerá de la duración del evento. Cuando el diagnóstico es temprano, una vez se restituya el volumen circulante efectivo, si no hay alteración de la integridad celular o tubular en la nefrona, la función renal se recupera y los mecanismos de compensación lograrán mantener la perfusión glomerular normal. Si a pesar de la reanimación, no hay mejoría de la diuresis o función renal, la lesión puede haber progresado a una necrosis tubular aguda o daño renal.¹⁵

En los pacientes con infecciones como COVID-19, estos mecanismos aplican por la disminución del flujo plasmático renal efectivo por la hipovolemia ya sea por diarrea, deshidratación o fiebre, y en casos severos por la hipoperfusión y la liberación de hormonas y otros mediadores inflamatorios que pueden producir un estado de shock con hipotensión severa.¹⁶

d) Renal

En la IRA de tipo intrínseco, las estructuras del riñón pueden afectarse dependiendo de la causa. Se puede presentar daño al glomérulo, por depósitos de anticuerpos; al intersticio, por infecciones bacterianas o virales, como el COVID;¹⁷ daño al endotelio vascular, por vasculitis o estenosis; o daño tubular, que se produce ya sea por isquemia, que es la causa más común, o por drogas nefrotóxicas (como los agentes de contrastes, medicamentos) o toxinas endógenas (como mioglobina).¹⁸

La afectación más característica es la necrosis tubular aguda: las células tubulares son muy susceptibles, y debido a la ausencia de oxígeno y sustratos secundarios a la hipoperfusión, se produce un daño endotelial que activa infiltración de sustancias inflamatorias. Se interrumpe la producción de ATP intracelular, lo que condiciona además la muerte o apoptosis celular en el epitelio proximal y distal del túbulo. Esta muerte celular va a producir obstrucción del túbulo por desprendimiento de las células. Se producirá un aumento en la concentración de cloro y sodio en la mácula densa, lo que produce un mecanismo de feedback túbulo glomerular que va a producir vasoconstricción arteriolar. En este caso, se pierde la

función de filtración, concentración y reabsorción del lumen, con un aumento en la concentración de tóxicos y persistencia del daño celular. La recuperación de las células puede tener una duración de 10 a 14 días, tiempo en el que si el agente ofensor fue retirado y el tratamiento fue efectivo, las células afectadas utilizarán sus mecanismos de reparación.^{19,20}

Hay otras alteraciones dependiendo del agente ofensor, como es el caso del daño tubular tóxico producido por medicamentos. Las células del túbulo renal son sensibles a los efectos de los medicamentos debido a que, al concentrar y reabsorber los medicamentos, están expuestas a niveles más altos de toxinas. Normalmente puede pasar desapercibido hasta que hay una elevación abrupta en los valores de creatinina, por inflamación aguda de los túbulos y del intersticio renal. En este caso se pueden observar los leucocitos urinarios, glóbulos rojos, y en algunas ocasiones eosinófilos en orina, que puede estar acompañado de fiebre, exantema y eosinofilia.²¹

e) Post renal

Para que se produzca una disminución o ausencia de producción de orina por una obstrucción, debe ser bilateral, que el paciente tenga un riñón único, o que se obstruya la salida de la uretra. La obstrucción puede producir dolor y el volumen urinario puede variar de ausencia completa o, períodos de alternancia con poca diuresis o nada de diuresis. En la resolución temprana, podemos encontrar una poliuria post-obstruccion, producida por la retención de sustancias nitrogenadas, que van a producir una diuresis osmótica importante. Si la obstrucción ha sido prolongada, puede ser que la filtración glomerular no regrese a la normalidad.⁶

3) Tratamiento y seguimiento

En el tratamiento del paciente con IRA establecida, debido a que es una enfermedad que se produce por diversas etiologías, lo más importante es la identificación de la causa, para poder realizar una intervención temprana dirigida (Ver Figura 2).

a) Presión arterial y reanimación

Es importante mantener la perfusión al riñón y esto se logra mediante una evaluación del estado de volemia del paciente y los signos vitales. Es importante determinar si el paciente requiere reanimación con fluidos intravenosos, o vasopresores para

mantenimiento de la presión arterial si la reanimación con líquidos no es suficiente. Dependiendo de la causa, el paciente puede requerir una transfusión sanguínea.

La meta en la reanimación debe ser para mantener una presión arterial media entre 70 a 80 mmHg. Según algunos estudios, dependiendo de los antecedentes del paciente, por ejemplo, hipertensión crónica, los pacientes se benefician de una PAM ligeramente mayor que a los pacientes sin antecedentes de hipertensión.²²

La decisión del tipo de Solución para reanimación continúa siendo tema de debate. En los estudios en pacientes en Unidades Críticas con IRA por Shock Séptico, las soluciones con albúmina tienen un rol en disminuir la cantidad de volumen que se administraría al paciente, en comparación con cristaloides.²³ Las soluciones con albúmina utilizan el gradiente oncótico para expandir el espacio intravascular; sin embargo, en algunas situaciones como estados inflamatorios, existirá aumento de permeabilidad vascular, con alteración en los mecanismos fisiológicos, por lo que en este caso no parece ser igual de eficiente.²⁴

Las soluciones cristaloides utilizan sus componentes para realizar el equilibrio entre el espacio intravascular y extravascular. La solución salina isotónica o normal (SSN) al 0.9 % tiene cloro y sodio en cantidades mayores al contenido fisiológico, por lo que tiene un papel importante en la reanimación. En algunos modelos en animales se ha visto que la hipercloremia producida por estas soluciones puede aumentar la resistencia vascular renal y la actividad de la renina, produciendo una disminución en la tasa de filtración glomerular por disminución en la perfusión tisular.²⁵ El Lactato Ringer posee en sus componentes potasio, lactato sódico, calcio y cloro (pero en menor cantidad que la SSN). El lactato sódico que contiene se metaboliza a bicarbonato (no es el ácido láctico que se produce por el metabolismo oxidativo anaeróbico, secundario a trauma, sepsis y deshidratación). La cantidad de potasio que contiene es una cantidad menor que la fisiológica, y se ha visto que esa cantidad no produce ninguna alteración en los niveles séricos; el contenido de sodio es menor al fisiológico, por lo que hay algunas consideraciones de utilizarlo en pacientes con hiponatremia, para no producir empeoramiento.^{26,27}

En términos de evaluación de mortalidad, riesgo de IRA o requerimiento de terapia de reemplazo renal, los estudios no han arrojado preferencias en el uso de soluciones con albúmina

o cristaloides. Por consiguiente, la recomendación es el uso de cualquiera de las soluciones para reanimación con la observación de que lo más importante es evitar la sobrecarga hídrica, ya que ésta si se ha visto asociada a mortalidad.⁴ El mecanismo de interés es que la sobrecarga de líquidos provoca edema tisular y la subsiguiente reducción de la perfusión, la oxigenación y el suministro de nutrientes.²⁸

b) Agentes nefrotóxicos

Con respecto a los antibióticos nefrotóxicos, en el caso de una infección por un *Staphylococcus aureus* meticilin resistente que requiera Vancomicina, es importante disminuir la dosis durante el período de disminución de función renal, para evitar la acumulación del medicamento. De igual forma se recomienda disminuir la dosis de piperacilina/tazobactan y realizar ajuste de dosis de antibióticos, evitar los antiinflamatorios no esteroideos y retirar los inhibidores de enzima convertidora de angiotensina o antagonistas de los receptores de angiotensina durante el período de afectación renal.^{29,30} Se recomienda no utilizar medios de contraste para estudios de imagen que no sean urgentes mientras el paciente se encuentre en el período de insuficiencia renal aguda o recuperación; en caso de que sea urgente, se recomienda la expansión del volumen intravenoso con soluciones isotónicas de cloruro de sodio o bicarbonato de sodio, y se sugiere la utilización en conjunto con N-acetilcisteína antes de la administración del contraste para prevenir la Nefropatía por medio de contraste.³¹

c) Biopsia

La mayoría de los pacientes con IRA no van a requerir una biopsia durante el manejo. Existe la posibilidad de realizarla en algunos casos en IRA intrínseca, ya sea por la presencia de proteinuria mayor de 3 gramos por día, hematuria microscópica persistente, en donde exista incertidumbre diagnóstica, debido a que la evaluación clínica, el análisis de orina y la investigación de laboratorio no concluya un diagnóstico y, en este caso, el resultado de la biopsia podría conducir a un cambio en el manejo clínico.^{32,33}

d) Requerimiento de Diálisis

Existen parámetros definidos, como hiperpotasemia refractaria, presencia de sobrecarga hídrica con anuria refractaria a diuréticos y/o acidosis metabólica refractaria al tratamiento, que determinarán la utilización de la terapia de reemplazo renal.³⁴ Cada

paciente debe ser evaluado de manera individualizada, ya que, la diálisis muy temprana o mal indicada no confiere mejoría en la sobrevida en los pacientes críticos.³⁵ Luego de la evaluación se decidirá si el paciente se beneficiará de terapia de hemodiálisis o diálisis peritoneal, que también puede considerarse y es la más utilizada en niños.³⁶

En los pacientes en cuidados críticos, un 5 a 10 % llega a requerir terapia de reemplazo renal y algunos pacientes con IRA intrínseca que no respondan al manejo conservador.³⁷ En el caso de los pacientes con IRA y COVID-19 en unidades críticas, hasta un 38 % requirió diálisis, con un porcentaje de recuperación de un 74 %, siendo el factor de riesgo más importante para no recuperar función renal, el antecedente de Enfermedad Renal Crónica.³⁸

CONCLUSIÓN

La insuficiencia renal aguda es una complicación que se asocia con un mayor riesgo de enfermedad renal crónica (ERC), enfermedad renal en etapa terminal (ESRD) y mortalidad.

Es una patología frecuente en los pacientes que acuden por atención a cuarto de urgencias y de los pacientes hospitalizados, hasta un

25 % puede no recuperar su función renal. En los pacientes con COVID-19 en estado crítico, la tasa de filtración glomerular inicial más baja y la reducción de la producción de orina en el momento del inicio de la terapia de reemplazo renal se asocian fuerte e independientemente con la falta de recuperación renal.

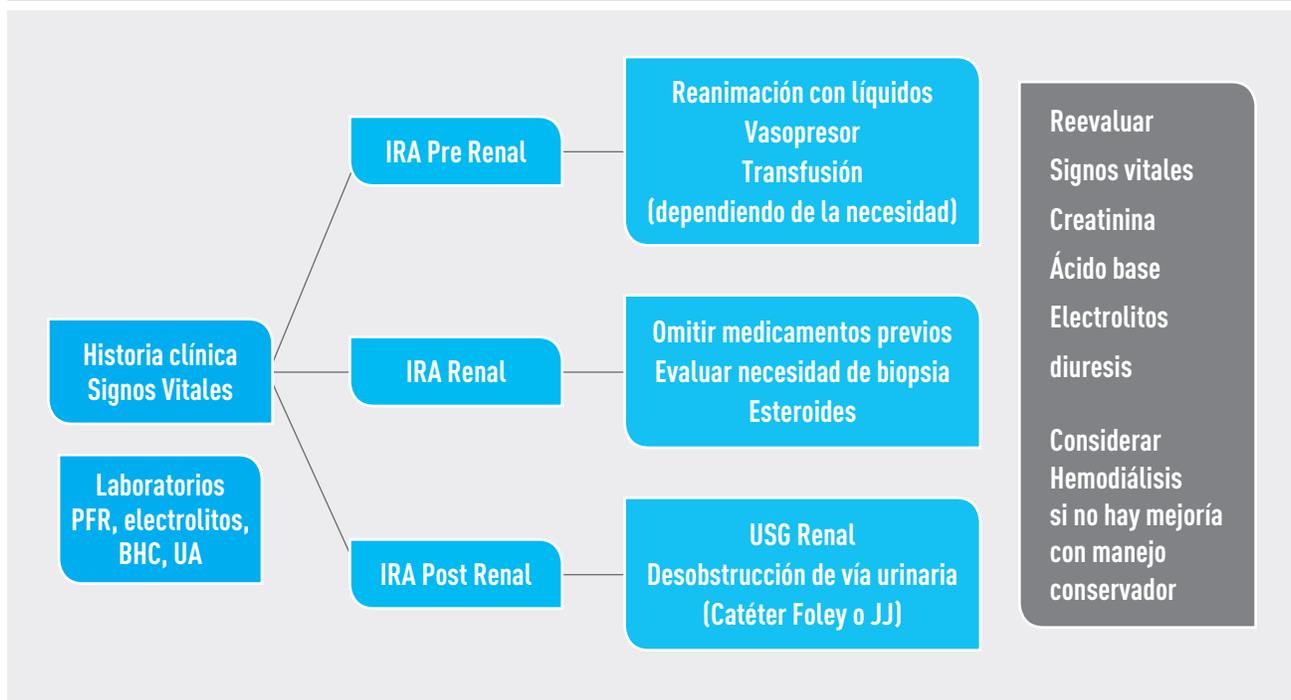
Para cada paciente debe individualizarse el tratamiento de acuerdo con la causa y las comorbilidades, la gravedad de la enfermedad, la función renal y la producción de orina.

Recomendamos una monitorización y un seguimiento hemodinámicos adecuados en pacientes diagnosticados con insuficiencia renal aguda; durante el tratamiento es importante evitar otros posibles factores de estrés renal, incluidos los medicamentos nefrotóxicos, y realizar un adecuado seguimiento de la función renal hasta su recuperación y/o egreso, ya que esta patología aumenta los días intrahospitalarios, el riesgo de muerte y complicaciones en los pacientes hospitalizados por cualquier patología.

AGRADECIMIENTOS

A nuestros pacientes, la razón más importante de la búsqueda del conocimiento.

Figura 2. Recomendaciones de abordaje y manejo de paciente con insuficiencia renal aguda.



IRA: Insuficiencia Renal Aguda; PFR: Pruebas de Función Renal; BHC: biometría hemática completa; UA: urianálisis; USG: ultrasonido.

REFERENCIAS

- Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Definition, Pathophysiology and Clinical Phenotypes. *Clin Biochem Rev.* 2016;37(2):85-98.
- Richardson S, Hirsch JS, Narasimhan M, et al. Presenting Characteristics, Comorbidities, and Outcomes Among 5700 Patients Hospitalized With COVID-19 in the New York City Area [published correction appears in *JAMA*. 2020 May 26;323(20):2098]. *JAMA.* 2020;323(20):2052-2059. doi:10.1001/jama.2020.6775
- Ronco C, Bellomo R, Kellum JA. Acute kidney injury. *Lancet.* 2019;394(10212):1949-1964. doi:10.1016/S0140-6736(19)32563-2
- Moore PK, Hsu RK, Liu KD. Management of Acute Kidney Injury: Core Curriculum 2018. *Am J Kidney Dis.* 2018;72(1):136-148. doi: 10.1053/j.ajkd.2017.11.021.
- Rahman M, Shad F, Smith MC. Acute kidney injury: a guide to diagnosis and management. *Am Fam Physician.* 2012; 86(7):631-9.
- Tenorio M, Galeano C, Rodríguez N, Liaño F. Diagnóstico diferencial de la insuficiencia renal aguda. *Nefrología.* 2010; 3(2), 16-32. DOI: 10.3265/NefroPlus.pre2010.Jul.10548
- Meola M, Nalesso F, Petrucci I, Samoni S, Ronco C. Clinical Scenarios in Acute Kidney Injury: Pre-Renal Acute Kidney Injury. *Contrib Nephrol.* 2016; 188:21-32. doi: 10.1159/000445462.
- Bruchfeld A. The COVID-19 pandemic: consequences for nephrology. *Nat Rev Nephrol.* 2021; 17(2):81-82. doi: 10.1038/s41581-020-00381-4.
- Ronco C, Reis T. Kidney involvement in COVID-19 and rationale for extracorporeal therapies. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(6):308-310. doi:10.1038/s41581-020-0284-7
- Sharfuddin AA, Weisbord SD, Palevsky P, et al. Acute kidney injury. In: Skoreck K, Chertow GM, Marsden PA, et al. eds *Brenner and Rector's The Kidney* 10th ed. Elsevier, 2016; 958-1011.
- Caicedo A, Méndez Y, Larrotta L, Díaz L, Forero M, Cortés H, Acosta Á. Pandemia de COVID-19 y enfermedad renal: ¿Qué sabemos actualmente? *Rev Colomb Nefrol.* 2020; 7: 221-248
- Basile DP, Anderson MD, Sutton TA. Pathophysiology of acute kidney injury. *Compr Physiol.* 2012; 2(2):1303-53. doi: 10.1002/cphy.c110041.
- Kidney Disease Improving Global Outcomes. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int.* 2012;2(Suppl. 1):1-138.
- Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015;26(9):2231-8. doi: 10.1681/ASN.2014070724.
- Miyahira J. Insuficiencia renal aguda. *Rev Med Hered.* 2003; 14(1): 36-43.
- Battle D, Soler MJ, Sparks MA, Hiremath S, South AM, Welling PA, Swaminathan S; COVID-19 and ACE2 in Cardiovascular, Lung, and Kidney Working Group. Acute Kidney Injury in COVID-19: Emerging Evidence of a Distinct Pathophysiology. *J Am Soc Nephrol.* 2020; 31(7):1380-1383. doi: 10.1681/ASN.2020040419.
- Cottam D, Nadim MK, Forni LG. Management of acute kidney injury associated with Covid-19: what have we learned? *Curr Opin Nephrol Hypertens.* 2021; 30(6):563-570. doi: 10.1097/MNH.0000000000000742.
- Mercado MG, Smith DK, Guard EL. Acute Kidney Injury: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician.* 2019;100(11):687-694. PMID: 31790176.
- Sharfuddin AA, Molitoris BA. Pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *Nat Rev Nephrol.* 2011;7(4):189-200. doi: 10.1038/nrneph.2011.16.
- Bonventre JV, Yang L. Cellular pathophysiology of ischemic acute kidney injury. *J Clin Invest.* 2011 Nov;121(11):4210-21. doi: 10.1172/JCI45161.
- Bonventre JV. Pathophysiology of AKI: injury and normal and abnormal repair. *Contrib Nephrol.* 2010; 165:9-17. doi: 10.1159/000313738.

22. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al; SEPSISPAM Investigators. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370(17):1583-93. doi: 10.1056/NEJMoa1312173.
23. Perner A, Prowle J, Joannidis M, Young P, Hjortrup PB, Pettilä V. Fluid management in acute kidney injury. *Intensive Care Med*. 2017;43(6):807-815. doi: 10.1007/s00134-017-4817-x.
24. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Stollings JL, Self WH, Siew ED, et al; SALT Investigators * and the Pragmatic Critical Care Research Group; SALT Investigators. Balanced Crystalloids versus Saline in the Intensive Care Unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(10):1362-1372. doi: 10.1164/rccm.201607-13450C.
25. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012 1;256(1):18-24. doi: 10.1097/SLA.0b013e318256be72.
26. Singh S, Kerndt CC, Davis D. Ringer's Lactate. [Updated 2022 Aug 22]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500033/>
27. Steele A, Gowrishankar M, Abrahamson S, Mazer CD, Feldman RD, Halperin ML. Postoperative hyponatremia despite near-isotonic saline infusion: a phenomenon of desalination. *Ann Intern Med*. 1997;126(1):20-5.
28. Saner FH, Bienholz A, Tyczynski B, Kribben A, Feldkamp T. Überwässerung und Dialyse beim akuten Nierenversagen [Hyperhydration and dialysis in acute kidney failure]. *Dtsch Med Wochenschr*. 2015;140(10):744-9. German. doi: 10.1055/s-0041-102253.
29. Goldstein SL, Mottes T, Simpson K, Barclay C, Muething S, Haslam DB, et al. A sustained quality improvement program reduces nephrotoxic medication-associated acute kidney injury. *Kidney Int*. 2016;90(1):212-21. doi: 10.1016/j.kint.2016.03.031.
30. Luque Y, Louis K, Jouanneau C, Placier S, Esteve E, Bazin D, et al. Vancomycin-Associated Cast Nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2017;28(6):1723-1728. doi: 10.1681/ASN.2016080867.
31. Lameire N, Kellum JA; KDIGO AKI Guideline Work Group. Contrast-induced acute kidney injury and renal support for acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 2). *Crit Care*. 2013; 4;17(1):205. doi: 10.1186/cc11455
32. Waikar SS, McMahon GM. Expanding the Role for Kidney Biopsies in Acute Kidney Injury. *Semin Nephrol*. 2018 Jan;38(1):12-20. doi: 10.1016/j.semnephrol.2017.09.001.
33. Augusto JF, Lassalle V, Fillatre P, Perrotin D, Meziani F, Schenck-Dhif M, et al. Safety and diagnostic yield of renal biopsy in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2012; 38(11):1826-33. doi: 10.1007/s00134-012-2634-9.
34. Alvarez G, Chrusch C, Hulme T, Posadas-Calleja JG. Renal replacement therapy: a practical update. *Can J Anaesth*. 2019;66(5):593-604. English. doi: 10.1007/s12630-019-01306-x
35. Meraz-Muñoz AY, Bagshaw SM, Wald R. Timing of kidney replacement therapy initiation in acute kidney injury. *Curr Opin Nephrol Hypertens*. 2021;30(3):332-338. doi: 10.1097/MNH.0000000000000707.
36. Cullis B, Al-Hwiesh A, Kilonzo K, McCulloch M, Niang A, Nourse P, et al. ISPD guidelines for peritoneal dialysis in acute kidney injury: 2020 update (adults). *Perit Dial Int*. 2021;41(1):15-31. doi: 10.1177/0896860820970834.
37. Tolwani A. Continuous renal-replacement therapy for acute kidney injury. *N Engl J Med* 2013; 368: 1160-1.
38. Ng JH, Hirsch JS, Hazzan A, Wanchoo R, Shah HH, Malieckal DA, et al; Northwell Nephrology COVID-19 Research Consortium. Outcomes Among Patients Hospitalized With COVID-19 and Acute Kidney Injury. *Am J Kidney Dis*. 2021;77(2):204-215.e1. doi: 10.1053/j.ajkd.2020.09.002.

Infarto agudo de miocardio y COVID-19. Reporte de caso.

Acute myocardial infarction and Covid-19. Reporte de caso.

Valdés Camaño, Miguel Ángel*

* Médico Especialista en Medicina Interna, Cardiología y Ecocardiografía. Hospital Regional Rafael Hernandez y Hospital Chiriquí. David, Panamá. Email: cowboy0985@gmail.com

RESUMEN.

Se han descrito varios tipos de complicaciones cardiovasculares de la enfermedad por coronavirus 2019, derivadas del estado proinflamatorio sistémico. Una de ellas es el infarto agudo de miocardio, cuyas tasas de hospitalización han disminuido a raíz de la pandemia por la enfermedad por coronavirus 2019, y cuyo manejo en los pacientes con enfermedad por coronavirus 2019 es controvertido. Presento el caso de un varón de 68 años con enfermedad por coronavirus 2019 e infarto agudo de miocardio sin elevación del segmento ST, complicado con insuficiencia respiratoria y choque secundario a ambas patologías.

Palabras clave: COVID-19, SARS-CoV2, infarto agudo de miocardio.

ABSTRACT.

Several types of cardiovascular complications of coronavirus disease-2019 have been described, derived from the systemic proinflammatory state. One of them is acute myocardial infarction, whose hospitalization rates have decreased as a result of the coronavirus disease-2019 pandemic, and whose management in patients with coronavirus disease-2019 is controversial. I present the case of a 68-year-old man with coronavirus disease-2019 and acute myocardial infarction without ST-segment elevation, complicated with respiratory failure and shock due to both diseases.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV2, acute myocardial infarction.

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés), es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), reportada por primera vez en la provincia de Hubei, en China, el 8 de diciembre de 2019,¹ y declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.² En Panamá, el primer caso de COVID-19 fue confirmado el 9 de marzo de 2020.³

La interacción entre COVID-19 e infarto agudo de miocardio (IAM) es compleja. Por un lado, se ha evidenciado una reducción de las admisiones por IAM, tal como lo mostró el estudio de De Rosa y colaboradores, en el cual se evidenció una reducción de 48.4 % de los ingresos hospitalarios por IAM en Italia durante un periodo de una semana durante la pandemia de COVID-19, en comparación con la semana equivalente de 2019 ($p < 0.001$).⁴ Hallazgos similares se observaron en el estudio de Salomon y colaboradores, en el norte de California, Estados Unidos.⁵ En ambos estudios, la reducción de las hospitalizaciones se observó tanto en los infartos agudos de miocardio con elevación del segmento ST (IAMCEST) como en los infartos agudos de miocardio sin elevación del segmento ST (IAMSEST). Por otro lado, aunque se sabe poco sobre los efectos de COVID-19 sobre los síndromes coronarios agudos (SCA), varias vías asociadas con enfermedades virales, relacionadas con respuestas inflamatorias sistémicas, pueden contribuir a la desestabilización de las placas ateroscleróticas en pacientes con COVID-19, recordando que el IAM tipo 2 es el subtipo más común en infecciones virales.⁶

Se han descrito reportes de casos de IAM en pacientes con COVID-19, la mayoría con diagnóstico de IAMCEST. Gadella y colaboradores describieron el caso de una mujer de 65 años, fumadora activa, con infección crónica por virus de hepatitis C, con dolor torácico típico con cortejo vegetativo. El electrocardiograma (ECG) era compatible con el diagnóstico de IAMCEST anterior evolucionado. El curso clínico fue complicado con choque cardiogénico secundario a comunicación interventricular postinfarto, y falleció.⁷ Fisher y colaboradores presentaron el caso de un varón de 63 años, hospitalizado por una úlcera de pie diabético; posteriormente se complicó con edema agudo de pulmón secundario a IAMCEST anterior. Fue llevado a intervención coronaria percutánea (ICP) y a colocación de stent en la arteria descendente anterior (DA). La condición respiratoria del paciente empeoró 8 días después del

diagnóstico de COVID-19, requiriendo intubación endotraqueal y ventilación mecánica, falleciendo 6 días después.⁸ Harari y colaboradores expusieron el caso de una mujer de 40 años, con antecedente de hipertensión arterial (HTA), diabetes mellitus (DM), hiperlipidemia y esquizofrenia paranoide, con historia de disnea y dolor torácico; el ECG mostró taquicardia sinusal (TS), un nuevo bloqueo de rama derecha y elevación del segmento ST en las derivadas anteriores, laterales e inferiores. Fue llevada a angiografía coronaria, mostrando oclusión trombótica en el ostium de la DA, con gran carga trombótica. Requirió soporte ventricular mecánico y falleció 48 horas luego de la ICP debido a choque mixto (predominantemente cardiogénico, y séptico).⁹

El manejo del IAM es controvertido en los pacientes con COVID-19. La Sociedad de Angiografía e Intervenciones Cardiovasculares, el Colegio Americano de Cardiología y el Colegio Americano de Médicos de Emergencias, emitieron una declaración, en la cual, como puntos a resaltar, la ICP sigue siendo el estándar de cuidados de los pacientes con IAMCEST en sitios con capacidad de ICP, aunque la fibrinólisis puede ser utilizada en sitios sin capacidad de ICP, o en situaciones específicas donde no se puede realizar ICP, o si ésta no es considerada la mejor opción de manejo. En cuanto a los pacientes con IAMSEST, deben ser manejados médicamente, y sólo realizar ICP en situaciones de alto riesgo (por ejemplo, puntuación GRACE > 140) o inestabilidad hemodinámica.¹⁰

Presento el primer caso de IAM en paciente con COVID-19 registrado en un hospital del occidente de Panamá.

CASO CLÍNICO

Masculino de 68 años, con antecedente de HTA, DM y enfermedad renal crónica (ERC) e hisopado nasofaríngeo positivo por SARS-CoV-2, quien ingresó el 9 de junio de 2020, referido de hospital de la periferia debido a disnea y taquicardia, sin consignarse mayores detalles de la enfermedad actual. Fue intubado en el cuarto de urgencias de nuestra institución debido a falla respiratoria. Dicho caso fue autorizado por el Hospital Regional Rafael Hernández, en David, Panamá, para su publicación.

Al examen físico, con presión arterial: 135/88 mmHg, frecuencia cardiaca (FC): 69 latidos por minuto (lpm), frecuencia respiratoria: 12 cpm, y saturación de oxígeno: 99 %. Intubado, con infusión de norepinefrina a 0.02 mcg/kg/min y dobutamina a 0.47 mcg/kg/min. Debido al equipo de protección personal no fue posible la

auscultación cardíaca, ni pulmonar. Presencia de sonda urinaria con hematuria macroscópica.

Los resultados de los exámenes de laboratorio iniciales se muestran en la Tabla 1. La radiografía de tórax mostró infiltrado alveolar bilateral (ver Figura 1). El primer ECG mostró TS (FC: 112 lpm), hipertrofia ventricular izquierda, crecimiento auricular izquierdo e isquemia subendocárdica anterolateral. El segundo ECG mostró ritmo sinusal (FC: 68/min), y además de los hallazgos del primer ECG, se observó elevación del segmento ST menor de 1 mm en las derivadas DIII y AVF, e intervalo QT corregido (QTc): 500 ms (ver Figura 2).

Tabla 1.

Parámetro	Resultado	Valores normales
Hemoglobina (g/dL)	9.6	12.5-15
Hematocrito (%)	32	35-49
Leucocitos (x 10 ³ /mcl)	19.5	4.5-11.5
Neutrófilos (%)	87	50-70
Plaquetas (x 10 ³ /mcl)	337	150-450
Glucosa (mg/dL)	187	70-110
Creatinina (mg/dL)	2.12	0.5-0.9
Sodio (mEq/L)	137	135-145
Potasio (mEq/L)	4.9	3.5-5.1
Magnesio (mg/dL)	2.0	1.7-2.5
Aspartato aminotransferasa (UI/L)	195	10-32
Alanina aminotransferasa (UI/L)	78	10-31
Albúmina (g/dL)	3.4	3.4-4.8
Tiempo de protrombina (s)	15.9	13.0-15.7
Tiempo de tromboplastina (s)	28.1	25.1-33.1
INR	1.28	1.5-3.0
Fibrinógeno (mg/dL)	578	270-454
Péptido natriurético cerebral (pg/mL)	>5000	0-100
CKMB (ng/mL)	12.8	0-4.3
Troponina I (ng/mL)	28.5	0-0.4
Mioglobina (ng/mL)	>500	0-107
Lactato arterial (mmol/L)	6.6	0.9-1.9

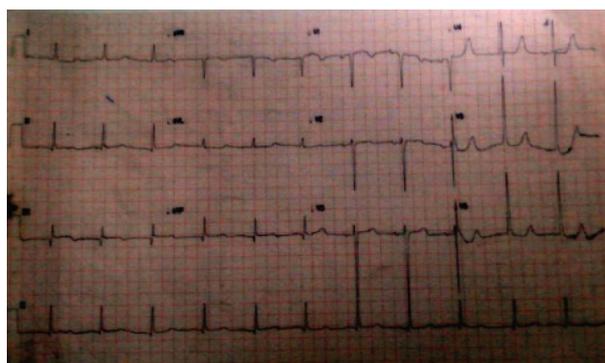
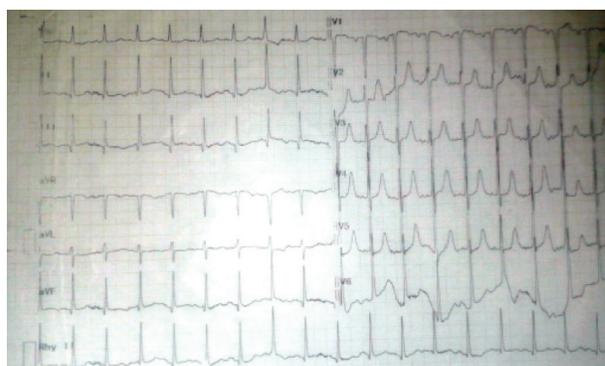
Laboratorios de ingreso. INR: índice internacional normalizado (por sus siglas en inglés)

Figura 1.



Radiografía de tórax, con infiltrado alveolar bilateral

Figura 2.

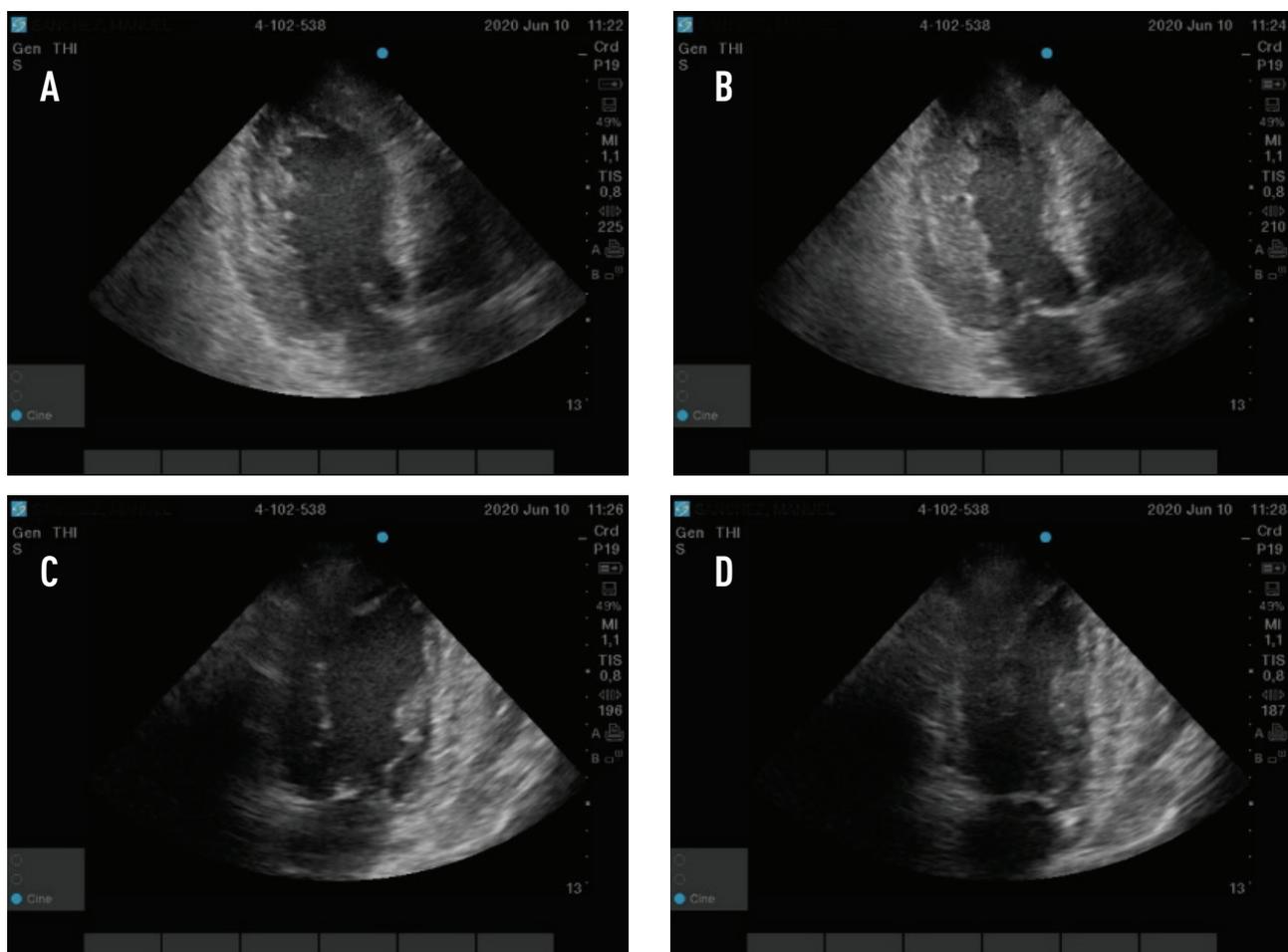


A: ECG # 1, con TS (FC: 112 lpm), hipertrofia ventricular izquierda, crecimiento auricular izquierdo e isquemia subendocárdica anterolateral. B: ECG # 2, en ritmo sinusal (FC: 68/min). Además de los hallazgos del primer ECG, se observó elevación del segmento ST menor de 1 mm en las derivadas DIII y AVF, y prolongación del intervalo QTc.

Se le realizó ecocardiograma a la cabecera del paciente, con los siguientes hallazgos: fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI): 39 %, hipocinesia inferior en sus tres segmentos, hipocinesia apical, anterior apical y septal apical, disfunción diastólica severa con relación E/E': 18.5 (correspondiendo a una presión de enclavamiento pulmonar por fórmula de Nagueh: 26.1 mmHg), insuficiencia mitral moderada con orificio regurgitante efectivo: 0.2 cm² y volumen regurgitante: 34 ml/min, ventrículo derecho de dimensiones normales pero con función reducida (TAPSE: 13.5 mm, onda s' tricuspídea: 6.3 cm/s), insuficiencia tricuspídea ligera con velocidad máxima de 2.54 m/s, vena cava inferior dilatada sin distensibilidad inspiratoria en paciente intubado, y ausencia de trombos. El índice cardiaco fue de 1.19 L/min/m² y la presión sistólica del ventrículo derecho estimada fue de 36 mmHg (ver Figura 3). Con estos datos, el paciente mostraba datos de choque mixto (cardiogénico secundario a IAMSEST, y distributivo séptico).

Fue ingresado a la unidad de cuidados intensivos, donde fue estabilizado con ventilación mecánica invasiva, vasopresores, inotrópicos y diuréticos intravenosos. Desde el punto de vista de manejo del IAM, no se iniciaron antiplaquetarios ni anticoagulantes debido al sangrado activo a través de la sonda urinaria, de manera que sólo se iniciaron estatinas. Desde el punto de vista de manejo de COVID-19, no se utilizó hidroxicloroquina ni azitromicina debido a la prolongación del intervalo QTc, de modo que sólo se utilizó ceftriaxona como antibioticoterapia empírica. Dado que nuestro hospital no tiene capacidad de ICP en este momento, la función sistólica del ventrículo izquierdo no estaba severamente reducida y los requerimientos de vasopresores no eran significativamente elevados, se optó por manejar predominantemente el componente séptico y la congestión pulmonar. Su evolución clínica fue inicialmente satisfactoria, con reducción progresiva de los inotrópicos y vasopresores, inicio progresivo de clopidogrel

Figura 3.



Ecocardiograma. A: vista apical de 4 cámaras en telediástole. B: vista apical de 4 cámaras en telesístole. C: vista apical de 2 cámaras en telediástole. D: vista apical de 2 cámaras en telesístole. Se objetivó hipocinesia inferior en sus tres segmentos, hipocinesia apical, anterior apical y septal apical. La FEVI fue de 39 %.

debido al cese de la hematuria, y siendo extubado al sexto día intrahospitalario. Fue trasladado a la sala de cuidados generales de los pacientes con COVID-19 al octavo día intrahospitalario. Sin embargo, al noveno día intrahospitalario el curso clínico fue complicado con choque cardiogénico y falleció.

DISCUSIÓN

Se describe el primer caso de IAM en paciente con infección por COVID-19 en un hospital del occidente de Panamá. La edad, comprendida en la séptima década de la vida, coincide con los reportes de Gadella⁷ y Fischer,⁸ mientras que el sexo, masculino, coincide con los casos descritos por Fischer⁸ y Harari.⁹ En cuanto a los factores de riesgo cardiovascular, el más comúnmente compartido con los casos anteriormente descritos es la DM; la ERC, presente en este caso, no estaba presente en ninguno de los demás casos. En contraste con los casos descritos en la introducción, que describen pacientes con IAMCEST, este caso expone a un paciente con IAMCEST. A diferencia de los casos reportados por Fischer⁸ y Harari,⁹ en este paciente no se realizó angiografía coronaria ni ICP. El desenlace de este caso fue fatal, como sucedió en los demás casos descritos.

En este reporte de caso, es posible que el estado proinflamatorio relacionado con el COVID-19 haya desencadenado el IAM. La insuficiencia respiratoria y el estado de choque fueron secundarios tanto al IAM como a la infección por SARS-CoV-2, con predominancia del componente cardiogénico. Prueba de ello fueron las elevadas presiones de llenado del ventrículo izquierdo y la mejoría paulatina con diuréticos.

La causa de muerte fue descrita como choque cardiogénico. No se pudo determinar si el mismo fue secundario a fallo de bomba del ventrículo izquierdo o a complicación mecánica postinfarto, ya que no se realizó ecocardiograma de seguimiento.

CONCLUSIÓN

El infarto agudo de miocardio es un tipo de complicación cardiovascular que puede ocurrir en los pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause — China. 2020. Actualizado el 5 de enero de 2020. Accedido el 26 de julio de 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unkown-cause-china/en/>
2. World Health Organization. WHO Director-General's opening remarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Actualizado el 11 de marzo de 2020. Accedido el 26 de julio de 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-March-2020>
3. Bitácora del Evento Pandémico COVID-19, 1er. cuatrimestre 2020. Accedido al 26 de julio de 2020. <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/bitacora-de-evento-pandemico>
4. De Rosa S, Spaccarotella C, Basso C, et al. Reduction of hospitalizations for myocardial infarction in Italy in the COVID-19 era. *Eur Heart J.* 2020;41(22):2083-2088. doi:10.1093/eurheartj/ehaa409
5. Solomon MD, McNulty EJ, Rana JS, et al. The Covid-19 Pandemic and the Incidence of Acute Myocardial Infarction [published online ahead of print, 2020 May 19]. *N Engl J Med.* 2020;10.1056/NEJMc2015630. doi:10.1056/NEJMc2015630
6. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. *Cardiovasc Res.* 2020;116(10):1666-1687. doi:10.1093/cvr/cvaa106

7. Gadella A, Sastre MÁ, Maicas C, Rodríguez-Padial L, Arias MÁ. Infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST en tiempos de COVID-19: ¿regreso al siglo pasado? Una llamada de atención [ST-segment elevation myocardial infarction in times of COVID-19: back to the last century? A call for attention] [published online ahead of print, 2020 May 12]. *Rev Esp Cardiol*. 2020;73(7):582-583. doi:10.1016/j.recesp.2020.04.012
8. Fischer Q, Darmon A, Ducrocq G, Feldman L. Case report of anterior ST-elevation myocardial infarction in a patient with coronavirus disease-2019. *Eur Heart J Case Rep*. 2020;ytaa131. Published 2020 May 19. doi:10.1093/ehjcr/ytaa131
9. Harari R, Bangalore S, Chang E, Shah B. COVID-19 complicated by acute myocardial infarction with extensive thrombus burden and cardiogenic shock [published online ahead of print, 2020 May 19]. *Catheter Cardiovasc Interv*. 2020;10.1002/ccd.28992. doi:10.1002/ccd.28992
10. Mahmud E, Dauerman HL, Welt FG, et al. Management of Acute Myocardial Infarction During the COVID-19 Pandemic [published online ahead of print, 2020 Apr 21]. *J Am Coll Cardiol*. 2020;S0735-1097(20)35026-9. doi:10.1016/j.jacc.2020.04.039

Hematoma hepático roto en síndrome de HELLP y crisis hipertensiva una combinación con resultado catastrófico.

Hepatic hematoma rupture in HELLP syndrome and hypertensive crisis a combination with a catastrophic result.

Molina Galvez, María Alejandra*; Lopez Guevara, Ronald Edgardo*; Turcios, Francisco Eduardo*; Vigil-De Gracia, Paulino†

* Ginecólogo Obstetra, residente de segundo año de Obstetricia Crítica, Hospital de la Mujer Dra. María Isabel Rodríguez. San Salvador, El Salvador.

† Ginecólogo Obstetra, especialista en Obstetricia Crítica, Hospital Materno Infantil 1 de mayo, Instituto salvadoreño del Seguro Social, San Salvador, El Salvador.

‡ Ginecólogo Obstetra, medicina materno fetal. Complejo Hospitalario Dr. Arnulfo Arias Madrid, Caja de Seguro Social, SNI-SENACYT, Panamá. Email: pvigil@hotmail.com

RESUMEN.

Femenina de 32 años G2P1001 con embarazo de 29 semanas, consultó por epigastralgia que se irradia a reborde costal derecho mas hallazgos de cuadro hipertensivo agudo y criterios de síndrome HELLP, sin antecedentes médicos o quirúrgicos previos. Ameritó uso de antihipertensivo endovenoso tipo labetalol, hidralazina y nitroglicerina para manejo de crisis hipertensiva tipo emergencia asociado a cuadro de edema agudo de pulmón. Se realizó cesárea. En postquirúrgico pasa a unidad de paciente crítico, donde se continua el control con antihipertensivo, diurético y soporte de oxígeno con cánula de alto flujo. En su segundo día post operatorio posterior a maniobra de valsalva se describe dolor intenso abdominal mas salida hemática a través de herida operatoria y taquicardia, pasa a sala de operaciones donde se evidencia hematoma hepático roto de los segmentos V y VI, se procede al empacamiento hepático y fase II cirugía control de daños, amerita soporte ventilatorio, vasopresor e inotrópico y se traslada a unidad de cuidados intensivos. Se realiza desempacamiento y re-empacamiento a las 48 horas en conjunto con cirugía general. Paciente en falla multiorgánica con énfasis en falla hepática, acidosis refractaria, presenta dos paradas cardíacas y fallece.

Palabras clave: Síndrome HELLP, hematoma, pre-eclampsia, fallo hepático, crisis hipertensiva.

ABSTRACT.

Female, 32 years G2P1001, 29 weeks pregnancy, consults for epigastric pain irradiated to right costal margin and findings of acute hypertensive disorder and HELLP syndrome criteria, no surgical or medical history. She requires intravenous antihypertensive therapy with labetalol, hydralazine and nitroglycerine for the management of the hypertensive crisis associated to acute lung edema.

Cesarean delivery was performed, she was transferred on post-surgical to intensive care unit to continue arterial pressure control with antihypertensive, diuretic and oxygen support with high flow nasal cannula. On her second post-surgical day after a valsalva maneuver, she describes an intense abdominal pain and serosanguinous drainage through surgical wound, she passes to surgical

room where an hepatic hematoma rupture of V and VI segments is found, a liver packing is performed in a control damage surgery context. Vasopresor, inotropic and ventilatory support is given in the intensive care unit. 48 hours afterwards unpacking, and repacking is done. Patient in multiorgan failure, mainly hepatic and refractory acidosis, presented two cardiac arrest and died.

Keywords: HELLP syndrome, hematoma, pre-eclampsia, hepatic failure, hypertensive crisis.

INTRODUCCIÓN.

El síndrome HELLP descrito por Weinstein en 1982 es caracterizado por hemólisis, enzimas hepáticas altas y trombocitopenia, representa 0.2-0,8 % de todos los embarazos y de estos el 70-80 % coexiste en mujeres con pre-eclampsia.¹⁻³ Para establecer el diagnóstico se requiere, primero: identificar algún trastorno hipertensivo del embarazo y después, la triada necesaria para establecer el síndrome HELLP.⁴ La mortalidad materna secundaria a síndrome de HELLP varía según el país; por ejemplo, el estudio de Vigil-De Gracia, efectuado en Estados Unidos, reporta 1 %, mientras que en Turquía es de 30 %.⁵

Por otro lado, en 1844 Abercrombie fue el primero en describir la rotura hepática como la más catastrófica complicación en el embarazo.⁶

El hematoma hepático es una rara pero potencialmente fatal complicación que se presenta con una incidencia de 1/45.000 a 1/250.000 embarazos,⁷ la mortalidad alcanza el 30 %-40 %, sobre todo en mujeres multíparas y de edad avanzada.⁸

Se ha evidenciado que representa una real emergencia obstétrica, de ahí que su detección e intervención temprana es determinante en la sobrevida de la mujeres que lo presentan. La sintomatología suele ser llamativa, clínicamente las pacientes describen dolor intenso en epigástrico, algunas veces irradiado a hipocondrio derecho, náuseas, vómito, además a medida que progresa hay presencia de una sintomatología constitucional y compromiso hemodinámico, como signos de hipoperfusión, hipotensión, taquicardia, alteración del estado de conciencia e incluso pérdida del bienestar fetal.⁹

Existe un numero limitado de casos descritos en toda la literatura. Se cuenta con datos de casos reportados desde 1900 a 2020, donde permite identificar características demográficas, clínicas y paraclínicas de esta entidad, así como la evolución en el abordaje del manejo. Así, la literatura describe que la presentación mas

usual es durante el embarazo 63.9 % y un 36.1 % es diagnosticado durante el puerperio,¹⁰ más frecuentemente presente en el tercer trimestre de gestación, acompañado de preeclampsia y síndrome HELLP, más frecuente en la clase 2 de acuerdo con la clasificación de Mississippi, siendo el lóbulo hepático derecho el mas afectado en aproximadamente en un 70.9 %.¹¹

Su etiopatogenia aún no ha sido aclarada; se considera la necrosis parenquimatosa peri-portal y focal secundaria a depósitos hialinos y de fibrina en los sinusoides hepáticos, lo que causa congestión vascular, aumento de la presión intra hepática, dilatación de la cápsula de Glisson y formación del hematoma.^{12,13} La expansión continua del hematoma y cualquier episodio de trauma menor como palpación abdominal, transporte del paciente, contracciones uterinas, vómitos, la propia hipertensión arterial, entre otros, facilitan la rotura hepática.⁶

En este contexto su presentación clínica característica es dolor en epigastrio, vómitos, distensión abdominal y tras la ruptura; choque hipovolémico. Alrededor del 85 % presenta en el transcurso de la enfermedad hipertensión arterial sin embargo no están descritas las cifras de presión arterial o cuales de ellos se han presentado con cifras de crisis hipertensiva siendo este un elemento agravante en la presentación clínica de los casos y su desenlace.

El ultrasonido abdominal representa el primer procedimiento útil no invasivo para diagnóstico y evaluación; es económico y de fácil acceso, Sin embargo, tiene limitaciones por ser operador dependiente.⁶ Otros estudios como resonancia magnética, tomografía axial computarizada suelen ser métodos para abordaje diagnóstico; sin embargo, su aplicación y uso dependerá si se desea aplicarlo para diagnóstico o seguimiento y el abordaje cambia drásticamente si la presentación corresponde a una ruptura de un hematoma capsular y se decide una intervención de urgencia.

En cuanto al abordaje quirúrgico para los casos de hematoma hepático subcapsular roto, este ha evolucionado a través del tiempo, dependiendo fuertemente de las capacidades de la institución que

atiende el caso. Así incluye desde el empacamiento hepático, parche omental, ligadura de la arteria hepática, embolización de la arteria hepática, resección hepática o trasplante hepático, lo que dependerá de la severidad de la ruptura y de la capacidad instalada.^{10,14,15} Tomando en cuenta que muchas de estas pacientes en el caso donde su abordaje inicial sea el empacamiento hepático, ameritará en muchos casos re intervenciones en el intento de controlar el cuadro hemorrágico.¹⁶ Otros por su lado pueden lograr el control del sangrado pero algunos pacientes enfrentan insuficiencia hepática aguda en cuyo caso son candidatos a trasplante, lo cual en la realidad de muchas instituciones no es factible debido a la falta de capacidad o disponibilidad para la realización de este procedimiento.

El objetivo de la presente revisión es enfatizar en reconocer la presentación clínica, la sospecha y búsqueda de signos y síntomas que permitan identificar oportunamente esta condición que tiene una alta mortalidad, así también el accionar ante este tipo de patología en escenarios de bajo recursos.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Paciente femenina de 35 años G2P1001 con edad gestacional de 29 semanas, consultó inicialmente en primer nivel de atención con historia de un día de epigastralgia que se irradia a borde costal derecho. Sin antecedentes médicos e índice de masa corporal (IMC) 41.4.

Presión arterial de 170/120 mmHg, se diagnóstica preeclampsia con signos de gravedad, se inicia sulfato de magnesio y se refiere a hospital de segundo nivel de atención donde reciben a la paciente con PA: 175/100 mmHg, se administra dexametasona 6 mg para maduración pulmonar. Paraclínicos plaquetopenia de 37,000, hiperbilirrubinemia de 1.7mg/dl, LDH 1400 y elevación de transaminasas TGP 87 UI/L, TGO 63 UI/L. (Ver Tabla 1). Posteriormente se diagnostica síndrome HELLP y la refieren a hospital de tercer nivel con presión arterial en crisis hipertensiva tipo emergencia PA:235/95 mmHg, sin tinitus, ni cefalea y la epigastralgia había disminuido. Se cumple labetalol endovenoso e hidralazina endovenosa y se indica evacuación abdominal por deterioro materno y fetal. En trans quirúrgico la revisión hepática, reveló hígado congestionado y ascitis de aproximadamente 1800 CC.

Ingres a postquirúrgico en unidad de paciente crítico (UPC), en crisis hipertensiva asociado a edema agudo de pulmón. Se inicia

Tabla 1: Exámenes de referencia, evaluación inicial en segundo nivel de atención.

Examen	Valor
Plaquetas.	37,000
Bilirrubina total.	1.14
LDH	1,400.
AU	7.9
TGO	87
TGP	63

LDH: lactato deshidrogenasa. AU: ácido úrico. TGO: Transaminasa glutámico oxalacética. TGP: Aspartato aminotransferasa.

nitroglicerina más labetalol 80 mg, furosemida, oxígeno por cánula nasal de alto flujo y antihipertensivos orales (nifedipina, irbesartan, espironolactona e hidralazina).

A las 24 horas se logra control de la presión arterial con antihipertensivos orales, se cierra noradrenalina y se mantiene con oxígeno por bigotera a 3 lts/min.

A las 48 horas presenta salida de líquido en herida operatoria, además dolor intenso en epigastrio posterior a maniobra de valsalva, con salida de sangre a través de la herida de aproximadamente 800 cc y se decide pasar a sala de operaciones para laparotomía exploradora por hemoperitoneo.

Durante la inducción anestésica presenta vómito y bronco aspiración además intubación selectiva del pulmón derecho e inestabilidad hemodinámica con choque hipovolémico. La laparotomía describe hemoperitoneo de 300 cc, útero y ovarios normales para el puerperio y en revisión hepática: hematoma hepático roto de segmentos V y VII de aproximadamente 6x6 cm (Ver Figuras 1 y 2) por lo que se procede a empacamiento hepático con compresas (Ver Figura 3) y se confecciona bolsa de Bogotá para una posterior re intervención. Se realiza reanimación con cristaloides y vasopresores. Pérdida sanguínea estimada de 1500 CC. Se traslada a unidad de paciente crítico con soporte vasopresor (adrenalina y noradrenalina) y soporte ventilatorio, paciente en anuria.

Figura 1. Hematoma hepático roto segmentos V y VI.

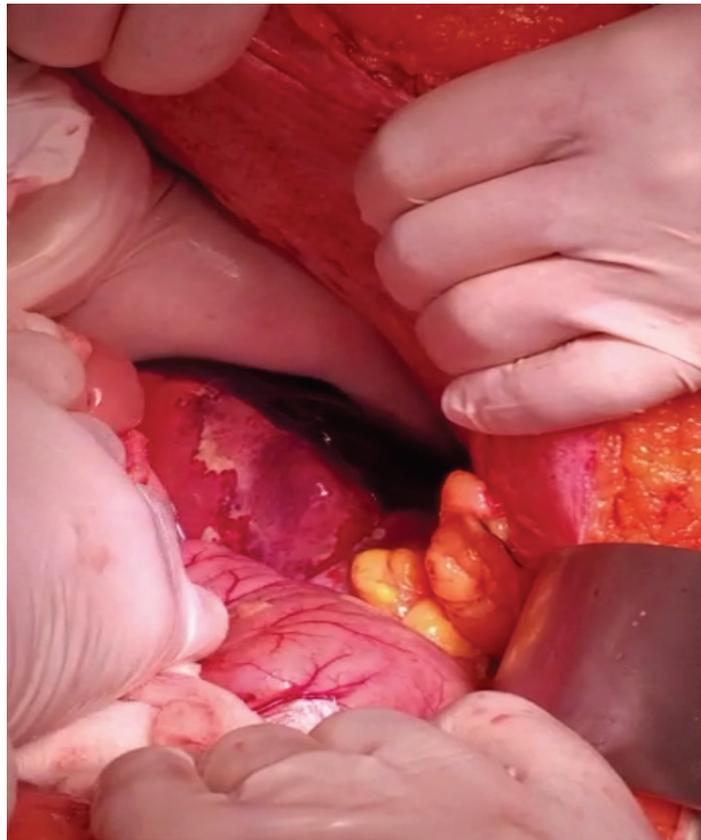
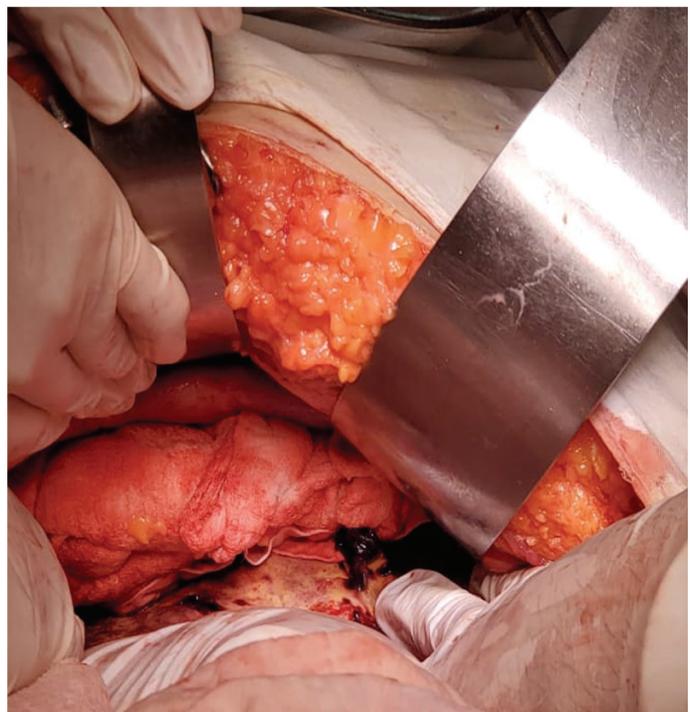


Figura 2. Hematoma hepático roto segmentos V y VI.



Figura 3. Empacamiento hepático con compresas.



Desarrolla falla multiorgánica, con acidosis metabólica refractaria y bajo gasto cardíaco por lo que se inicia inotrópico (dobutamina). Se re-interviene a las 48 horas para control de daños con extracción de coágulo hepático (Ver Figura 4) y se decide realizar reempacamiento con cierre temporal manteniendo bolsa de Bogotá

Figura 4. Coágulo de hematoma hepático, se extrae en el desempacamiento. Medidas aproximadas 15 x 10 cm.



(Ver Figura 5). Pese a manejo, persiste en falla multiorgánica con énfasis en falla hepática aguda (Ver Tabla 2), no se cuenta con abordaje terapéutico como hepatectomía o trasplante hepático en el hospital. Presentó dos paros cardiorrespiratorios recibiendo reanimación avanzada, pese a lo cual fallece.

Figura 5. Bolsa de Bogotá en cierre temporal de cirugía primaria.

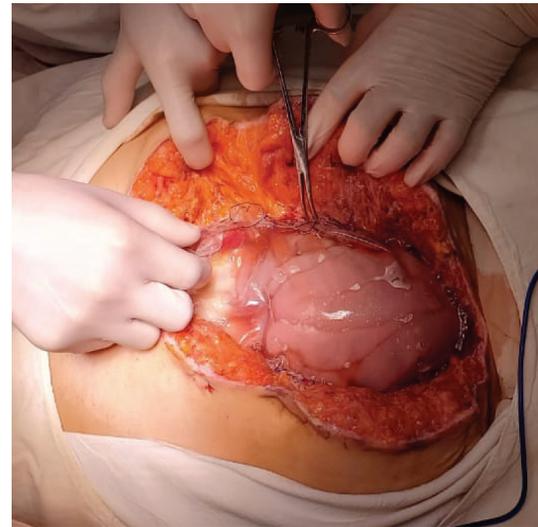


Tabla 2: Exámenes durante su estadia en hospital de tercer nivel y unidad de paciente crítico.

	18/8/22	19/8/22	20/8/22	20/8/22 (12MD)	20/8/22	20/8/22	21/8/22	22/8/22	23/8/22
HB	13.9	11.9	12.2	7.4	6.6	9.8	9.3	7.7	6.0
HTO	40.9	35.3	36	21	20.1	31	29.9	22.6	17.5
GB	12555	15,720	15,600	15440	12,090	10,940	13,120	14,050	15090
N	88	85	88	87	81	73	78	60	88
PLAQ	42,000	130,000	125,000	130,000	148,000	203,000	206,00	168,000	160,00
ALB		2.1			1.6				
PCR						198	178	170	253
GLU	113				99	100	126		112
CR	1.5	0.92	1.15		2.2	2.54		2.76	4.97
BBT	0.85	0.54	0.75		0.57		0.88		2.19
TGO	67	38	30		208	788	2325	170	7000
TGP	53	62	33		111	414	934	90	523
LDH	910	873	357		518	348	2655	4825	3670
TP	8.3	8.6	8.3	11.4		12	13.8	16	13,0
TPT	28	26.4	32	37		40	47	41	33
FIBR	427	300	418	310		209	262	244	254
LAC					95	146mg		96mg	104mg

HB: Hemoglobina. HTO: Hematocrito. GB: Glóbulos blancos. N: Neutrófilos. PLAQ: Plaquetas.

ALB: Albumina sérica. PCR: Proteína C reactiva. GLU: Glicemia. CR: Creatinina. BBT: Bilirrubina total. LDH: lactato deshidrogenasa. AU: ácido úrico. TGO: transaminasa glutámica oxalacética. TGP: Aspartato aminotransferasa TP: Tiempo de protrombina. TPT: Tiempo de tromboplastina parcial.

DISCUSIÓN.

El hematoma hepático subcapsular es una entidad que pese a tener una baja incidencia continúa siendo un reto clínico debido a su alta mortalidad.⁹ El caso plasmado en el presente reporte engloba la unión multifactorial de condiciones con un resultado catastrófico, presentando un cuadro hipertensivo agudo complicado con la presentación de síndrome HELLP, crisis hipertensiva, edema agudo de pulmón y la ruptura de un hematoma hepático subcapsular.

La paciente recibió manejo quirúrgico con empacamiento y medidas de sostén en unidad de paciente crítico, pese a ello presento una falla hepática refractaria y no se le pudo ofrecer trasplante hepático por no poseer dicha alternativa.

Pese a la evolución en el abordaje y manejo de esta entidad, la laparotomía y empacamiento hepático continúa siendo en muchos hospitales la primera y única opción terapéutica. Sin embargo, el trasplante hepático es la alternativa terapéutica final en caso de fallo hepático^{2,9,14} que no mejora con medidas de sostén, aunque este se encuentra limitado en escenarios de bajos recursos.

REFERENCIAS.

1. Fan, HuiKang MM; Zhang, Ping PhD; Yang, Daji MM; Sun, Lu MM; Zhao, WenChao MM; Pan, Deng MM; Qi, Jun MD*. HELLP syndrome complicated by subcapsular liver hematoma: A case report. *Medicine Case Reports and Study Protocols* 1(2):p e0020, December 2020. | DOI: 10.1097/MD9.000000000000020
2. López-Islas I, De la Cerda-Ángeles JC, Maxil-Sánchez AJ, Vásquez-Vásquez JE. Hematomas hepáticos subcapsulares posparto en síndrome HELLP. *Med Int Méx.* 2019 marzo-abril;35(2):302-307. <https://doi.org/10.24245/mim.v35i2.2119>.
3. Pratihtha Singh, Kayle Warren, Victor Collier, "Ruptured Subcapsular Liver Hematoma: A Rare Complication of HELLP Syndrome", *Case Reports in Hepatology*, vol. 2020, Article ID 8836329, 3 pages, 2020. <https://doi.org/10.1155/2020/8836329>

4. Vigil-De Gracia. Síndrome HELLP. *GinecolObstet Mex* 2015;83:48-57.
5. Acosta-Martínez M, Covarrubias-Haiek F, Garteiz D, Vieyra-Cortés D, Kably-Ambe A. Embarazo a término posterior a ruptura hepática secundaria a síndrome de HELLP. *Ginecol Obstet Mex.* 2017 mar;85(3):212-215.
6. Gonzales Carrillo Oswaldo M., Llanos Torres Cristina D., De la Peña Meniz Walter. Hematoma hepático subcapsular en síndrome HELLP en un hospital de referencia de Lima. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2017 Abr [citado 2022 Dic 23] ; 63(2): 171-181. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322017000200004&lng=es
7. Polo Gil M., Uriarte Rosquil E., Plaja Martí I., Río Manterola J. del, Lánderer Vázquez T., Remón Izquieta M.. Hematoma hepático espontáneo en gestante a término durante el trabajo de parto. *Anales Sis San Navarra* [Internet]. 2017 Ago [citado 2022 Dic 27] ; 40(2): 295-297. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1137-66272017000200295&lng=es. <https://dx.doi.org/10.23938/assn.0022>.
8. Zapata Díaz Betsy Micol, Ramírez Cabrera Juan Orestes, Cabrera Ramos Santiago Guillermo, Mejía Cabrera Fiorella Suhayl, Mendoza Solorzano Patricia Roxana. Hematoma hepático espontáneo, serie de casos. Hospital San Bartolomé, junio 2014-mayo 2018. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2019 Ene [citado 2022 Dic 26] ; 65(1): 77-82. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322019000100013&lng=es. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v65i2158>.
9. Vigil-De Gracia P, Ortega-Paz L. Pre-eclampsia/eclampsia and hepatic rupture. *Int J Gynaecol Obstet* [Internet]. 2012;118(3):186-9. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijgo.2012.03.042>.

10. Augustin, G., Hadzic, M., Juras, J. et al. Hypertensive disorders in pregnancy complicated by liver rupture or hematoma: a systematic review of 391 reported cases. *World J Emerg Surg* 17, 40 (2022). <https://doi.org/10.1186/s13017-022-00444-w>
11. Suárez González Juan Antonio, Corrales Gutiérrez Alexis, Gutiérrez Machado Mario. Hematoma subcapsular hepático roto en el curso de un síndrome de HELLP. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. 2017 Mar [citado 2022 Dic 26] ; 43(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2017000100012&lng=es.
12. Caballero-Cuevas José V., Jiménez-Ibáñez Linda C.. Ruptura hepática espontánea en paciente con síndrome HELLP. *Cir. cir.* [revista en la Internet]. 2022 Abr [citado 2022 Dic 27] ; 90(2): 256-261. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2444-054X2022000200256&lng=es. Epub 02-Mayo-2022. <https://doi.org/10.24875/ciru.20000928>.
13. Argilagos Casasayas Grisell, Arañó Piedra Jorge Félix, Nápoles Méndez Danilo. Rotura hepática asociada a hipertensión arterial crónica y preeclampsia sobreañadida. *MEDISAN* [Internet]. 2018 Dic [citado 2022 Dic 26] ; 22(9): 986-995. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192018000900986&lng=es.
14. Cruz-Santiago José, Meza-Jiménez Guillermo, Ayala-López Ernesto Alonso, Velázquez-García José Arturo, Moreno-Ley Pedro Iván, Robledo-Meléndez Arlette et al. Ruptura hepática en el síndrome de HELLP. Revisión del tratamiento quirúrgico. *Cir. gen* [revista en la Internet]. 2020 Mar [citado 2022 Dic 20] ; 42(1): 31-37. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992020000100031&lng=es. Epub 24-Sep-2021. <https://doi.org/10.35366/92709>.
15. Pacheco-Molina C, Vergara-Miranda H, Álvarez-Lozada LA, Vásquez-Fernández F, Pacheco-Molina C, Vergara-Miranda H, et al. Manejo de la ruptura hepática espontánea en el síndrome de HELLP. *Revista Colombiana de Cirugía* [Internet]. 2021 Sep 1 [cited 2021 Dec 22];36(3):549-53. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2011-75822021000300549&lang=es
16. Hernández Higareda Salvador, Ruvalcaba Ramírez Miguel Ángel, Muñoz Navarro Ismael, Flores Cruz Jesús, Pérez Ávila Carlos Eduardo. Ruptura hepática asociada con síndrome HELLP: una urgencia quirúrgica. *Cir. gen* [revista en la Internet]. 2016 Mar [citado 2022 Dic 22] ; 38(1): 19-21. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1405-00992016000100019&lng=es. Epub 20-Feb-2020.
17. Guevara-Rios Enrique, Torres-Contreras Hayder, Gonzáles-Carrillo Oswaldo, Espinola-Sánchez Marcos. Caracterización y manejo del hematoma hepático subcapsular en mujeres con preeclampsia y síndrome HELLP. *Rev. peru. ginecol. obstet.* [Internet]. 2022 Ene [citado 2022 Dic 27]; 68(1): 00008. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322022000100007&lng=es. Epub 24-Feb2022. <http://dx.doi.org/10.31403/rpgo.v68i239>

Pericarditis y efusión pericárdica en paciente con COVID-19. Reporte de caso.

Pericarditis and pericardial effusion in a patient with covid-19. Case report.

Valdés Camaño, Miguel Ángel*

* Especialista en Medicina Interna y Cardiología. Hospital Regional Rafael Hernández L. David, Panamá. Email: cowboy0985@gmail.com

RESUMEN.

Se han descrito varios tipos de complicaciones cardiovasculares de la enfermedad por coronavirus 2019, derivadas del estado proinflamatorio sistémico. Una de ellas, poco frecuente, es la pericarditis, que puede o no acompañarse de efusión pericárdica, la cual puede llevar o no a taponamiento cardíaco. Presento el caso de un varón de 24 años con enfermedad por coronavirus 2019, complicada con pericarditis aguda y efusión pericárdica con compromiso hemodinámico que requirió drenaje quirúrgico.

Palabras clave: Pericarditis, Efusión Pericárdica y COVID-19.

ABSTRACT.

Several types of cardiovascular complications of coronavirus disease-2019 have been described, derived from the systemic proinflammatory state. One of them, rare, is pericarditis, which may or may not be accompanied by pericardial effusion, which may or may not lead to cardiac tamponade. I present the case of a 24-year-old man with coronavirus disease 2019, complicated with acute pericarditis and pericardial effusion with hemodynamic compromise that required surgical drainage.

Keywords: Pericarditis, Pericardial Effusion and COVID-19.

INTRODUCCIÓN.

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19, por sus siglas en inglés), es una enfermedad infecciosa causada por el coronavirus tipo 2 del síndrome respiratorio agudo grave (SARS-CoV-2, por sus siglas en inglés), reportada por primera vez en la provincia de Hubei, en China, el 8 de diciembre de 2019,¹ y declarada como pandemia por la Organización Mundial de la Salud el 11 de marzo de 2020.² En Panamá, el primer caso de COVID-19 fue confirmado el 9 de marzo de 2020.³

Existe evidencia creciente que la COVID-19 afecta el sistema cardiovascular, pero existen pocos casos documentados de efusión pericárdica. Sauer y colaboradores, en Francia, describieron tres casos: el primero fue un varón de 51 años, con dolor torácico sugestivo de pericarditis y aumento en los reactantes de fase aguda. El electrocardiograma (ECG) mostró elevación difusa del segmento ST y bajo voltaje, la tomografía computarizada (TC) de tórax mostró hallazgos típicos de COVID-19, y la ecocardiografía transtorácica (ETT) mostró efusión pericárdica significativa (22 mm). Se le realizó pericardiocentesis con drenaje de 800 ml. Mejoró con colchicina y fue dado de alta el día 7. El segundo fue un varón de 60 años, fumador, con astenia y anosmia aguda, febril, hipoxémico, con hisopado nasofaríngeo positivo por SARS-CoV-2. La TC de tórax mostró afectación pulmonar típica de COVID-19, y efusión pericárdica moderada, confirmada por ETT. Fue manejado con colchicina satisfactoriamente, y dado de alta al día 5. La tercera fue una mujer de 84 años, con hipertensión y dislipidemia, ingresada por disnea y fiebre. La TC de tórax no mostró hallazgos pulmonares sugestivos de COVID-19, pero mostró efusión pleural bilateral y efusión pericárdica, la cual, en la ETT, era circunferencial y de 7 mm. Se inició colchicina y fue dada de alta al día 8. No obstante, la ETT de control al día 15 mostró efusión pericárdica severa (25 mm), con colapso diastólico del ventrículo derecho, por lo que se le realizó pericardiocentesis, drenando 500 ml de líquido, positivo por SARS-CoV-2. Mejoró considerablemente hacia el día 45.⁴

Kumar y colaboradores, en Irlanda, reportaron el caso de un varón de 66 años, fumador, con hipertensión arterial, enfermedad de Crohn e hiperplasia prostática benigna, con cuadro de dolor torácico y elevación de la PCR. El ECG mostró elevación difusa del segmento ST. La ETT mostró un corazón normal, aunque con un

pericardio hiperecogénico, sin efusión pericárdica. Se estableció el diagnóstico de pericarditis, iniciándose colchicina, y fue dado de alta el día 4. No obstante, fue readmitido el día 6 por recidiva de los síntomas y tos seca. El hisopado nasofaríngeo por SARS-CoV-2 resultó positivo. Mejoró con tratamiento sintomático y colchicina; fue dado de alta el día 12.⁵

Fox y colaboradores, en Estados Unidos, publicaron el caso de un varón de 43 años, previamente sano, con ortopnea, dolor torácico y fiebre. Fue inicialmente manejado como infarto agudo de miocardio con elevación del segmento ST, pero los niveles de troponina resultaron normales. El ECG mostró taquicardia sinusal, bajo voltaje y elevación difusa del segmento ST. El hisopado nasofaríngeo para SARS-CoV-2 resultó positivo. La radiografía de tórax reveló cardiomegalia y ausencia de infiltrados pulmonares. La ETT reveló efusión pericárdica moderada, con reducción inspiratoria prominente en el flujo mitral, consistente con taponamiento. Se realizó pericardiocentesis con drenaje de 400 ml. Se le inició colchicina e ibuprofeno. Un mes luego del egreso, la ETT de control mostró resolución completa de la efusión pericárdica.⁶

La patogenia de la pericarditis por COVID-19, con o sin miocarditis asociada, aún no se ha dilucidado. Se postulan dos mecanismos. Primero, la afinidad cardíaca del virus podría explicarse por la unión directa de la proteína SARS-CoV-2 S a la enzima convertidora de angiotensina humana 2 presente en el corazón humano, que permite una infección celular. Segundo, la miopericarditis podría seguir a una replicación viral y diseminación en sangre, desde el día 7 hasta 1 mes después del inicio de los síntomas, llevando a un síndrome de tormenta de citocinas y a lesión miopericárdica directa por infiltración de células inflamatorias, similar a la afectación pulmonar directa por COVID-19.⁴

Presento el primer caso de pericarditis y efusión pericárdica en paciente con COVID-19 registrado en un hospital del occidente de Panamá.

PRESENTACIÓN DEL CASO.

Masculino de 24 años, sin antecedentes personales patológicos conocidos, quien se realizó hisopado nasofaríngeo por SARS-CoV-2 el 9 de agosto de 2020 como parte de cribado debido a contactos cercanos con COVID-19, con resultado positivo. Cursó

asintomático desde el punto de vista pulmonar. Sin embargo, el 28 de septiembre, presentó cuadro de dolor torácico pleurítico y opresivo que ameritó hospitalización en un hospital de tercer nivel el 6 de octubre. Se le realizó una ETT el 8 de octubre, que reveló efusión pericárdica leve de predominio posterior sin compromiso hemodinámico. Se estableció el diagnóstico de pericarditis aguda y se inició manejo con ibuprofeno 400 mg vía oral cada 8 horas y colchicina 0.5 mg vía oral cada 12 horas, con mejoría satisfactoria, y se le dio egreso el 11 de octubre.

El 19 de octubre ingresa en otro hospital de tercer nivel debido a recurrencia de los síntomas y fiebre de hasta 39.1 °C. Los

laboratorios destacaron por la presencia de leucocitosis con neutrofilia y aumento en los niveles de PCR; las pruebas de función renal y los niveles de troponina I fueron normales. La radiografía de tórax no mostró infiltrados pulmonares. El electrocardiograma mostró ritmo sinusal, elevación cóncava del segmento ST en la cara inferior y elevación del segmento PR en la derivada aVR. Se mantuvo el manejo con colchicina, pero se reemplazó el ipuprofeno por ácido acetilsalicílico 800 mg vía oral cada 8 horas. Se realizó un nuevo ETT el 23 de octubre, mostrando efusión pericárdica moderada, con descenso de más de 30 % del flujo mitral con la inspiración, datos indicativos de fisiología de taponamiento cardiaco; la FEVI fue de 61 % (Ver Figuras 1 y 2).

Figura 1. Ecocardiografía transtorácica, vista apical de cuatro cámaras. Se observa efusión pericárdica circunferencial moderada.

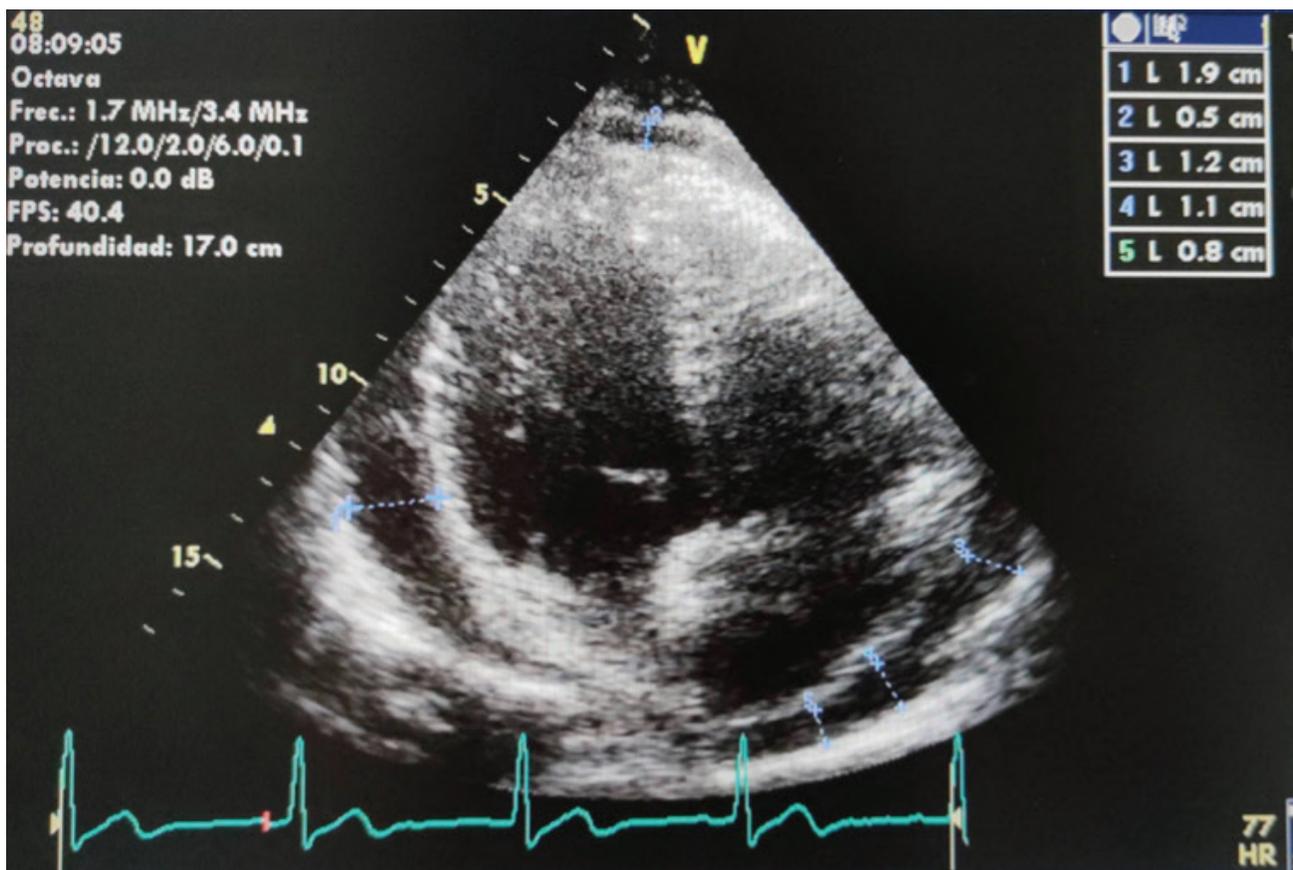
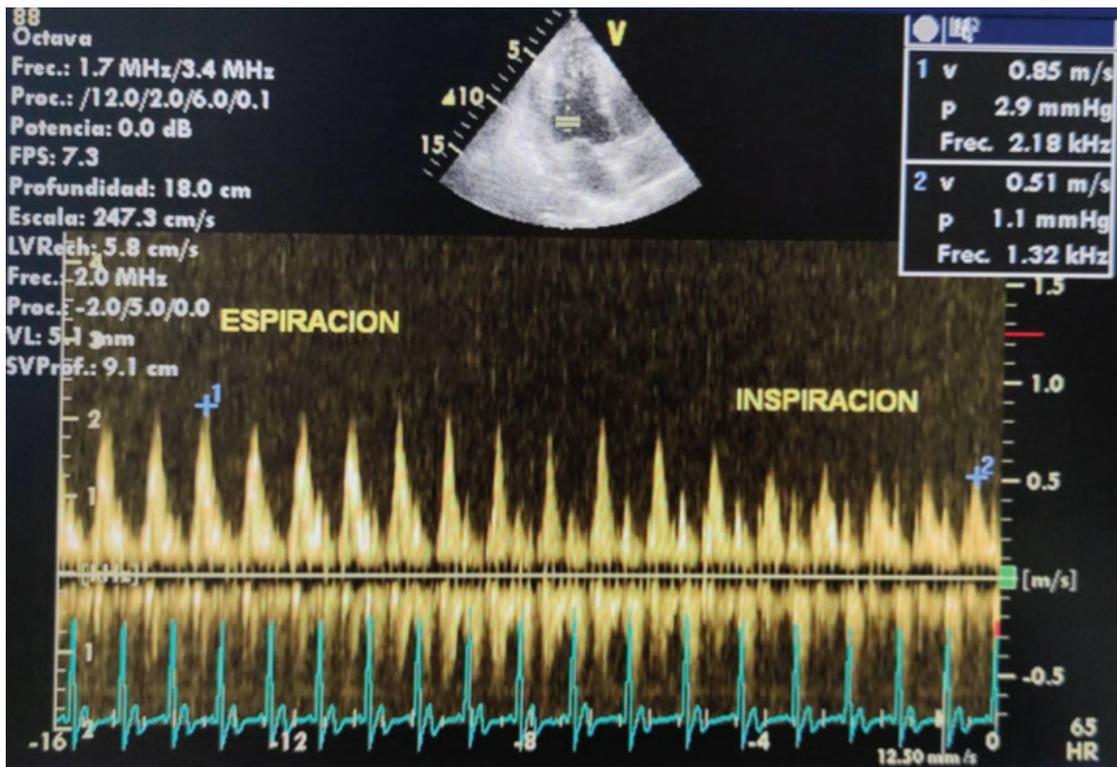


Figura 2. Ecocardiograma transtorácico, modo Doppler pulsado del flujo mitral. Se objetiva descenso de más del 30% en la onda E mitral con la inspiración



Fue llevado a cirugía de ventana pericárdica y biopsia de pericardio el 23 de octubre, con drenaje de 200 ml de líquido serohemático (ver Figura 3).

Figura 3. Líquido pericárdico serohemático drenado a través de ventana pericárdica.



El estudio citológico del líquido pericárdico fue negativo por células malignas y la biopsia de pericardio informó tejido fibroadiposo y mesotelial cubierto de una capa de fibrina, colección de polimorfonucleares y hemorragia, con pericarditis aguda como conclusión. La prueba de antígeno de superficie de virus de hepatitis B, así como la serología por virus de inmunodeficiencia humana, IgG para virus de hepatitis C e IgM para virus de Epstein Barr y Citomegalovirus resultaron negativas. Su evolución clínica fue favorable, y una segunda ETT realizada el 28 de octubre mostró efusión pericárdica circunferencial mínima (2 mm). Se continuó el tratamiento con ácido acetilsalicílico y colchicina, y fue dado de alta el 11 de noviembre, con el diagnóstico de pericarditis post COVID-19. En el seguimiento a 45 días ha cursado asintomático.

DISCUSIÓN

Se trata del primer caso de pericarditis en paciente con COVID descrito en nuestro hospital. Al comparar este caso con otros descritos en la literatura, la edad es mucho menor.⁴⁻⁶ Cuatro de los casos descritos son varones,⁴⁻⁶ y en este sentido nuestro caso también lo es. Los síntomas principales en este paciente fueron

dolor torácico y fiebre. Tres pacientes de la literatura revisada presentaron fiebre,^{4,6} aunque dos de ellos la presentaron sin dolor torácico asociado.⁴ Por otro lado, tres pacientes manifestaron dolor torácico,⁴⁻⁶ aunque solamente uno refirió fiebre.⁶

Todos los pacientes mostraron elevación de los marcadores inflamatorios, sobre todo leucocitosis^{4,6} y elevación de los niveles de PCR;⁴⁻⁶ estos hallazgos también estuvieron presentes en este reporte de caso. Los niveles de troponina de alta sensibilidad estuvieron normales en tres de los pacientes investigados en la literatura,⁴⁻⁶ y elevados en los dos pacientes restantes.⁴ En este caso, los niveles de troponina estuvieron normales, resaltando que no se trató de troponina de alta sensibilidad. En uno de los pacientes de la descripción de Sauer, no se demostró un hisopado nasofaríngeo por SARS-CoV-2 positivo, y el diagnóstico de pericarditis relacionada a COVID-19 fue establecido con base en criterios clínicos y epidemiológicos.⁴ En los pacientes restantes, incluido el de este reporte, se demostró un hisopado nasofaríngeo positivo por SARS-CoV-2⁴⁻⁶. El electrocardiograma de la mayoría de los pacientes, incluido el descrito en esta publicación, mostró alteraciones consistentes con pericarditis aguda, especialmente cambios en los segmentos ST⁴⁻⁶ y PR.⁵⁻⁶

La ausencia de infiltrados pulmonares, ya fuera en la radiografía y/o en la TC de tórax, se notó en tres de los cinco pacientes reportados,⁴⁻⁶ a lo cual se asemeja este caso. A todos los pacientes se les realizó ETT para el diagnóstico de efusión pericárdica,⁴⁻⁶ incluyendo el reporte actual. En dos pacientes, el diagnóstico de efusión pericárdica ya era evidente en la TC de tórax antes de la realización del ETT;⁴ no fue éste el caso en esta descripción, ya que al no tener síntomas predominantemente respiratorios, no se realizó TC de tórax.

En tres de los cinco pacientes revisados en la literatura, fue necesaria la realización de pericardiocentesis como parte del manejo de la efusión pericárdica,^{4,6} mientras que en un paciente fue manejada de manera conservadora,⁴ y el otro no presentó efusión pericárdica.⁵ En este caso sí fue necesaria la pericardiocentesis como parte del manejo. El líquido pericárdico drenado fue serohemático en dos de los tres pacientes,^{4,6} al igual que este reporte.

Todos los pacientes, incluido el del reporte actual, recibieron colchicina como parte del manejo farmacológico de la pericarditis.⁴⁻⁶ En uno de los pacientes se mencionó el uso de

antiinflamatorios, específicamente ibuprofeno.⁶ En este caso, se utilizó inicialmente ibuprofeno como antiinflamatorio, siendo posteriormente reemplazado por ácido acetilsalicílico.

CONCLUSIÓN

La pericarditis y la efusión pericárdica son complicaciones cardiovasculares que pueden ocurrir en los pacientes con COVID-19.

REFERENCIAS:

1. World Health Organization. Pneumonia of unknown cause — China. 2020. Actualizado el 5 de enero de 2020. Accedido el 26 de julio de 2020. <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. World Health Organization. WHO Director-General's open in gremarks at the media briefing on COVID-19 - 11 March 2020. Actualizado el 11 de marzo de 2020. Accedido el 26 de julio de 2020. <https://www.who.int/dg/speeches/detail/whodirector-general-s-opening-remarks-at-the-media-briefing-on-covid-19-11-March-2020>
3. Bitácora del Evento Pandémico COVID-19, 1er. cuatrimestre 2020. Accedido al 26 de julio de 2020. <http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/bitacora-de-evento-pandemico>
4. Sauer F, Dagnat C, Couppie P, Jochum G, Leddet P. Pericardialeffusion in patientswith COVID-19: case series. *Eur Heart J Case Rep.* 2020;yt287. Published 2020 Sep 9. doi:10.1093/ehjcr/yt287
5. Kumar R, Kumar J, Daly C, Edroos SA. Acute pericarditis as a primary presentation of COVID-19. *BMJ Case Rep.* 2020;13(8):e237617. Published 2020 Aug 18. doi:10.1136/bcr-2020-237617
6. Fox K, Prokup JA, Butson K, Jordan K. Acute Effusive Pericarditis: A Late Complication of COVID-19. *Cureus.* 2020;12(7):e9074. Published 2020 Jul 8. doi:10.7759/cureus.9074

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. PRINCIPIOS GENERALES:

La Revista Médica de la Caja de Seguro Social es la Publicación Médico Científica Oficial de la Caja de Seguro Social de Panamá, se edita cuatrimestralmente y, a partir de diciembre de 2013, se encuentra indexada en Imbiomed. Recibe trabajos de investigación originales, editoriales médicos, artículos de revisión, casos clínicos, imágenes clínicas, imágenes histopatológicas, comentarios de libros, cartas al editor, entre otros, que son considerados por el comité editorial para su aceptación. Para la revisión de los manuscritos, el comité editorial se basa en los requisitos establecidos en las *Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals del International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE)*, con algunas modificaciones. El documento completo puede ser consultado en la dirección www.icmje.org. Los artículos son revisados por pares internos y externos. Los manuscritos tendrán que ser inéditos y no podrán ser sometidos simultáneamente a revisión a otras revistas. La Revista Médica de la Caja de Seguro Social no se hará responsable de las opiniones emitidas por los autores en sus escritos.

2. CRITERIOS DE AUTORÍA:

No todas las personas que participan en la realización de un trabajo deben ser considerados autores de los mismos. Para ser considerado autor, es indispensable el haber contribuido sustancialmente en la concepción y diseño del trabajo; en la obtención y análisis de datos; en la redacción y revisión del artículo y en la aprobación de la versión final que será publicada. Las personas que no cumplan con todos estos requisitos, deben ser considerados como colaboradores y mencionados en la sección de Agradecimientos, luego de haber obtenido su consentimiento por escrito. En los casos clínicos, cuando se trabaje en conjunto con otros servicios médicos para llegar al diagnóstico (Ejemplo: Patología o Radiología) o para el tratamiento del paciente, se les debe dar la oportunidad a los médicos de esos servicios a que cumplan con los criterios de autoría. Si estos no desean participar en todas las fases de la elaboración del trabajo, sólo entonces serán anotados como colaboradores.

3. CARTA DE PRESENTACIÓN:

El manuscrito debe estar acompañado por una carta de presentación que incluya el título del trabajo; los nombres de los autores, su título académico más alto y sus afiliaciones institucionales; el correo electrónico, teléfono y dirección postal del autor de correspondencia y la razón por la que desean que su trabajo sea publicado.

4. CARTA DE COMPROMISO:

Los manuscritos deben estar acompañados por una carta que debe ser firmada por todos los autores, en la que se indique que el artículo no ha sido publicado previamente, ni está siendo sometido a consideración a cualquier otra publicación, en su totalidad o en alguna de sus partes. De la misma forma, la carta debe indicar si el trabajo ha recibido algún tipo de financiación para su realización y si los autores tienen algún conflicto de interés. También debe indicar que todos los autores han leído y aprobado la versión final del manuscrito y que han cumplido en su totalidad con los criterios de autoría. Además, la carta debe señalar que, de ser aprobado el artículo, los autores traspasan los derechos de propiedad y reproducción a la Revista Médica de la Caja de Seguro Social; pero que sólo los autores son responsables de las opiniones emitidas en sus artículos.

5. PREPARACIÓN GENERAL Y ENVÍO DEL MANUSCRITO:

Las cartas de presentación y de compromiso y el manuscrito (incluyendo tablas y figuras) deben ser enviados por correo electrónico a la dirección: revistamedicacss@yahoo.com

Los trabajos deberán estar escritos en Word, con letra Times New Roman 12, a doble espacio, con márgenes de una pulgada en ambos lados y en páginas 8.5" x 11". Cada página deberá estar enumerada en el margen superior derecho y debe tener el apellido del primer autor en el margen superior izquierdo. Se debe limitar el uso de abreviaturas. Si se utilizan, la primera vez que se mencionen en el texto deben escribirse entre paréntesis y luego del término completo al que hacen referencia. En menciones posteriores, sólo se colocará la abreviatura.

5.1. Página del Título:

- **Título:** debe contener el título del artículo, escrito en español e inglés. El título debe escribirse en letras mayúsculas, no superará las 15 palabras en total y debe evitarse el uso de abreviaturas.
- **Conteo de palabras:** se debe incluir el número total de palabras del texto del artículo (excluyendo el resumen, el abstract, los agradecimientos, las leyendas de las figuras y las referencias) y el número de palabras del resumen y del abstract.
- **Conteo de páginas, tablas y figuras:** señale el número de páginas de texto del artículo (desde la introducción a las conclusiones) y el número de tablas y figuras. El número de páginas de texto no podrá ser mayor a 10.

En esta sección no se debe mencionar el nombre de los autores, ni su afiliación institucional. Esto se debe hacer en la carta de presentación antes mencionada.

5.2. Página del Resumen y el Abstract:

El resumen y el abstract no deben superar las 150 palabras si no están estructurados o las 250 palabras si están estructurados. Se deben tratar los aspectos más relevantes de los antecedentes, objetivos, métodos, resultados y discusión del artículo. En esta sección se incluirán entre 3 y 5 palabras clave en español y en inglés (Keywords). Sólo se aceptarán palabras clave que aparezcan en MeSH (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>).

5.3. Introducción:

En este apartado se deben mencionar los antecedentes que existen en la literatura científica sobre el tema en estudio. Además, deben quedar resumidos en este apartado el planteamiento del problema, la justificación y los objetivos del estudio. Todo debe ser redactado como un continuo, evitando mencionar estos puntos por separado.

5.4. Métodos:

Esta sección es de vital importancia porque es la que permitirá que otros grupos de investigadores tengan la posibilidad de reproducir el estudio y poner a prueba los resultados del mismo. Se debe mencionar el tipo de estudio, los métodos de selección de los sujetos observados o que participaron en los experimentos. Si se ha hecho investigación en humanos, los autores deben indicar que se obtuvo el consentimiento informado escrito de los sujetos de estudio, que el trabajo ha seguido los principios éticos de la declaración de Helsinki de 1975 y que ha sido revisado y aprobado por los comités de ética y científico de la institución en la cual se realizó la investigación. Se debe describir la metodología seguida y los instrumentos y reactivos utilizados (nombre y ciudad del

fabricante entre paréntesis). Si la metodología utilizada ya ha sido empleada en otras publicaciones, sólo será necesario describirla brevemente y hacer referencia a dichas publicaciones. Si la metodología es innovadora, debe ser descrita en detalle. También se deben mencionar los instrumentos estadísticos utilizados para el análisis de los datos.

5.5. Resultados:

Deben presentarse en forma nítida y ordenada y estos se complementarán con tablas y figuras que aparecerán en el texto en el lugar en que son citadas. Las unidades de medidas corresponderán al Sistema Internacional de Unidades (SI).

- **Tablas:** las tablas se presentarán en forma concisa y deben explicarse por sí mismas. Se numerarán con números arábigos y en el orden en que se citan en el texto, seguido de un título breve en la parte superior, del encabezado de las columnas, del contenido de éstas y de un pie de nota donde se explicará el significado de las abreviaturas. Se deben identificar las medidas estadísticas de variación, como la desviación estándar o el error estándar de la media. Sólo se deben usar tres líneas horizontales: una después del título, otra después de los encabezados de las columnas y otra al final de la tabla (antes de la nota de pie). Las explicaciones y el significado de las abreviaturas se harán por medio de símbolos que podrían ser usados en esta secuencia *, †, ‡, §, **, ††, ‡‡, §§... No se debe olvidar citar las tablas en el texto (Ver Tabla 4).
- **Figuras:** las figuras son ilustraciones como gráficas, diagramas, dibujos lineales, mapas, fotografías, microfotografías y otras similares. Las figuras deben ser numeradas con números arábigos. El título se colocará antes del cuerpo de la figura y la leyenda explicativa se colocará después. Las figuras deben ir colocadas en el sitio que les corresponde en el texto y además deben estar incluidas en el disco compacto entregado. La resolución mínima de las figuras debe ser 300 dpi y deben estar grabadas en formato JPEG o TIFF. El nombre de cada archivo debe contener el número de la figura. No se debe olvidar citar las figuras en el texto (Ver Figura 2). Si se van a publicar fotografías que permitan la identificación de personas, se debe contar con una autorización escrita de la persona en la que consiente el uso de su fotografía en una publicación. En el caso de las microfotografías, se debe incluir un marcador interno de escala, se debe señalar la tinción utilizada y el aumento real (aumento del ocular multiplicado por el del objetivo). Las flechas, símbolos o letras que se incluyan dentro de las microfotografías deben tener un color que permita su clara identificación con respecto al fondo. No está permitida la publicación de figuras que ya hayan sido publicadas en

otros medios, a menos que se adjunte el permiso escrito del propietario de los derechos de autor (autor del trabajo y editor del medio en el que fue previamente publicada).

5.6. Discusión:

Se deben contrastar los resultados del trabajo con los resultados de otros estudios que hayan sido realizados con anterioridad, tratando de explicar las razones por las que se considera que los resultados son similares o difieren de los encontrados por otros. En esta sección se deben mencionar los aportes nuevos que hace el estudio, al igual que las limitaciones que tenga el mismo. Este apartado debe culminar con la conclusión final del trabajo.

5.7. Agradecimientos:

En esta sección se deben mencionar todas las personas que han colaborado con la realización del estudio pero que no cumplen con todos los criterios de autoría antes mencionados. Cabe destacar que se debe contar con el consentimiento escrito de las personas que van a ser mencionadas en esta sección.

5.8. Referencias:

Sólo se incluirán en las referencias, aquellos artículos que han podido ser revisados en su totalidad. No se pueden considerar referencias, aquellos artículos de los que sólo se haya leído el resumen. Los artículos de investigaciones originales y los artículos de revisión deben tener al menos 20 referencias, de las cuales por lo menos 10 deben ser de los últimos cinco años. Los casos clínicos deben tener un número mínimo de 10 referencias y al menos el 50 % deben ser de los últimos cinco años. En el caso de las imágenes clínicas, imágenes histopatológicas, cartas al editor y comentarios de libros, se debe contar con 3 a 5 referencias. Las referencias deben escribirse con números arábigos, en superíndice, según el orden en el que son mencionadas por primera vez en el texto. El número debe escribirse luego del signo de puntuación (.5). Para la escritura de las referencias, se debe seguir el formato que utiliza el ICMJE. Esta información se puede encontrar en las *ICMJE Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals: Sample References* (www.nlm.nih.gov/bsd/uniform_requirements.html). A continuación se darán algunos ejemplos:

- **Artículos de revistas:** Apellido completo e iniciales de los nombres de los autores separados por comas, título del artículo, nombre de la revista (el nombre debe ser abreviado según el estilo utilizado por el Index Medicus), año de publicación, volumen, páginas.

Si el artículo tiene más de seis autores, se deben citar los seis primeros seguidos del término et al.

Ejemplo: Rios-Yuil JM, Bonifaz A, Arenas R, Araiza J, Fernández R, Mercadillo-Pérez P, et al. Mycological studies of nail samples obtained by curettage vs. vertical perforation of the nail plate. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2013;27:1189-90.

- **Libros:** Apellido completo e iniciales de los nombres de los autores separados por comas, título del libro, número de la edición, ciudad donde se editó, editorial, año.

Ejemplo: Botero D, Restrepo M. *Parasitosis humanas*. 4ta ed. Medellín: Corporación para Investigaciones Biológicas; 2003.

- **Capítulos de libros:** Apellido completo e iniciales de los nombres de los autores del capítulo separados por comas, título del capítulo, la palabra "En" seguida de dos puntos, apellido completo e iniciales de los nombres de los editores del libro separados por comas, la palabra "editores", título del libro, número de la edición, ciudad donde se editó, editorial, año, número de páginas.

Ejemplo: Barrón Tapia T, Peniche Rosado J. *Eccema vesicular agudo palmoplantar (ponfolix)*. En: Torres Lozada V, Camacho FM, Mihm MC, Sober A, Sánchez Carpintero I, editores. *Dermatología Práctica Ibero-Latinoamericana*. Atlas, enfermedades sistémicas asociadas y terapéutica. Primera Edición. Cali: Imprelibros S.A.; 2005. p. 451-3.

- **Otros tipos de publicaciones:** seguir el formato del ICMJE antes mencionado.

6. TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN:

Los trabajos de investigación deben ceñirse a las especificaciones establecidas en el punto cinco.

7. CASOS CLÍNICOS:

Los casos clínicos deben ceñirse a las especificaciones establecidas en el punto cinco con algunas modificaciones.

7.1. Página del Título:

Se debe especificar si se trata de la presentación de un caso o de una serie de casos.

7.2. Página del Resumen y el Abstract:

El resumen y el abstract no deben superar las 150 palabras. Se deben tratar los aspectos más relevantes del caso y qué aportes brinda la presentación del mismo. En esta sección se incluirán entre 3 y 5 palabras clave en español y en inglés (Keywords).

7.3. Introducción:

En este apartado se deben mencionar los antecedentes que existen en la literatura científica sobre el tema en estudio. Además, se debe explicar por qué es importante la presentación de este caso o casos.

7.4. Presentación del caso:

Presentación detallada del caso, mencionando los aspectos relevantes de la historia clínica, antecedentes, examen físico, diagnósticos diferenciales, exámenes complementarios (estudio histopatológico, exámenes de laboratorio, exámenes de gabinete), el diagnóstico definitivo, tratamientos recibidos y evolución. Las tablas y figuras deben aparecer en el texto en el lugar en que son citadas. No se aceptarán más de 5 tablas o figuras.

7.5. Discusión:

Se debe contrastar el caso con otros que hayan sido realizados con anterioridad, tratando de explicar las razones por las que se considera que la presentación del caso es importante. Este apartado debe culminar con la conclusión final del trabajo.

7.6. Agradecimientos: Ver 5.7.

7.7. Referencias: Ver 5.8.

8. ARTÍCULOS DE REVISIÓN:

8.1. Página del Título: Ver 5.1.

8.2. Página del Resumen y el Abstract:

El resumen y el abstract no deben superar las 150 palabras. Se deben tratar los aspectos más relevantes del tema y qué aportes brinda esta revisión del mismo. En esta sección se incluirán entre 3 y 5 palabras clave en español y en inglés (Keywords).

8.3. Introducción:

En este apartado se debe explicar por qué es importante la revisión del tema.

8.4. Contenido:

Se podrán agregar los subtítulos o secciones requeridos. Las tablas y figuras deben aparecer en el texto en el lugar en que son citadas. No se aceptarán más de 5 tablas o figuras. No está permitida la publicación de tablas o figuras que ya hayan sido publicadas en otros medios, a menos que se adjunte el permiso escrito del propietario de los derechos de autor (autor del trabajo y editor del medio en el que fue previamente publicada).

8.5. Agradecimientos: Ver 5.7.

8.6. Referencias: Ver 5.8.

9. IMÁGENES CLÍNICAS

El número máximo de autores permitidos en esta sección es 5. Es imprescindible que las imágenes tengan la mayor resolución posible (mínimo 300 dpi) y se enviarán en formato JPEG o TIFF. Se aceptará una imagen principal y un máximo de dos imágenes adicionales, salvo alguna excepción que quedaría a criterio del comité editorial. El título no superará las 10 palabras. Las imágenes deben estar acompañadas por una leyenda escrita a doble espacio, de hasta 250 palabras, que proporcione información clínica y de exámenes complementarios relevantes, tratamientos recibidos, evolución y una breve revisión del tema. Se aceptarán 3-5 referencias. Si se van a publicar fotografías que permitan la identificación de personas, se debe contar con una autorización escrita de la persona en la que consiente el uso de su fotografía en una publicación.

10. IMÁGENES HISTOPATOLÓGICAS:

El número máximo de autores permitidos es 5. Esta sección está destinada para publicar casos en los que los hallazgos histopatológicos sean llamativos y fundamentales para el diagnóstico. Se publicarán exclusivamente fotos histopatológicas. Si se cuenta con imágenes clínicas e histopatológicas, el trabajo debe ser publicado en la categoría de imágenes clínicas. Es imprescindible que las microfotografías tengan la mayor resolución posible (mínimo 300 dpi) y se enviarán en formato JPEG o TIFF. Se aceptará una imagen principal y un máximo de dos imágenes adicionales, salvo alguna excepción que quedaría a criterio del comité editorial. Se debe incluir un marcador interno de escala, se debe señalar la tinción utilizada y el aumento real (aumento del ocular multiplicado por el del objetivo). Las flechas, símbolos o letras que se incluyan dentro de las microfotografías deben tener un color que permita su clara identificación con respecto al fondo. El título no superará las 10 palabras. Las imágenes deben estar acompañadas por una leyenda escrita a doble espacio, de hasta 250 palabras, que describa los hallazgos histopatológicos observados, el diagnóstico al que se llega y una breve revisión del tema. Se aceptarán 3-5 referencias.

11. EDITORIALES:

Se escriben por invitación del comité editorial y no deben superar una página.

12. CARTAS AL EDITOR Y COMENTARIOS DE LIBROS:

Se aceptarán hasta 500 palabras y un máximo de 3 autores. Se aceptarán 3-5 referencias.

LOS AUTORES DEBEN APEGARSE A ESTE REGLAMENTO.

