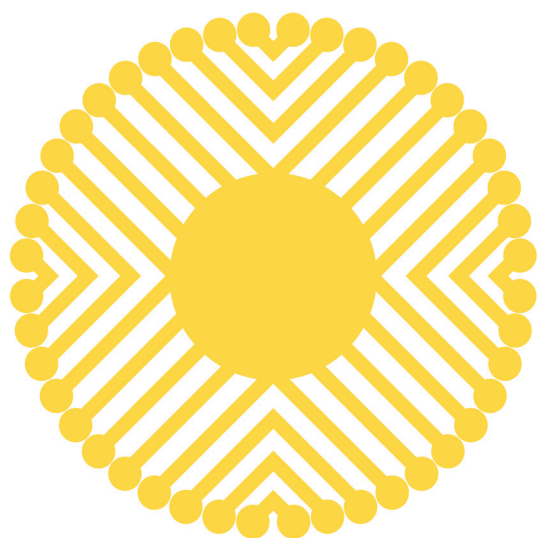




Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 36

Nº 1

2020

CONTENIDO

EDITORIAL

COVID-19: sin “bala de plata” y ante el desafío de nuestras vidas
Gustavo J. Villasmil Prieto.....1-2

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global
Ana C. Carvajal de Carvajal, Alejandro Rísquez Parra, Mariano Fernández Silano,
María Magdalena Barrios Briceño, Marianella Rojas Rosales, César Cuadra Sánchez,
Saul Peña Arciniegas, Carlos Walter Valecillos, José Félix Oletta López.....3 - 15

Cloroquina y COVID-19
Trina María Navas Blanco..... 16 - 29

GALERÍA DE IMÁGENES

Presentación de dos Pacientes con Enfermedad COVID-19
Carlos Fernández Rodríguez, María Evelyn Monsalve Valera..... 30

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

COVID-19. Una pandemia de desinformación
Santiago Bacci Isaza.....31 - 34

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

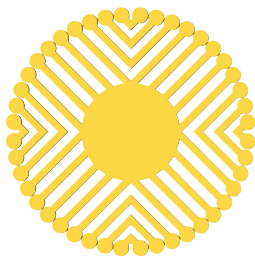
Proteína C Reactiva como Indicador de Engrosamiento de Íntima Media
José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado, Freddy D. Salazar Pérez, Ivanna C. Golfetto
Miskiewicz, Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez35 - 45

**Enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo
y profilaxis en pacientes hospitalizados**
María de los Ángeles Ramírez Martínez, Oriana Ivette Lanz León, José Antonio Parejo Adrián46 - 55

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple: enfermedad ósea extensa en una paciente joven
Yohana Francis Villaparedes Moreno, Darwin José Plaza Rojas,
María Laura Parra Valero, Carlos Mendoza Gaviria.....56 - 59

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORESII



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2019 - 2021

Presidente
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

Vicepresidente
RAMEZ CONSTANTINO

Secretaria General
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Secretaria de Actas
MARIFLOR VERA

Tesorera
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

Bibliotecaria
YEMINA FIGUERA

Vocales
GUSTAVO VILLASMIL PRIETO
REBECA VILORIA PÁRRAGA
VICTORIA STEPENKA
LISETTE CORTEZ
ALEXANDRA MARCANO

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORIA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA MARÍA NAVAS BLANCO
MARIO PATIÑO TORRES
JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS
MARITZA DURÁN CASTILLO
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA
MARIFLOR VERA
VICTORIA STEPENKA
MARÍA EVELYN MONSALVE
YEMINA FIGUERA
JUAN PABLO GONZÁLEZ RIVAS

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593;
pp198502DF405

Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Fundada en Abril de 1985

Volumen 36

Nº 1

2020

C O N T E N I D O

EDITORIAL

COVID-19: sin “bala de plata” y ante el desafío de nuestras vidas
Gustavo Villasmil Prieto.....1 - 2

ARTÍCULOS DE REVISIÓN

Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global
Ana C. Carvajal de Carvajal, Alejandro Rísquez Parra,
Mariano Fernández Silano, María Magdalena Barrios Briceño,
Marianella Rojas Rosales, César Cuadra Sánchez, Saúl Peña Arciniegas,
Carlos Walter Valecillos, José Félix Oletta López.....3 - 15

Cloroquina y COVID-19

Trina María Navas Blanco..... 16 - 29

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

Presentación de dos Pacientes con Enfermedad COVID-19
Carlos Fernández Rodríguez, María Evelyn Monsalve Valera..... 30

MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

COVID-19. Una pandemia de desinformación
Santiago Bacci Isaza.....31 - 34

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**Proteína C Reactiva como Indicador de Engrosamiento
de Íntima Media**
José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado,
Freddy D. Salazar Pérez, Ivanna C. Golfetto Miskiewicz,
Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez35 - 45

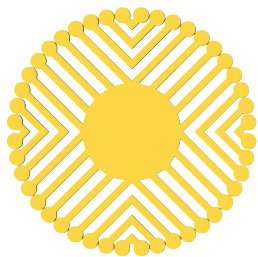
Enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo y profilaxis en pacientes hospitalizados

María de los Ángeles Ramírez Martínez, Oriana Ivette Lanz León,
José Antonio Parejo Adrián46 - 55

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Mieloma múltiple: enfermedad ósea extensa en una paciente joven
Yohana Francis Villaparedes Moreno, Darwin José Plaza Rojas,
María Laura Parra Valero, Carlos Mendoza Gaviria.....56 - 59

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES.....II



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2019 - 2021

Presidente
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

Vicepresidente
RAMEZ CONSTANTINO

Secretaria General
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Secretaria de Actas
MARIFLOR VERA

Tesorera
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

Bibliotecaria
YEMINA FIGUERA

Vocales
GUSTAVO VILLASMIL PRIETO
REBECA VILORIA PÁRRAGA
VICTORIA STEPENKA
LISETTE CORTEZ
ALEXANDRA MARCANO

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORIA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

Comité Editorial
TRINA MARÍA NAVAS BLANCO
MARIO PATIÑO TORRES
JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS
MARITZA DURÁN CASTILLO
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA
MARIFLOR VERA
VICTORIA STEPENKA
MARÍA EVELYN MONSALVE
YEMINA FIGUERA
JUAN PABLO GONZÁLEZ RIVAS

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Av. Francisco de Miranda, Edificio Mene
Grande, Piso 6 - Oficina 6-4
Teléfonos: 285.0237 y 285.4026 (telefax)
Caracas 1010 - Venezuela
e-mail: medicinainterna@cantv.net
www.svmi.web.ve

Administración y Edición
JAI 18 EDITORIAL, C.A.
Teléfonos: 0212-314.76.12 / 285.07.23
Fax: 0212-753.37.54

Revista indizada en la Base de Datos
LILACS
Miembro de ASEREME
Depósito legal: ppi201502DC4593;
pp198502DF405

Medicina Interna

**Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Established April 1985

Volume 36

Number 1

2020

CONTENTS

EDITORIAL

COVID-19. "without silver bullets" in the challenge of our lives
Gustavo J. Villasmil Prieto 1 - 2

REVIEW ARTICLES

New Coronavirus (SARS-COV-2): A global threat
Ana C. Carvajal de Carvajal, Alejandro Rísquez Parra, Mariano
Fernández Silano, María Magdalena Barrios Briceño, Marianella Rojas
Rosales, César Cuadra Sánchez, Saúl Peña Arciniegas,
Carlos Walter Valecillos, José Félix Oletta López..... 3 - 15

Chloroquine and COVID-19

Trina María Navas Blanco..... 16 - 29

CLINICAL IMAGES

Presentation of two cases of COVID-19
Carlos Fernández Rodríguez, María Evelyn Monsalve Valera..... 30

INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

COVID-19. A Pandemic of misinformation
Santiago Bacci Isaza 31 - 34

RESEARCH ARTICLES

PCR as Indicator of Intima Media Thickening
José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado,
Freddy D. Salazar Pérez, Ivanna C. Golfetto Miskiewicz,
Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez..... 35 - 45

Venous Thromboembolic disease:

risk factors and prophylaxis in hospitalized patients
María de los Ángeles Ramírez Martínez, Oriana Ivette Lanz León,
José Antonio Parejo Adrián..... 46 - 55

PRESENTATION OF CLINICAL CASES

Multiple Myeloma in a young woman with extense bone lesion
Yohana Francis Villaparedes Moreno, Darwin José Plaza Rojas,
María Laura Parra Valero, Carlos Mendoza Gaviria..... 56 - 59

INFORMATION FOR AUTHORS.....II

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

La Revista Medicina Interna (Caracas) es el órgano oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna, depósito legal ppi201502DC4593; pp198502DF405, ISSN 2443-4396; 0798-0418 Está indexada en el Index Medicus Latinoamericano (IMLA) y registrada en la Asociación de Editores de Revistas Biomédicas Venezolanas (ASEREME), en la Biblioteca Regional de Medicina (BIREME, Brasil), Literatura Venezolana en Ciencias de la Salud (LIVECS) y en la Literatura Latinoamericana en Ciencias de la Salud (LILACS, Brasil).

Es una publicación biomédica periódica que edita cuatro números al año y publica manuscritos de gran interés en el área de la Medicina Interna.

El Comité Editorial está constituido por el editor y un número de miembros seleccionados por la Junta Directiva Nacional de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Tiene un Consejo Consultivo Permanente integrado por los presidentes de los Capítulos y un Comité asesor integrado por personalidades que fungen de árbitros que son seleccionados por el Comité Editorial.

Los trabajos que publica pueden ser de autores nacionales o extranjeros, residentes o no en Venezuela, escritos en castellano o en inglés, que deben ser enviados electrónicamente a los e-mails de la revista

Deben ser trabajos inéditos; esto es, que no han sido publicados, ni se encuentran en proceso de selección o publicación por otra revista médica, bien sea en forma parcial o total. Los autores solicitarán la publicación por medio de una carta dirigida al Comité Editorial de la revista Medicina Interna, firmada por el autor principal y el resto de los autores responsables de la investigación, acompañada del trabajo impreso. En dicha carta, el solicitante ha entregado una carta-acuerdo, donde reconoce el carácter inédito del manuscrito y acepta las condiciones de publicación de la revista Medicina Interna. Igualmente debe incluir una lista de (3) posibles árbitros con su dirección de trabajo y electrónica. El Comité Editorial se reserva el derecho de decidir si utiliza alguno de los revisores sugeridos. La autoría debe estar basada en: 1) Contribución sustancial a la concepción y diseño del estudio, obtención de datos o su análisis e interpretación, 2) Revisión crítica del artículo y 3) Aprobación de la versión final a ser publicada. La obtención de fondos, la colección de datos o la supervisión del grupo de investigación, por sí solos, no justifican la autoría. Aquellos miembros del grupo que no cumplan con los criterios para ser autores, deben ser mencionados, con su permiso, en la sección de "Agradecimientos". Los autores deberán firmar una planilla, donde especifiquen su participación. El orden de aparición de los autores, debe ser una decisión conjunta del grupo y deben aparecer aparte, la dirección del autor de correspondencia y su correo electrónico.

Una vez recibido el artículo, el autor será notificado por correo electrónico de la recepción del mismo. La res-

puesta sobre la aceptación o rechazo del documento sometido a consideración será enviada por correo electrónico en un plazo no mayor de 60 días hábiles a partir de la fecha de la carta de recepción del documento. En caso de ser aceptado, le será notificado en la carta-respuesta. El Comité Editorial al aceptar el trabajo, no se hace responsable del contenido expresado en el mismo.

El arbitraje de Trabajos Originales y Reportes de Casos será realizado por tres expertos en el área objeto de la comunicación y por 2 en el caso de las Revisiones. Dichos árbitros tendrán un plazo de dos meses para enviar su respuesta. Si las opiniones de dos árbitros coinciden, el Comité Editorial podrá tomar una decisión; en caso de discrepancia, esperará la opinión del tercer árbitro. Si la situación lo amerita, se podrán solicitar otras opiniones. El nombre de los árbitros, así como el de los autores del trabajo, serán estrictamente confidenciales. Los autores recibirán, tanto en el caso de modificaciones como en el de rechazo, las opiniones completas respecto al trabajo. Solo en casos excepcionales, el Comité Editorial podrá modificar la presentación de dichas opiniones. El plazo para responder a las recomendaciones de los árbitros, tendrá un máximo de dos meses, pasados los cuales, el trabajo será rechazado o readmitido como nuevo. Antes de su publicación, los artículos serán revisados a través del programa online PrePost para la detección de plagio.

Aquellos manuscritos que no se acojan a las consideraciones indicadas y que sean rechazados por alguna de las siguientes instancias o razones: el Comité Editorial, dos árbitros que dictaminen sobre su calidad y/o contenido, no cumplimiento de los requisitos y/o las instrucciones que se mencionan a continuación, no se publicarán y en consecuencia serán devueltos a los autores en conjunto con una comunicación por escrito, en la cual no se explicará el motivo, pues es decisión conjunta del Comité Editorial.

2. Manuscritos para la publicación

2.1. Tipo de artículo: La revista MEDICINA INTERNA publica editoriales, artículos de revisión, trabajos de investigación o experiencias personales, artículos sobre Medicina Interna, Salud Pública y Comunidad, reuniones anatomoclínicas, imágenes clínicas, reportes de casos clínicos, noticias de la sociedad, cartas al editor, memorias etc. Todo ello sin el compromiso de que en cada número han de cubrirse todas y cada una de las secciones rígidamente.

El Comité Editorial, una vez recibido el trabajo, tiene la potestad y la responsabilidad de editarlo para adecuarlo a aquellas normas de la Revista que no se hayan cumplido a cabalidad, sin cambiar el contenido esencial del mismo.

2.2. Instrucciones a los autores

2.2.1. Artículos originales o experiencias personales (5000 palabras o menos): Trabajos de investigación clínica o experimental donde se describe un aporte relevante que puede ser total o parcial, original en su

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

concepción o contribuir con nuevas experiencias.

Este tipo de artículo debe tener el siguiente formato: tamaño carta, a doble espacio, con márgenes de 25 mm, la letra será N° 11 y espacio interlineado de 1,5 con un máximo de 15 páginas, en formato word, y 8 tablas como máximo. Todas las tablas y figuras deben ser reportadas en el texto y organizadas en números arábigos consecutivos.

Se aconseja el siguiente orden:

Título: Conciso pero informativo. Seguidamente los autores (aquellos que han participado activamente en la ejecución del trabajo, tanto en lo intelectual como en lo material): nombre, inicial del segundo nombre y apellidos. Nombres de los servicios, cátedras, departamentos e instituciones que participaron en la realización del estudio. Especificar jornada o congreso, nacional o internacional, donde el trabajo haya sido presentado.

Resumen y palabras clave: El resumen no debe tener más de 250 palabras. Debe sintetizar el tipo y propósitos del estudio, métodos, resultados y conclusiones. Se deben incluir entre tres y diez palabras claves, utilizando para ello los términos de Medical Subject Headings (MeSH) o encabezamiento de materia médica del Index Medicus Internacional.

Abstract: Debe ir precedido del título en inglés y nombre de los autores. El resumen en inglés debe tener el mismo contenido que el resumen en español. Al final del abstract deben colocarse las key words (palabras clave en inglés). Introducción: Sin largos recuentos históricos ni bibliográficos, debe contener el fundamento lógico del estudio u observación y mencionar las referencias estrictamente pertinentes.

Métodos: Los estudios con humanos deben incluir, en la descripción del material utilizado, la aprobación por parte del Comité de Ética de la institución donde se realizó la investigación y seguir los lineamientos de la Declaración de Helsinki de 1975, revisada en 2013 y el consentimiento de los individuos participantes. Igualmente, para animales (código de ética) y además, toma como referencia también los principios publicados por el Committee on Publication Ethics (COPE) en el Code of Conduct and Best Practice Guidelines for Journal Editors (Código de Conducta y Mejores Prácticas Directrices para Editores de Revistas) (<https://publicationethics.org/resources/code-conduct>).

Debe describir claramente los criterios de selección de los pacientes objeto del estudio. Identificar los métodos, aparatos (nombre y dirección del fabricante entre paréntesis) y procedimientos con detalles suficientes para que otro investigador pueda reproducir los resultados. Se deben identificar los medicamentos y productos químicos utilizados. No usar nombres, iniciales o números de historia de los pacientes. Describir los métodos estadísticos con detalles suficientes, para que el lector pueda verificar los datos informados.

Resultados: Deben presentarse siguiendo una secuencia lógica y deben describirse los datos los más relevantes, detallados en las tablas o las ilustraciones. Las tablas deben

ser impresas en el texto, y deben ir, siempre que sea posible, a continuación del texto al cual hacen referencia, identificadas con números arábigos. Esto es válido también para los gráficos, los cuales no deben repetir resultados de las Tablas ni viceversa. Las ilustraciones deben estar dibujadas o fotografiadas en forma profesional e identificadas con números arábigos, bien contrastadas y con un tamaño que no exceda los 203 x 254 mm.

Fotografías: Pueden ser en blanco y negro o en color, deben tener un contraste adecuado para su reproducción y estar en formato TIFF, con las siguientes condiciones: las fotografías en color o en gradaciones de gris, deben tener un mínimo de 300 dpi, las de figuras y gráficos un mínimo de 600 dpi y la combinación de ambas de 500 dpi. En el caso de las microfotografías electrónicas, debe extremarse el cuidado de la nitidez de los hallazgos reportados y señalarlos por medio de símbolos. También se debe indicar el aumento utilizado. La Revista no aceptará fotografías tomadas de otras revistas sin la respectiva autorización. Las fotografías deben ser enviadas en blanco y negro y en colores. La decisión de cuál versión se utilizará queda a discreción del Comité Editorial. Las medidas de longitud, talla, peso y volumen deben expresarse en unidades del sistema métrico decimal; la temperatura en grados Celsius; los valores de presión arterial en mm Hg; los valores hematológicos y bioquímicos, según el sistema internacional de unidades (SI). No utilizar más de 8 tablas, ilustraciones o fotografías.

Discusión: Haga énfasis en los aspectos nuevos e importantes del estudio y en las conclusiones que se deriven de él. Relacione las observaciones con las de otros estudios pertinentes. Establezca el nexo de las conclusiones con otros objetivos del estudio. No haga afirmaciones generales, ni conclusiones o recomendaciones, que no sean respaldadas por los resultados del estudio.

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (""), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

Agradecimiento: A personas o instituciones por su colaboración en la realización del estudio. **Dirección:** Para solicitud de separatas y envío de correspondencia.

Referencias: Deben numerarse en forma consecutiva según el orden de aparición y reportarse como números arábigos entre paréntesis en el texto, según las normas de Vancouver. Para estilo de la cita ver más adelante.

2.2.2. La presentación de casos clínicos (2000 palabras o menos):

Deben consistir en la presentación de casos clínicos poco frecuentes en la práctica médica. Debe ser breve y organizada de la manera siguiente: introducción, caso(s), comentarios, conclusiones y referencias bibliográficas. No se debe incluir en ese tipo de Artículo una extensa revisión bibliográfica sobre el tema en cuestión.

2.2.3. Los artículos de revisión (6000 palabras o menos):

Deben estar escritos, preferentemente por especialistas

en el campo objeto de las mismas y contener las contribuciones del autor, ya sea en las referencias o con una discusión del tema revisado. El número máximo de autores es de cuatro. No se aceptarán revisiones que consistan meramente de una descripción bibliográfica, sin incluir un análisis. El cuerpo de las revisiones es libre, aunque es conveniente subdividirlo en secciones. A petición del autor, éste podrá corregir las pruebas de páginas. Las separatas deberán solicitarse previamente a la publicación y ser sufragadas por el (los) autor(es).

3. Estilo de las Referencias.

Las referencias bibliográficas deben hacerse siguiendo las normativas internacionales publicadas recientemente (puede ser consultada la Página WEB recomendaciones de Vancouver, diciembre 2017). Todas las referencias deben estar en el texto con un número entre paréntesis y citadas por orden de aparición, según las normas internacionales "Recommendations for the Conduct, Reporting, Editing, and Publication of Scholarly Work in Medical Journals", <http://www.icmje.org>; es decir, primero apellido con la letra inicial en mayúscula e iniciales del nombre, también en mayúscula (sin puntos), de todos los autores. Los nombres de todos los autores deben ir en **negritas** y separados entre sí, por comas. No se aceptarán los términos "y col." o "et al.". El título completo del trabajo tendrá mayúsculas solo al inicio y en los nombres propios. El título de la revista debe ser abreviado de acuerdo al **Index Medicus** (<http://www.nlm.nih.gov>), seguido del año de publicación; volumen: y primera y última páginas, separadas por un guión.

Todas las referencias venezolanas del tema tratado, deben ser citadas, si las hubiere.

4. Ejemplos de referencias usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

Kertzman H, Livshits G, Green MS. Ethnic differences of body mass and body fat distribution in Israel. *Int J Obes* 1954; 18: 69-77.

4.2. Referencias de libros:

Con autor (es) de libros: Wallace DJ, Dubois EL. *Lupus Erythematosus*. Philadelphia: Lea & Febiger; 1987.

Con editores recopiladores: Norman IJ, Redfern SJ, Eds. *Mental health care for elderly people*. New York: Churchill Livingstone; 1996.

Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for systemic lupus erythematosus. En: Lahita RG, editor. *Systemic Lupus Erythematosus*. New York: Willey; 1987. P 65-79.

4.3. Referencias electrónicas:

Artículo de revista en formato electrónico: Morse SS. Factors in the emergence of infectious diseases. *Emerg Infect Dis* (serial online) 1995Jan-Mar (cited 1996 Jun 5); 1(1) 24 (screens). Available from; URL:<http://www.cdc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

4.4 Otras referencias:

Memorias de Congresos: Cárdenas E, Peñaloza S, Urdaneta R, Bonfante-Garrido R. Un estudio seroepidemiológico de la toxoplasmosis en áreas rurales del estado Lara, Venezuela (Resumen). *Memorias del XIV Congreso latinoamericano de Parasitología*, 1999. Acapulco, México. P 21.

Tesis: Delgado N. Implicaciones ecofisiológicas de la introducción de *Bacillus thuringiensis var israelensis* como controlador biológico de *Anopheles aquasalis* (Diptera Culicidae). [Tesis Doctoral] Caracas: Univ. Central de Venezuela; 1996.

- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias. Sin embargo, estos podrán aparecer citados entre paréntesis. Si el autor es una organización, se coloca el nombre de la misma como referencia.

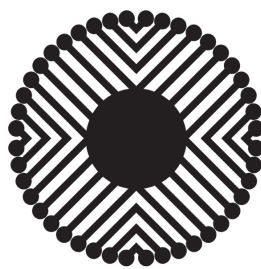
Medicina Interna es una revista de acceso abierto (open access), es decir, su contenido está disponible de manera gratuita para los usuarios y sus instituciones. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar, o tener acceso a los artículos sin solicitar una autorización previa al editor o a los autores. Lo anterior de conformidad con la definición de Budapest Open Access Initiative (BOAI).

Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva Essensfeld de Sekler (Editora). Sociedad Venezolana de Medicina Interna. Avenida Francisco de Miranda. Edificio Mene Grande, piso 6, oficina 6. Teléfono: 0212-2854026.

E-mails: medicinainternarevista@gmail.com

y revistamedicinainterna@svmi.web.ve



Medicina Interna

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DÍA 18 DE ABRIL, COMO DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA

Los antecedentes y hechos históricos que precedieron a la fundación de la SVMI, se caracterizaron por difundir y hacer conocer la esencia holística de la especialidad y la inestimable importancia de su práctica para la solución de los problemas de salud del adulto. El análisis profundo de la integralidad, fue lo que llevó a una excepcional pléyade de médicos, a la necesidad de promover la doctrina de la Medicina Interna, para conocerla ampliamente y consolidarla tanto en el gremio médico como en la comunidad.

Las ideas se concretan el 18 de abril de 1956, efeméride trascendente en la historia de la Medicina Nacional, por ser la fecha de la fundación de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI). Desde ese momento y hasta la actualidad, las diferentes Juntas Directivas de la Sociedad, han aportado contribuciones de alta significación, para su desarrollo convirtiéndola en lo que es hoy, en una de las Sociedades Científicas de más prestigio en el país, en su papel esencial de formación de su representante natural, el Médico Internista. Es justo en esta oportunidad reconocer la contribución que han hecho las diferentes Facultades de Medicina en esa formación y consolidar aun más los objetivos de la SVMI.

Una de las razones por las cuales dichas Juntas Directivas produjeron siempre gestiones fructíferas, lo constituyó el interés permanente de aceptar los cambios que ocurren en la Medicina actual y que se ha plasmado en las modificaciones Estatutarias para proyectar de esa forma la dimensión de la Medicina Interna y además definir el perfil de su ejecutor, el Médico Internista. No se puede separar la doctrina de la Medicina Interna de la definición de Internista: en efecto al hacer referencia a este, es hacerla con la especialidad y donde sus propiedades intrínsecas están plasmadas en el artículo 2 de los Estatutos, cuyo contenido expresa:

“La Medicina Interna, es una especialidad dedicada con visión holística al cuidado integral de la salud de adolescentes y adultos, fundamentada en una sólida formación científica y humanística. Su interés es la persona, como entidad psicosocial a través de una óptima relación médico-paciente, incrementar la calidad y efectividad del cuidado de salud, fomentando la excelencia y el profesionalismo en la práctica de la Medicina y contribuir a consolidar un Sistema Nacional de Salud, constituido sobre los principios fundamentales del profesionalismo y en democracia, el pluralismo y la justicia social que responde a las necesidades de nuestra población”.

Con estas premisas, la presente Junta Directiva Nacional (2009-2011), considerando que nuestro representante genuino, el Médico Internista, por su inconmensurable labor doctrinaria y enaltecimiento en defensa de los principios y preceptos de la especialidad desde la fundación de la Sociedad, desea hacerle con inmenso orgullo un noble y permanente reconocimiento, declarando el 18 de Abril, como **“DÍA NACIONAL DEL MÉDICO INTERNISTA”**.

Junta Directiva Nacional 2009/2011
HACIA LA INTEGRACIÓN NACIONAL DE LA GESTIÓN DE LA
SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

COVID-19: sin “bala de plata” y ante el desafío de nuestras vidas

Gustavo J. Villasmil-Prieto *

Recibido: 10/03/2020

Aceptado: 14/03/2020

Si bien la infección por SARS-CoV-2 irrumpe como un fenómeno epidémico descomunal, hay que decir que tiene precedentes. En tal sentido, cabe señalar los antecedentes del Síndrome Agudo Respiratorio Severo (por sus siglas SARS) de 2002 y del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (por sus siglas MERS) de 2012, llamado también “gripe de los camellos”. En ambos casos, fueron otras especies de coronavirus, denominadas respectivamente SARS-CoV y MERS-CoV, ambas altamente contagiosas, las responsables de sendos brotes caracterizados por la aparición en número inusitadamente alto de casos con fiebre de alto grado y de instalación abrupta, así como de una clínica respiratoria de curso frecuentemente fatal.¹

Dichos brotes, si bien importantes en cuanto a su extensión, jamás tuvieron la magnitud de la actual pandemia de COVID-19.

COVID-19 es el desafío de nuestras vidas. La omisión de una contundente y oportuna respuesta ante su formidable avance nos obliga a mirar críticamente las consecuencias de la irresponsabilidad de algunos estados muy poco transparentes en cuanto al manejo de la información sanitaria. Las autoridades chinas supieron del brote de Wuhan, en la provincia de Hubei, a principios de diciembre de 2019 y la primera notificación internacional al res-

pecto apenas se produjo el día 31 del mismo mes. Ya para entonces, el extraño virus que normalmente circula entre mamíferos inferiores (por lo general en especies murinas y de quirópteros silvestres) conocido ahora como SARS-CoV-2, tras un espectacular salto de especie, se había convertido en el patógeno más peligroso para el género humano que se haya identificado en los últimos cien años, sorprendiendo al mundo totalmente desprovisto de inmunidad ante él. La epidemia del siglo estaba en marcha.

Sin inmunidad conocida en el humano, todos somos vulnerables a adquirir COVID-19.

De allí que la actividad en el mundo de esta epidemia no haya hecho sino extenderse hasta pandemia. Ningún país pudo ni podrá contener su inexorable avance, ya que sin inmunidad todos somos susceptibles a adquirirla. Venezuela no será la excepción.

Algunas características hacen de SARS-CoV-2 un virus especialmente contagioso. Su coeficiente de reproductibilidad (R_0) – o número de nuevos casos ocasionados por el contagio producido por un caso conocido oscila entre 2 y 3; es decir, que un enfermo conocido será potencialmente capaz de contagiar a dos o tres personas susceptibles y estas a su vez a dos o tres más y así sucesivamente, en progresión geométrica. El resultado no es otro que el de la generación de un número cada vez mayor de casos que superó la capacidad de atención incluso de los mejores sistemas sanitarios del mundo.

* Internista, Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.
Email: villasmilucv@yahoo.ve

COVID-19: SIN “BALA DE PLATA” Y ANTE EL DESAFÍO DE NUESTRAS VIDAS

SARS-CoV-2 ya está circulando comunitariamente en Venezuela y las proyecciones sobre su potencial epidémico son alarmantes. En el número que hoy entregamos de Medicina Interna, órgano oficial de nuestra Sociedad, recogemos dos valiosísimas aportaciones a la bibliografía médica nacional sobre el tema en las que a la solidez conceptual expresada por sus autores se une su tremenda pertinencia en momentos en los que la superabundancia de información con frecuencia de discutible calidad atenta contra la serena reflexión que la circunstancia exige en lo atinente a la epidemiología de COVID-19, su complejidad clínica y el desafío terapéutico representa.

En enjundioso ensayo centrado en la epidemiología de COVID-19 y sus implicaciones, el grupo de Carvajal, Rísquez y cols. nos ofrece una aproximación al impacto esperable de COVID-19 en Venezuela en términos de salud poblacional. Estimación bastante consistente con las realizadas en otros países, llegando los autores a inferir que hasta un 14% de los casos podría cursar con enfermedad parenquimatosa pulmonar, un 5% grave. Destacan también la no previsibilidad de una vacuna en el relativo corto plazo y la importancia de la más sana prudencia en cuanto a expectativas ante los diversos -y con frecuencia disímiles- enfoques terapéuticos que se están proponiendo, con frecuencia sin mayor base en la evidencia.

Muy a propósito de tales enfoques viene al caso la revisión crítica que la Dra. Trina M. Navas hace de la que quizás haya sido la indicación “fuera de etiqueta” más poderosamente promovida a propósito de la epidemia de COVID-19: la de la cloroquina. Sugerida a partir los resultados de un muy criticado ensayo clínico por Gautret, Lagier y cols. realizado en Aix-Marseille (Francia) y remitido para su publicación apenas en marzo de este año, la noble molécula antimalárica que ya en la primera mitad de siglo pasado había logrado un importante sitio en el manejo de algunas afecciones inmunoreumatológicas, fue propuesta, con inusitada prontitud y por altísimos referentes internacionales como la administración estadounidense en materia de drogas y alimentos (la bien conocida FDA), como de utilidad en el manejo de COVID-19, aun en ausencia de evi-

dencia sistemática de respaldo en favor de tal indicación e incluso a pesar a los no pocos riesgos asociados que se le conocen.² La revisión que nos ofrece la doctora Navas actualiza el necesario balance que entre beneficios potenciales y riesgos ciertos tiene la indicación de esta conocida droga y que todo internista enfrentado al desafío de COVID-19 está obligado a hacer.

Pero como dice Jones, no hay “bala de plata” contra una epidemia como esta, como tampoco “remedios mágicos” que atenúen sus muchos impactos sanitarios, económicos y sociales.³ Los sistemas sanitarios y sus comunidades profesionales deberán en el futuro empeñar renovados esfuerzos para prevenir la aparición de nuevos casos y brindar la mejor asistencia posible a los ya conocidos. A su paso por el mundo, COVID-19 habrá dejado tras de sí una dolorosa estela de muerte y de ruina económica. Tocaré entonces a las distintas comunidades médicas, la nuestra seguramente entre las primeras, hacer una profunda reflexión sobre las lecciones que nos dejará esta terrible pandemia; una reflexión que ha de abarcar necesariamente aspectos tan diversos como el entrenamiento clínico que recibimos, preparación en ciencias básicas, en inmunología, virología, estadística aplicada y ciencias humanas en general pero, sobre todo, en materia de moral sanitaria. Porque solo así estaremos a la altura de los inmensos desafíos sanitarios de la globalización, que es el mundo en pos del cual indefectiblemente seguiremos avanzando.

Entregamos pues a la lectoría de nuestra apreciada revista sendas contribuciones que no dudamos en promover como absolutamente indispensables ante el descomunal reto que significa COVID-19. Un reto que, en lo profesional, no dudamos en calificar como el más grande de nuestras vidas.

Referencias:

1. Leinman A, JL Watson. SARS in China: prelude to a pandemic? Stanford, Ca. Stanford University Press, 2006, 244p.
2. Gautret P, JC Lagier et al. Chloroquine and azithromycin as a treatment of Covid-19: results of an open label non-randomized clinical trial. International Journal of Antimicrobial Agents (in press), march 2020. Consultado en: <https://doi.org.10.1016/j.ijantiac.2020.105949>
3. Jones DS. History in a crisis- Lessons for Covid-19. N Engl J Med; 382: 1-3.

Nuevo coronavirus (SARS-COV-2): una amenaza global*

Ana C. Carvajal de Carvajal¹, Alejandro Rísquez Parra², Mariano Fernández Silano³, María Magdalena Barrios Briceño⁴, Marianella Rojas Rosales⁵, César Cuadra Sánchez⁶, Saúl Peña Arciniegas⁷, Carlos Walter Valecillos⁸, José Félix Oletta López⁹

Recibido: 05/04/2020

Aceptado: 09/04/2020

Resumen

El nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) identificado en Wuhan, China a principios de enero de 2020, es el agente infeccioso causante de la pandemia COVID-19, la cual ha sido declarada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) el 11 de marzo de 2020 y es una amenaza global por el número de casos y muertes así como el importante impacto en los sistemas de salud. La enfermedad se transmite de persona a persona a través de las gotas de saliva al hablar, toser o estornudar o al tocar las mucosas oral, conjuntival y nasal con las manos, después de tocar superficies contaminadas por el virus. La infección puede ser asintomática, la gran mayoría de los pacientes presentan una enfermedad leve o moderada, el 14 % puede presentar neumonía y enfermedad grave, un 5 % o más. El órgano principalmente afectado es el pulmón, sin embargo, es una enfermedad sistémica. La fisiopatología de la enfermedad aún no está bien comprendida, no hay untratamiento específico, aunque se están ensayando experimentalmente numerosos fármacos. La vacuna, según los expertos, tardará en desarrollarse. Los profesionales

sanitarios deben estar familiarizados con los aspectos de la enfermedad, así como con el diagnóstico y las medidas de control, entre otros.

Palabras clave: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemia.

New Coronavirus (SARS-COV-2): a global threat

Ana C Carvajal de Carvajal, Alejandro Rísquez Parra, Mariano Fernández Silano, María Magdalena Barrios Briceño, Marianella Rojas Rosales, César Cuadra Sánchez, Saúl Peña Arciniegas, Carlos Walter Valecillos, José Félix Oletta López

Abstract

The new coronavirus (SARS-CoV-2) identified in Wuhan, China in early January 2020, is the infectious agent causing the COVID-19 pandemic, declared by the World Health Organization (WHO) on March 11, 2020. It has become a global threat due to the number of cases and deaths and its significant impact on health systems. The disease is transmitted from person to person by respiratory route through saliva droplets while speaking, coughing, or sneezing, or by touching the oral, conjunctival, and nasal mucosa with the hands after having touched surfaces contaminated by the virus. The infection may be asymptomatic, the vast majority of patients have mild or moderate disease, 14% may have pneumonia, and 5% or more can suffer severe disease. The main affected organs are the lungs but, it is a systemic disease. The pathophysiology of the disease is still not well understood, there is no specific treatment,

* Por invitación del Comité Editorial

1. Especialista en Infectología y en Gerencia de Servicio de Salud. Coordinadora de la Red COVID-19 y gestación.
 2. Especialista en Pediatría y Epidemiología. Profesor Titular. Escuela Luis Razzei. Facultad de Medicina. UCV.
 3. Médico epidemiólogo, coordinador de investigación de la Facultad de Medicina UCV
 4. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Integrante de la Red COVID-19 y gestación.
 5. Especialista en Medicina Interna e Infectología. Integrante de la Red COVID-19 y gestación.
 6. Especialista en Microbiología. Coordinador de la Red COVID-19 y Gestación
 7. Sanitarista. Presidente de la Sociedad Venezolana de Salud Pública.
 8. Doctor en políticas y programación del desarrollo, Red defendamos la epidemiología nacional.
 9. Especialista en Medicina Interna. Red Defendamos la epidemiología Nacional.
- Email: <tomascar@gmail.com>

although numerous drugs are being experimentally tested and the vaccine, according to experts, could take some time to be ready. Healthcare professionals should be familiar with all aspects of the disease, as well as diagnosis and control measures.

Key words: SARS-CoV-2; COVID-19; pandemic.

Introducción

Nuevamente el mundo ha sido sorprendido por una enfermedad emergente, causada esta vez por un nuevo coronavirus (CoV), los primeros casos se presentaron en ciudadanos de la Ciudad de Wuhan, provincia de Hubei, China, con antecedentes de tener contacto con diferentes tipos de animales en un mercado de la ciudad, donde se expendían animales vivos (pollos, mariscos, serpientes, y otros animales), los pacientes comenzaron a presentar infección respiratoria (neumonía) y otras complicaciones, por lo cual fue bautizada como una “neumonía por un misterioso virus”, debido a las características clínicas y radiológicas, las cuales apuntaban a un origen viral, transmitido probablemente por el contacto con animales o sus productos en dicho mercado.^{1,2} El virus fue identificado el 7 de enero y la secuencia genética compartida por las autoridades Chinas con los países para que puedan identificar el virus mediante la prueba de la Reacción de Cadena Polimerasa en tiempo real (PCR-TR) específica para el virus,^{2,3} el cual ha sido denominado por el Comité Internacional de virus: SARS-CoV-2 la mayoría de los pacientes presentan una enfermedad leve caracterizada por fiebre, tos seca y fatiga, entre otros síntomas, pero un 14% pueden presentar neumonía y un 5% o más enfermedad crítica. Se han probado diferentes tratamientos experimentales pero hasta ahora no hay evidencia de efectividad, numerosos estudios y ensayos clínicos de fármacos y vacunas se están desarrollando en la actualidad.⁴ Para el 1 de abril de 2020, se han informado 2.397.216 casos confirmados y 162.956 muertes,⁵ debido a la propagación de la enfermedad a varios continentes y al incremento sostenido de casos, la OMS declaró la pandemia por covid-19 el 11 de marzo de 2020. Los organismos internacionales como la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y otros organismos han publicado guías interinas al respecto,^{6,7}

igualmente las sociedades científicas a nivel mundial han publicado sus guías para la atención y cuidado de los pacientes. Las autoridades sanitarias de los países deben seguir las recomendaciones de los organismos internacionales y sensibilizar a los profesionales de la salud sobre esta nueva enfermedad denominada COVID-19. Así mismo, deben informar oportunamente a la población para evitar angustia y temores, los cuales surgen inevitablemente ante la presencia de un nuevo agente infeccioso.

Epidemiología

Un conglomerado de pacientes con infección respiratoria fue reportado por las autoridades sanitarias chinas a la OMS a finales de diciembre de 2019, los primeros casos se presentaron en personas que habían visitado un mercado de animales vivos y otros animales en la ciudad de Wuhan, ubicada en el centro del país, con una población estimada de 11 millones de habitantes y conexión aérea con diferentes partes del mundo.^{1,2} La fuente primaria apuntaba a la venta de animales vivos en un mercado específico de Wuhan. Algunos pacientes informaron haber visitado un mercado de alimentos diferente, mientras que otros no informaron ningún vínculo con tales ambientes, pero habían estado en contacto con personas que presentaban síntomas respiratorios. Ninguno de los casos reportados tuvo inicio de la enfermedad más de 14 días después del cierre del mercado implicado. China experimentó un brote muy importante en la ciudad de Wuhan y luego en toda la provincia de Hubei, lo cual motivó a implementar la cuarentena más importante en tiempos modernos, cuando se decretó el cierre de dicha provincia, la cual tiene una población estimada en 50 millones de habitantes, en la actualidad en casi todos los países se está cumpliendo la cuarentena en mayor o menor grado.

Fuente de infección y reservorios

Los murciélagos se reconocen como importantes huéspedes reservorios de muchos virus, pronto se descubrió que los murciélagos son los huéspedes reservorios naturales más probables del SARS-CoV-2, La vigilancia a largo plazo reveló un promedio de 10% de positividad de nucleótidos CoV relacionada con el SARS en los murciélagos, incluidos algunos virus que pueden usar el mismo

receptor de entrada humano ACE2, incluyendo el SARS-CoV. Del mismo modo, se ha propuesto que los murciélagos albergan los virus progenitores de MERS-CoV, aunque los camellos dromedarios pueden transmitir este virus a los humanos directamente^{8,9}. Los murciélagos están ampliamente diseminados en todo el mundo y especialmente en China, es por ello que los científicos han estimado que las nuevas infecciones por coronavirus tendrán su origen en ese país, tal como ha ocurrido con el SARS-CoV^{8,9}. Según las últimas investigaciones, el animal intermediario es el pangolín, aunque las evidencias aún no son concluyentes.

Transmisión de humano a humano

La primera sospecha de transmisión humano a humano, fue informada por Zhong Nanshan, jefe del equipo de la comisión quién investigó el brote en China, explicó que dos casos de infección en la provincia de Guangdong ocurrieron por transmisión de persona a persona y en Wuhan 14 trabajadores de la salud, se infectaron por el contacto con pacientes¹⁰. Actualmente no hay ninguna duda de su transmisión a través de las gotas de saliva al hablar, toser o estornudar. Otro mecanismo descrito es a través de las manos en contacto con las mucosas oral, nasal y conjuntival después de tocar superficies contaminadas con el virus. Es importante señalar que el SARS-CoV-2, puede permanecer viable como un aerosol hasta por 3 horas y en diferentes superficies por tiempos prolongados: hasta cuatro horas en cobre, 24 horas en cartón y dos o tres días en plástico y acero inoxidable¹¹, de allí la importancia del lavado de manos con frecuencia y el cumplimiento de las medidas de higiene. Otra vía potencial es la transmisión oral-fecal, el virus ha sido identificado en las heces, pero se desconoce su importancia en la cadena de la transmisión. El número reproductivo (R_0) del SARS-CoV-2 es mayor que el de la influenza, ha sido estimado por Majumder, M y Mandl K en un rango de 2.0 a 3.3, lo cual según los investigadores indicaba un potencial pandémico¹², siendo demostrado por las evidencias actuales de propagación de COVID-19 a todos los continentes, excepto la Antártida.

Fisiopatología

El SARS-CoV-2 ataca principalmente el sistema

respiratorio, caracterizado clínicamente por el rápido desarrollo de neumonía y, en casos graves, los síndromes de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y de disfunción orgánica múltiple. Aunque el pulmón es el órgano primario dañado por el virus, COVID-19 ahora se considera una enfermedad sistémica, que involucra una amplia gama de otros órganos vitales, como el corazón, el hígado y los riñones. Sin embargo, aún no está claro si la lesión de órganos y tejidos en pacientes con COVID-19 es la consecuencia directa o indirecta de la infección por el virus. ACE2, una proteína conocida que se une al SARS-CoV-2, se expresa ampliamente en varios órganos y tejidos, incluidos los sistemas cardiovascular, digestivo y urogenital junto al tracto respiratorio. Teóricamente, el virus puede atacar aquellos órganos y tejidos con expresión positiva de ACE2. Se sabe que las células cardiovasculares expresan ACE2 a niveles altos, lo que sirve como un regulador clave de la presión arterial y la contractilidad cardíaca.¹³⁻¹⁶

El mecanismo del daño miocárdico causado por SARS-CoV-, no está bien aclarado, con referencia a los estudios relevantes de SARS-CoV y MERS-CoV, se especula que el SARS-CoV-2 pudiera causar daño miocárdico a través de efectos directos y / o indirectos. El daño directo es la infección de las células miocárdicas al identificar los receptores ACE2, mientras que el daño indirecto puede ser causado por reacciones inmunes, causado por un desequilibrio en el suministro de oxígeno debido a la tormenta inflamatoria y / o síndrome de dificultad respiratoria aguda.¹⁷

Para controlar las infecciones virales, es esencial que el sistema inmunitario innato actúe pronto y de manera coordinada.¹⁸ En este sentido, la producción de IFN-1 es crucial en las etapas iniciales de los desafíos antigénicos con estos patógenos intracelulares.¹⁹ Por el contrario, las respuestas inmunitarias sin regulación, incoordinadas y excesivas pueden causar patologías²⁰. En infecciones por ciertos patógenos por ejemplo: virus de Ébola, Influenza, Hantavirus, virus de SARS, MERS y SARS-CoV2, eventualmente, se generan respuestas innatas anormales en algunos pacientes, con niveles bajos de IFN-1 y una liberación masiva de citocinas inflamatorias como

IL-6, IL1, TNF y quimiocinas.²¹ Cuando esto sucede la inflamación y la activación de células del sistema inmunitario pierde la posibilidad de autocontrol generando eventos patológicos sistémicos, que si no son detenidos pueden llevar a la muerte del paciente, como daño microvascular, edema pulmonar, fuga capilar, hipotensión, insuficiencia orgánica y activación de la cascada de la coagulación.²² Los síntomas de este estado llamado Tormenta de citocinas son entre otros, fiebre, citopenias, niveles altos de ferritina y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA).²³ No existe una pauta de tratamiento estandarizada para esta etapa, se han usado corticosteroides, antivirales como el Remdesivir, anticuerpos monoclonales contra IL-6 y sus receptores entre otros, mayor o menor éxito.^{19,24}

Manifestaciones clínicas

Los CoV causan enfermedad respiratoria, entérica, hepática y neurológica en los seres humanos y en una amplia gama de especies de vertebrados. La mayoría suelen causar una enfermedad respiratoria relativamente leve en los humanos, sin embargo, el SARS-CoV y el MERS-CoV pueden causar enfermedades graves y muertes. Se han aislado CoV o partículas parecidas a estos virus en niños con diarrea y con enterocolitis necrotizante.^{24,25} El SARS-CoV originado en China en noviembre de 2002, afectó a más de 8.000 personas en varios países incluyendo 774 muertes de 2002–2003. El MERS-CoV reportado en Arabia Saudita en 2012, desde esa fecha hasta diciembre de 2018, se han notificado a la OMS 2.266 casos de MERS-CoV confirmados por laboratorio y 804 muertes en 27 países, con una (tasa de mortalidad de casos crudos de 35,5%), la mayoría de los casos (1888) y muertes (730) se han reportado en Arabia Saudita.²⁶

El periodo de incubación de COVID-19 ha sido reportado de 2 a 14 días, con un promedio de^{5,27} algunos investigadores han estimado que el periodo de incubación pudiera ser hasta de tres semanas.²⁷ La enfermedad puede ser asintomática, se han reportado tasas de 13 a 43%.²⁸ Los signos comunes de COVID-19 incluyen síntomas respiratorios, fiebre, tos, dificultad para respirar.

En casos más graves, la infección puede causar

neumonía, síndrome respiratorio agudo severo e insuficiencia respiratoria y falla multi orgánica.²⁹ Recientemente en abanico de síntomas se han agregado manifestaciones dermatológicas (rash, urticaria, vesículas parecidas a varicela) y neurológicas como alteraciones del gusto y del olfato como anosmia, hiposmia y disgeusia, estos últimos inclusive como síntomas iniciales de COVID-19.^{30,31} Se describen alteraciones cardíacas como miocarditis, arritmias cardíacas, infarto miocardio asociadas al COVID-19, además, agravamiento de enfermedad cardíaca en los pacientes con enfermedad previa, los cuales pueden estar potenciados con algunas de las drogas utilizadas en el tratamiento experimental de estos pacientes. El Compromiso cardíaco es una afección común entre los pacientes hospitalizados con COVID-19 y se asocia con un mayor riesgo de mortalidad hospitalaria.^{15 16}

En los primeros 44 casos informados de COVID-19, hasta el 17 de enero de 2020, 41 de Wuhan, China y tres asociados a Tailandia y Japón, la radiología de tórax mostró características típicas de una neumonía viral con infiltrados bilaterales difusos. La mayoría de los pacientes eran hombres de 40 a 69 años. Siete casos desarrollaron una enfermedad grave y dos con enfermedades subyacentes crónicas y graves murieron. La mayoría estaban epidemiológicamente vinculada a un mercado específico de alimentos en Wuhan, que fue limpiado y cerrado al público el 1 enero de 2020.² Los pacientes mayores y con enfermedad de base tiene una mayor tasa de hospitalización; una publicación del CDC sobre el primer mes de vigilancia en los Estados Unidos, presenta las tasas de hospitalización asociadas a COVID-19, estratificadas por edad para los pacientes ingresados del 1 al 28 de marzo de 2020, y los datos clínicos de pacientes ingresados durante el 1 al 30 de marzo de 2020. Entre 1.482 pacientes hospitalizados con COVID-19, el 74,5% tenía ≥ 50 años y el 54,4% eran hombres. La tasa de hospitalización entre los pacientes identificados a través de COVID-NET durante este período fue de 4,6 por 100.000 habitantes. Las tasas fueron más altas (13,8%) entre adultos de ≥ 65 años. De 178 (12%) pacientes adultos con datos sobre afecciones subyacentes al 30 de marzo de 2020, 89,3% tenía una o más afecciones subyacentes; los más comunes fueron hipertensión

(49.7%), obesidad (48.3%), enfermedad pulmonar crónica (34.6%), diabetes mellitus (28.3%) y enfermedad cardiovascular (27.8%). En este estudio, similar a otras publicaciones, los adultos mayores presentaron tasas elevadas de hospitalización y de afecciones médicas subyacentes.³²

En 44.672 pacientes con COVID-19 en China con infección confirmada (62% por laboratorio, el resto por clínica y epidemiología), la mayoría de los pacientes tenían entre 30 y 79 años (87%). 2.1% eran menores de 20 años. Los síntomas más comúnmente reportados incluyeron: fiebre, tos seca y disnea, la mayoría de los pacientes experimentaron una enfermedad leve en un 80%. Aproximadamente el 14% experimentó enfermedad grave y 5% estaban críticamente enfermos. Los primeros informes sugieren que la gravedad de la enfermedad se asocia con edad mayor de 60 años y presencia de comorbilidades. La tasa de letalidad fue de 2.3% esta se incrementó con la edad y la gravedad; 8.0 % en pacientes de 70 a 79 años 14.8% en ≥ 80 años y 49.0 % en casos críticos.³³

Las complicaciones trombóticas parecen surgir como un problema importante en pacientes con COVID-19. Informes preliminares sobre la pandemia han demostrado que los pacientes infectados suelen desarrollar trombocitopenia y puede tener un dímero D elevado, mientras que estas tasas son aún más altas en pacientes con enfermedad grave. Los datos emergentes muestran que los pacientes infectados por este nuevo coronavirus tienen riesgo de desarrollar coagulación intravascular diseminada. El aumento de los niveles de dímero D y productos de degradación de la fibrina, y el tiempo prolongado de protrombina se han asociado con un mal pronóstico en los pacientes afectados por SARS-CoV-2.³⁴ La tasa de letalidad se incrementa con la edad y la gravedad de la enfermedad, en la corte de wuhan; 8.0 % en pacientes de 70 a 79 años, 14.8% en ≥ 80 años y 49.0% en casos críticos, debido a complicaciones por insuficiencia respiratoria y cardíaca.³⁵ La tasa de letalidad en pacientes con enfermedad cardiovascular es de 10.5%, aproximadamente 11 veces mayor que la de pacientes sin comorbilidades. Los expertos recomiendan identificar las manifestaciones relacionadas con el corazón de los pacientes con COVID-19.³⁵

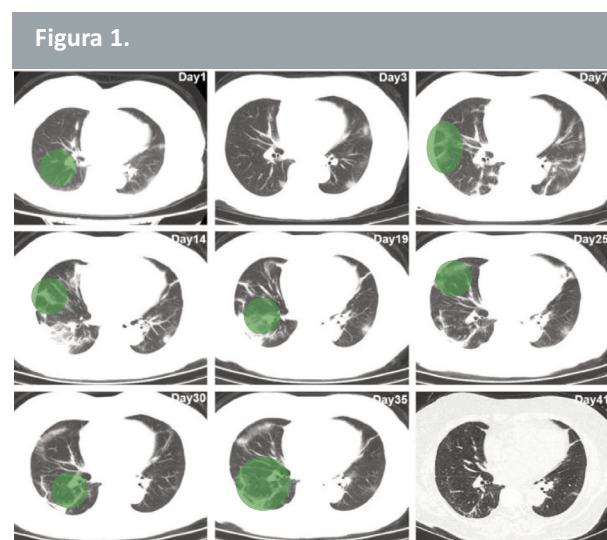
Laboratorio y radiología

En el laboratorio se han descrito indicadores de progresión de la enfermedad como son: elevación de LDH, Proteína C Reactiva, ferritina y dímero D, además linfopenia plaquetopenia, y anormalidades de la función renal y hepática. Elevación de IL6 y otras interleucinas, se han informado en pacientes graves.

La radiografía simple no es muy sensible para evidenciar las alteraciones tempranas a nivel pulmonar en los pacientes con COVID-19, la tomografía computarizada de tórax (TAC), es el método radiológico auxiliar más importante para evaluar el compromiso pulmonar en los pacientes con COVID-19, aunada a la clínica son de ayuda, incluso en el diagnóstico confirmatorio de la enfermedad.³³ La TAC es una herramienta importante para diagnosticar neumonía. Sin embargo, varias características típicas de imágenes se observan con frecuencia en la neumonía por COVID-19, incluida la opacidad predominante del vidrio esmerilado o deslustrado (65%), consolidaciones (50%), engrosamiento septal interlobular suave o irregular (35%), broncograma aéreo (47%) y engrosamiento de la pleura adyacente (32%), con afectación predominantemente periférica y del lóbulo inferior³⁶, más del 50 % de los pacientes tienen compromiso bilateral. Lesiones de caverna y derrame pleural son infrecuentes. El patrón de imagen de vidrio esmerilado periférico multifocal u opacidad mixta con predominio en la parte inferior del pulmón es altamente sospechoso de COVID-19 en la primera semana de inicio de la enfermedad.^{36,37}

En sitios donde no está disponible la TAC, el ultrasonido pulmonar es de utilidad, los hallazgos se correlacionan con la tomografía, describiéndose: Líneas B de manera temprana. Engrosamiento pleural. Posteriormente múltiples Líneas B, consolidaciones subpleurales y translobares.^{6,37}

Tomografía computarizada (TC) de tórax en serie de una mujer de 64 años infectada con SARS-CoV-2 en 2020. Varias áreas de opacidades de vidrio esmerilado, consolidaciones, broncograma aéreo y engrosamiento intersticial intralobular que involucra predominantemente los lóbulos inferiores de ambos pulmones.



Fuente (29) : Wang LS y col. Copyright permitido

Anatomía patológica

Recientes informes de autopsias han demostrado varias características anatómicas de la lesión pulmonar y miocárdica inducida por COVID-19. Mostró edema, exudado proteico, hiperplasia focal reactiva de neumocitos con infiltración celular inflamatoria irregular y células gigantes multinucleadas. Un estudio mostró que los tejidos pulmonar y cardíaco contienen cantidades significativas de infiltrados inflamatorios, lo que indica la naturaleza inflamatoria del daño tisular por la infección por SARS-CoV-2. Los pacientes con antecedentes médicos de enfermedad coronaria son propensos a la lesión cardíaca causada por COVID-19.¹⁵

En los hallazgos de 4 autopsias de New Orleans, en todos los casos se encontró daño alveolar difuso, con una respuesta mononuclear leve a moderada que consiste en agregados CD4 + notables alrededor de pequeños vasos trombosados y hemorragia asociada significativa, microangiopatía trombótica que estaba restringida a los pulmones. La formación de trombos de vasos pequeños en la periferia pulmonar fue asociada con focos de hemorragia alveolar.³⁸

La biopsia de pulmón, corazón e hígado también puede ser un recurso importante en sitios donde no se puede realizar autopsia.³⁹

Etiología

Los CoV pertenecen a la familia Coronaviridae,

subfamilia Coronavirinae) orden Nidovirales, se han descrito cuatro géneros: Alpha coronavirus, Beta coronavirus, Gamma coronavirus y Delta coronavirus. Los Alfa coronavirus y los Beta coronavirus pueden infectar a los mamíferos, los Gamma coronavirus y los Delta coronavirus pueden infectar a las aves, pero algunos de ellos también pueden infectar a los mamíferos.⁴⁰ Son virus envueltos con un genoma de ARN monocatenario de sentido positivo, el tamaño del genoma varía de 26 a 32 kilobases (kb) de longitud.⁴⁰ Cuatro proteínas estructurales son esenciales para el ensamblaje de viriones y la infección por CoV. Los homotrímeros de la proteína S constituyen la espiga en la superficie de las partículas virales y es la clave para la unión viral al receptor del huésped. La proteína M tiene tres dominios transmembrana y da forma a los viriones, promueve la curvatura de la membrana y se une a la nucleocápside. La proteína E juega un papel en el ensamblaje y liberación del virus y es necesaria para la patogénesis. La proteína N contiene dos dominios, ambos pueden unirse al genoma de ARN del virus a través de diferentes mecanismos.⁴¹

Yu Chen y col, demostraron que el análisis de la secuencia genética del 2019-nCoV, actualmente denominado SARS-CoV-2 posee una estructura genómica típica de CoV y pertenece al grupo de Beta coronavirus que incluye Bat-SARS-like (SL) -ZC45, Bat-SL ZXC21, SARS-CoV y MERS-CoV⁴¹. Algunos CoV se encontraron originalmente como infecciones enzoóticas, limitadas solo a sus huéspedes animales naturales, pero han cruzado la barrera de las especies animal-humano y progresado para causar enfermedades zoonóticas en humanos.⁴² Estos saltos de barrera entre especies permitieron que los coronavirus como el SARS-CoV y el Síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS) -CoV se manifestaran como virus virulentos en humanos⁴¹. El 2019-nCoV identificado en Wuhan, China, es el tercero de importancia como causante de enfermedad severa en los humanos y también ha saltado la barrera inter especie.⁴¹

Diagnóstico

Las autoridades chinas identificaron el nuevo

CoV el 7 de enero de 2020, la secuencia genética fue compartida el 12 de enero del presente año para que los países la utilicen en el desarrollo de kits de diagnóstico específico.^{43,44}

El diagnóstico virológico de la infección por SARS-CoV-2 se basa principalmente en la detección del ARN viral mediante reacción en cadena de la polimerasa con paso previo de retrotranscripción (PCR-TR),⁴⁴ es la prueba recomendada por la OMS en pacientes sospechosos de COVID-19, la OMS recomienda tomar muestra del tracto respiratorio superior (nasofaríngeas y orofaríngeas) y vías respiratorias inferiores (esputo expectorado, aspirado endotraqueal o lavado broncoalveolar). Señalando además que las muestras del tracto respiratorio inferior solo deben tomarse cuando estén fácilmente disponibles (ejemplo en pacientes intubados).⁶

Son preferibles aquellas muestras tomadas durante la primera semana desde el inicio de los síntomas ya que la carga viral va disminuyendo con el transcurso del tiempo.⁴⁵ La sensibilidad de la PCR-TR durante la primera semana es de 50%-70 %^{45,46} por lo que el análisis de una sola muestra muchas veces es insuficiente para descartar la infección.⁴⁷ Se han utilizado diferentes métodos diagnósticos para identificar los coronavirus: cultivo, otros tipos de PCR, neutralización en placa, etc. El método recomendado por la OMS en este momento para identificar el nuevo CoV es el PCR-TR específico, es decir utilizando la secuencia genética del SARS-CoV-2.

Las pruebas rápidas de detección de anticuerpos pueden complementar y ayudar al diagnóstico,⁴⁸ sobre todo a partir de la segunda semana de iniciados los síntomas cuando los anticuerpos IgM e IgG específicos contra el SARS-CoV-2 aumentan sus niveles séricos.^{49,50} La OMS no recomienda el uso de estas pruebas serológicas en la práctica clínica ya que todavía están siendo validadas⁵¹ y hay reportes sobre fallas en la sensibilidad y especificidad de las mismas.⁵²

En los fallecidos, en caso de no poderse realizar autopsia, se puede realizar biopsia de pulmón post mortem, para investigar el SARS-CoV-2.

En Venezuela las muestras deben ser enviadas al Instituto Nacional de Higiene Rafael Rangel, laboratorio de referencia nacional para la investigación de nuevos virus. Las muestras respiratorias deben mantenerse refrigeradas a 4 °C y enviar en un término de 24 a 72 horas posterior a la toma. En caso de no poderse enviar, la muestra debe ser congelada a una temperatura menor de 70 grados hasta su envío, las recomendaciones para su transporte son las recomendadas por la OMS para el transporte de líquidos biológicos riesgosos en el cual se deben tomar todas las medidas de prevención en cuanto a bioseguridad.⁶ En pacientes con sospecha de infección bacteriana (neumonía o sepsis), se recomienda tomar las respectivas muestras para su investigación: hemocultivo, esputo, entre otras.

Tratamiento

Se han empleado varios fármacos, en el tratamiento experimental de COVID-19, aunque la efectividad clínica de estos no se ha evidenciado: hydroxycloquina, Cloroquina, lopinavir / ritonavir, análogos de nucleósidos, inhibidores de neuraminidasa, remdesivir, umifenovir, suero de pacientes convalecientes, y anticuerpos monoclonales como el tucilizumac.^{53,54,55} De estos fármacos el Remdesivir parece ser la droga más prometedora para COVID-19.⁵⁶ Dentro del amplio espectro de fármacos propuestos para el COVID-19, se mencionan inhibidores de la proteasa tipo 3C (3CLpro), nuevo inhibidor de la proteasa de vinilsulfona, teicoplanina y medicina tradicional china.⁵³

La existencia del estado de hipercoagulación en pacientes críticos con COVID-2019 debe ser monitoreada de cerca, y la terapia anticoagulante puede considerarse en pacientes seleccionados.⁵⁷ El uso de esteroides es controversial, la OMS no recomienda su uso rutinario, sin embargo estudios recientes sugieren su uso en dosis elevadas antes de la etapa inflamatoria. Los antimicrobianos se indican cuando se sospecha infección bacteriana respiratoria, sepsis o shock séptico, además de disponer de camas de terapia intensiva en los pacientes que lo requieran, cumpliendo estrictamente todas las precauciones estándar y respiratorias con el fin de minimizar el riesgo de infección en los trabajadores de la salud.^{4,5}

Evolución global de la pandemia

Se desarrolla una pandemia aguda y muy activa de COVID-19 con más de 2.150.000 casos reportados y acumulados y 146.088 muertes, en la mayor parte de los países (188) y territorios (14) de las regiones (6) del mundo en que se reportan los casos a la OMS.⁵⁸

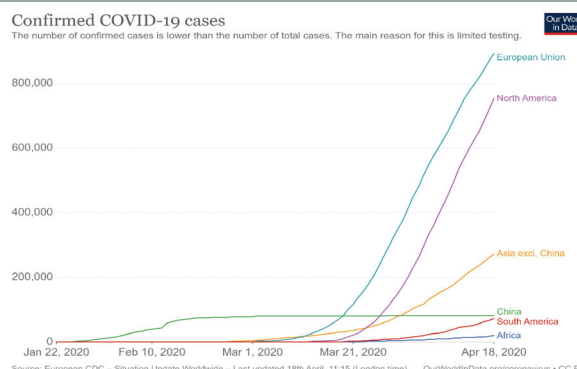
El comportamiento y la tendencia de las curvas epidémicas de casos acumulados de las regiones del mundo permiten visualizar en su eje cronológico la aparición consecutiva y secuencial de la propagación de Covid-19 desde la China a partir de diciembre de 2019, seguido del resto de Asia, el Medio Oriente, Europa, Norteamérica, África y Suramérica.⁵⁹ (Gráfico N°1).

Las ondas epidémicas se muestran como curvas distanciadas en el tiempo y que alcanzan números de casos confirmados acumulados muy amplias, y claramente se observa como Europa y Norteamérica llevan la mayoría de los casos registrados, que superan más de 8 veces a China, el brote originario de la pandemia.⁶⁰

Las tendencias de los casos confirmados y reportados acumulados muestran que en las regiones del resto de Asia excluyendo China, como en Europa, Norteamérica, Suramérica y África las ondas ascendientes se encuentran en crecimiento mientras que la curva de China se estancó.

Es marcado y notorio que la curva epidémica de China se estabilizó en forma de meseta, al menos temporalmente, mientras que en el resto de las regiones las ondas ascienden en el tiempo con diferentes velocidades. Así se observa que la curva epidémica del resto de Asia asciende en forma lineal con ángulo de 30 grados a su pendiente más pronunciada evidenciando mayor velocidad de propagación, luego siguen las ondas de Suramérica con 12 grados y África con menos de 10 grados y son lineales y bastante menos pronunciadas. Mientras que las curvas epidémicas de Europa y Norteamérica son de crecimiento muy rápido, exponenciales, con ángulos de 60 y 65 grados de empujamiento y alcanzan cifras de casos muy elevadas en relación con el resto de las regiones del mundo hasta este momento de la pandemia.

Gráfico 1. Casos confirmados acumulados de COVID-19, según regiones del mundo por orden cronológico.



La pandemia de COVID-19 inicia durante noviembre de 2019 en la provincia de Hubei, ciudad de Wuhan localizada en el centro del territorio de la República Popular China, centro urbano caracterizado por tener más de 11 millones de habitantes y ser un centro industrial y comercial muy importante con acceso terrestre, fluvial y aéreo rápido y fluido de personas y productos al resto del país y el mundo.⁶¹

El brote epidémico local de COVID-19 se expande al resto de China y alcanza su pico a finales de febrero y la curva epidémica muestra como el número de casos confirmados acumulados alcanza los 80.000 casos desde 1ro de marzo de 2020, con un ascenso muy lento y leve a partir de entonces, logrando un aplanamiento de la curva para arribar a 84.180 casos el día 19 de abril de 2020, según la información de la Organización Mundial de la Salud en su reporte de situación número 89. La epidemia pasa a las subregiones asiáticas del Pacífico Occidental con 129.256 casos y la región del Sureste asiático con 25.921 reportes confirmados.

La epidemia del medio oriente con alrededor de 120.000 casos, reflejada por Irán que ha alcanzado casi 80.000 casos con 4.958 fallecidos se mantiene activa; luego Europa con 1.086.889 casos, encabezado por Italia, España, Francia y Alemania, desde mediados de marzo, estos cuatro últimos países con más de 536.000 casos y 62.47 muertes, mientras que África con casos reportados desde febrero, solo ha reportado menos de 20.000 casos.

Evolución de la pandemia por COVID-19 y su comportamiento en Latinoamérica y Venezuela

La Región de las Américas que reporta según OMS 784.272 casos confirmados (40.665 casos nuevos) y 35.742 muertes de las cuales de ayer nuevos fallecidos 2.714, indicando lo activa de la epidemia en la Región, sin embargo, Norteamérica registro su primer caso en enero de 2020, pero comenzó a incrementar sus casos reportados desde mediados de marzo con un aumento exponencial que llega a alcanzar los 700.000 casos la mayoría reportados de los EEUU.

Latinoamérica reporta casos desde inicios de marzo de 2020 y sus casos no pasan de los 70.000, de los cuales la mayoría son de Brasil (30.425 casos), Perú (13.489), Chile (9252) y Ecuador (8450).

En el gráfico 2,^{59,60} podemos observar la velocidad de crecimiento de la epidemia en países de Norteamérica y Suramérica; el país que más velocidad de reproducción ha alcanzado es los EEUU de Norteamérica, duplicando sus casos cada 2 a 3 días hasta el día 35 contados a partir del caso número 100, cuando disminuye a una duplicación de casos de 3 a 5 días y en proceso de desaceleración. Lo sigue en orden de velocidad y número de casos, Brasil acompañado de Perú y Ecuador con duplicación de los casos cada 3 a 5 días e igual está en desaceleración en los días anteriores, comenzó un poco más tarde y cumple 35 días desde haber alcanzado su caso 100. Sigue otro grupo de países con menor velocidad de doblar sus casos pasando a 5 a 10 días entre los que se muestran República Dominicana, Argentina, Cuba y Bolivia. Por último, los países con la menor velocidad de crecimiento Paraguay, Venezuela y Trinidad y Tobago, los cuales requieren más de 10 días.

Casos confirmados Venezuela

Luego de pasados 35 días desde la denuncia del primer caso el día 13 de marzo del presente año, el número de casos ha seguido un lento ascenso lineal, con un promedio de 6,5 casos diarios, para la presente fecha tenemos 227 casos. **Gráficos 3.**⁶²

Gráfico 2. Casos confirmados totales, ¿Cuán rápido están aumentando? Norteamérica y Suramérica.

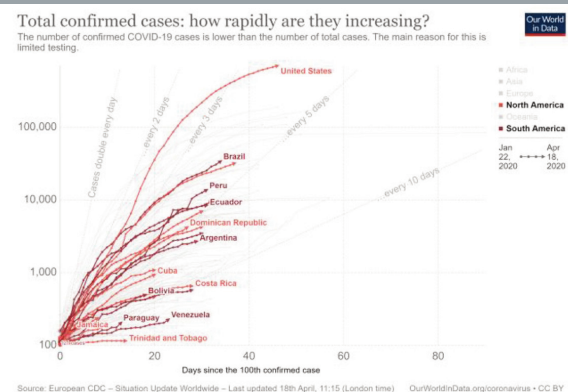
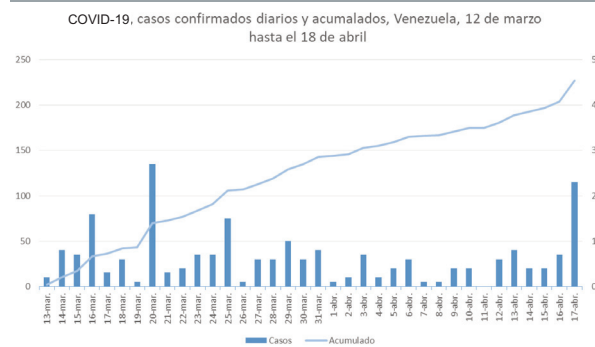


Gráfico 3. Casos confirmados diarios y acumulados de COVID-19. Venezuela.



La epidemia de COVID-19 se extiende a casi todo el país, solo tres estados, Carabobo, Amazonas y Delta Amacuro, no han presentado casos de la enfermedad. Desde el punto de vista de las personas infectadas y enfermas se puede describir los siguientes: en cuanto al sexo: los hombres predominan discretamente por encima de las mujeres con 53, 3% de los casos. Desde el punto de vista de la edad, más del 75% de los casos esta entre los 20 y los 59 años; las defunciones por su parte están por encima de los 40 años, predominando en el grupo de 60 a 69 donde están casi la mitad de los fallecidos. El total de muertes es de 9. Para una letalidad de casi el 4%.

Medidas de prevención recomendadas por la OMS⁶

Las precauciones estándar deben cumplirse con todos los pacientes, las precauciones estándar incluyen; uso del equipo de protección personal (EPP)

dependiendo de riesgo; prevención de pinchazos con agujas o heridas punzantes; residuos seguros administración; limpieza ambiental y esterilización de equipamiento para el cuidado del paciente.

Asegurarse de las siguientes medidas de higiene respiratoria:

Ofrecer una máscara médica en pacientes sospechosos de infección por 2019-nCoV en aquellos que pueden tolerarlo. Cúbrirse la nariz y la boca al toser o estornudar con el codo flexionado (estornudo de etiqueta). Realizar la higiene de las manos después del contacto con secreciones de las vías respiratorias.

Precauciones respiratorias para procedimientos que generan aerosoles. Procedimientos para sospecha de infección por 2019-nCoV son similares a las recomendadas por otros coronavirus.

Algunos procedimientos que generan aerosoles han sido asociados con un mayor riesgo de transmisión de coronavirus (SARS-CoV y MERS-CoV) tales como intubación traqueal, ventilación no invasiva, traqueotomía, reanimación cardiopulmonar, ventilación manual antes de la intubación y broncoscopia. Hay que asegurarse de que los trabajadores sanitarios que realizan procedimientos que generan aerosoles cumplan las siguientes indicaciones:

- Usar un respirador para partículas al menos tan protector como un N95 o su equivalente (La presencia de barba puede prevenir un ajuste apropiado del respirador).
- Protección ocular (lentes protectores o careta).
- Bata y guantes limpios, no estériles, manga larga.
- Si las batas no son resistentes a los líquidos, usar un delantal impermeable para procedimientos con alto contenido de líquidos o volúmenes que pueden penetrar el vestido o ropa.

Otras medidas de prevención y recomendaciones para el transporte de muestra pueden ser revisadas en las guías interinas de prevención del 2019-nCoV de la OMS.⁵

Recomendaciones en las Instituciones sanitarias

En base a las lecciones aprendidas en la epidemia

de influenza AH1N1 y otras enfermedades de transmisión respiratoria como sarampión y difteria en nuestro país, hacemos las siguientes recomendaciones:

- Convocar al Comité de Infecciones de la Institución para la conformación de un grupo o equipo de trabajo (multidisciplinario) sobre el 2019-nCoV, el cual se encargará de implementar las pautas sobre manejo de casos, vigilancia, toma de muestra y diagnóstico según la recomendación de las autoridades sanitarias y de organismos internacionales como la OMS y la OPS.
- En la emergencia ante la presencia de un caso sospechoso, se procederá inmediatamente a aislar el paciente, colocarle mascarillas y cumplir de forma estricta de las precauciones respiratorias, incluyendo el uso apropiado del EPP.
- Notificación inmediata al departamento de epidemiología y a las autoridades sanitarias de la Institución.
- Definir la ruta del paciente al sitio de hospitalización.
- Informar y/o sensibilizar a los trabajadores de salud de la Institución acerca de SARS-CoV-2.
- Elaborar material informativo como protocolos de acción para el personal de salud encargado de la atención de los pacientes y material informativo para todos los trabajadores de salud como trípticos y pendones.
- Asignar un número de camas para la hospitalización de pacientes sospechosos y confirmados de tener COVID-19.
- Familiarizar a los trabajadores de salud sobre el uso del EPP y de las medidas de precaución respiratoria y de contacto.
- Elaborar una ficha epidemiológica para los trabajadores de salud que han estado o estén en contacto con pacientes sospechosos con el fin de identificar precozmente los casos de infección ocupacional con COVID-19.

Recomendaciones a las autoridades sanitarias

- 1- Cumplir las labores de vigilancia epidemiológica recomendadas por las autoridades sanitarias internacionales como la OPS y la OMS.

- 2- Dotar a los hospitales de los insumos necesarios (EPP, respiradores) para la atención de los casos.
- 3- Informar y sensibilizar a los profesionales de la salud acerca del SARS-CoV-2.
- 4- Trabajar en conjunto con las Instituciones académicas de Venezuela como la Academia Nacional de Medicina (ANM), Sociedades científicas como la Red de Sociedades Científicas Médicas Venezolanas (RSCMV), Infectología, Neumonología y Cirugía de Tórax, Microbiología, Salud Pública, Medicina Crítica y otras sociedades, así como con organizaciones de la sociedad civil.
- 5- Elaborar protocolos de atención y manejo de casos sospechosos y seguimiento de los contactos.
- 6- Informar y comunicar a la opinión pública de forma oportuna y transparente sobre número de casos, así como de las complicaciones.

Nota: Declaramos no tener conflictos de interés en esta publicación.

Referencias

1. WHO. Pneumonia of unknown cause – China. Disease outbreak news 5 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/csr/don/05-january-2020-pneumonia-of-unknown-cause-china/en/>
2. ECDC. Cluster of pneumonia cases caused by a novel coronavirus, Wuhan, China 17 January 2020. Consultado el 20 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/Risk%20assessment%20-%20pneumonia%20Wuhan%20China%2017%20Jan%202020.pdf>
3. WHO. Novel coronavirus (2019-nCoV). Enero de 2020. Consultado el 21 de enero de 2020. Disponible en: <https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. WHO. Clinical management of severe acute respiratory infection when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance 12 January 2020. Consultado el 3 de abril de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/clinical-management-of-novel-cov.pdf?sfvrsn=bc7da517_2
5. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 92, April/ 21/ 2020. Consultado el 4 de abril de 2020. Disponible en: https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200421-sitrep-92-covid-19.pdf?sfvrsn=38e6b06d_4
6. WHO. Infection prevention and control during health care when novel coronavirus (nCoV) infection is suspected Interim guidance January 2020 [https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-\(ncov\)-infection-is-suspected](https://www.who.int/publications-detail/infection-prevention-and-control-during-health-care-when-novel-coronavirus-(ncov)-infection-is-suspected)
7. OPS. Actualización Epidemiológica - Nuevo coronavirus (nCoV) - 20 de enero de 2020. Consultado el 7 de abril de 2020. Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=coronavirus-alertas-epidemiologicas&alias=51355-20-de-enero-de-2020-nuevo-coronavirus-ncov-actualizacion-epidemiologica-1&Itemid=270&lang=en
8. Fan Y, Zhao K, Shi ZL, Zhou P. Bat Coronaviruses in China. *Viruses*. 2019 Mar 2;11(3):210. doi: 10.3390/v11030210. PMID: 30832341; PMCID: PMC6466186.
9. Wong ACP, Li X, Lau SKP, Woo PCY. Global Epidemiology of Bat Coronaviruses. *Viruses*. 2019 Feb 20;11(2):174. doi: 10.3390/v11020174. PMID: 30791586; PMCID: PMC6409556.
10. Diario el mundo de España. El coronavirus de Wuhan suma ya seis muertos: China confirma el contagio entre humanos. 21 de enero de 2020. Consultado el 10 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.elmundo.es/ciencia-y-salud/salud/2020/01/21/5e265dd5fdddfc0088b45e4.html>
11. Doremalen N van, T Bushmaker T, Hamilton MT, Morris DH, Myndi G, Holbrook MG et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. April 16, 2020 *N Engl J Med* 2020; 382:1564-1567.DOI: 10.1056/NEJMc2004973
12. Majumder, Maimuna and Mandl, Kenneth D., Early Transmissibility Assessment of a Novel Coronavirus in Wuhan, China (January 26, 2020). Disponible en: SSRN: <https://ssrn.com/abstract=3524675orhttp://dx.doi.org/10.2139/ssrn.3524675>
13. Huang C., Wang Y., Li X., Ren L., Zhao J., Hu Y et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *The Lancet*. 2020;395:497–506. [Google Scholar]
14. Hamming I., Timens W., Bulthuis ML, Lely A.T., Navis G., van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol*. 2004;203:631–637.
15. Geng YJ, Wei ZY, Qian HY, Huang J, Lodato R, Castriotta RJ. Pathophysiological Characteristics and Therapeutic Approaches for Pulmonary Injury and Cardiovascular Complications of Coronavirus Disease 2019. *Cardiovasc Pathol*. 2020 Apr 17:107228. doi: 10.1016/j.carpath.2020.107228. Epub ahead of print. PMCID: PMC7162778.
16. Shi S, Qin M, Shen B, Cai Y, Liu T1, Yang F et al. Association of Cardiac Injury With Mortality in Hospitalized Patients With COVID-19 in Wuhan, China. *JAMA Cardiol*. 2020 Mar 25. doi: 10.1001/jamacardio.2020.0950.
17. Tan Zhaochong, Fu Linghua, Wang Dandan, Hong Kui. Manifestaciones cardíacas y recomendaciones de tratamiento de pacientes con nueva neumonía por coronavirus [J / OL]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2020, 48 (2020-03-02). //rs.yii-gle.com/yufabiao/1183300.htm. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.cn112148-20200213-00077. [Publicado previamente en línea].
18. Definition of cytokine storm - NCI Dictionary of Cancer Terms - National Cancer Institute [Internet]. Consultado el 17 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/797584>
19. Behrens EM. Cytokines in Cytokine Storm Syndrome. 1th ed. Cron R, Behrens EM, editors. *Cytokine Storm Syndrome*. Springer International Publishing; 2019. 197–207 p.
20. Henderson LA, Canna SW, Schultert GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, et al. On the alert for cytokine storm: Immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol* [Internet]. 2020 Apr 15 [cited 2020 Apr 17]; Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/art.41285>
21. Channappanavar R, Perlman S. Pathogenic human coronavirus infections: causes and consequences of cytokine storm and immunopathology. Vol. 39, *Seminars in Immunopathology*. Springer Verlag; 2017. p. 529–39.
22. Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA. Chapter 31 - Coronaviruses. In: Burrell CJ, Howard CR, Murphy FA, editors. *Fenner and White's Medical Virology (Fifth Edition)* [Internet]. Academic Press; 2017 [cited 2020 Apr 6]. p. 437–46. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978012375156000031X>

23. Ye Q, Wang B, Mao J. Cytokine Storm in COVID-19 and Treatment. *J Infect* [Internet]. 2020 Apr 10 [cited 2020 Apr 17]; Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/32283152>
24. Rousset S, Moscovici O, Lebon P, Barbet JP, Helardot P, Macé B et al. Intestinal lesions containing coronavirus-like particles in neonatal necrotizing enterocolitis: an ultrastructural analysis. *Pediatrics*. 1984 Feb; 73(2):218-24.
25. Dawson P, Malik MR, Parvez F, Morse SS. What Have We Learned About Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Emergence in Humans? A Systematic Literature Review. *Vector Borne Zoonotic Dis*. 2019 Mar;19(3):174-192. doi: 10.1089/vbz.2017.2191. Epub 2019 Jan 24. PMID: 30676269; PMCID: PMC6396572
26. WHO. Novel Coronavirus (2019-nCoV) Situation Report - 1. 21 January 2020. Consultado el 21 de enero de 2019. Disponible en: <https://www.who.int/docs/default-source/coronaviruse/situation-reports/20200121-sitrep-1-2019-ncov.pdf>
27. Guan W.J., Ni Z.Y., Hu Y., Laing W.H., Ou C.Q., He J.X. Clinical characteristics of 2019 novel coronavirus infection in China. medRxiv. 2020 Feb 9 preprint. [Google Scholar] [Ref list]
28. Li Q., Guan X., Wu P., Wang X., Zhou L., Tong Y. Early transmission dynamics in Wuhan, China, of novel coronavirus-infected pneumonia. *N Engl J Med*. 2020 Jan 29 [Google Scholar]
29. Wang LS, Wang YR, Ye DW, Liu QQ. A review of the 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) based on current evidence. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 19:105948. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105948. Epub ahead of print. PMID: 32201353; PMCID: PMC7156162.
30. Recalcati S (Orcid ID : 0000-0001-5709-6689). Letter to Editor Title: Cutaneous manifestations in COVID-19: a first perspective. *Articulo Aceptado para su publicación*. doi: 10.1111/JDV.16387 .
31. Lao WP, Imam SA, Nguyen SA. Anosmia, hyposmia, and dysgeusia as indicators for positive SARS-CoV-2 infection [published online ahead of print, 2020 Apr 17]. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2020;10.1016/j.wjorl.2020.04.001. doi:10.1016/j.wjorl.2020.04.001
32. Garg S, ; Lindsay Kim L ; Whitaker M; O'Halloran A, Cummings C, ; Holstein R, et al. Hospitalization Rates and Characteristics of Patients Hospitalized with Laboratory-Confirmed Coronavirus Disease 2019 — COVID-NET, 14 States, March 1–30, 2020. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2020;69:458–464. DOI: <http://dx.doi.org/10.15585/mmwr.mm6915e3>
33. Wu Z and McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China; Summary of a Report of 72,314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention. *JAMA*. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
34. Giannis D, Ziogas IA, Gianni P. Coagulation disorders in coronavirus infected patients: COVID-19, SARS-CoV-1, MERS-CoV and lessons from the past. *J Clin Virol*. 2020 Apr 9;127:104362. doi: 10.1016/j.jcv.2020.104362.
35. Tan Zhaochong, Fu Linghua, Wang Dandan, Hong Kui.. Manifestaciones cardíacas y recomendaciones de tratamiento de pacientes con nueva neumonía por coronavirus [J / OL]. *Chinese Journal of Cardiovascular Diseases*, 2020, 48 (2020-03-02). <https://rs.yiigle.com/yufabiao/1183300.htm>. DOI: 10.3760 / cma.j.issn.cn112148-20200213-00077
36. Shi H, Han X, Jiang N, Cao Y, Alwalid O, Gu J, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *The Lancet Infect Dis* [Internet]. 2020 [consultado 3 de abril de 2020]. Disponible en: [https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099\(20\)30086-4/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/laninf/article/PIIS1473-3099(20)30086-4/fulltext)
37. Yang W, Cao Q, Qin L, Wang X, Cheng Z, Pan A, Dai J, Sun Q, Zhao F, Qu J, Yan F. Clinical characteristics and imaging manifestations of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19): A multi-center study in Wenzhou city, Zhejiang, China. *J Infect*. 2020 Apr;80(4):388-393. doi: 10.1016/j.jinf.2020.02.016. Epub 2020 Feb 26. PMID: 32112884; PMCID: PMC7102539.
38. Fox S, Akmatbekov A, Jack L, Harbert J, Guang Li, Brown Q et al. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans doi: <https://doi.org/10.1101/2020.04.06.20050575>
39. Tian S, Xiong Y, Liu H, Niu L, Guo J Shu-Yuan Xiao .Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through postmortem core biopsies. *Mod Pathol*. 2020 Apr 14 : 1–8. doi: 10.1038/s41379-020-0536-x
40. Yang D, Leibowitz JL. The structure and functions of coronavirus genomic 3' and 5' ends. *Virus Res*. 2015 Aug 3;206:120-33. doi: 10.1016/j.virusres.2015.02.025. Epub 2015 Feb 28. PMID: 25736566; PMCID: PMC4476908.
41. Yu Chen, Deyin Guo and Quanyun Liu. Coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis .Enero de 2020. *Journal of Medical Virology*. DOI:10.1002/jmv.25681.
42. Schoeman D, Fielding BC. Coronavirus envelope protein: current knowledge. *Virol J*. 2019 May 27;16(1):69. doi: 10.1186/s12985-019-1182-0. PMID: 31133031; PMCID: PMC6537279.
43. Lescure F-X, Bouadma L, Nguyen D, Parisy M, Wicky P-H, Behillil S, et al. Clinical and virological data of the first cases of COVID-19 in Europe: a case series. *Lancet Infect Dis*. 2020 Mar.
44. Laboratory testing for 2019 novel coronavirus (2019-nCoV) in suspected human cases [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/publications-detail/laboratory-testing-for-2019-novel-coronavirus-in-suspected-human-cases-20200117>
45. Liu R, Han H, Liu F, Lv Z, Wu K, Liu Y, et al. Positive rate of RT-PCR detection of SARS-CoV-2 infection in 4880 cases from one hospital in Wuhan, China, from Jan to Feb 2020. *Clin Chim Acta*. 2020 Jun 1;505:172–5.
46. Han Y, Yang H. The transmission and diagnosis of 2019 novel coronavirus infection disease (COVID-19): A Chinese perspective. *J Med Virol*. 2020;(February):1–6.
47. Hong KH, Lee SW, Kim TS, Huh HJ, Lee J, Kim SY, et al. Guidelines for Laboratory Diagnosis of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in Korea. *Ann Lab Med* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2020 Apr 17];40(5):351–60. Available from: <http://www.annlabmed.org/journal/view.html?volume=40&number=5&spage=351>
48. Zhang W, Du RH, Li B, Zheng XS, Yang X Lou, Hu B, et al. Molecular and serological investigation of 2019-nCoV infected patients: implication of multiple shedding routes. *Emerg Microbes Infect*. 2020;9(1):386–9.
49. Guo L, Ren L, Yang S, Xiao M, Chang D, Yang F, et al. Profiling Early Humoral Response to Diagnose Novel Coronavirus Disease (COVID-19). *Clin Infect Dis*. 2020;1–28.
50. OKBANMA, Muller MA, Li W, Wang C, GeurtsvanKessel CH, Corman VM, et al. SARS-CoV-2 specific antibody responses in COVID-19 patients. *medRxiv* [Internet]. 2020;2020.03.18.20038059. Available from: <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.18.20038059v1>
51. Advice on the use of point-of-care immunodiagnostic tests for COVID-19 [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.who.int/news-room/commentaries/detail/advice-on-the-use-of-point-of-care-immunodiagnostic-tests-for-covid-19>
52. Trouble in testing land | Research | University of Oxford [Internet]. [cited 2020 Apr 17]. Available from: <https://www.research.ox.ac.uk/Article/2020-04-05-trouble-in-testing-land>
53. Lai CC, Liu YH, Wang CY, Wang YH, Hsueh SC, Yen MY, Ko WC, Hsueh PR. Asymptomatic carrier state, acute respiratory disease, and pneumonia due to severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2): Facts and myths. *J Microbiol Immunol Infect*. 2020 Mar 4:S1684-1182(20)30040-2. doi: 10.1016/j.jmii.2020.02.012. Epub ahead of print. PMID:

- 32173241; PMCID: PMC7128959.
54. El-Aziz TMA, Stockand JD. Recent progress and challenges in drug development against COVID-19 coronavirus (SARS-CoV-2) - an update on the status. *Infect Genet Evol.* 2020 Apr 19;104327. doi: 10.1016/j.meegid.2020.104327. Epub ahead of print. PMCID: PMC7166307.
55. Chen L, Xiong J, Bao L, Shi Y. Convalescent plasma as a potential therapy for COVID-19. *Lancet Infect Dis.* 2020 Apr;20(4):398-400. doi: 10.1016/S1473-3099(20)30141-9. Epub 2020 Feb 27. PMID: 32113510; PMCID: PMC7128218.
56. Wang M., Cao R., Zhang L., Yang X., Liu J., Xu M. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res.* 2020.Consultado el 4 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41422-020-0282-0?fbclid=IwAR3c5iy9h65X1cnkrL6i6fJcWwi0ygN1Ltl67SkcgREM4DyxxAcPauRuf5w>
57. Zhang Y, Cao W, Xiao M, Li YJ, Yang Y, Zhao J et al. Clinical and coagulation characteristics of 7 patients with critical COVID-2019 pneumonia and acro-ischemia. *Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi.* 2020 Mar 28;41(0):E006. doi: 10.3760/cma.j.issn.0253-2727.2020.0006. [Epub ahead of print] [Article in Chinese; Abstract available in Chinese from the publisher]
58. WHO. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) Situation Report – 89. 18 April 2020
59. Worldometers. The Real Time Statistics Project. Consultado el 17 de abril de 2020. <https://www.worldometers.info/coronavirus/> (<http://www.worldometers.info>)
60. Max Roser, Hannah Ritchie, Esteban Ortiz-Ospina and Joe Hasell - "Coronavirus Disease (COVID-19) – Statistics and Research". 2020 Published online at OurWorldInData.org. Retrieved from: '<https://ourworldindata.org/coronavirus>' [Online Resource]
61. The Editors of Encyclopædia Britannica. Wuhan. Encyclopædia Britannica. March 15, 2013. Consultado el 19 de abril de 2020. Disponible en: <https://www.britannica.com/place/Wuhan>
62. MPPRE.Confirmados 227 casos de Covid-19 en Venezuela. Consultado el 18 de abril de 2020.Disponible en: <http://mppre.gob.ve/2020/04/17/confirmados-227-casos-covid-19-venezuela/>

Cloroquina y COVID-19

Trina María Navas Blanco*

Recibido: 02/04/2020

Aceptado: 06/04/2020

La actual pandemia COVID-19, sucede en un momento en que la atención sanitaria venezolana se encuentra muy debilitada. El personal sanitario ejerce sus funciones con una gran vulnerabilidad ante todo agente infeccioso.

El número de enfermos a nivel mundial pasa a ser un importante problema para tomar las medidas terapéuticas como profilácticas.¹ El costo está justificado pero es casi imposible de estimar, porque se trata de una situación nueva y en desarrollo. Los aspectos éticos de atención e investigación se ponen a prueba a cada momento. En estas situaciones la fortaleza del gremio médico y farmacéutico son necesarias en la toma de decisiones.

Una vez que la evolución de la pandemia se refleje en un aumento de casos, los insumos de protección personal no serán suficientes. Si bien esto ya ha sucedido en otros países, en el nuestro, esta escasez aparecerá más pronto que tarde y aunado a las limitaciones de higiene que sufrimos por diferentes razones, llevará a colocar al personal sanitario en un riesgo mucho mayor.

Es por ello que deben hacerse consideraciones urgentes para esta población sanitaria que llevará el peso de esa realidad médica y que además, está disminuida en número debido a la emigración masiva de los gremios correspondientes.

Actualmente está planteado el uso de las drogas desde el punto de vista terapéutico fundamentalmente. Hay diversos tipos y combinaciones en estudio.^{2,3,4} Hasta el momento las combinaciones parecen ser las más útiles. Los esquemas se plantean en función del momento de la enfermedad. Se ha documentado Lopinavir – Ritonavir,⁵ Interferon β -1a,⁶ danopevir,⁷ cloroquina,^{8,9} azitromicina, remdesivir, como los más importantes. El Interferón podría tener utilidad en prevención y/o inicio de la enfermedad, dato conocido en estudios previo a la enfermedad. Cabe destacar que hay revisiones relacionadas con el interferón β 1 en esta patología, pero no con el interferon β 2^{10,11,12} Para la prevención se mantienen fundamentalmente las barreras físicas y la higiene, dada la ausencia de respaldo definitivo de otras medidas profilácticas.

La prevención estándar promovida por todas las organizaciones de salud y todos los estados del mundo ha sido bien descrita. Son los equipos de protección de personal según la situación clínica que se atiende (triaje, atención a enfermos), la higiene a base de agua, jabón, geles adecuados, espacios adecuadamente aireados, organización espacial de todas las áreas de atención a los pacientes. Ya se señaló que en nuestro país esta disponibilidad, inclusive del agua está limitada, y ha sido objeto de reclamos documentados muy justificados que deben mantenerse hasta obtener la dotación ideal.^{13,14}

No obstante, la pregunta principal es ¿existe alguna forma de mejorar en nuestro país el riesgo del personal sanitario dentro de la realidad que vivimos?

* Médico Internista. Hospital General del Oeste. Los Magallanes. Caracas. Venezuela.

En las últimas semanas se han planteado muchas ideas terapéuticas pero la prevención farmacológica se mantiene como un enigma con algunos protocolos que darán respuestas tardías para nuestro país. Es por eso que el análisis y las decisiones deben partir del gremio médico. Han surgido hasta ahora dos planteamientos: Cloroquina / Hidroxicloroquina, iodopovidona (nasal – oral tópica).^{15,16}

La idea de la iodopovidona se basa en demostraciones previas tales como las de Kariwa et al., quienes demostraron que el tratamiento de SARS-CoV in vitro en varias concentraciones de iodopovidona durante 2 minutos reducía la actividad viral a niveles indetectables. Además, desde el punto de vista clínico, se usó en la prevención de neumonías intrahospitalarias y también fue eficiente. Por esta razón Shiraishi y cols.¹⁷, proponen llevar a cabo un esquema preventivo tanto en los pacientes como en el personal de salud. Esta pauta es económica y podría ser un coadyuvante en evitar la propagación por parte de los pacientes al toser o producir aerosoles y minimizaría en personal de salud expuesta. Debería estar siempre acompañada de otras conductas preventivas.¹⁶

La segunda opción es la Cloroquina/Hidroxicloroquina, que cuenta con respaldo creciente¹⁹ y fue aprobada de emergencia por la FDA para tratamiento.²⁰⁻²⁸ Esta se encuentra entre las drogas de las que Venezuela puede disponer. Es una - aminoquinolona, conocida desde 1939 como antimalárico y posee propiedades farmacológicas que han demostrado utilidad antiviral.⁹ Ejerce un efecto antiviral directo y posee propiedades inmunomoduladoras. El efecto antiviral lo realiza a través de la inhibición de la replicación de varios virus alterando las etapas que dependen del pH, lo que se ha demostrado con flavivirus, retrovirus y coronavirus. En la replicación del VIH ha sido bien estudiada. Los efectos inmunomoduladores se expresan a través de la supresión de la producción o liberación del Factor de Necrosis Tumoral (FNT) e interleucina 6, moléculas responsables de las complicaciones inflamatorias más importantes de varias enfermedades virales.²⁸

Esta droga luego de entrar a la célula inflamatoria, se mantiene en las vesículas del sistema de Golgi. Entre los cambios celulares más importantes que produce la droga, es que, por su condición de aumentar el pH lisosomal produce cambios celulares (altera enzimas como la hidrolasa ácida e inhibe la modificación post traduccional de las proteínas sintetizadas) y modula el metabolismo del hierro celular (disminuye su liberación) lo que resulta en alteración de la expresión de algunos genes, replicación del ADN y la síntesis de algunas enzimas.²⁸

En cuanto a la inmunomodulación, se han implicado algunos mecanismos que explican la inhibición del FNT por los monocitos-macrófagos: a) alteración de la homeostasis celular del hierro, b) inhibición de la expresión de ARNm de TNF, c) inhibición en una etapa pretraduccional por un mecanismo no lisosomotrópico, o d) en una etapa postraduccional al bloquear la conversión de pro - TNF asociado a células a una forma soluble. Adicionalmente, disminuye la expresión superficial de receptores de TNF el monocito, en otras líneas celulares y de esta forma la señalización de TNF mediada por receptor. Particularmente importante, es que debido a su mecanismo de acción se puede combinar con otros antiretrovirales.²⁸

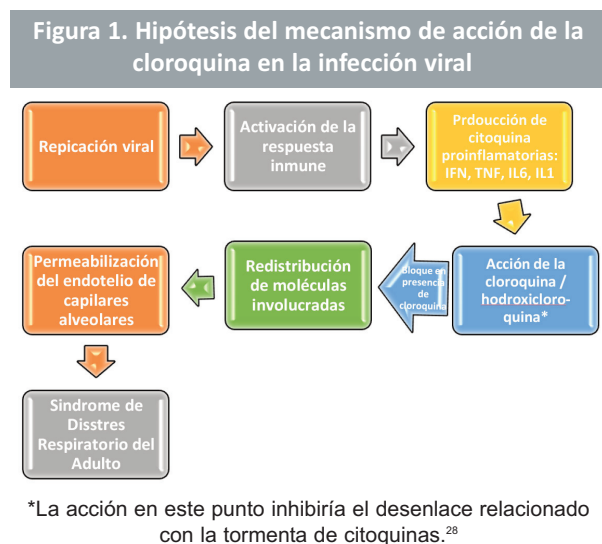
En 2005 Bergeron y cols., describieron un interesante estudio in vitro que alerta sobre su potencial uso preventivo. Los autores estudiaron in vitro cultivos celulares pretratados con cloroquina durante 20 y 24 horas, luego de lo cual fueron infectadas esas células con SARS – CoV y se visualizaron los antígenos virales a través de inmunofluorescencia indirecta. Se demostró una disminución de la expresión viral dosis dependiente al comparar con el control. Las dosis 0.1, 1, y 10 μ M de cloroquina redujeron la positividad de los anticuerpos en respectivamente 28%, 53%, y 100%.²⁹

En cuanto al tratamiento de cultivos celulares posterior a la infección SARS-CoV fueron incubadas durante 16-18 h adicionales con diferentes concentraciones de cloroquina, luego de lo cual se analizó también con inmunofluorescencia indirecta. Hubo una dramática disminución dependiente de la dosis en el número de células positivas para el antígeno del

CLOROQUINA Y COVID-19

virus. Con una cantidad tan pequeña como 0.1–1 μM la cloroquina redujo la infección en un 50% y hasta 90%. Se observó una inhibición del 94% con concentraciones de 33–100 μM . A concentraciones de cloroquina en exceso de 1 μM , solo un pequeño número de células individuales se infectó inicialmente, y la propagación de la infección a las células adyacentes fue eliminada por completo.²⁹

La hipótesis del mecanismo de acción de la Cloroquina / Hidroxicloroquina propuesta, en el SARS se basa en que el ingreso de los virus como coronavirus, se realiza por endocitosis y la cloroquina puede inhibir este paso. Se piensa que las propiedades antiinflamatorias pueden seguir la secuencia que esta hipótesis plantea.²⁸



La seguridad de estas drogas (Cloroquina / Hidroxicloroquina) ha sido demostrada a través del tiempo tanto en los pacientes agudos (paludismo), como en los crónicos (reumatológicos) e inclusive en las embarazadas.³⁰ Estas observaciones además, están respaldadas empíricamente, por la amplia experiencia en malaria de los países que la sufren.

Las limitaciones en el uso de cualquier droga están fundamentalmente relacionadas con el conocimiento que se tiene de la misma para su prescripción. Se debe realizar con plena responsabilidad del monitoreo de las Reacciones Adversas

a Medicamentos (RAM) y la educación al público (conocimiento, identificación y consulta) de las consecuencias adversas que pueden suceder. En enfermedades reumáticas, esta droga es de uso crónico y prolongado, las dosis recomendadas de Cloroquina e Hidroxicloroquina respectivamente son: inicio 400 mg (6,5 mg/kg/día) para la Hidroxicloroquina y 250 - 500 mg al día (aproximadamente 4 mg/kg/día) para la Cloroquina, repartidas en una sola dosis diaria o fraccionada en dos tomas.³¹

El 28 de marzo la FDA se pronunció sobre la solicitud de aprobación urgente de la cloroquina en el tratamiento del COVID – 19, basado en datos clínicos e in vitro, además de anecdóticos en limitadas series de casos, y tomando en cuenta además que en varios países existen una serie de directrices nacionales que incorporan esta recomendación. Sin embargo, fomenta este importante organismo la implementación de ensayos controlados aleatorios que pueden producir evidencia sólida de su prescripción.

Para la primera semana de abril del 2020 en la página Clinical Trials.gov, que pone a la disposición del público las diversas investigaciones en curso autorizadas por la administración de los Estados Unidos de América, se publicaron 15 investigaciones diseñadas para aportar información de varios aspectos del COVID-19, dos de ellas están dedicadas al personal de salud y se basan en el uso de cloroquina. A continuación se describen las investigaciones existentes hasta ahora, **Tabla 1**.³²

A continuación se resumen las propiedades más importantes de la cloroquina:³³

- Farmacocinética: rápida absorción, concentración máxima a las 3 horas, se distribuye en diferentes concentraciones según los tejidos. La mayoría se liga a elementos celulares y entre 50 – 60% a las proteínas plasmáticas. La acumulación en tejidos es progresiva y las concentraciones en corazón, pulmón, riñón e hígado llegan a ser 10 veces mayor a la concentración plasmática, pero en células parenquimatosas y pigmentadas son de 100-500 veces e incluso hasta 1.000 veces mayor que la concentración plasmática.

Tabla 1. Investigaciones en curso con uso de cloroquina para el tratamiento de COVID – 19 inscritas en Trialgov - USA

Condición	Investigación	Prevención/ tratamiento	Grupos	Drogas
Reclutando	Difosfato de cloroquina para el tratamiento del síndrome respiratorio agudo severo secundario al sars-cov2	Tratamiento	1	Cloroquina
Reclutando	Ensayo clínico de flavipiravir en tabletas combinado con cloroquina en el tratamiento de la neumonía por el nuevo coronavirus	Tratamiento	3	Flavipiravir solo Flavipiravir + hidroxicloroquina Hidroxicloroquina sulfato
Reclutando	Estudio noruego de la enfermedad por coronavirus 2019	Tratamiento	1	Cloroquina o hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Cloroquina/hidroxicloroquina en la prevención de la enfermedad COVID 19 en el personal de salud	Prevención Personal de salud	2	Azitromicina Cloroquina
Sin reclutar	Ensayo de tratamiento anticoronavirus para prevenir la progresión de la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19)	Tratamiento	2	Carrimicina + lopinavir/ritonavir entabletas o arbidol o cloroquina Grupo convencional
Sin reclutar	El estudio clínico de carrimicina en el tratamiento de pacientes con COVID-19	Tratamiento	2 con subgrupos	
Sin reclutar	Cloroquina como tratamiento antiviral en la enfermedad por coronavirus 2019	Tratamiento	1	Cloroquina
Sin reclutar	Efectos adversos relacionados con el tratamiento utilizado contra la enfermedad producida por el coronavirus 2019	Sin selección de drogas	1	Descripción del uso y RAM
Sin reclutar	Eficacia de la miel natural en pacientes con el nuevo coronavirus	Tratamiento	1	Miel natural
Sin reclutar	Coronación de la corona: repetición de cloroquina para la mitigación del virus corona en la salud trabajadores	Prevención en personal de salud	4	Dosis bajas de cloroquina Dosis media de cloroquina Dosis alta de cloroquina hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Hidroxicloroquina contra placebo en pacientes con infección por COVID – 19 y riesgo de complicaciones secundarias: estudio prospectivo multicéntrico ramdomizado doble ciego	Tratamiento	2	Hidroxicloroquina Placebo
Sin reclutar	Seguridad y eficacia de la hidroxicloroquina asociada a azitromicina en SARS-CO2 (coalición COVID – 19 Brasil)	Tratamiento	2	Hidroxicloroquina + azitromicina Hidroxicloroquina
Sin reclutar	Eficacia de la metilprednisolona en pacientes con COVID-19 y síndrome respiratorio agudo severo	Tratamiento	2	Metilprednisolona Cuidados usuales
Sin reclutar	Estudio prospectivo en la enfermedad viral por coronavirus 2019 en pacientes cuya determinación de ácidos nucleicos vira de negativo a positivo	Tratamiento	1	Favipiravir
Sin reclutar	Varias combinaciones de inhibidores de proteasas, osetalmivir, flavipiravir e hidroxicloroquina en el tratamiento de COVID -19: estudio controlado y randomizado	Tratamiento	Subgrupos Grupos	

De especial importancia es la investigación "Adverse Events Related to Treatments Used Against Coronavirus Disease 2019" que traerá la realidad de los RAM en relación a estas nuevos usos de drogas ya conocidas.

- La excreción del fármaco de los compartimentos profundos es lenta. La semivida estimada en un sistema multicompartamental es de 30-60 días.
- El metabolismo es hepático y se excreta inalterada por vía renal.
- La cloroquina es teratogénica en las ratas (diferentes malformaciones). En un estudio adicional, la cloroquina provocó daño ocular en el 47% de las ratas prenatales expuestas.
- Las principales reacciones adversas son: gastrointestinales (las más frecuentes), cutáneas, manifestaciones generales inespecíficas y retinopatía, que es el efecto adverso más temido, por lo que son necesarias revisiones oftalmológicas periódicas.
- Dado el riesgo de aparición de retinopatía en el transcurso de un tratamiento a largo plazo, la dosis diaria no debe superar los 2,5 mg de cloroquina base/kg de peso corporal, equivalentes a una dosis de 1 comprimido al día.
- Entre las contraindicaciones están los antecedentes de hipersensibilidad a la cloroquina y a las 4-aminoquinoleínas.
- Si hay lesión retiniana previa, el uso es una limitante y debe evaluarse la retina en toda persona que la consuma e interrogar si existen alteraciones de la agudeza visual. En cuanto a la retinopatía de depósito por cloroquina^{30,31}, está documentada desde hace mucho tiempo,⁴⁶ y sería recomendable la evaluación de la retina antes de la prescripción; sin embargo, existen limitaciones importantes tales como: es operador dependiente, los médicos que atiendan a estos pacientes probablemente no cuentan con la experiencia suficiente para diagnosticar la condición de la retina, el acercamiento al paciente aumenta el riesgo del médico de sufrir la enfermedad, sumado a que la administración sería de forma aguda, minimiza el depósito retiniano de la droga. En su defecto debe implementarse un interrogatorio ajustado con la historia oftalmológica del paciente para considerar la pertinencia de la prescripción y un seguimiento de la condición en que queda la retina. La evaluación oftalmológica debe realizarse al inicio de tratamiento. Si aparece alteración de la visión del color rojo como signo de retinopatía precoz, suspender el tratamiento.
- Se describen trastornos del sistema hematopoyético, no debe administrarse en el déficit de glucosa-6- fosfato deshidrogenasa (anemia hemolítica, favismo), ni en la Miastenia gravis.
- La Agencia Española de Medicamentos sugiere que no debe administrarse a mujeres embarazadas o en período de lactancia (excepciones: tratamiento y profilaxis a corto plazo del paludismo).
- La presencia de enfermedad hepática o renal crónica requiere ajustes de la dosis, sucede entre 4 a 10% de estos pacientes. En insuficiencia renal, cuyo aclaramiento de creatinina sea inferior a 10 ml/min, no está recomendado.
- El embarazo debe evitarse por 3 meses después de la ingesta.
- No debería administrarse cloroquina a pacientes con psoriasis o porfiria.
- Puede haber sinergia farmacológica con los hipoglucemiantes orales.
- La prolongación del intervalo QTc se ha demostrado en algunos pacientes en los cuales debe usarse con precaución. **Tabla 2.** La administración simultánea con esteroides puede acentuar las miopatías y miocardiopatías.
- No debe administrarse con drogas hepatotóxicas (tales como isoniacida, amiodarona, carbamazepina, fenitoína, fenotiazidas y ketoconazol), requiere cuidado con el acetaminofen o inhibidores de la MAO (tales como fenelzina, tranilcipromina, isocarboxáida y selegilina).
- Favorece la intoxicación digitálica.
- El efecto del metotrexato está potenciado por la droga. También aumenta los niveles de ciclosporina.
- Entre los antagonismos está el efecto de neostigmina y piridostigmina. Reduce la absorción intestinal de algunos antibióticos

como la ampicilina, por tanto, se recomienda que la administración de ampicilina se realice al menos dos horas después de la administración de cloroquina.

- La cimetidina puede reducir la excreción de cloroquina.
- Se ha observado una reacción distónica aguda tras la administración simultánea de cloroquina y metronidazol.
- El uso concomitante con penicilamina puede aumentar el potencial de efectos adversos renales y hematológicos graves asociados a penicilamina, así como reacciones cutáneas.
- La combinación de cloroquina y pirimetamina/sulfadoxina aumenta considerablemente el riesgo de reacciones cutáneas.
- Siempre debe descartarse la posibilidad de embarazo.
- No se debe administrar halofantrina con cloroquina.
- El uso durante el embarazo debe ser adecuadamente justificado.
- La exposición en primer trimestre tiene reportes limitados, por lo que debe utilizarse si es estrictamente necesario.
- Las reacciones adversas son dependientes de la dosis y se producen a concentraciones plasmáticas superiores a 250 µg/l.
- Intoxicación: se puede dividir en dos fases clínicas.

Prodrómica: cefalea, alteraciones visuales, y alteraciones del ritmo cardíaco.

Evolución: Hipotensión arterial con shock, pérdida del conocimiento y convulsiones.

No existe antídoto conocido; se realiza lavado gástrico y apoyo del shock, con benzodiacepinas para las convulsiones y según el caso fenobarbital; de ser necesario, usar relajantes musculares periféricos, no hay indicación de hemodiálisis.

La muerte por causa cardiovascular es temida con estas drogas y por ello el manejo debe ser muy cuidadoso.³⁴

El riesgo de presentar arritmias asociadas a la

prolongación del QT y Torsade de Pointes (TdP) se encuentra entre las RAM raras para esta droga, y se han identificado factores de riesgo que se resumen en la **tabla 2**.³⁵ Por esta razón, a todo paciente que se le indique la droga, debe analizarse la presencia de estos datos clínicos.

Tabla 2. Factores de riesgo de prolongación del Qt y Torsade de Pointes (TdP)

Condición	Frecuencia y tipo	Potencialmente Modificable
Género	Más frecuente en el femenino	-
Edad	Más riesgo en mayores de 65 años	-
Uso de fármacos que prolonguen el QT	RAM descrito* Interacción medicamentosa con otro medicamento que lo prolongue o que inhiba el metabolismo prolongado la vida media. Dosis altas o infusiones rápidas	X
Alteraciones hidroelectrolíticas	Hipokalemia asociada o no a fármacos (diuréticos de asa, tiazida, acetazolamida), anfotericina B, esteroides, agonistas beta 2 adrenérgicos, aminoglicósidos, aminofilina, cafeína, insulina, laxantes, sirolimos, everolimos, tensirolimus, leflunomida, betacept, antifúngicos azólicos, regaliz, alcohol.	X
Bradicardia (<60l x')	Asociada o no a fármacos: antiarrítmicos (disopiramida, flecainidina, propafenona, amiodarona, dronedarona, sotalol, adenosina, vernakalant), digoxina, betabloqueantes, ivabradina, ranolazina, diltiazem, verapamilo, donepezilo, galantamina, rivastigmina, y otros	X
Enfermedad cardiovascular	Hipertrofia de ventrículo izquierdo, cardiopatía isquémica, insuficiencia cardíaca	-
Cardioversión reciente	De fibrilación auricular a ritmo sinusal	-
Enfermedad tiroidea	Más frecuentemente hipotiroidismo	-
Intervalo Qt largo	Congénito o basal, historia familiar	-
Insuficiencia renal o hepática	o Por alteración del metabolismo de los fármacos	-

Si existe indicación de la droga, debe tomarse en cuenta el análisis de los riesgos según la tabla y minimizar el riesgo a través de la compensación de los modificables. Se debe, además, evitar el uso de más de un fármaco que prolongue el QT dentro de lo posible, y cada decisión debe ser de forma individualizada y de acuerdo con los pacientes.

La medición del intervalo QT es indispensable para evitar las complicaciones asociadas. Esta medición se realiza de la siguiente manera: Qt.³⁶

1. Realizar el ECG en condiciones basales y en reposo, evitando el período postprandial. El reposo permite que el intervalo QT se adapte a la frecuencia cardíaca (tarda 1-3 minutos).
2. De forma manual, preferiblemente usando las derivaciones de los miembros que muestran mejor el final de la onda T.
3. Se mide desde el principio de la onda Q hasta el final de la onda T, el valor normal debe ser menor a 440 ms. Algunos autores señalan que el límite superior del QTc en varones a 450 ms y en mujeres hasta los 470 ms. Debe realizarse la medida entre 3 a 5 latidos.
4. La onda U debe incluirse en la medida, si es lo suficientemente ancha para estar unida a la onda T. Al realizar mediciones, se encuentra a menudo que el final de la onda T no es clara. En tales casos el final de la onda T debe ser determinada por extrapolación usando el método de la tangente.
5. Debe ajustarse a la frecuencia cardíaca, lo que se logra con el QT corregido (QTc).
6. Se propone la fórmula de Framingham.
7. Evitar medir el intervalo QT en los ciclos cardíacos con gran variación en el intervalo sinusal o en los precedidos por arritmias.
8. El QT es cambiante en fibrilación auricular.
9. El QTc se alarga con la edad, es más largo en mujeres adultas que en varones adultos y el QTc más largo lo hallamos poco después del despertar.

Existen varias fórmulas para medir el QTc, estas son:

1. Bazett: $QTc = QT / (RR)^{0,5}$
2. Fridericia: $QTc = QT / (RR)^{0,33}$

3. Framingham: $QTc = QT + 0,154(1 - RR)$.
4. Hodges: $QTc = QT + 1,75 (FC - 60)$; FC = frecuencia cardíaca.
5. Sarma: establece 4 tipos:
 - a. $QTc = QT - B1 \text{ Exp}(-k1 \cdot RR)$
 - b. $QTc = QT [1 - \text{Exp}(-k2 \cdot RR)]$
 - c. $QTc = QT (RR)^{0,5} + B3$
 - d. $QTc = QT (RR)^{0,5}$,
6. Van de Water: $QTc = QT - 0,087 (RR - 1000)$
7. Matsunaga: $QTc = \log(600) QT / (\log RR)$
8. Kawataki: $QTc = QT / RR^{0,25}$
9. Mayeda $QTc = QT / RR^{0,604}$
10. Larsen y Skulason: $QTc = QT + 0,125 (1 - RR)$
11. Schlamowitz $QTc = QT + 0,205 (1 - RR)$
12. Wohlfart: $QTc = QT + 1,23 (FC - 60)$; FC = frecuencia cardíaca
13. Boudolas: $QTc = QT + 2,0 (FC - 60)$
14. Sagie: $QTc = QT + 0,154 (1 - RR) (37)$
15. Malik $QTc = QT / RR^{0,371} (43)$
16. Lecocq: $QTc = QT / RR^{0,314}$

Se consideran las mejores opciones para esta medición las fórmulas de Framingham y Fridericia, la primera por su fuerza estadística y la segunda porque ha demostrado su utilidad en poblaciones latinoamericanas y en relación con alteraciones asociadas a drogas. Es ideal adoptar siempre para cada institución una forma de medición.

Para el uso de drogas como la cloroquina, en pacientes con riesgo de prolongación del QT, Lanza propuso las siguientes pautas.³⁶

1. Pacientes con por lo menos 1 factor de riesgo: ECG basal pre tratamiento y repetirlo periódicamente durante el uso del medicamento.
2. No hay alternativa a la utilización del fármaco o de la combinación de fármacos: ECG basal sobre todo en aquellos con factores de riesgo adicionales, debe repetirse según las características de las drogas (vida media, estimación teórica de niveles sanguíneos estables).
3. Realizar ECG y seguimiento en tratamientos largos con drogas de riesgo.
4. Educar a los pacientes sobre:

- a. Los síntomas relacionados con las arritmias (palpitaciones, síntomas vagales, mareos o síncope) y que de suceder, deben buscar atención médica.
- b. La importancia de evitar situaciones clínicas que produzcan predisponentes como: alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia) asociadas por ejemplo a diarrea o uso de medicamentos.
- c. Informar a los portadores de síndrome de QT largo congénito o que han sufrido con anterioridad algún episodio de TdP los fármacos a evitar bien sean de prescripción, sin prescripción y la cautela con los productos naturales.

El uso de cloroquina / Hidroxicloroquina para este momento en pacientes con COVID – 19 es una prescripción individualizada y prácticamente experimental, donde medir los riesgos es una necesidad, y es decisión del paciente someterse a ella, la mejor opción en caso de implementar el tratamiento es el uso racional tal y como propone Giudicessi et al.,⁴³ la implementación de guías que minimicen riesgo es una necesidad y una motivación de esta publicación.

En ese orden de ideas, como ya se expuso anteriormente el conocimiento de la droga y sus RAM, los factores de riesgo y la implementación de estrategias para optimizar la medición de riesgo son la opción a utilizar. Cita Simpson et al.³⁵, el análisis de Tisdale³⁹ en cuanto a la posibilidad de identificar el riesgo de uso de drogas que prolongan el QT. Tisdale generó en su investigación un sistema de medición de riesgo representado en la siguiente escala:⁴⁰ **Tabla 3.**

En la interpretación se considera: bajo riesgo < 6 puntos, riesgo moderado entre 7 y 11 puntos y alto riesgo más de 11 puntos. Esto basado en los valores calculados de sensibilidad 67%, Especificidad 88%, Valor predictivo positivo 55% y negativo 88% para riesgo moderado y de sensibilidad: para alto riesgo se encontró sensibilidad del 74%, especificidad 77%, Valor predictivo positivo 79% y negativo de 76%. Los datos que obtuvieron significancia estadística fueron: la hipokalemia, QTc prolongado al ingreso, el infarto agudo del miocardio, uso concomitante con otra droga que

Tabla 3. Riesgo de complicaciones arritmogénicas según Tisdale

Factor de riesgo	Puntaje
Edad mayor a 68 años	1
Sexo femenino	1
Uso de diuréticos de asa	1
Potasio menor a 3,5 meq/lit	2
QTc mayor 450 ms al ingreso	2
Infarto del miocardio	2
Uso concomitante de por lo menos 2 drogas adicionales que prolonguen el QT	3
Sepsis	3
Insuficiencia cardíaca	3
Uso de una droga que prolongue el QTc	
Puntaje máximo	21

prolongue el QT y la insuficiencia cardíaca.³⁹

En base a estos hallazgos, Simpson propone las siguientes estrategias³⁵ sobre todo en casos de iniciar protocolos de tratamiento e investigación, que deben incluir el consentimiento informado y las siguientes pautas de prescripción, muchas de estas coinciden con la proposición de Lanza³⁶ previamente citadas, pero con variables adicionales, por lo que se citan textualmente:

Elementos de protocolo sugeridos para el monitoreo de la investigación clínica

- **Preinscripción**

1. Suspenda y evite todos los demás agentes prolongadores QT no críticos.
2. Evaluar el ECG basal y la función renal, la función hepática, el potasio sérico y el magnesio sérico.
3. Cuando sea posible, solicite a un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado que mida el QTc y busque el aporte del fármaco en caso de insuficiencia renal o hepática aguda
4. Evaluar el riesgo basal de prolongación del intervalo QT utilizando la puntuación de riesgo de Tisdale.

• **Inscripción en el protocolo**

1. Definir los criterios de exclusión en base al riesgo de sufrir arritmias, se pueden clasificar en absolutas o relativas, particularmente para el uso combinado de hidrox-cloroquina-azitromicina la investigación clínica:
 - a. Síndrome congénito de QT largo conocido
 - b. Para pacientes hospitalizados:
 - i. QTc basal > 500 mseg (o > 530-550 mseg si QRS > 120 mseg), o
 - ii. Riesgo de Tisdale ≥ 11 + incapacidad para monitorear con ECG en serie o telemetría.
 - c. Para pacientes ambulatorios:
 - i. QTc basal > 480 mseg (o > 510-530 mseg si QRS > 120 mseg), o
 - ii. Riesgo de Tisdale ≥ 11
2. Seguimiento continuo, ajuste de dosis e interrupción del fármaco.
3. Controlar y optimizar potasio y magnesio
 - a. Monitorizar el uso de medicamentos que alteran los electrolitos, como los diuréticos de asa y tiazídicos.
4. Prescribir un plan de telemetría cardíaca continua y / o ECG con énfasis en la monitorización de QTc, cuando sea posible.
5. Suspender la terapia para la taquicardia ventricular polimórfica observada o el síncope con preocupación por la etiología arrítmica.
 - a. Plantear una estrategia de reducción de dosis para los que experimentan prolongación del intervalo QT con la terapia (QTc > 500 ms con QRS normal; > 530-550 ms si QRS > 120 ms; o aumento de QTc > 30-60 ms después del inicio del tratamiento).

• **Monitoreo sugerido para uso clínico en pacientes hospitalizados**

Es particularmente importante señalar según Simpson,³⁵ que el seguimiento del QTc en esta situación clínica no es para identificar a los pacientes que no son candidatos para la terapia, sino identificar a aquellos que tienen un mayor riesgo de TdP para que se puedan implementar contramedidas agresivas. Para ello se sugiere:

Línea de base

1. Suspender y evite todos los demás agentes prolongadores QT no críticos.
2. Evaluar un ECG basal, función renal, función hepática, potasio sérico y magnesio sérico.
3. Cuando sea posible, haga que un cardiólogo / electrofisiólogo experimentado mida QTc.
4. Evite el inicio ambulatorio en el contexto de insuficiencia renal o hepática aguda.
5. Contraindicaciones relativas (sujetas a modificación en función de los beneficios potenciales de la terapia)
 - a. Antecedentes de síndrome de QT largo, o
 - b. QTc basal > 480 mseg o >

El paciente ambulatorio debería quedar con un control cercano bien sea por redes sociales o contacto telefónico.

Desde el punto de vista terapéutica el Ministerio del Poder Popular para la Salud de Venezuela, para el 6 de abril propuso las siguientes pautas terapéuticas:40. **Tabla 4.**

Para el 6 de abril de 2020 se sumó la indicación de esteroides la cual se resume textualmente: “Según evolución clínica para prevenir complicaciones de la fase inflamatoria: a) Paciente con SDRA y neumonía + SpO₂ < 93%: Metilprednisolona: 0,5 a 1mg/Kg cada 12 horas 3-6 días, b) Control de glicemia, tratar de mantener el paciente euglicémico la mayor parte del tiempo posible, c) Precaución en pacientes: hipertensos, obesos y diabéticos”.

En la gran mayoría se contempla el uso de cloroquina como una opción. Es claro que será una de las drogas más fáciles de adquirir.

En la prevención farmacológica del COVID-19 no se encontró pauta definida. Ha sido planteada en algunas investigaciones y pautas gubernamentales que se resumen:

1. En India,⁴¹ se autorizó el uso preventivo en la población de alto riesgo. Estos han sido definidos como trabajadores de salud al cuidado de pacientes sospechosos o

Tabla 4. Esquema terapéutico específico para tratamiento de paciente adulto con COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en adulto	Lugar de atención
Paciente confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR) menor de 60 años y SIN comorbilidad	Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días	Aislamiento en el hogar
Paciente confirmado SIN (IR) menor de 60 años con comorbilidades	Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral)(3) : • 2 tabletas cada 12 horas por 10 a 14 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral) : • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado SIN (IR) mayores de 60 años con o sin comorbilidad	Hidroxiclороquina base 155 mgs (oral): • 2 tabletas cada 12 horas por 10 a 14 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral) (3): • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días Nota: En pacientes con enfermedad cardiovascular y/o enfermedad renal, monitorear efectos adversos asociados a Cloroquina.	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve sin comorbilidades	Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mg cada 12 horas por 10 a 14 días	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve con comorbilidades (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgs (oral): • 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días Interferón Alfa 2b (subcutáneo): • 100.000 a 200.000 UI x kg cada 48 horas por 10 a 14 días	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 200/50 mgrs (oral): • 2 cápsulas cada 12 horas por 10 a 14 días Interferón Alfa 2b (subcutáneo): • 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico	Ingreso UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Segunda opción) (Tratamiento combinado)	Ribavirina (oral): • 800 mgs a 1.200 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días ó Remdesivir (endovenoso): • Día 1: 200 mgs, dosis de carga • Día 2 a 10: 100 mgs, dosis diaria Interferón Alfa 2b (subcutáneo): • 200.000 a 400.000 UI x kg, cada 48 horas por 10 a 14 días. Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral)(4): • menos de 50 kg: 150 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días • más de 50 kg: 300 mgs cada 12 horas por 10 a 14 días Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico	Ingreso UTI

CLOROQUINA Y COVID-19

Tabla 5. Esquema terapéutico específico para tratamiento de niños con COVID-19

Clasificación clínica	Tratamiento en niño	Lugar de atención
Paciente confirmado SIN Insuficiencia Respiratoria (IR)	Sintomático	Aislamiento en el hogar
Paciente confirmado SIN (IR) con comorbilidades	Sintomático	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve sin comorbilidades ²	Hidroxicloroquina base 155 mgs (oral): · menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días · 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): · 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Leve con comorbilidades (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral): · 7-15 Kg: - o Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga - o Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis · 15-50 Kg: o Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga - o Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis Interferón Alfa 2b (subcutáneo): · 3,5-6 millones UI por m2sc(4) cada 48 horas por 10-14 días Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico	Hospitalizado en aislamiento sin ingreso a UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Primera opción) (Tratamiento combinado)	Lopinavir/Ritonavir 80/20 mgrs (suspensión oral): · 7-15 Kg: - o Día 1: 12 mgs x kg, dosis de carga - o Día 2 a 10: 12 mgs x kg/día en 2 dosis · 15-40 Kg: - o Día 1: 10 mgs x kg, dosis de carga - o Día 2 a 10: 10 mgs por kg/día en 2 dosis Interferón Alfa 2b (subcutáneo): · 3,5-6 millones UI por m2sc(4) cada 48 horas por 10 a 14 días Hidroxicloroquina base 155 mgs (oral)(3): · menos de 25 kgs: 6,5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días · 25 a 50 kgs: 10 mgs x kg/día en 2 dosis de 10 a 14 días ó Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral): · 2,5-5 mgs x kg/día en 2 dosis por 10 a 14 días Antibióticos para infecciones nosocomiales: según criterio médico	Ingreso UTI
Paciente confirmado CON IR Moderada o Grave (Segunda opción) (Tratamiento combinado)	Ribavirina (oral): · menos de 40 kg: 15 a 25 mgs x kg/día en dos dosis por 10 a 14 días ó Remdesivir (endovenoso): · menos 50 kg:	Ingreso UTI

confirmados con COVID – 19, personas asintomáticas que están en casa con casos confirmados. Aclaran además, que esta pauta no debe ser tomada con ligereza y no debe generar una sensación de falsa seguridad, por lo que deben mantener

todas las medidas de protección personal. También plantean que debe monitorearse a todo el que la recibe y denunciar inmediatamente a quien presente síntomas, los contactos de alto riesgo deben mantenerse en cuarentena domiciliaria y solo debe

ser administrada por indicación médica. La presencia de síntomas diferentes a los clásicos de COVID 19, deben ser atendidos inmediatamente para una adecuada interpretación. Esta recomendación va acompañada de un protocolo de toma de control de toda persona a quien se le indique lo que permitirá evaluar su eficiencia y/o daño.

2. En Turquía,⁴² se plantea la dosis única como medida preventiva. Para ello se basan en que datos de la FDA demuestran que con dosis de 200 mg pueden obtenerse niveles de la droga en pulmón y en el efecto sinérgico entre la cloroquina y el remdesivir recientemente descrito.⁴³ Esta opción podría ser útil en la prevención mientras se optimiza la vacuna.
3. El gobierno venezolano propone dos tipos de pauta:
 - a. Personas sanas (sin comorbilidad) en contacto directo con pacientes confirmados
 - b. Personal de salud sano que ha estado en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19 y no utilizó la debida protección.

Cabe señalar que dada la situación son proposiciones empíricas y es cuestionable no incluir al personal que tuvo equipos de prevención personal, pues esas medidas no son 100% seguras, lo que es demostrado por la alta frecuencia en los países en donde se ha desarrollado la pandemia que ha llegado a un porcentaje importante enfermos en el personal de salud. Los primeros reportes de China revelaron una frecuencia de 3,8% de infectados, eso equivale a 1716 personas de un total de 44672, específicamente en Wuhan los enfermos del personal de salud fueron 1080 de 1716 trabajadores, el 14.8% se clasificaron como severos o críticos (247 de 1668) con 5 muertes.⁴⁴

Además, hay varias preguntas sin respuesta en cuanto al personal de salud: ¿son portadores asintomáticos?, ¿realizan sus funciones durante el inicio de la enfermedad?, ¿son parte de la solución o de la enfermedad?, esta última pregunta se plantea en un artículo de New England Journal of

Medicine, donde analizan los cuidados críticos para no llevar la enfermedad a casa.⁴⁴ Un diario europeo generó una afirmación muy real que es: “trabajar hasta enfermar”, pero a la luz de las dos preguntas, puede hacerse mucho daño si no hay una respuesta adecuada.

Tabla 6. Profilaxis para personas sanas (sin comorbilidad) en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19⁴⁰.

Fosfato de Cloroquina base 150 mgs (oral):

- | | |
|---|-------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • 10 a 25 kg: 75 mgs dosis diaria por 10 días • 25 a 50 kg: 150 mgs dosis diaria por 10 días • más de 50 kg: 300 mgs dosis diaria por 10 días | Aislamiento en el hogar |
|---|-------------------------|

Tabla 7. Conducta para personal de salud sano que ha estado en contacto directo con pacientes confirmados con COVID-19 y no utilizó la debida protección

- Usar la protección personal debida.
- Tomar tratamiento profiláctico
- Al primer síntoma sospechoso de COVID-19, realizar diagnóstico y aislamiento en hogar hasta tener el resultado de laboratorio

Las pautas en cuanto a profilaxis del MPPS son:⁴⁰ **Tablas 6 y 7.**

Analizando la opción de profilaxis medicamentosa con cloroquina / Hidroxicloroquina, algunos datos son importantes, si la droga:

- Permanece en los tejidos, particularmente en el pulmón hasta más de 30 días.
- Posee efecto antiviral e inmunomodulador.
- Se conocen sus efectos colaterales y son factibles de monitorear.
- Existe evidencia de que puede ser eficiente en el tratamiento de COVID-19.

Es necesario pensar en su uso para optimizar la prevención, particularmente en nuestro país. Debe ser una decisión organizada, documentada, cumpliendo pautas claras y ejecutables. Esto podría

generar una data local del uso de esta opción terapéutica y realizar los ajustes según la realidad nacional.

A pesar de que el tipo de investigación ideal para una droga es vs placebo, en las actuales circunstancias cumplir a cabalidad esta pauta podría condenar a una muerte segura a personas que reciben placebo, sobre todo del personal de salud cuya exposición es repetida y persistente, y vale la pena entonces plantearse estudios de menor rigor en el diseño para poder cumplir con el principio ético de beneficencia y no maleficencia. Los datos que obtengan al inicio de estas futuras investigaciones, permitirán diseñar pautas mejores y más eficientes.

Los protocolos deben ser estrictos. En cuanto a la retinopatía por cloroquina (de depósito)^{30,31}, están documentados desde hace mucho tiempo,⁴⁶ sería ideal la evaluación de la retina antes de la prescripción; sin embargo, existen limitaciones importantes tales como: es operador dependiente, los médicos que atiendan a estos pacientes probablemente no cuenten con la experiencia suficiente para concluir la condición de la retina, el acercamiento al paciente aumenta el riesgo del médico de sufrir la enfermedad, sumado a que la administración sería de forma aguda, minimiza el depósito retiniano de la droga. En su defecto debe implementarse un interrogatorio ajustado con la historia oftalmológica del paciente para considerar la pertinencia de la prescripción y un seguimiento de la condición en que queda la retina.

La lectura crítica de todo documento es muy necesaria debido a que hay muchas informaciones por los medios sociales y los trabajos liberados sin la revisión suficiente por las revistas arbitradas que no garantizan la calidad de la investigación. Hay que hacer uso de la metodología de lectura crítica de la literatura médica, de la consulta con expertos y sobre todo del sentido común.⁷

En conclusión, la información existente sobre esta enfermedad en el momento de la elaboración de este artículo está en evolución. Los médicos deben mantenerse atentos, y usar los medios de seguridad ideales, proponer nuevas estrategias ejecutables y seguras,

pero sobre todo, escribir sobre la experiencia que vivimos para no repetir un episodio similar en el futuro.

Referencias

1. OMS. COVID-19 and HIV Latest WHO updates and guidance Update 3 April. Consultado en abril 2020 file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/COVID-19andHIV_MegDohertyR%20(1).pdf
1. McCreary, Erin & Pogue, Jason. (2020). COVID-19 Treatment: A Review of Early and Emerging Options. Open Forum Infectious Diseases. 10.1093/ofid/ofaa105. Consultada marzo 2020 en https://www.researchgate.net/publication/340112797_COVID-19_Treatment_A_Review_of_Early_and_Emerging_Options/citation/download
2. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 4]. Int J Antimicrob Agents. 2020;105932. doi:10.1016/j.ijantimicag.2020.105932
3. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. Biosci Trends. 2020;14(1):72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047
4. Cao B, Wang Y, Wen D, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. N Engl J Med. 2020;NEJMoa2001282. doi:10.1056/NEJMoa2001282
5. Shankar-Hari M, Calfee CS. Lack of Clinical Benefit of Interferon β -1a Among Patients With Severe Acute Respiratory Distress Syndrome: Time to Overhaul Drug Trials in ARDS? [published online ahead of print, 2020 Feb 17]. JAMA. 2020;10.1001/jama.2019.22524. doi:10.1001/jama.2019.22524
6. Chen H, Zhang Z, Wang L, Huang L, Gong F, Li F, et al. First Clinical Study Using HCV Protease Inhibitor Danoprevir to Treat Naive and Experienced COVID-19 Patients doi: <https://doi.org/10.1101/2020.03.22.20034041>, consultado en amrzo 2020 en <https://www.medrxiv.org/content/10.1101/2020.03.22.20034041v1>
7. Agostini ML, Andres EL, Sims AC, et al. Coronavirus Susceptibility to the Antiviral Remdesivir (GS-5734) Is Mediated by the Viral Polymerase and the Proofreading Exoribonuclease. mBio. 2018;9(2):e00221-18. Published 2018 Mar 6. doi:10.1128/mBio.00221-18
8. Baden LR, Rubin EJ. Covid-19 - The Search for Effective Therapy [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. N Engl J Med. 2020; NEJMe2005477. doi:10.1056/NEJMe2005477
9. Haagmans BL, Osterhaus AD. Coronaviruses and their therapy. Antiviral Res. 2006;71(2-3):397–403. doi:10.1016/j.antiviral.2006.05.019
10. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. Nat Commun. 2020;11(1):222. Published 2020 Jan 10. doi:10.1038/s41467-019-13940-6
11. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS Coronaviruses with the Antiviral Interferon Response. Adv Virus Res. 2016;96:219–243. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006
12. PAHO. Interim laboratory biosafety guidelines for the handling and transport of samples associated with the novel coronavirus 2019 (2019-nCoV)1. file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/ncov-bioseguridad-en.pdf
13. PAHO. Requerimientos para uso de equipos de protección personal (EPP) para el nuevo coronavirus (2019-nCoV) en establecimientos de salud (recomendaciones interinas, 2/6/2020) file:///D:/Datos/tnavas/Downloads/requirements-%20PPE-coronavirus-2020-02-07-spa.pdf

14. Rojas-Serrano J, Perez-Padilla R, Jurado-Camacho F, Thirion-Romero I, Rodríguez-Llamazares S, Hernández Cárdenas C, ET AL., ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04318015. History of Changes Hydroxychloroquine Chemoprophylaxis in Healthcare Personnel in Contact With COVID-19 Patients (PHYDRA Trial) (PHYDRA) <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/record/NCT04326725>
15. Kirk-Bayley J, Challacombe S, Sunkaraneni S, Combes J. The use of Povidone Iodine nasal spray and mouthwash during the current COVID-19 pandemic. Draft version, awaiting journal acceptance and full peer review. consultada en marzo 2020 en https://papers.ssrn.com/sol3/papers.cfm?abstract_id=3563092
16. Shiraishi T, Nakagawa Y. Evaluation of the bactericidal activity of povidone-iodine and commercially available gargle preparations. *Dermatology*. 2002;204 Suppl 1:37–41. doi:10.1159/000057723
17. Colson P, Rolain JM, Lagier JC, Brouqui P, Raoult D. Chloroquine and hydroxychloroquine as available weapons to fight COVID-19. *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 4;105932. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105932. [Epub ahead of print]
18. Devaux CA, Rolain JM, Colson P, Raoult D. New insights on the antiviral effects of chloroquine against coronavirus: what to expect for COVID-19? *Int J Antimicrob Agents*. 2020 Mar 11;105938. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2020.105938. [Epub ahead of print]
19. Cortegiani A, Ingoglia G, Ippolito M, Giarratano A, Einav S. A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19 [published online ahead of print, 2020 Mar 10]. *J Crit Care*. 2020;S0883-9441(20)30390-7. doi:10.1016/j.jcrr.2020.03.005
20. Gao J, Tian Z, Yang X. Breakthrough: Chloroquine phosphate has shown apparent efficacy in treatment of COVID-19 associated pneumonia in clinical studies. *Biosci Trends*. 2020;14(1):72–73. doi:10.5582/bst.2020.01047
21. Dong L, Hu S, Gao J. Discovering drugs to treat coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Drug Discov Ther*. 2020;14(1):58-60. doi: 10.5582/ddt.2020.01012
22. Kruse RL. Therapeutic strategies in an outbreak scenario to treat the novel coronavirus originating in Wuhan, China. *F1000Res*. 2020;9:72. Published 2020 Jan 31. doi:10.12688/f1000research.22211.2
23. Song P, Karako T. COVID-19: Real-time dissemination of scientific information to fight a public health emergency of international concern. *Biosci Trends*. 2020;14(1):1–2. doi:10.5582/bst.2020.01056
24. Lake MA. What we know so far: COVID-19 current clinical knowledge and research. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(2):124–127. doi:10.7861/clinmed.2019-coron.
25. Cunningham AC, Goh HP, Koh D. Treatment of COVID-19: old tricks for new challenges. *Crit Care*. 2020;24(1):91. Published 2020 Mar 16. doi:10.1186/s13054-020-2818-6
26. Plantone D, Koudriavtseva T. Current and Future Use of Chloroquine and Hydroxychloroquine in Infectious, Immune, Neoplastic, and Neurological Diseases: A Mini-Review. *Clin Drug Investig*. 2018;38(8):653–671. doi:10.1007/s40261-018-0656-y
27. Savarino A, Boelaert JR, Cassone A, Majori G, Cauda R. Effects of chloroquine on viral infections: an old drug against today's diseases?. *Lancet Infect Dis*. 2003;3(11):722–727. doi:10.1016/s1473-3099(03)00806-5
28. Vincent MJ, Bergeron E, Benjannet S, et al. Chloroquine is a potent inhibitor of SARS coronavirus infection and spread. *Virology*. 2005;2:69. Published 2005 Aug 22. doi:10.1186/1743-422X-2-69
29. Klinger G, Morad Y, Westall CA, et al. Ocular toxicity and antenatal exposure to chloroquine or hydroxychloroquine for rheumatic diseases. *Lancet*. 2001;358(9284):813–814. doi:10.1016/S0140-6736(01)06004-4
30. Sabio J, Jiménez A. Antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. *Med Integral* 2003;41(1):34-43 consultada en marzo 2020 en <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-pdf-13044040>
31. ClinicalTrials.gov. Protocolos en inscritos segunda semana abril 2020. <https://clinicaltrials.gov/ct2/results?cond=Corona+Virus+Infection&term=chloroquine&cntry=&state=&city=&dist=>
32. Ministerio de Sanidad Política Social e Igualdad, Agencia Española de Medicamentos y Productos sanitarios. FICHA TÉCNICA: RESOCHÍN 155 mg. Consultado el 27 de marzo de 2020 en https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/15797/FichaTecnica_15797.html.pdf
33. Wu CI, Postema PG, Arbelo E, et al. SARS-CoV-2, COVID-19 and inherited arrhythmia syndromes [published online ahead of print, 2020 Mar 31]. *Heart Rhythm*. 2020;S1547-5271(20)30285-X. doi:10.1016/j.hrthm.2020.03.024
34. Simpson T, Kovacs R, Stecker E. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine - Azithromycin Treatment For COVID-19. *Cardiology Magazine*. Mar 29, 2020. Consultada en marzo 2020 en <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
35. Lanza Tarricone G. Fórmulas para el QT corregido y consideraciones clínicas. *Gac Méd Caracas*. 2008 [citado 2020 Mar 27];116(3): 224-234. http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0367-47622008000300006
36. Giudicessi J, Noseworthy P, Friedman P, Ackerman M. Urgent guidance for navigating and circumventing the QTc prolonging and torsadogenic potential of possible pharmacotherapies for COVID-19. *Mayo Clin Proc* 2020(95).Journal pre Proof. Consultada en abril 2020 en https://www.elsevier.com/_data/assets/pdf_file/0004/996745/MCP_Possible-COVID-19-Pharmacotherapies.pdf
37. Tisdale JE, Jaynes HA, Kingery JR, et al. Development and validation of a risk score to predict QT interval prolongation in hospitalized patients [published correction appears in *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013 Nov;6(6):e57]. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2013;6(4):479–487. doi:10.1161/CIRCOUTCOMES.113.00015
38. American College of Cardiology. Ventricular Arrhythmia Risk Due to Hydroxychloroquine-Azithromycin Treatment For COVID-19 -. <https://www.acc.org/latest-in-cardiology/articles/2020/03/27/14/00/ventricular-arrhythmia-risk-due-to-hydroxychloroquine-azithromycin-treatment-for-covid-19>
39. Ministerio del poder Popular para la Salud. COVID 19: Esquema Terapéutico Específico para Tratamiento de Paciente Con Covid-19 y Contactos. Actualizado al 06 de abril de 2020. Consultado abril 6 del 2020. <http://www.mpps.gob.ve/index.php/sistemas/descargas>
40. National Task Force COVID – 19. India. Advisory on the use of Hydroxychloroquinas prophylaxis for SARS CoV2 infection. <https://www.mohfw.gov.in/pdf/AdvisoryontheuseofHydroxychloroquinasprophylaxisforSARSCoV2infection.pdf>
41. Tansan S. A possible role for single dose hydroxychloroquine for prevention of lethal coronavirus infection. Tansan Clinic. Consultada en abril 2020, <https://tansan.com.tr/a-possible-role-for-single-dose-hydroxychloroquine-for-prevention-of-lethal-coronavirus-infection/>
42. Wang M, Cao R, Zhang L, et al. Remdesivir and chloroquine effectively inhibit the recently emerged novel coronavirus (2019-nCoV) in vitro. *Cell Res*. 2020;30(3):269–271. doi:10.1038/s41422-020-0282-0
43. Wu Z, McGoogan JM. Characteristics of and Important Lessons From the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China: Summary of a Report of 72 314 Cases From the Chinese Center for Disease Control and Prevention [published online ahead of print, 2020 Feb 24]. *JAMA*. 2020;10.1001/jama.2020.2648. doi:10.1001/jama.2020.2648
44. Rose C. Am I Part of the Cure or Am I Part of the Disease? Keeping Coronavirus Out When a Doctor Comes Home [published online ahead of print, 2020 Mar 18]. *N Engl J Med*. 2020;10.1056/NEJMp2004768. doi:10.1056/NEJMp2004768
45. Burns B. Delayed Onset of Chloroquine Retinopathy. *N Engl J Med* 1966; 275:693-696 <https://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJM196609292751303>

Presentación de dos Pacientes con Enfermedad COVID-19

*Carlos Fernández Rodríguez, María Evelyn Monsalve**

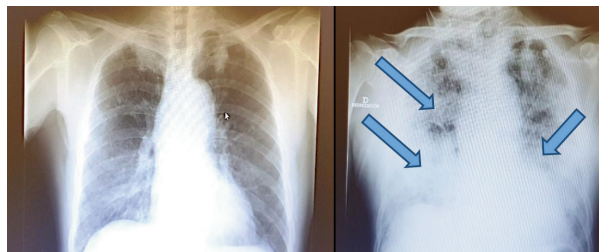
Recibido: 02/04/2020

Aceptado: 19/04/2020

Paciente N° 1.

Enfermedad COVID-19 con insuficiencia respiratoria en paciente de 53 años

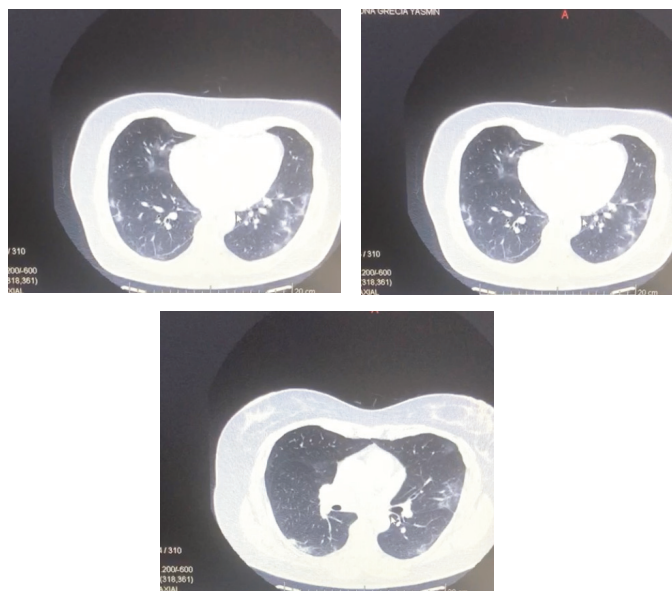
Paciente masculino de 53 años, natural de China y residente en Barcelona España; niega viajes recientes, TBGP 5 años antes, tratada. Consultó por fiebre de 7 días de evolución, tos seca y disnea progresiva. Al ingreso a emergencia estaba en malas condiciones, disneico, en insuficiencia respiratoria e hipotensión sostenida; Dímero 10.0000 ng/ml, Ferritina 11.290 ng/ml, LDH 700 UI/l; Procalcitonina 6,62 ng/dl. Las imágenes muestran las Rx de tórax del paciente (Figuras 1 y 2); la primera de ellas 48 horas antes de su ingreso, realizada en el ambulatorio cercano a su residencia y la segunda en urgencias del hospital. Ingresó a la unidad de cuidados intensivos con diagnóstico SARS e insuficiencia respiratoria aguda; la PCR-TR en frotis nasal y faríngeo fueron positivos para COVID-19; falleció 48 horas después del ingreso.



Paciente N° 2.

Enfermedad COVID-19 con compromiso pulmonar, en médico de 58 años.

Paciente de 58 años, venezolana, médico internista, vive y trabaja en Murcia, España, sin patologías previas. Desde el 10 a 11/3, disgeusia, anosmia, astenia, rinorrea y tos seca. Consultó y fue hospitalizada el 16/3 durante 24 horas por persistencia de síntomas; PCR positiva para COVID-19, PsatO₂ >95% sin deterioro de la misma, durante la hospitalización por lo cual es egresada con tratamiento a base de Hidroxicloroquina y Lopinavir/Ritonavir (Kaletra). Tres pruebas PCR-TR positivas para COVID-19; actualmente IgG positivas en desarrollo.



* Médico Internista, MSVMI, Adjunto Medicina Interna, Urgencias, Hospital Espirit Sant, Barcelona España. E mail:

** Médico Internista, MSVMI. Email: evelynmonsalve@gmail.com. Datos aportados por la paciente a la autora.

COVID-19 Una pandemia de desinformación

*Santiago Bacci**

Recibido: 13/04/2020

Aceptado: 20/04/2020

Cuando describimos los tópicos de una nueva enfermedad infecciosa, los médicos comenzamos por los aspectos de ciencias básicas, entre ellas la fisiopatología. Seguimos con las manifestaciones clínicas y los métodos por medio de los cuales podemos hacer un diagnóstico certero y por último, cuáles son los recursos terapéuticos o de tratamiento con que contamos. Para la fecha, ya hemos tenido unas semanas de intensa exposición y una empinada curva de aprendizaje de todo lo relacionado con el nuevo coronavirus, además de un enorme proceso de acción y reacción de información médica, expuesta por múltiples especialistas, en el esfuerzo de llevarle a la población una cantidad extraordinaria de información en muy corto tiempo, incluso llevando al límite de saturación los contenidos de COVID-19 para los usuarios de la red de la internet. Mientras este contenido aumenta a un ritmo exponencial en la red, crece también, nuestra incapacidad para absorber más datos. Como muchos de nuestros lectores se habrán dado cuenta, hace ya un tiempo que el umbral de exposición y asimilación de todo lo relacionado con esta pandemia del coronavirus ha sobrepasado la competencia del lector común.

Quiero concentrar este análisis en ésta última parte del acto médico como es el tratamiento y más específicamente en como la información mediática de esta nueva enfermedad infecciosa ha dado paso

a un sinfín de desinformación y exceso de material en los medios. En momentos de crisis, la comunicación efectiva es la herramienta más valiosa que tenemos para salvar vidas y establecer confianza. Hay que poner un alto a compartir información si no se está seguro de que proviene de una fuente de información confiable.

Una pregunta frecuente es: ¿Teníamos alguna idea de la posibilidad de esta pandemia?.

La comunidad científica; epidemiólogos y expertos en salud pública, han estado debatiendo desde el siglo pasado, cuando sucedió la pandemia de la gripe (mal llamada española), por el virus de la influenza de 1918-19 el inminente peligro de la ocurrencia de una nueva PANDEMIA. Hemos tenido varias alertas en el camino, entre ellas la gripe aviaria en el año de 1997, la cual se desarrolló en Asia y la epidemia de gripe H1N109 o gripe porcina originada en México en los años 2009-2010. Los internistas e infectólogos nos informamos y preparamos durante estas alertas, anticipamos y realizamos charlas de educación para después comprobar que la amenaza no llegó a tener una magnitud importante; sin embargo teníamos claro que era casi inevitable La llegada de una próxima pandemia; “Sabemos que vendrá, lo que no sabemos es cuando” era la frase más repetida por los epidemiólogos expertos en salud pública La epidemiología ambiciosa de servir a la humanidad, es a veces relegada y no considerada un área atractiva o “sexy” de especialización médica.

Dicho lo anterior, uno puede imaginarse, que previo a esta situación que vivimos, deberían existir

*Internista-Infectólogo. Hospital Centro Médico de Caracas, Venezuela.
E.mail: @santiagobacci sbacci@gmail.com

instituciones y profesionales epidemiólogos que abordaran el tema sobre cómo prepararse y anticiparse para una pandemia.

Sucedan aproximadamente 200 eventos epidémicos en el mundo cada año. Los expertos habían alertado que es “solo cuestión de tiempo” para que una de esas epidemias se vuelva global; la epidemia que aquí se consideraba sería el número 201, con múltiples y graves consecuencias. Existiría una plena justificación de un simulacro por la expectativa de una pandemia global como antes comentábamos.

Entonces podemos apreciar, que en el mundo de la epidemiología, de las enfermedades infecciosas y de los diferentes organismos internacionales de salud ya se planteaba, aunque con fecha incierta, la inminente posibilidad de una nueva pandemia probablemente de origen viral. La epidemia del virus COVID-19 ha tomado al mundo por sorpresa y se ha diseminado sin respetar geografías ni fronteras en una forma sorprendentemente rápida y con efectos demoledores en todas las áreas de la vida humana.

Es precisamente este aspecto de celeridad y carácter novedoso de lo que estamos viviendo, un caldo de cultivo para la aparición de esta tríada de conceptos que queremos ayudar a combatir: desinformación, infodemia y empirismo.

Aspectos acerca de cómo tratar el Coronavirus. *Primum non nocere*

La práctica de la medicina moderna es una mezcla de ciencia y práctica. La experiencia clínica y el sentido común individual del médico son importantes, pero hace falta algo más. El modo tan vertiginoso del desarrollo de esta pandemia no ha dado tiempo a encontrar las respuestas más adecuadas y aquellas recomendaciones de “MEDICINA BASADA EN LA EVIDENCIA (MBE), también llamada medicina basada en hechos. Esta aproximación, hace hincapié en el uso de pruebas científicas provenientes de investigación correctamente concebida y correctamente llevada a cabo.

Son los llamados ensayos clínicos controlados aleatorios, con un buen poder estadístico (ej. número de pacientes) y con revisión de pares. El

objetivo primordial de la MBE es que la actividad médica cotidiana se fundamente en datos científicos y no en suposiciones o creencias.

Este proceso tedioso y arduo de investigación, ha tenido que acelerarse y entrar en una especie de “vía rápida” de publicación o fast-track en inglés. La mortalidad de esta afección aunque relativamente baja, representa un número muy alto de casos si hay una gran cantidad de personas afectadas, lo cual desbordaría al sistema de salud mejor preparado.

En esta realidad, vemos ensayos que salen en forma de “preprints” antes de ser publicados y aparecen en línea para ser vistos por cualquier mortal que tenga acceso en línea a la red de internet. Algunas recomendaciones están basadas en experiencias in vitro, sin un buen diseño y con baja potencia estadística. Revisamos casi a diario publicaciones en prestigiosas revistas científicas sin un adecuado análisis por parte de su comité editorial. Estos artículos en “journals” muy respetados por la comunidad científica, pueden marcar tendencias y recomendaciones terapéuticas que luego son contradichas por otros o por los mismos autores, creando más confusión de la que ya existe; una especie de tormenta perfecta comunicacional durante la pandemia.

Ante esta situación, por el carácter de urgencia y mortalidad potencial de la epidemia, los médicos tendemos a actuar incluso cuando no sea necesario, en oportunidades a sabiendas que el efecto adverso más grave puede ser el resultado de una intervención innecesaria o lo que los médicos llamamos “demasiada medicina”. El especialista tiene que decidir su arsenal terapéutico, con una cantidad inusualmente alta de información no comprobada y en un tiempo muy corto. El médico práctico, con años de experiencia, sabe que a veces, menos es mejor o menos es más y debe sopesar bien la balanza riesgo-beneficio, con la finalidad de NO hacer daño al paciente, debido a efectos indeseables de las drogas utilizadas.

Es aquí cuando nos viene a nuestra mente, aquella frase en latín atribuida al médico griego Hipócrates, que nos repitieron hasta el cansancio nuestros maestros en materias clínicas: “*Primum non nocere*”, “Lo primero es no hacer daño”.

La desinformación acerca de la pandemia de Coronavirus o COVID-19, ha sido denominada por la Organización Mundial de la Salud como una “infodemia”. Este ente rector de la salud mundial, ha organizado una plataforma para la lucha en contra esta situación: “No estamos luchando solo contra una epidemia, estamos luchando a la vez contra una Infomedia”.

Desde épocas remotas como en la Edad Media, sabemos por los libros de historia que todo brote o epidemia viene acompañado por una especie de Tsunami de la información, y esta gran ola también trae una cantidad no despreciable de desinformación y rumores. Durante una epidemia de cólera en Europa durante el siglo 19, se registró la matanza de frailes de 1834 en la ciudad de Madrid, producto una campaña de noticias falsas, “bulos” o “hoax” en inglés, que incriminaba a la iglesia católica en el envenenamiento de las aguas.

La diferencia con epidemias anteriores, es que este fenómeno está claramente amplificado por la presencia moderna de “redes sociales” como twitter, WhatsApp, Instagram, Facebook, Tiktok y buscadores como Google; en estos tiempos de la superautopista de la información -o desinformación- en la que todo llega más rápido y más lejos que en cualquier otra época histórica. La epidemia de la desinformación esta propagada por agentes infecciosos que no están hechos de materia sino de bits, que no se transmiten mediante fluidos corporales o vías similares, sino a través de las redes sociales.

Es evidente que todos -médicos y comunicadores sociales- tenemos que unir esfuerzos para tratar en la medida de lo posible, tener una población bien informada y que actúe de una forma apropiada. Es un deber social en estos momentos, que expertos en la materia tengan presencia en las redes. Existen medios que a veces son poco rigurosos con la veracidad de un contenido, porque priorizan la primicia.

Un ejemplo de contribución de las grandes compañías en la red ha sido la creación de una alerta COVID-19 en el buscador Google. De esta manera el usuario puede acceder directamente a una información médica adecuada. El medio social Facebook

ha dado un paso adelante en la lucha contra las noticias falsas acerca de COVID-19: los usuarios que cliquen en informaciones falsas juzgadas “peligrosas”, las comenten o compartan recibirán un mensaje en su hilo de actualidad, que les invitara a visitar fuentes seguras como la OMS.

Es muy importante que los medios y canales de comunicación tradicionales cumplan su papel fundamental; ofrecer información basada en evidencia al público en general, la que esperamos sea recogida y colocada en los diferentes medios sociales. Es injustificable observar a algunas autoridades y hasta jefes de estado emitir opiniones confusas sobre temas médicos.

Métodos periodísticos para paliar la desinformación y el empirismo en la pandemia de COVID-19.

Una de las formas de enfrentar a la “infodemia”, es el método de “comprobación de hechos” o “fact-checking” en inglés, definida como el acto de verificar la información de los hechos en las fuentes confiables, para determinar la veracidad y corrección de las declaraciones de hechos en el texto. Las organizaciones de verificación de hechos comenzaron a crecer más a partir de la década del 2010, desde países anglosajones. En la actual pandemia de COVID-19, estas organizaciones “chequeadoras” se han unido en Latinoamérica para compartir la información que se produce en cada uno de estos países. En nuestro país, el sitio web Efecto Cocuyo ha desarrollado un verificador llamado “Cocuyo Chequea”. La desinformación que circula en muchos casos es la misma en los distintos países, por lo que poder contar con el trabajo de otros, contribuye a desmentir más rápidamente las falsedades y evitar su propagación. Las mismas informaciones falsas aparecen en Asia, Europa, Estados Unidos y América Latina a pocas horas de diferencia. Algunos sondeos, sorprendentemente, reportan que 7 de cada 10 latinoamericanos no es capaz de distinguir entre noticias falsas y verdaderas.

Como ejemplo de publicaciones en medios sociales, recetas milagrosas, tratamientos “empíricos”, no probados por el método científico; podemos nombrar muchos a lo largo de estos pocos

meses de pandemia. Quisiera mencionar dos ejemplos muy llamativos, publicados en medios latinoamericanos por ser bastante representativos en relación al problema por el que queremos llamar la atención.

En una página peruana de un químico farmacéutico llamada “Salud para todos”, se publicó un video, en el que se afirma que las gárgaras de sal podrían “vencer al coronavirus”. El farmacéutico insistía que “En 7 días el Perú puede vencer el coronavirus, sin gastar un centavo”. La versión publicitada en la página llegó a tener más de 1,3 millones de reproducciones, ¡y ha sido compartida más de 70 mil veces! El medio de verificación “CHEQUEADO” realizó consultas a varios especialistas quienes opinaron que la sal no modifica el pH y el cambio de pH no curaría o prevendría el coronavirus. La recomendación final fue la de NO hacer uso de remedios caseros para prevenir o tratar el coronavirus.

Un segundo ejemplo lo pudimos leer publicado en medios de Venezuela como un “remedio que proviene de nuestros ancestros”, ideado por un nanotecnólogo y compuesto a base de malojillo, jengibre, sauco, pimienta negra, limones amarillos y miel. La información reseñada en la prensa aseguraba que el nuevo coronavirus es “un parásito intracelular procedente de una cepa del VIH-SIDA, gen de la leucemia, segmentos de la *Drosophila*”, entre otros. Estas aseveraciones fueron desmentidas por la Asociación de Investigadores de Investigaciones Científicas del país.

La radicalización de la cuarentena en un país parece una mejor estrategia que recomendar remedios caseros, que en algunos casos tienen su puesto bien ganado en la cultura popular, pero en este caso carecen de comprobación científica para el tratamiento del virus responsable de esta pandemia. En el presente, en ausencia de una cura, nuestra mayor línea de defensa dependerá de reducir el contagio a través de nuestra responsabilidad social e individual.

Paradójicamente, el tratar de corregir la desinformación presenta un serio desafío para los médicos y funcionarios de salud pública, que trabajan para persuadir a la alarmada opinión pública y mantener la calma. Me llamó la atención leer una conjetura preocupante de la pluma de un científico informático: “Muchas personas están preparadas para dar crédito a las mentiras que vemos o escuchamos”. En ocasiones, el esfuerzo por corregir la información errónea, implica repetir la mentira. Esa repetición parece establecerse en la memoria con más firmeza que la verdad, lo cual hace recordarla mejor y creerla más. Los psicólogos llaman a esto el “efecto de verdad ilusoria”.

Si verdaderamente queremos estar al día, con la mejor información para protegernos y proteger a nuestras familias, comunidad y lugares de empleo de esta terrible pandemia; entre las fuentes que debe consultar y compartir diariamente, están las páginas en línea de sociedades científicas médicas en Venezuela y entre las internacionales; la Organización Mundial de la Salud, la Organización Panamericana de la Salud, los Centros de Control de Enfermedades y escuelas de salud pública de los diferentes países. A las noticias fundamentadas en estas y otras fuentes confiables sí les podría dar “compartir” y “me gusta” en sus redes. No compartir contenidos en las redes sin haber comprobados la veracidad y calidad de los mismos.

Para terminar, quiero comentar un aspecto, en el que médicos y comunicadores debemos estar comprometidos en esta coyuntura. Muchas personas, como es de esperar, sienten un miedo irrazonable y una justificada incertidumbre ante esta nueva pandemia. Como si fuera una película de terror en la pantalla del televisor o en el móvil. Dentro de la gravedad de la pandemia, es casi una obligación para los médicos, introducir perspectivas positivas, evitar tono apocalíptico, fortalecer la solidaridad y dar ánimo a nuestros pacientes, a veces con un simple “esto también pasará”.

Proteína C Reactiva como Indicador de Engrosamiento de Íntima Media Carotídea en Obesos

José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado, Freddy D. Salazar Pérez,
Ivanna C. Golfetto Miskiewicz, Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez

Recibido: 22/02/2020

Aceptado: 01/03/2020

Resumen

Antecedentes: La obesidad constituye un estado subclínico de inflamación, que promueve complicaciones cardiovasculares. **Objetivo:** Establecer la relación entre la concentración de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y el engrosamiento de la íntima media carotídea en obesos. **Método:** estudio transversal, descriptivo y comparativo. Se determinaron variables antropométricas, parámetros bioquímicos, concentración de PCRus, y grosor de íntima media carotídea (GIMC) en obesos normolipémicos y dislipidémicos. **Resultados:** se evaluaron 45 pacientes obesos normolipémicos y dislipidémicos, con una edad media de $36 \pm 9,23$ años y $38,33 \pm 8,30$ años respectivamente, sin diferencias significativas en peso, talla, circunferencia abdominal y presión arterial. La PCRus se encontró en $0,967 \pm 0,73$ mg/dl en el grupo normolipémico, y $1,328 \pm 0,75$ mg/dl, en el grupo dislipidémico, con significancia estadística ($p=0,022$) y una media de grosor de íntima media de $0,87 \pm 0,23$ mm y $0,95 \pm 0,20$ mm. Los pacientes con valores de PCRus ≥ 1 mg/dl, presentaron un mayor peso, índice de masa corporal (IMC) y circunferencia abdominal. Se encontró una correlación de 0,361 entre el GIMC y PCRus, y en el grupo normolipémico, una correlación de 0,423 ($p=0,004$). Igualmente, se encontró una correlación de 0,336 entre el GIMC y la circunferencia abdominal en los normo-

lipémicos. **Conclusión:** La PCRus ≥ 1 mg/dl en pacientes obesos, se correlacionó con un mayor peso, el IMC y la circunferencia abdominal, así como aumento del GIMC y presencia de placas de ateroma. En pacientes obesos normolipémicos, se encontró correlación moderada entre el grosor de íntima media carotídea, con la PCRus y circunferencia abdominal.

Palabras Clave: arterioesclerosis; obesidad; proteínas de fase aguda.

Reactive c-protein as an indicator of Carotid media-intima Thickness in Normolipemic Obese patients

José G. Montero Mentado, Rafael J. Montero Mentado, Freddy D. Salazar Pérez, Ivanna C. Golfetto Miskiewicz, Eudoro R. Montero Fuenmayor, Isbelia Mentado Pérez.

Abstract

Background: Obesity is a condition of subclinical inflammation, which promotes cardiovascular complications. **Objective:** To establish the relationship between the concentration of high sensitive C reactive protein (CPRhs) and carotid media-intima thickness in obese normolipidemic patients. **Methods:** cross-sectional, descriptive and comparative study. Anthropometric variables, biochemical parameters, CPRhs concentration, and carotid media-intima thickness (IMT) were determined in normolipemic and dyslipidemic obese patients. **Results:** 45 normolipidemic and dyslipidemic patients were evaluated, with an average age of $36 \pm 9,23$ years and $38,33 \pm 8,30$ years respectively, without significant differences in weight, height,

* Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela
E.mail: José Gregorio Montero josegmonterom4@gmail.com

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

*abdominal circumference and blood pressure. The CPRhs was found in $0,967\pm0,73\text{mg/dl}$ in the normolipidemic group, and $1,328\pm0,75\text{mg/dl}$ in the dyslipidemic group, with statistical significance ($p=0.022$) and an average IMT of $0,87\pm0,23\text{mm}$ and $0,95\pm0,20\text{mm}$ respectively. Patients with CPRhs $\geq 1\text{mg/dl}$ values had higher weight, body mass index (BMI) and abdominal circumference. A correlation of 0,361 was found between the IMT and CPRhs, and in the normolipidemic group, a correlation of 0,423 ($p=0.004$). The correlation of 0,336 was found between IMT and abdominal circumference in normolipidemic patients. **Conclusion:** CPRhs $\geq 1\text{mg/dl}$ in obese patients, was correlated with increased weight, BMI and abdominal circumference, as well as increased IMT and presence of atherosclerosis plaques. In obese normolipidemic patients, a moderate correlation was found between carotid media-intima thickness with IMT and abdominal circumference, may suggest the use of these markers in primary atherosclerotic disease prevention in obese patients.*

Keywords: *arteriosclerosis; obesity; acute phase proteins.*

Introducción

La obesidad constituye un problema de salud pública que afecta a todas las edades, sexos y estratos socioeconómicos, encontrándose presente en un 30 % de la población mayor de 20 años de edad de la región capital venezolana. Según datos aportados por el Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica (EVESCAM).¹⁻⁴

En la obesidad se observa un aumento de tejido adiposo que se traduce en un aumento del índice de masa corporal (IMC). Se ha descrito que el tejido adiposo presenta una elevada producción y secreción de una variedad de moléculas proinflamatorias como el factor de necrosis tumoral- α (TNF- α), interleuquina-6 (IL-6), interleuquina-8 (IL-8) y la proteína C reactiva (PCR), que pueden tener efectos locales en la fisiología de la célula adiposa y también efectos sistémicos en otros órganos, lo que sugiere que los obesos pueden presentar un estado inflamatorio subclínico o de bajo grado, que participa en la patogénesis de muchas de las enfermedades asocia-

das a la obesidad, como la aterosclerosis.^{1,2-5-27}

Es así que considerando, que los pacientes obesos se encuentran en un estado de inflamación crónica de bajo grado permanente, se buscó en la presente investigación, establecer la relación entre la concentración de proteína C reactiva ultrasensible (PCRus) y engrosamiento de íntima media carotídea en pacientes obesos.

Métodos

Estudio descriptivo, comparativo, correlacional, de corte transversal, que incluyó a los pacientes obesos que acudieron a consulta en el servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela, con selección de muestra no probabilística intencional, con muestreo aleatorio estratificado. Se calculó incluyendo datos del EVESCAM,⁴ que consideró para la Región Capital, una población de 3.163.796, prevalencia de obesidad del 30 %, nivel de confianza del 90 %, con margen de error del 9%, para una muestra de 84 pacientes. Se tomaron para el análisis 90 pacientes obesos que acudieron a consulta en el Servicio de Medicina Interna, Hospital Militar Universitario Dr. Carlos Arvelo, Caracas, Venezuela, en el período comprendido entre octubre de 2018 a junio de 2019 y cumplieron con todas las fases del protocolo de investigación.

Los criterios de inclusión fueron: edad 18 a 50 años, IMC $\geq 30 \text{ Kg/m}^2$, residenciados en área Metropolitana de Caracas. Se excluyeron las embarazadas, los portadores de enfermedad reumática o autoinmune, transplantados o inmunosuprimidos, con evidencia clínica de proceso infeccioso agudo, antecedente de enfermedad coronaria, o neoplásica, tratamiento crónico con esteroides, antecedente de enfermedad cerebrovascular, tratamiento con hipolipemiantes orales o antiinflamatorios no esteroideos, o presentar diagnóstico de hipertensión arterial, diabetes mellitus o patología tiroidea. Se tomaron en cuenta para la investigación, parámetros de antecedentes personales, antropométricos, y exámenes de laboratorio, de la muestra estudiada. Los pacientes fueron clasificados según criterios de dislipidemia de la Sociedad Americana de Endocrinología Clínica y el Colegio Americano

de Endocrinología (AACE/ACE)⁴. Una vez divididos ambos grupos, se seleccionaron de forma aleatoria e intencional 45 pacientes de cada grupo, a los cuales se les realizaron las mediciones de PCRus y de las variables por ultrasonido, para un total de 90 pacientes. Se determinó el grosor de la íntima media carotídea (modo B), el porcentaje de estenosis carotídea según la reducción del diámetro y la velocidad sistólica máxima (VSM) mediante ecosonografía doppler de arteria carotídea bilateral, con equipo de ecosonografía con uso de traductor lineal multifrecuencia de 7,5-10 MHz. La información fue analizada realizando tablas en el programa Microsoft Office Excel® 2014 y realizando el análisis de las variables en el programa SPSS24®. Se realizaron correlaciones, utilizando la prueba de correlaciones de Pearson, con su categorización según su coeficiente en: 0-0,25 bajo o escasa, 0,26-0,50 leve a moderada, 0,51-0,75 moderada a alta, 0,76-1 buena a excelente. Los valores de P de dos colas $\leq 0,05$ fueron considerados significativos.

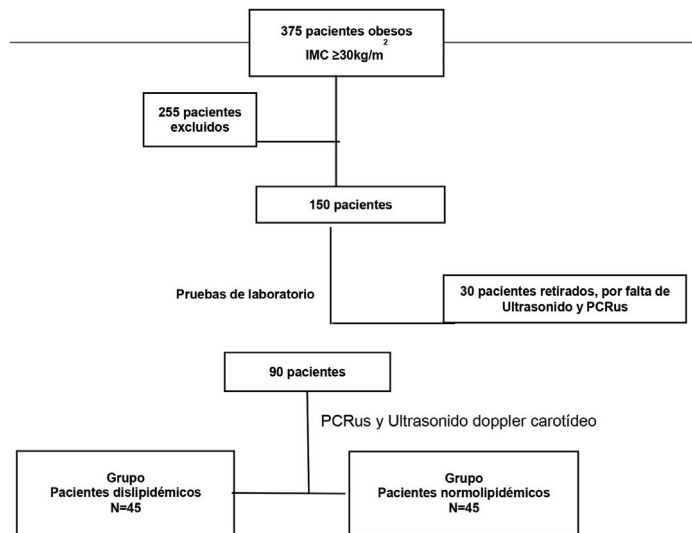
Resultados

Se evaluaron 375 pacientes obesos, definidos como aquellos que presentaron un índice de masa corporal ≥ 30 kg/m²; de estos, 255 pacientes fueron excluidos por presentar al menos un criterio de exclusión, mientras que 30 pacientes fueron excluidos, por no poder cumplir todas las fases de la investigación. De los 90 pacientes restantes, se conformaron dos subgrupos, uno de pacientes normolipémicos, y uno de pacientes dislipidémicos, compuesto por 45 pacientes cada uno. **Figura 1.**

En cuanto a la evaluación de características generales de la población en cada uno de los grupos, edad media fue $36 \pm 9,23$ años para el grupo normolipémico, y de $38,33 \pm 8,30$ años, para el grupo dislipidémico, sin diferencia estadísticamente significativa ($p=0,863$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la evaluación del peso, talla, circunferencia abdominal, frecuencia cardíaca, presión arterial sistólica y diastólica, por lo que se consideró a los grupos como homogéneos. **Tabla 1.**

Al evaluar los resultados de parámetros bioquí-

Figura 1. Selección de los pacientes en estudio



micos en la muestra estudiada, en el grupo dislipidémico se encontraron mayores valores de glicemia, ácido úrico, colesterol, HDL colesterol, LDL colesterol, VLDL colesterol y triglicéridos, con respecto al grupo normolipémico, con diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Destaca, que el grupo dislipidémico, aparte de cumplir con alguno de los criterios de dislipidemia, presentó una media de glicemia en ayunas de $92,98 \pm 11,3$ mg/dl, a diferencia del grupo normolipémico, con un valor de $85,27 \pm 11,77$ mg/dl, con significancia estadística ($p=0,002$). De igual forma, el valor promedio de ácido úrico sérico fue mayor en el grupo dislipidémico ($4,22 \pm 0,91$ mg/dl), con respecto al grupo normolipémico ($3,67 \pm 0,94$ mg/dl) $p=0,009$. **Tabla 1.**

En cuanto a los valores séricos de PCRus, ésta se encontró positiva para el valor de referencia ($> 0,5$ mg/dl) en ambos grupos, encontrándose medias de $0,967 \pm 0,73$ mg/dl en el grupo normolipémico, y mayores concentraciones en el grupo dislipidémico, con un valor promedio de $1,328 \pm 0,75$ mg/dl ($p=0,022$).

Con respecto a los parámetros obtenidos con la realización del ultrasonido Doppler carotídeo, se evaluó la arteria carótida a nivel cervical, de ambos lados del cuello encontrando una media de grosor de íntima media en pacientes normolipémicos de

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

0,87 ± 0,23mm del lado derecho y 0,87 ± 0,21mm del lado izquierdo, mientras que en los pacientes dislipidémicos, dicho valor fue de 0,95 ± 0,20mm y 0,94 ± 0,17mm respectivamente, sin diferencias estadísticas entre ambos grupos (p=0,113 y 0,099). No se encontraron diferencias estadísticas significativas entre ambos grupos al considerar otros parámetros como el índice de rigidez arterial y velocidad sistólica máxima. **Tabla 1.**

Considerando el valor límite de PCRus para con-

ferir riesgo cardiovascular, según lo reportado en la literatura en 1mg/dl, 10 se dividió a la muestra total (n=90 pacientes), sin considerar los valores de los otros parámetros bioquímicos (ver **Tabla 2**), obteniéndose 47 pacientes con PCRus <1mg/dl, y 43 pacientes con PCRus ≥1mg/dl. Se encontró que aquellos pacientes con valores de PCRus ≥1mg/dl, presentaron un mayor peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal, con diferencias estadísticamente significativas con respecto al grupo con

Tabla 1. Características generales de los pacientes

Variable	Pacientes Normolipémicos*	Pacientes Dislipidémicos*	p
Edad (años)	36 ± 9,23	38,33 ± 8,30	0,863
Sexo			0,384
Femenino - n (%)	30 (66,7)	26 (57,8)	
Masculino - n (%)	15 (33,3)	19 (42,2)	
Presión Arterial Sistólica (mmHg)	129,76 ± 12,97	125,02 ± 13,9	0,99
Presión Arterial Diastólica (mmHg)	80,47 ± 9,78	80,31 ± 8,67	0,937
Frecuencia cardíaca (lpm)	78,89 ± 10	76,82 ± 9	0,308
Peso (kg)	102,04 ± 18,45	102,73 ± 13,38	0,84
Talla (m)	1,67 ± 0,1	1,68 ± 0,08	0,431
Índice de masa corporal (kg/m ²)	36,53 ± 5,21	36,22 ± 4,3	0,763
Circunferencia abdominal (cm)	110,49 ± 12,79	109,67 ± 10,49	0,74
Glicemia (mg/dl)	85,27 ± 11,77	92,98 ± 11,3	0,002
HDL colesterol (mg/dl)	47,58 ± 10,57	41,27 ± 7,8	0,002
LDL colesterol (mg/dl)	90,19 ± 28,65	134,31 ± 33,15	0
PCR ultrasensible (mg/dl)	0,967 ± 0,73	1,328 ± 0,75	0,022
Colesterol total (mg/dl)	149,34 ± 29,23	212,81 ± 41,33	0
VLDL colesterol (mg/dl)	17,19 ± 6,65	39,45 ± 12,8	0
Triglicéridos (mg/dl)	86,47 ± 32,94	200,09 ± 61,84	0
Ácido Úrico (mg/dl)	3,67 ± 0,94	4,22 ± 0,91	0,009
Grosor íntima media derecha (mm)	0,87 ± 0,23	0,95 ± 0,20	0,113
Velocidad sistólica máxima derecha	72,41 ± 21,61	76,47 ± 19,75	0,355
Porcentaje de estenosis carotídea derecha	0,71 ± 3,19	5,77 ± 10,49	0,003
Índice de rigidez arterial derecho	0,787 ± 0,18	0,81 ± 0,135	0,455
Grosor íntima media izquierda (mm)	0,87 ± 0,21	0,94 ± 0,17	0,099
Velocidad sistólica máxima izquierda	67,96 ± 19,67	73,33 ± 20,38	0,209
Porcentaje de estenosis carotídea izquierda	1,78 ± 6,29	3,39 ± 7,82	0,283
Índice de rigidez arterial izquierdo	0,75 ± 0,14	0,83 ± 0,11	0,13

*Promedio ± DE

Tabla 2. Características de los pacientes según valor de PCRus para riesgo cardiovascular

Característica	PCRus <1mg/dl (n=47)*	PCRus ≥1mg/dl (n=43)*	P valor
Edad (años)	36,23 ± 9,71	38,19 ± 7,679	0,291
Sexo masculino, n (%)	17 (36,2)	17 (39,5)	0,742
Peso (kg)	96,91 ± 12,43	108,37 ± 17,46	0,001
Talla (m)	1,68 ± 0,09	1,679 ± 0,10	0,833
Índice de masa corporal (kg/m ²)	34,55 ± 3,78	38,38 ± 0,95	<0,001
Circunferencia abdominal (cm)	106,98 ± 10,84	113,47 ± 11,65	0,008
Presión arterial sistólica (mmHg)	129,51 ± 12,96	125,07 ± 14,01	0,122
Presión arterial diastólica (mmHg)	79,28 ± 9,77	81,60 ± 8,46	0,232
Frecuencia cardíaca (lpm)	78,62 ± 10,07	77,02 ± 9,03	0,433
Glicemia (mg/dl)	84,98 ± 11,84	93,65 ± 10,8	<0,001
HDL colesterol (mg/dl)	45,94 ± 10,27	42,77 ± 9,02	0,125
LDL colesterol (mg/dl)	105,76 ± 41,64	119,34 ± 32,51	0,09
PCR ultrasensible (mg/dl)	0,64 ± 0,31	1,71 ± 0,70	<0,001
Colesterol total (mg/dl)	167,23 ± 48,06	196,2 ± 43,17	0,004
VLDL colesterol (mg/dl)	24,52 ± 12,63	32,47 ± 16,58	0,012
Triglicéridos (mg/dl)	124,21 ± 63,32	164,12 ± 82,56	0,011
Ácido Úrico (mg/dl)	3,83 ± 0,93	4,10 ± 0,97	0,181
Grosor íntima media derecha (mm)	0,86 ± 0,21	0,96 ± 0,22	0,026
Velocidad sistólica máxima derecha	66,68 ± 16,96	82,93 ± 21,22	<0,001
Porcentaje de estenosis carotídea derecha	0,29 ± 1,39	6,46 ± 10,83	0,001
Índice de rigidez arterial derecho	0,79 ± 0,18	0,82 ± 0,13	0,395
Grosor íntima media izquierda (mm)	0,86 ± 0,19	0,96 ± 0,18	0,016
Velocidad sistólica máxima izquierda	65,42 ± 16,87	76,43 ± 21,95	0,01
Porcentaje de estenosis carotídea izquierda	1,23 ± 5,72	4,07 ± 8,19	0,063
Índice de rigidez arterial izquierdo	0,76 ± 0,14	0,82 ± 0,12	0,026
Pacientes con ateromatosis carotídea n (%)	2 (4,26)	14 (32,6)	0,001
Pacientes dislipidémicos n (%)	18 (38,3)	27 (62,8)	0,02

*Promedio ± DE

valores de PCRus menor a 1mg/dl. Dicho comportamiento se observó también al evaluar parámetros

bioquímicos como la glicemia ($p<0,001$), colesterol total ($p=0,004$), VLDL colesterol ($p=0,012$) y trigli-

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

céridos ($p=0,011$). Así mismo, se observó un mayor grosor de íntima media carotídea bilateral, en los pacientes que presentaron valores de PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$. Vale destacar, que sólo un 4,26 % de los pacientes con PCRus $<1\text{mg/dl}$, presentaron una placa de ateroma en el ultrasonido doppler carotídeo, mientras que sí la tuvieron 32,6 % de los pacientes con PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$.

Al realizar pruebas de correlación estadística entre el grosor de la íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en toda la muestra ($n=90$), se encontró un valor de correlación de Pearson de 0,361 (leve-moderada), con significancia $<0,001$ (bilateral) **Figura 2**. Dicho comportamiento fue similar al analizar los grupos de estudio, con respecto al promedio de grosor de íntima media carotídea, observándose significancia estadística en ambos grupos, dado por: grupo dislipidémico, correlación de Pearson 0,370 (leve-moderada) positiva, significancia bilateral 0,012, y grupo normolipémico, con correlación de Pearson 0,303 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,043. **Figura 3**. Por su parte, al analizar el grosor de íntima media carotídea de ambos lados del cuello, se encontró en el grupo normolipémico en el lado derecho correlación de Pearson 0,257 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,088, mientras que en el lado izquierdo fue de 0,324 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,03.

En vista de los resultados obtenidos previamente al analizar los pacientes con PCRus $\geq 1\text{mg/dl}$ y variables determinantes de obesidad, como la circunferencia abdominal, se analizó la correlación entre esta variable, con el grosor de íntima media carotídea ($n=90$), encontrando un valor de correlación de Pearson de 0,336 (leve-moderada), con significancia (bilateral) 0,001. Al analizar ambos grupos por separado se encontró una correlación positiva leve a moderada en ambos grupos, normolipémicos y dislipidémicos, sin embargo únicamente hubo significancia estadística en el grupo normolipémico, con una correlación de Pearson 0,423 (leve-moderada), con significancia bilateral 0,004. **Figura 4**.

Figura 2. Grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en paciente obesos

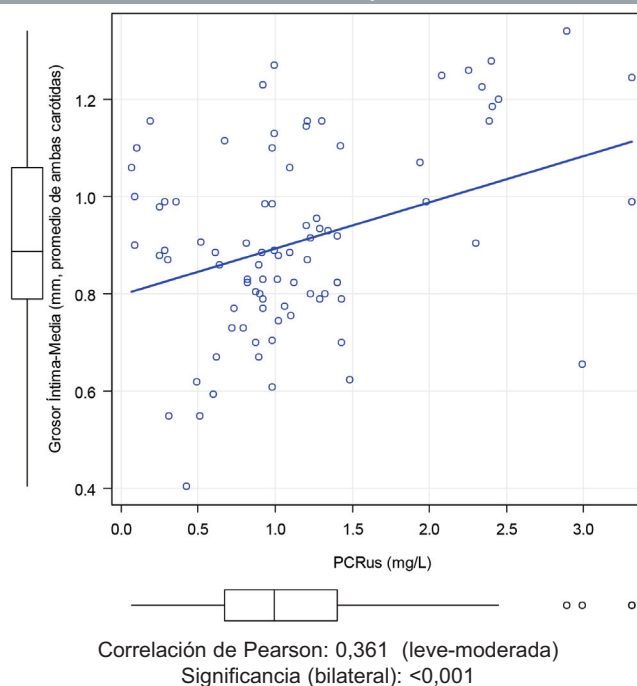


Figura 3. Promedio de grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en pacientes obesos dislipidémicos y normolipémicos.

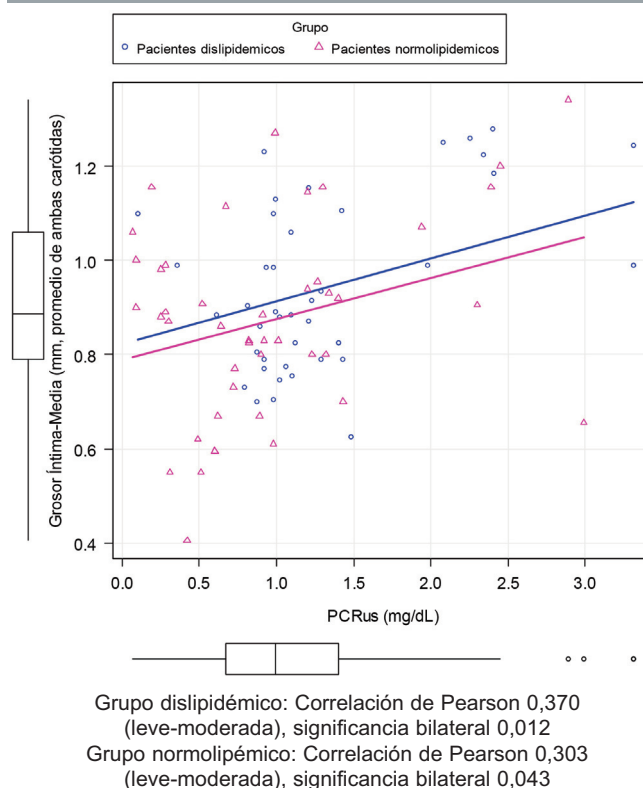
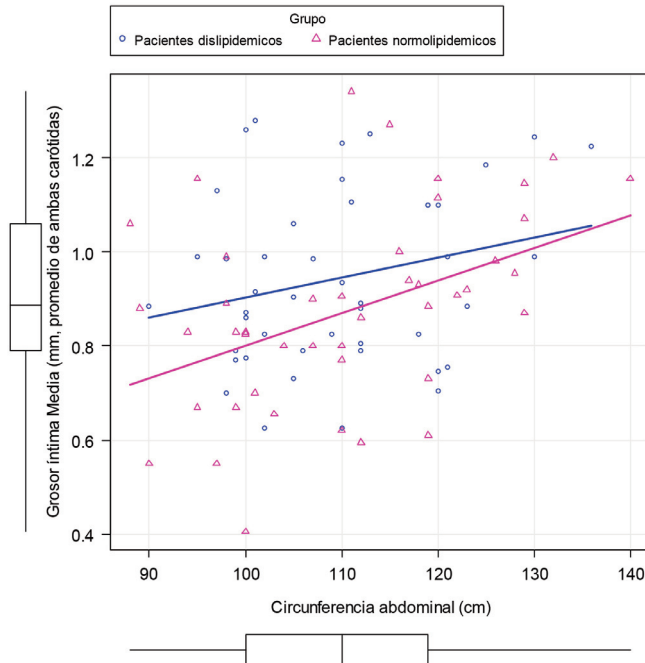


Figura 3. Promedio de grosor de íntima media carotídea con respecto a niveles de PCRus en pacientes obesos dislipidémicos y normolipidémicos.



Grupo dislipidémico: Correlación de Pearson 0,370 (leve-moderada), significancia bilateral 0,012
 Grupo normolipidémico: Correlación de Pearson 0,303 (leve-moderada), significancia bilateral 0,043

Discusión

Los resultados obtenidos reflejan que los pacientes obesos, es decir con un IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, presentan elevación de PCRus, considerado como valores mayores o iguales a $0,5 \text{ mg/dl}$ ²⁸, a pesar de tener parámetros bioquímicos de lípidos séricos dentro de rango de normalidad. Igualmente, se encontró que aquellos pacientes obesos dislipidémicos, presentaron valores más elevados de PCRus, con respecto a aquellos pacientes obesos normolipidémicos. Dichos valores sugieren, que si bien la dislipidemia pareciera ser un factor que influye en mayores concentraciones séricas de PCRus, el sólo hecho de ser obeso, aumenta las concentraciones de éste parámetro inflamatorio.

Éstos resultados guardan relación con estudios que han reportado que la obesidad se expresa como un estado de inflamación crónica de bajo grado, relacionada con el desarrollo de comorbilidades y mal pronóstico cardiovascular. Además, se ha pro-

puesto que dicho estado inflamatorio, está relacionado de manera crítica con las vías metabólicas de los nutrientes y las complicaciones asociadas con la obesidad, como la resistencia a la insulina y la diabetes tipo 2. Los efectos inflamatorios de la obesidad pueden ser sistémicos, causando trastornos metabólicos y alterando las funciones celulares. La inflamación de bajo grado asociada a la obesidad parece originarse principalmente de la infiltración de macrófagos en el tejido adiposo. Por lo tanto, la interacción entre monocitos, macrófagos y mediadores inflamatorios puede desempeñar un papel fundamental en la patogénesis de ésta enfermedad.⁶

La evidencia sugiere que la PCR no solo es un marcador inflamatorio, sino que también participa activamente en el proceso de aterosclerosis. De hecho, varios estudios confirman que la PCRus predice eventos cardiovasculares en mujeres y hombres sanos, así como en individuos con factores de riesgo tradicionales o con enfermedad cardiovascular (ECV). La capacidad de la PCRus para predecir el riesgo de ECV es independiente de los factores de riesgo tradicionales, siendo además un factor de riesgo adicional para la enfermedad de la arteria coronaria cuando se asocia con altos niveles plasmáticos de colesterol.²⁸ Sus niveles se correlacionan directamente con varios factores de riesgo cardiovascular, como el índice de masa corporal, el tabaquismo, la presión arterial sistólica, los niveles séricos de triglicéridos y colesterol total, frecuencia cardíaca, glicemia en ayunas y enfermedad cardiovascular o antecedentes de accidente cerebrovascular y de manera inversa con los niveles de HDL.

En nuestro estudio, se encontraron mayores concentraciones de colesterol total, VLDL colesterol, triglicéridos en aquellos pacientes que presentaron concentraciones de PCRus $\geq 1 \text{ mg/dl}$. Igualmente, 62% de los pacientes dislipidémicos, se encontraron con PCRus $\geq 1 \text{ mg/dl}$. Sin embargo, a pesar de lo reportado en nuestro estudio, no se encontró significancia estadística en las concentraciones de HDL y LDL colesterol, entre los pacientes que presentaron elevación PCRus $\geq 1 \text{ mg/dl}$.

En el grupo de pacientes obesos dislipidémicos

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

encontramos, concentraciones de glucosa y ácido úrico séricos mayores con respecto al grupo de obesos normolipémicos, lo cual sugiere que la dislipidemia puede asociarse a hiperglicemia e hiperuricemia. Se ha reportado asociación entre una dieta de alto contenido calórico y de carbohidratos, con dislipidemia, hiperglicemia e hiperuricemia,¹⁰ sin embargo en nuestra investigación no se caracterizó dicha variable.

En lo relativo a los parámetros obtenidos con la realización del ultrasonido Doppler carotídeo, es de hacer notar que en la literatura se ha establecido un valor de grosor de íntima media carotídea menor a 0,7mm como normal para la población de raza hispana o mestiza, por lo que valores mayores son considerados como engrosamiento carotídeo, y así marcador de enfermedad aterosclerótica²⁹. Los resultados obtenidos en el presente estudio, reflejan que ambos grupos de pacientes obesos, presentaron engrosamiento de íntima media carotídea, sin diferencia estadística. Sin embargo, se encontró un mayor porcentaje de estenosis carotídea ($3,39 \pm 7,82$ %) en el grupo de pacientes obesos dislipidémicos. Estos resultados sugieren, que sólo el ser obeso, pareciera influir en el desarrollo temprano de enfermedad aterosclerótica.

Los resultados obtenidos, reflejaron que aquellos pacientes que presentaron un valor de PCRus mayor o igual a 1mg/dl, considerado como factor de riesgo de enfermedad cardiovascular, presentaron mayor peso, IMC y circunferencia abdominal, así como elevación de las concentraciones séricas de glucosa, colesterol total y triglicéridos, con respecto a aquellos pacientes obesos que presentaron PCRus menor a 1mg/dl, por lo que se sugiere la influencia de éstos factores como determinantes en la elevación sérica de éste parámetro inflamatorio. Así mismo, se observó un mayor grosor de íntima media carotídea bilateral, en aquellos pacientes que presentaron valores de PCRus ≥ 1 mg/dl, encontrando en éste grupo mayor cantidad de pacientes con hallazgo de placa de ateroma en el ultrasonido doppler carotídeo. Éstos resultados guardan relación con datos de estudios epidemiológicos observacionales, que apoyan la hipótesis inflamatoria de la enfermedad aterosclerótica, donde se demuestran

que los niveles circulantes elevados de PCRus, o de hecho, casi cualquier otro marcador inflamatorio circulante, están asociados con un mayor riesgo de futuros eventos cardiovasculares, incluso después de ajustar los factores de riesgo de enfermedad cardiovascular clásicos establecidos.⁷

Aunque la respuesta de la PCR es inespecífica y se desencadena por muchos trastornos no relacionados con la enfermedad cardiovascular, los modelos matemáticos que incorporan PCR de alta sensibilidad, también conocida como PCRus, mejoran la predicción del riesgo cardiovascular. Los niveles elevados de PCR predicen fuertemente las complicaciones trombóticas de la aterosclerosis, principalmente el infarto de miocardio y sus resultados adversos, tales como insuficiencia ventricular izquierda, muerte cardíaca y ruptura ventricular.³⁰ En este estudio, se encontró una correlación positiva moderada significativa entre el grosor de íntima media carotídea con respecto a los niveles de PCRus en pacientes obesos, tanto dislipidémicos, como normolipémicos.

Es de destacar, que se encontró una correlación positiva moderada, entre el engrosamiento de íntima media carotídea y la circunferencia abdominal, con significancia estadística en el grupo normolipémico, pero no en el dislipidémico. Este resultado sugiere que la circunferencia abdominal pareciera ser determinante en la patogénesis de la enfermedad aterosclerótica en pacientes obesos normolipémicos, lo que tiene relación con lo reportado por Ramírez y cols en 2012, que estableció que los niveles séricos de PCR, y por lo tanto la inflamación subclínica, parecen estar relacionados con el aumento en los índices de medidas antropométricas en la población suramericana, como el índice de masa corporal y la circunferencia abdominal.³¹

Si bien se sabe que la dislipidemia, especialmente, niveles elevados de LDL colesterol, se relaciona con niveles mayores de PCRus, se ha descrito en obesos normolipémicos, que la IL-6, es la responsable, como citoquina proinflamatoria en la estimulación de la producción de PCR en el hígado y se ha reportado que entre el 25 % al 30 % de la IL-6 circulante se produce en el tejido adiposo

subcutáneo, por lo que los sujetos obesos que presentan mayor cantidad de tejido adiposo capaz de sintetizar IL-6, podrían presentar mayores niveles séricos de PCRus, como se evidenció en este estudio. Estos datos sugieren que la inflamación sistémica de bajo grado puede causar enfermedades vasculares que pueden conducir a eventos cardiovasculares importantes.⁷ Sin embargo en nuestro estudio, no se encontró diferencia significativa en los valores de LDL colesterol, entre los pacientes que presentaron PCRus mayor o menor a 1mg/dl, mientras que la concentración de triglicéridos y VLDL, mostró significativamente mayores concentraciones en el grupo con PCRus $\geq$ 1mg/dl.

Por otra parte, la detección con métodos no invasivos de patrones arteriales anormales, desde el punto de vista estructural y funcional, ha adquirido gran valor particularmente en aquellos individuos de riesgo intermedio para enfermedad cardiovascular. Numerosos estudios incluyen la medida del grosor de la íntima media carotídea (GIMC) por ultrasonido, para evaluación temprana y seguimiento de la aterosclerosis, convirtiéndose la arteria carótida en una diana muy atractiva para el estudio de éstos pacientes por su fácil acceso. En diversos estudios el GIMC ha demostrado ser un predictor de accidentes cardiovasculares y cerebrovasculares, lo cual ha sido confirmado por meta-análisis.³² Asimismo, se ha relacionado linealmente con el número de factores de riesgo cardiovasculares, demostrándose que existe una asociación entre la tasa de colesterol total y la arteriosclerosis de la arteria carótida,¹¹ como se encontró en nuestro estudio, en donde se evidenció mayor engrosamiento carotídeo en los pacientes dislipidémicos.

Del mismo modo, el estudio "PREVEND", que incluyó 8.139 pacientes asintomáticos, observó una relación entre PCRus y las características angiográficas y, en consecuencia, la inestabilidad clínica de la placa aterosclerótica.³³ Los resultados del estudio Rotterdam sugieren que un GIMC menor de 1,1mm puede representar una respuesta adaptativa a alteraciones del flujo, diámetro luminal, o presión, mientras que un GIMC mayor reflejaría aterosclerosis, elevándose cinco veces la probabilidad de eventos cardiovasculares en muje-

res y casi dos veces en hombres. Diversos estudios han observado aterosclerosis asintomática en una proporción relativamente alta de los individuos con hipercolesterolemia primaria.³⁴ Sin embargo, se encontraron pocos estudios que caracterizaran el GIMC en pacientes obesos normolipémicos, no encontrándose valores de referencia de normalidad de GIMC en ésta población.

No obstante, aunque la asociación de estos biomarcadores inflamatorios con ECV parece ser independiente de otros factores de riesgo, la utilidad de estos biomarcadores en la predicción del riesgo clínico merece debate, ya que aún no se encuentra su determinación dentro de las recomendaciones iniciales en las últimas guías sobre riesgo de ECV.^{7,27} Por su parte, de acuerdo con las pautas sobre "Biomarcadores emergentes para la prevención primaria de la enfermedad cardiovascular" del Laboratorio de la Academia Nacional de Bioquímica Clínica de los Estados Unidos, no se debe determinar PCRus en la población general para evaluar el riesgo cardiovascular. Sin embargo, puede usarse para estratificar el riesgo cardiovascular en adultos con riesgo intermedio de enfermedad coronaria, como lo son las personas obesas,^{7,17,28} como se mostró en nuestro estudio, en donde los pacientes a pesar de encontrarse normolipémicos, presentaron alteraciones a nivel del GIMC, como en las concentraciones de PCRus, con una correlación significativa moderada positiva.

Considerando lo expuesto, hay estudios que han propuesto el uso de fármacos como las estatinas, como medida terapéutica inicial en aquellos pacientes con elevación de la PCRus y riesgo cardiovascular intermedio, como prevención primaria de eventos cardiovasculares. De hecho, el uso de fármacos como la lovastatina en el tratamiento de 5.742 individuos, en el estudio AFCAPS/TexCAPS, redujo la aparición del primer evento coronario tanto en individuos con altos niveles de colesterol como en aquellos con altos niveles de PCRus, incluso con bajo perfil de lípidos.^{28,35} Esta medida terapéutica pudiera considerarse en aquellos pacientes obesos, que presentaron valores elevados de PCRus ($\geq$ 1mg/dl), con perfil de lípidos dentro de rango de normalidad, que

PROTEÍNA C REACTIVA COMO INDICADOR DE ENGROSAMIENTO DE ÍNTIMA MEDIA CAROTÍDEA EN OBESOS

en nuestro estudio, estuvo representado por 37,2% de la muestra evaluada.

Es importante destacar que la evaluación de riesgos y beneficios debe impulsar el desarrollo de tratamientos antiinflamatorios en ECV. La aterosclerosis es para toda la vida y, por lo tanto, pareciera poco probable que la generación actual de medicamentos antiinflamatorios sistémicos se prescriba alguna vez en un entorno de prevención primaria, particularmente debido a las grandes ganancias en la reducción del riesgo en los últimos años con tratamientos antihipertensivos, hipolipemiantes y abandono del hábito tabáquico.⁷

Conclusiones

- En pacientes obesos normolipémicos, se encontró correlación moderada significativa entre los niveles séricos de PCRus y el grosor de íntima media carotídea, pudiendo sugerir el uso de este marcador en prevención primaria de enfermedad aterosclerótica en pacientes obesos.

- Concentraciones de PCRus >1mg/dl en pacientes obesos, se correlacionan con un mayor peso, índice de masa corporal y circunferencia abdominal, confirmando mayor riesgo cardiovascular. Igualmente, se correlaciona con engrosamiento de íntima media carotídea y presencia de placas de ateroma.

- Se encontró correlación positiva entre la PCRus y la circunferencia abdominal, con significancia estadística en obesos normolipémicos, pudiendo sugerir que ésta variable es determinante en el engrosamiento carotídeo de éstos pacientes, no así en los obesos dislipidémicos.

Referencias

1. Fernández-Giusti AJ, Amemiya-Hoshi I, Acosta-Evangelista ZL, Solís-Acosta H, Cambillo-Moyano E, Gutarra-Vela M, Guillermo-Sánchez B. Proteína C reactiva y su relación con la adiposidad abdominal y otros factores de riesgo cardiovascular en escolares. *Acta Med Per.* 2015;32(4):229-234.
2. Brooks GC, Blaha MJ, Blumenthal RS. Relation of C-reactive protein to abdominal adiposity. *Am J Cardiol.* 2010;106(1):56-61.
3. Ramírez M, Sánchez R. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):971-977.
4. Pirámide de Investigadores del EVESCAM (Estudio Venezolano de Salud Cardiometaabólica). Resúmenes de los trabajos preliminares de Investigación de la Pirámide Investigativa del Proyecto EVESCAM de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna (hasta Junio 2017) *Med Interna (Caracas)* 2017; 33(3):162-179.
5. Reilly SM, Saltiel AR. Adapting to obesity with adipose tissue inflammation. *Nat Rev Endocrinol.* 2017;13(11):633-643.
6. Mattos RT, Medeiros NI, Menezes CA, Fares RC, Franco EP, et al. Chronic Low-Grade Inflammation in Childhood Obesity Is Associated with Decreased IL-10 Expression by Monocyte Subsets. *PLoS ONE.* 2016;11(12):1-14.
7. Welsh P, Grassia G, Botha S, Sattar N, Maffia P. Review article: Targeting inflammation to reduce cardiovascular disease risk: a realistic clinical prospect?. *Br J Pharmacol.* 2017;174(22):3898-3913.
8. Armstrong SM, Sugiyama MG, Fung KY, Gao Y, Wang C, et al. A novel assay uncovers an unexpected role for SR-BI in LDL transcytosis. *Cardiovasc Res.* 2015;108(2):268-77.
9. Uemura H, Katsuura-Kamano S, Yamaguchi M, Bahari T, Ishizu M, et al. Relationships of serum high sensitivity C-reactive protein and body size with insulin resistance in a Japanese cohort. *PLoS ONE.* 2017; 12(6):1-11.
10. Mozos I, Malainer C, Horbańczuk J, Gug C, Stoian D, et al. Inflammatory Markers for Arterial Stiffness in Cardiovascular Diseases. *Front Immunol.* 2017;8:1058-74.
11. Espinoza M, Ruiz N, Leal U, Urbaneja H, Rojas S, et al. La Proteína C Reactiva se asocia al grosor de la íntima media de la arteria carótida en pacientes con hipercolesterolemia aislada. *Invest. clín.* 2010; 51(1):65-75.
12. Ramírez M, Sánchez C, Pérez A, Millán E. Evaluación del efecto de la ingesta de una alta carga de ácidos grasos saturados sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva, α 1-antitripsina, fibrinógeno y α 1-glicoproteína ácida en mujeres obesas. *Nutr Hosp.* 2010;25(1):72-79.
13. Ramírez M, Medina A, Querales C, Millán E, Sánchez C. Evaluación del efecto de la ingesta de una sobrecarga de glucosa sobre los niveles séricos de la proteína C reactiva y de la α 1-antitripsina en mujeres obesas. *Nutr. Hosp.* 2008;23(4):340-347.
14. Flier J, Maratos E. Biología de la obesidad. En: Barnes PJ, Longo DL, Fauci AS, et al, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna.* Vol 1. 17a ed. México: McGraw-Hill; 2012. 462-8.
15. WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation. WHO Technical Report Series 894. Geneva: World Health Organization, 2000.
16. Moreno, M. Definición y clasificación de la obesidad. *Rev. Med. Clin. Condes -* 2012; 23(2) 124-128.
17. López-Jiménez F, Cortés-Bergoderi. Obesidad y corazón. Puesta al día. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(2):140-149.
18. Balas-Nakash M, Perichart-Perera O, Benítez-Arciniega A, Tolentino-Dolores M, Mier-Cabrera J, Vadillo-Ortega F. Asociación entre adiposidad, inflamación y factores de riesgo cardiovascular en un grupo de escolares mexicanos. *Gaceta Médica de México.* 2013;149(1):196-203.
19. Gomes F, Telo D, Souza P. Obesidad y enfermedad arterial coronaria: papel de la inflamación vascular. *Arq Bras Cardiol* 2010;94(2):260-266.
20. Cao, H. Adipocytokines in obesity and metabolic disease. *J Endocrinol.* 2014; 220(2):T47-59.
21. Fernández-Alfonso MS. Regulation of Vascular tone. *Hypertens* 2004;44:255-256.
22. Harrell J, Johansson R, Evans T, Sebranek J, Walker B, et al. Preserved microvascular endothelial function in young, obese adults with functional loss of nitric oxide signaling. *Front Physiol.* 2015; 3: 376- 87.
23. Fernández-Alfonso MS, Gil-Ortega M, García-Prieto CF, Aranguez I, Ruiz-Gayo M, Somoza B. Mechanisms of Perivascular Adipose Tissue Dysfunction in Obesity. *Int J End.* 2013; 40: 53-60.
24. Gil-Ortega M, Stucchi P, Guzmán-Ruiz R, Fernández-Alfonso MS, Somoza B. Adaptive nitric oxide overproduction in perivascular adipose tissue during early diet-induced obesity. *Endocrinology.* 2010;151(7):3299-3306.

25. Valdecantos MP. Obesidad y estrés oxidante: papel de la suplementación con antioxidantes de la dieta. *Rev Invest Clin.* 2009;61(2):127-139
26. Martínez-Abundis E. Participación de la mitocondria en el desarrollo de estrés oxidativo en la obesidad. *Bioq.* 2005;30(3):82-89
27. Domínguez O, Patiño D. Proteína C reactiva ultrasensible (PCR-us) como marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular. *Medicina & Laboratorio.* 2008;14(9-10):457-78
28. Cardoso IL, Paulos AT. C Reactive Protein and Cardiovascular Disease. *Int Arch Cardiovasc Dis.* 2017; 1: 3-10
29. Roman MJ, Naqvi TZ, Gardin JM, Gerhard-Herman M, Jaff M, et al. Clinical application of noninvasive vascular ultrasound in cardiovascular risk stratification: a report from the American Society of Echocardiography and the Society for Vascular Medicine and Biology. *Vasc Med* 2006; 11(3):201-211
30. Badimon L, Peña E, Arderiu G, Padró T, Slevin M, et al. C-Reactive Protein in Atherothrombosis and Angiogenesis. *Front. Immunol.* 2018; 9: 430-8
31. Ramírez M, Sánchez C. Relación entre los niveles séricos de la proteína C reactiva y medidas antropométricas; una revisión sistemática de los estudios realizados en Suramérica. *Nutr Hosp.* 2012;27(4):971-77
32. Lorenz MW, Markus HS, Bots ML, Rosvall M, Sitzer M. Prediction of clinical cardiovascular events with carotid intima-media thickness: a systematic review and metaanalysis. *Circulation* 2007; 115(4):459-67.
33. Geluk CA, Post WJ, Hillege HL, Tio RA, Tijssen JG, et al. C-reactive protein and angiographic characteristics of stable and unstable coronary artery disease: Data from the prospective PREVEND cohort. *Atherosclerosis.* 2008. 196:372-82.
34. Ridker PM, Rifai N, Clearfield M, Downs JR, Weis SE, et al. Measurement of C-reactive protein for the targeting of statin therapy in the primary prevention of acute coronary events. *N Engl J Med.* 2001. 344: 1959-65.
35. Baldassarre D, De Jong A, Amato M, Werba JP, Castelnuevo S, et al. Carotid intima-media thickness and markers of inflammation, endothelial damage and hemostasis. *Ann Med* 2008; 40(1):21-44.

Enfermedad tromboembólica venosa: factores de riesgo y profilaxis en pacientes hospitalizados

María de los Ángeles Ramírez Martínez, Oriana Ivette Lanz León, José Antonio Parejo Adrián*

Recibido: 27/02/2020

Aceptado: 01/04/2020

Resumen:

Antecedentes: Un alto porcentaje de pacientes hospitalizados puede presentar trombosis venosa profunda con sus correspondientes consecuencias. **Objetivos:** Determinar el riesgo y tratamiento profiláctico de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes hospitalizados. **Métodos:** investigación de tipo observacional, transversal y multicéntrica. Se aplicó la escala de Caprini para identificar factores de riesgo en pacientes hospitalizados de cuatro hospitales del área Metropolitana de Caracas. Por otra parte, se aplicó una encuesta a médicos residentes y especialistas de las distintas sedes hospitalarias para determinar su conocimiento en profilaxis para ETEV. **Resultados:** Se registraron 851 pacientes hospitalizados con edad $48,6 \pm 19,3$ años, con predominio del género masculino (59 %). Estaban en servicios quirúrgicos 489 pacientes (57,5 %) y servicios médicos 362 pacientes (42,5 %). Según la escala de Caprini 154 pacientes (18,1 %) estaban en riesgo moderado, y 642 pacientes (75,4 %) en riesgo alto. Recibieron tratamiento profiláctico 61 pacientes (7,7 %), siendo la medicación y la dosis adecuada solo en el 32,8 % de estos pacientes. En cuanto al conocimiento de ETEV, el 96,9 % de los médicos conoce la enfermedad, pero solo el 58,5 % reconoce la embolia pulmo-

nar como parte de esta entidad. Solo el 49,2 % de los encuestados conoce o aplica escalas de riesgo para esta enfermedad. El tratamiento farmacológico es conocido por el 93,8 % de los médicos. Solo el 56,6 % de los médicos realiza seguimiento a los pacientes, siendo el lapso menor de 3 meses el más frecuente (40 %). **Conclusiones:** en nuestro estudio hay predominio de pacientes con alto riesgo para ETEV. El uso de profilaxis farmacológica es muy bajo. El conocimiento de escalas de riesgo no es adecuado.

Palabras clave: Enfermedad Tromboembólica Venosa (ETEV); trombosis venosa profunda (TVP); embolia pulmonar (EP); tromboprofilaxis; escala de Caprini.

Venous thromboembolic disease: risk factors and prophylaxis in hospitalized patients

María de los Ángeles Ramírez Martínez, Oriana Ivette Lanz León, José Antonio Parejo Adrián

Abstract

Background: Venous thromboembolic disease is frequent in hospitalized patients. **Objectives:** To determine the risk and prophylactic therapy of venous thromboembolic disease (VTE) in patients with medical and surgical pathologies according to the Caprini scale. **Methods:** an observational, transversal and multicenter research was performed. The Caprini scale was applied to identify risk factors in medical and surgical hospitalized patients of four hospitals in the metropolitan area of Caracas. Also, a survey was applied to residents and specialists from the different hospitals to

* Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Domingo Luciani. El Llanito. Estado Miranda. Venezuela
e.mail: Jose Antonio Parejo Adrian japarejoa@yahoo.com.

determine the knowledge about prophylactic treatment for VTE. **Results:** we registered 851 hospitalized patients with an age of $48,6 \pm 19,3$ years, mainly men (59 %). There were 489 surgical patients (57,5 %) and 362 medical patients (42,5 %). According to Caprini risk scale 154 patients (18,1 %) were at middle risk and 642 patients (75,4 %) were at high risk. Prophylactic treatment was indicated in 61 patients (7,7 %), this treatment was adequate (doses and drug type) only in 32 % of these patients. About the ETV, 96,9 % of the medical doctors had knowledge of this illness, but only 58,5 % recognize pulmonary embolism as part of this entity. Only 49,2 % knows or applies risk scales for ETV. 56,6 % follows the patients, more frequently for less of 3 months (40 %). **Conclusions:** we found is a high predominance of moderate to high risk patients for ETV. Pharmacological prophylaxis was very low. ETV risk scales knowledge is not adequate.

Key words: *Venous Thromboembolic Disease (VTE); Thromboprophylaxis; Deep Venous Thrombosis (DVT); Pulmonary Embolism (PE), Caprini scale.*

Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) es una entidad que comprende la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), que se evidencia en pacientes médicos y quirúrgicos.¹ La EP ocupa del 5 al 10 % de las muertes de los pacientes hospitalizados y en la mayoría de estos el diagnóstico nunca es sospechado clínicamente, a pesar de ser estas dos entidades causas más de muerte prevenible.^{2,3}

El 50 a 80 % de los casos de TVP son asintomáticos y en aproximadamente el 50 % de los pacientes con TVP proximal coexisten trombosis pulmonares asintomáticas. Esto podría explicar la falla en el diagnóstico de la enfermedad y probablemente la subutilización de la profilaxis tromboembólica en pacientes hospitalizados. La importancia de la enfermedad tromboembólica radica no solo en su frecuencia, sino también en sus complicaciones agudas y crónicas. Dentro de estas últimas destacan el síndrome postflebítico y la hipertensión pulmonar crónica, situaciones que generan una

importante discapacidad y elevados costos para los sistemas de salud.⁴

Planteamiento y delimitación del problema

Las dos principales manifestaciones clínicas de la ETEV son: La trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia (EP). La ETEV es la tercera causa de morbilidad cardiovascular después de la cardiopatía isquémica y la enfermedad cerebrovascular, siendo considerada una patología frecuente que puede asociarse a complicaciones crónicas invalidantes, e incluso la muerte si no es tratada adecuadamente.

Esta patología es un problema sanitario importante y frecuente con una incidencia anual en la población general, de 1-3/1000 habitantes, y hasta 100 veces superior en pacientes hospitalizados. Su manejo consume una importante cantidad de recursos sanitarios y el progresivo envejecimiento de la población, que conllevará un aumento de las artroplastias de cadera o rodilla, contribuirá de forma importante a incrementar la enorme carga de la ETEV en la sociedad. La profilaxis antitrombótica debe ser, por tanto, una práctica esencial en los pacientes quirúrgicos y en los hospitalizados con factores de riesgo de ETEV. Sin embargo, a pesar de las recomendaciones y guías publicadas, solo un pequeño porcentaje de pacientes con indicación de profilaxis la reciben en la práctica clínica.⁵ En ausencia de tromboprofilaxis, la incidencia de tromboembolia venosa se concentra entre un 10 y 20 % en pacientes con condiciones médicas y en un 80 % en pacientes con traumas, lesiones espinales y en aquellos que permanecen en unidades de cuidados intensivos.⁶

El costo sanitario de la enfermedad es muy alto y viene acompañado de un costo social también elevado por la ocupación de camas, incapacidad laboral y la disminución de la calidad de vida. Por ser una patología con alta incidencia requiere una prevención primaria efectiva y obliga a intensificar las estrategias para el diagnóstico precoz y un tratamiento apropiado del proceso trombótico agudo. Es por ello que, la utilización de medidas de profilaxis, tanto farmacológicas como no farmacológicas, ha conseguido disminuir la incidencia de TVP y su utilización es considerada un indicador de

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

calidad.

En base a lo anteriormente expuesto, nos hacemos la siguiente interrogante:

¿Cuál es el porcentaje de pacientes hospitalizados en servicios médicos y quirúrgicos de cuatro centros hospitalarios universitarios, con factores de riesgo para ETEV, que reciben una adecuada trombo- profilaxis, y cuál es el grado de conocimiento que tienen los médicos de estos centros hospitalarios sobre esta entidad?

Justificación e importancia

En los hospitales de Venezuela es frecuente conseguir casos con esta patología, sin embargo, en nuestro país, este problema ha sido poco estudiado. En el Distrito Capital y estado Miranda, existen pocos estudios recientes que informen sobre factores de riesgo asociados a la ETEV y la indicación de profilaxis. Nuestra respuesta actual se basa muchas veces en datos de literatura extranjera y tal situación es lo que da lugar a la necesidad de adelantar estudios científicos sobre esta materia que aporten datos a nuestra población.

El tema a investigar podrá ser utilizado por los médicos del departamento de medicina, cirugía general y traumatología para manejar estadísticas de esta patología; determinar su incidencia, comorbilidades asociadas y conducta. Esto significaría una intervención precoz y un tratamiento oportuno. De la misma forma aportará herramientas a los médicos sobre el uso de profilaxis para ETEV y sus beneficios.

Antecedentes

Se han realizado diversos estudios sobre el uso de profilaxis para ETEV en pacientes hospitalizados. A nivel mundial, hasta la fecha, el estudio (ENDORSE) ha sido el principal estudio internacional realizado en hospitales seleccionados de forma aleatoria en todo el mundo con el fin de evaluar el riesgo de ETEV y las prácticas de profilaxis a nivel global. Los pacientes fueron reclutados en 358 hospitales seleccionados de forma aleatoria en 32 países de Europa, Norteamérica, Sudamérica, Oriente próximo, Asia, Australia y norte de África.

Se trató de una investigación transversal, multicéntrica y multinacional realizada en el año 2008. El propósito fue evaluar el riesgo de ETEV en pacientes médicos y quirúrgicos y determinar tanto la prevalencia de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa como la proporción de pacientes en riesgo que estaban recibiendo profilaxis efectiva. Se incluyó un total de 68.183 pacientes de los cuales 30.827 (45 %) eran quirúrgicos y 37.356 (55 %) eran médicos. De estos pacientes, 19.842 (64,4 %) de los quirúrgicos y 15.487 (41,5 %) de los pacientes médicos estaban en riesgo para ETEV según los criterios de la American College of Chest Physicians (ACCP). De los pacientes quirúrgicos con factores de riesgo, 11.613 (58,5 %) recibía trombopprofilaxis comparado con 6.119 (39,5 %) de los pacientes médicos.⁷

En el año 2014 en Brasil, la Universidad Federal de las Minas Gerais publicó un estudio realizado en 5 Hospitales de Brasil donde se incluyeron 296 pacientes hospitalizados en los servicios de cirugía cardiovascular y ortopedia, menores de 18 años que serían sometidos a procedimientos quirúrgicos; los factores de riesgo fueron estratificados según escala de Caprini y se compararon las medidas de trombopprofilaxis indicadas con los protocolos de profilaxis establecidos en las guías de la ACCP.⁸

En otra investigación, cuyo objetivo fue determinar el riesgo de ETEV y la calidad de profilaxis en pacientes hospitalizados sometidos a procedimientos quirúrgicos, fueron evaluados 296 pacientes y se estratificaron los factores de riesgo para ETEV según la escala de Caprini. La incidencia de TVP fue de 7,5 %, la profilaxis fue correcta en 57 % de los pacientes, en los grupos de alto y muy alto riesgo las tasas adecuadas de profilaxis fueron 72,2 % y 71,6 %, respectivamente. El uso excesivo de trombo profilaxis fue visto en el 69 % en los grupos de moderado riesgo y 61 % en los de bajo riesgo. Dicha investigación concluyó que, aunque la mayoría de los pacientes incluidos estaban en los grupos de alto y muy alto riesgo de eventos tromboembólicos, la prescripción deficiente de profilaxis persiste en la práctica médica.⁹

En Venezuela, en el año 2005 se realizó un estudio que comprendió la revisión de las historias médicas de todos los pacientes con diagnóstico de TVP en el hospital Miguel Pérez Carreño, desde enero de 2002 a diciembre de 2004, siendo éste su motivo de ingreso o su complicación durante la estancia hospitalaria (diagnóstico de egreso). En dicha investigación se encontró que 31 pacientes (74 %) fueron ingresados al hospital por presentar TVP (grupo extra hospitalario) y 11 (26 %) la presentaron durante su hospitalización (grupo intrahospitalario). Del grupo extra hospitalario 27 pacientes (87 %) fueron ingresados por el servicio de medicina interna y 3 (10 %) por el servicio de cirugía. La TVP como complicación intrahospitalaria fue encontrada más frecuentemente en el servicio de medicina interna (73 %). Ninguno de los pacientes de este grupo recibía profilaxis para TVP.¹⁰

Otro estudio venezolano realizado en el estado Carabobo en el año 2011. Se trató de un estudio observacional y descriptivo con diseño epidemiológico no experimental, longitudinal, que se realizó en pacientes que ingresaron al servicio de cirugía de dicho hospital, mediante revisión documental, para aplicar el instrumento seleccionado (Caprini) para tal fin. La población estuvo conformada por un total de 746 pacientes, la muestra la constituyó el 30 % de la población correspondiente a 225 pacientes durante el período de la investigación. Entre los factores de riesgo predominaron la cirugía mayor (duración mayor a 45 min), la edad comprendida entre 41 y 60 años y la función pulmonar anormal donde se incluyeron pacientes con hábitos tabáquicos y crónica (EPOC). El riesgo predominante para tromboembolismo venoso de la muestra en dicho estudio resultó ser moderado, seguido de riesgo alto.¹¹

Escalas de Riesgo

La escala de Wells, es considerada la más validada y utilizada en la práctica clínica para el diagnóstico de TVP y EP. Ante la sospecha de estas patologías, el algoritmo diagnóstico de los pacientes que acuden a la emergencia comienza con la escala de Wells. El embolismo pulmonar se puede considerar descartado en pacientes con un puntaje menor de 4 en la escala de Wells y un resultado de

dímero D menor de 500 µg/L.¹²

La escala de Geneva también es ampliamente utilizada; consta de 13 variables completamente objetivas y requiere de gases arteriales. Ambas escalas parecen tener valor predictivo para EP. Existen 4 variables no incluidas en la escala de Wells, como lo son: edad mayor de 65 años, dolor unilateral en la extremidad inferior, frecuencia cardíaca y edema unilateral.¹³

Han sido propuestos modelos para estratificar los riesgos de ETEV en pacientes con cáncer. La Escala de Khorana es el mejor modelo validado, el cual se aplica en pacientes ambulatorios con diferentes tipos de tumores malignos. Aunque esta escala no fue desarrollada para evaluar el riesgo de mortalidad, algunos estudios indican que puede estar asociada con mortalidad en pacientes con neoplasias.¹⁴

La escala de Padua es útil para pacientes con patologías médicas, pero no se aplica a pacientes en estado crítico internados en unidades de terapia intensiva. Esta toma en cuenta varios factores como: la presencia de cáncer activo, inmovilidad durante 3 días o más, trombofilia conocida, trauma o cirugía en los últimos 30 días, insuficiencia cardíaca o respiratoria, infarto de miocardio o enfermedad cerebro vascular, infección aguda o enfermedad reumática, obesidad (IMC>30), tratamiento hormonal actual y paciente con edad mayor de 70 años. Los pacientes con menos de 4 puntos tienen bajo riesgo de ETEV y no requieren trombo profilaxis, los pacientes con 4 puntos o más tienen alto riesgo e indicación de recibir trombo profilaxis.¹⁵

Existen escalas de riesgo para pacientes médicos, quirúrgicos y ambos. La escala de Caprini, una de las más conocidas en la práctica clínica es utilizada para pacientes médicos y quirúrgicos, sobre todo en pacientes con cirugías abdominopélvicas. Este modelo divide a los pacientes en bajo, moderado y alto riesgo de desarrollar ETEV. Su versión original modificada ha sido validada con éxito para la cirugía (cirugía abdominal, cirugía vascular, urología, otorrinolaringología, oncoginecología, cirugía plástica),

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

pacientes no quirúrgicos y de cuidados intensivos. La escala de Caprini identifica los factores de riesgo de cada paciente y según su puntaje se estratifican a estos en tres categorías: pacientes de bajo riesgo (puntaje de 0 a 4), que no requieren profilaxis para ETEV, mientras que los pacientes con riesgo moderado (puntaje de 5 a 8) y pacientes con alto riesgo (puntaje de 9 o más) recibe entre 10 y 30 días de profilaxis extendida. El uso de esta escala en pacientes con cirugía abdomino-pélvica por malignidad o por enfermedad inflamatoria pélvica está asociado con una reducción significativa de ETEV en el postoperatorio.¹⁶

Objetivos

Determinar el riesgo y tratamiento profiláctico de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV) en pacientes con patologías médicas y quirúrgicas según la escala de Caprini. Esto incluyó conocer la proporción de pacientes médicos y quirúrgicos en riesgo de enfermedad tromboembólica venosa según la escala de Caprini, determinar la proporción de pacientes hospitalizados con riesgo de enfermedad tromboembólica que han recibido profilaxis efectiva y establecer la causa por la cual no se indica tratamiento profiláctico para pacientes con patologías médicas y quirúrgicas con riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.

Aspectos Éticos

La importancia del estudio es registrar los riesgos de enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos y quirúrgicos. Se procedió a revisar las historias clínicas de los pacientes hospitalizados en cuatro hospitales del área metropolitana de Caracas (Hospital Universitario de Caracas, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital José María Vargas y Hospital Domingo Luciani previo consentimiento de las autoridades de dichas instituciones.

Durante la recolección de datos no se estableció contacto físico ni verbal con los pacientes y ningún paciente fue sometido a modelos de experimentación médica, manteniendo el principio del respeto a la persona y no maleficencia. La información obtenida fue utilizada para elaborar la discusión

sobre esta problemática que afecta a los pacientes hospitalizados.

Métodos

Tipo de estudio: investigación de tipo observacional, transversal y multicéntrica. Se registraron las características de una población en una sola ocasión y de inmediato se procedió a estudiarlas para determinar los riesgos de ETEV en pacientes médicos y quirúrgicos, con el uso de métodos estadísticos de promedio y dispersión.

La población estuvo constituida por todos los pacientes hospitalizados en los 4 centros seleccionados, Hospital Universitario de Caracas, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital José María Vargas y Hospital Domingo Luciani durante los días 11 al 22/06/2018 y la muestra estuvo representada por aquellos pacientes de ambos géneros, hospitalizados en áreas médicas y quirúrgicas con riesgo de desarrollar ETEV. Se incluyeron los médicos que voluntariamente aceptaron responder la encuesta.

Criterios de inclusión:

- Pacientes de ambos géneros, mayores de 14 años hospitalizados en áreas médicas y quirúrgicas.

Criterios de exclusión:

- Pacientes en edad pediátrica y mujeres embarazadas.
- Contraindicación absoluta de anticoagulación.

Procedimientos:

- Fuente de datos: Historia clínica
- Técnica: Se revisaron las historias clínicas en un periodo de 48 hrs por cada centro en un lapso de 14 días; de aquellos pacientes que permanecieron hospitalizados con patologías médicas y quirúrgicas con riesgo de desarrollar enfermedad tromboembólica venosa. Fueron seleccionados 4 centros hospitalarios: Hospital Universitario de Caracas, Hospital Miguel Pérez Carreño, Hospital José María Vargas y Hospital Domingo Luciani. Se aplicó un formato para la recolección de datos y se organizó de

acuerdo al género, grupo etario y se registró los factores de riesgo asociados a ETEV (escala de Caprini).

- Se realizó una encuesta anónima voluntaria y confidencial a los médicos residentes y especialistas de los 4 hospitales escogidos.
- En vista de lo anteriormente descrito, no fue éticamente necesario solicitar consentimiento informado.

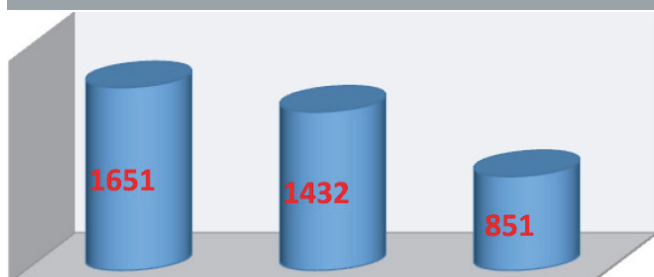
Tratamiento estadístico adecuado

Se aplicaron los métodos de la estadística descriptiva, la cual permitió presentar los datos de manera que se describió en forma precisa las variables cuantitativas y cualitativas haciendo rápida su lectura e interpretación. Los valores o modalidades que puede tomar una variable se ordenaron y representaron en las tablas respectivas, se realizaron gráficos para reflejar el comportamiento de éstas y posteriormente se hizo el análisis e interpretación de dichas gráficas para su presentación final.

Resultados

El número de camas arquitectónicas es de 1651, pero estaban operativas 1432 y ocupadas por pacientes hospitalizados 851, lo cual constituyó el número de historias revisadas. **Gráfico 1.**

Gráfico 1. Número de camas



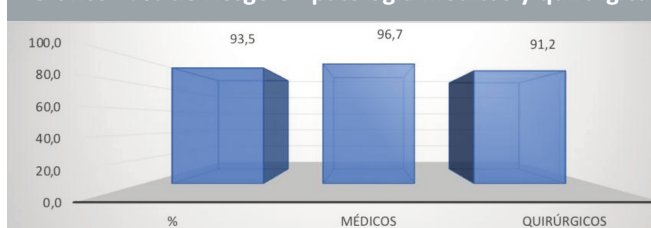
El género predominante fue el masculino con 502 pacientes (59 %) y femenino 349 pacientes (41 %), el promedio de la edad fue 48,6 con una desviación estándar de + 19,3 años. Los pacientes médicos fueron 362 (42,5 %) y quirúrgicos 489 (57,5 %). En cuanto al puntaje de la escala de Caprini el promedio fue de 6,7 con una desviación estándar de + 3,2 puntos. **Tabla 1.**

Tabla 1- Datos generales

Pacientes evaluados	851
Masculino	502 (59 %)
Femenino	349 (41 %)
Edad	48,6 + 19,3 años
Médicos	362 (42,5 %)
Quirúrgicos	489 (57,5 %)
Escala Caprini	6,7 + 3,2 pts

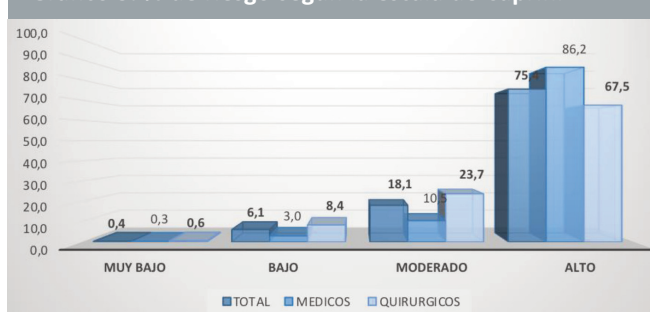
En cuanto al riesgo de ETEV en pacientes médicos y quirúrgicos el total de pacientes en riesgo fue de 796 pacientes (93,5 %), en cuanto a los pacientes médicos 350 del total estaban en riesgo de ETEV representado por el 96,7 % y del total de los quirúrgicos 446 estaban en riesgo correspondiente a 91,2%. **Gráfico 2.**

Gráfico 2. % de riesgo en patología médicas y quirúrgicas



Así mismo, en cuanto al riesgo según la escala de Caprini, los pacientes médicos tenían un riesgo muy bajo de 0,3 %, bajo de 3 %, moderado de 10,5 % y alto de 86,2 % y los pacientes quirúrgicos tenían un riesgo muy bajo de 0,6 %, bajo de 8,4 %, moderado de 23,7 % y alto de 67,5%. **Gráfico 3.**

Gráfico 3. % de riesgo según la escala de Caprini

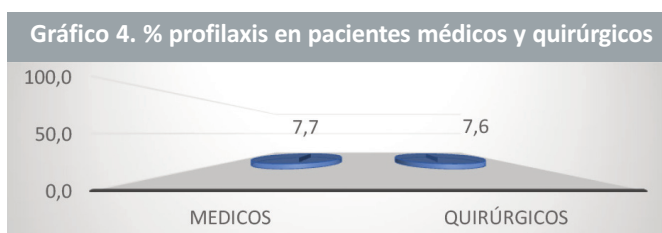


Por otra parte, del total de pacientes en riesgo para ETEV (796 pacientes) solo 61 pacientes (7,7 %) recibieron profilaxis, el resto 735 (92,3 %),

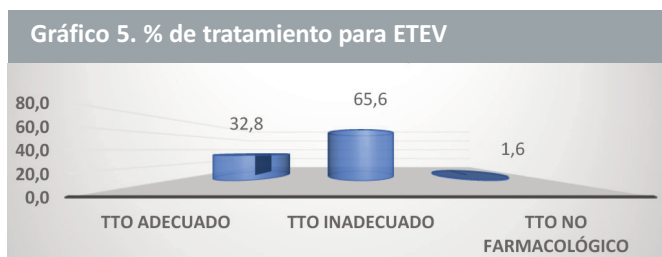
ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

considerados en riesgo para ETEV no tenían tratamiento para el mismo.

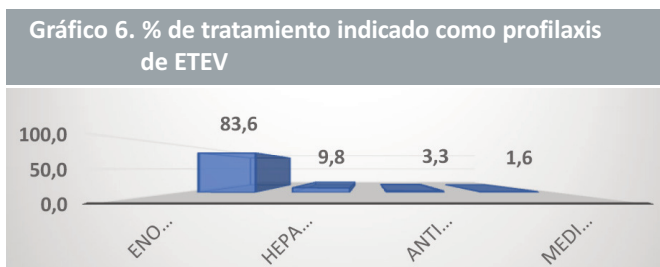
En cuanto a la indicación de profilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos solo 27 pacientes médicos (7,7 %) de los 350 que estaban en riesgo para ETEV recibieron profilaxis y 34 (7,6 %) de 446 pacientes quirúrgicos recibieron profilaxis. **(Gráfico 4).**



Sin embargo, vale destacar que de los pacientes que tenían tratamiento de tromboprofilaxis, solo 20 pacientes (32,8 %) tenían tratamiento adecuado, 40 (65,6 %) eran inadecuados y 1 (1,6 %) fue considerado tratamiento no farmacológico, tal como se muestra en el **Gráfico 5.**



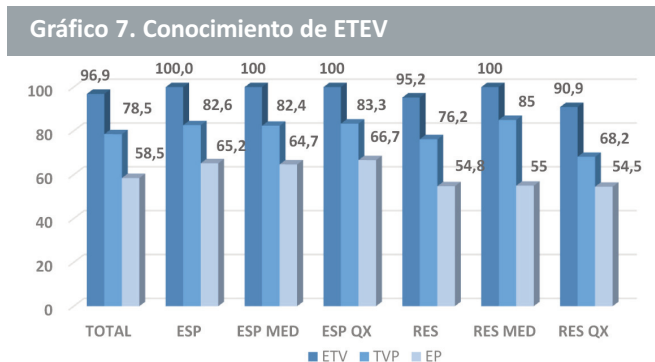
En cuanto al tratamiento indicado, la indicación más frecuente fue Enoxaparina en 51 pacientes (83,6 %), seguido de la heparina sódica en 6 pacientes (9,8 %), 2 pacientes con otros medicamentos (aspirina y clopidogrel) representado por el 3,3 % y 1 con medida no farmacológica (medias de compresión graduada) que representa el 1,6 %. **Gráfico 6.**



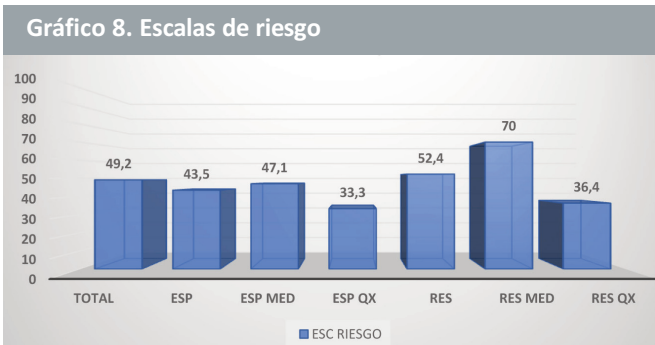
Finalmente se aplicó una encuesta anónima a 65

médicos residentes y especialistas de los 4 hospitales mencionados con la finalidad de determinar el conocimiento de la ETEV, así como el uso sobre las escalas de riesgo, el tratamiento recomendado y seguimiento, tras el alta hospitalaria.

Con respecto al conocimiento de médicos residentes y especialistas sobre ETEV, el 96,9 % afirmó conocer la entidad, sin embargo solo el 78,5 % reconocía la TVP como entidad clínica que pertenece a la ETEV y el 58,5 % conocía a la embolia pulmonar (EP). En cuanto a los especialistas tanto médicos como quirúrgicos reconocieron la TVP como parte de la ETEV, los médicos en un 82,4 % y quirúrgicos en 83,3%. En cuanto a la embolia pulmonar, los especialistas médicos la reconocieron en 64,7% y quirúrgicos en un 66,7%. En cuanto a los residentes de especialidades médicas el 85% reconocía la TVP como parte de la ETEV y el 68,2% en los residentes quirúrgicos, en cuanto a la EP fue similar en ambos grupos (médicos 55% y quirúrgicos en un 54,5%) **Gráfico 7.**

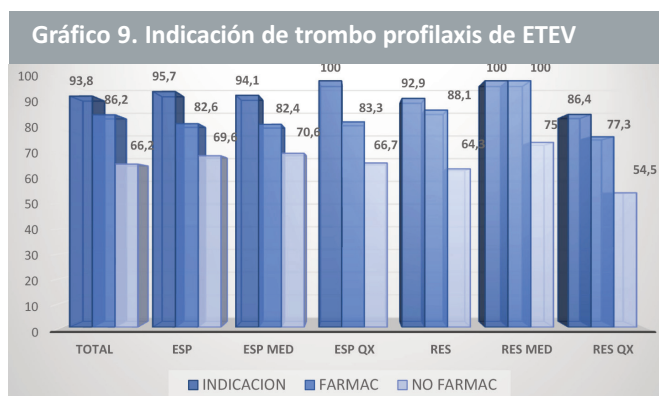


Con respecto a las escalas de riesgo el conocimiento en total fue de 49,2 %, los residentes cono-



cían las escalas en 52,4 % y los especialistas en un 43,5 %. EL 47,1 % de los especialistas médicos conocían las escalas y los quirúrgicos en un 33,3 %, En cuanto a los residentes, los médicos conocían las escalas en un 70 % y los quirúrgicos en un 36,4 %. **Gráfico 8.**

Así mismo, al preguntar si indican algún tipo de tratamiento de trombo profilaxis para ETEV, el 93,8 % afirmó su respuesta, siendo la farmacológica la de mayor indicación en un 86,2 % con respecto a la no farmacológica en un 66,2 %. En cuanto a los especialistas, los médicos dijeron indicarla en 82,4 % y los quirúrgicos en un 83,3 %; los residentes médicos dijeron indicarla en un 100 % y los quirúrgicos en un 77,3 %. **Gráfico 9.**



Y finalmente, en cuanto al seguimiento de la ETEV tras el alta hospitalaria, la mayoría indicó seguimiento menor a 3 meses, siendo los especialistas quienes realizan mayor seguimiento en 43,5% vs los residentes en 38,1%. El seguimiento de las especialidades quirúrgicas predominó en 66,7% médicas en 35,3 %. Caso contrario ocurrió con los residentes predominando el seguimiento en los residentes médicos en 50 % sobre los quirúrgicos con 27,3%.

Discusión

El presente estudio tuvo como finalidad determinar los factores de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa en pacientes médicos y quirúrgicos ingresados en cuatro hospitales universitarios del área metropolitana de Caracas. Los pacientes con riesgo de ETEV según la escala de Caprini fueron 796 (93,5%) y de estos 446 (91,2%)

corresponde a pacientes con patología quirúrgicas y 350 (96,7%) a pacientes con patologías médicas, observando un alto riesgo de ETEV para ambas condiciones. Comparando estos resultados con la investigación realizada por Cohen y colaboradores quienes evaluaron la prevalencia de ETEV en pacientes hospitalizados y determinaron la proporción de los sujetos con riesgo alto y trombo profilaxis efectiva. en 68.183 pacientes, de los cuales 35.329 pacientes tenían riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, 19.842 del grupo quirúrgico y 15.487 del grupo médico.¹⁷

Con respecto a los pacientes con riesgo de ETEV se evidenció que de los pacientes en riesgo solo 61 (7,7%) recibió profilaxis farmacológica y no farmacológica, concluyendo que a pesar del riesgo de enfermedad tromboembólica venosa, en los pacientes hospitalizados la administración de trombo- profilaxis efectiva es baja. Hallazgo similar encontrado en el estudio de Borobia y cols realizado en 2008 donde solo el 49,1% de los pacientes tenía trombo profilaxis adecuada.¹⁸ De igual manera en el estudio multinacional ENDORSE, solo 39,5% de 37.356 pacientes médicos recibía profilaxis tromboembólica. Esto contrastó con el 58,5% en la población quirúrgica.¹⁹ Estos resultados difieren de Cohen y colaboradores, donde los pacientes quirúrgicos en riesgo 11.613 (58.5%) recibieron trombo profilaxis efectiva vs 6.119 (39.5%) del grupo médico con riesgo. 17 De la misma manera Deheinzeln y colaboradores evaluaron la prescripción de trombo profilaxis adecuada en pacientes hospitalizados en cuatro hospitales de Sao Paulo, Brasil. Obtuvieron información relacionada con factores de riesgo y prescripción de medidas farmacológicas y no farmacológicas en 1.454 pacientes (589 quirúrgicos y 865 médicos). De acuerdo con la escala de Caprini, 71% de los pacientes con riesgo alto de ETEV recibió trombo profilaxis.²⁰ Otro estudio realizado en España demostró que en los pacientes médicos el 50% presentaba alto riesgo y la tasa de profilaxis fue adecuada en el 74,2%.²¹

En la población de Monterrey se realizó un estudio que abarcaba dos hospitales de la ciudad; (Hospital San José con 100 pacientes y Hospital

ENFERMEDAD TROMBOEMBÓLICA VENOSA: FACTORES DE RIESGO Y PROFILAXIS EN PACIENTES HOSPITALIZADOS

Metropolitano Nuevo León con 100 pacientes). En el hospital San José solo en el 61.5% de los pacientes fue indicada la terapia antitrombótica efectiva. En el 38.5% restante de los pacientes se utilizaron medidas no farmacológicas o mecánicas consistentes en medias elásticas. En otro grupo de pacientes el 50% recibió profilaxis adecuada.²²

De los pacientes en riesgo en nuestro estudio se indicó profilaxis a 27 (7,7%) pacientes médicos y 34 (7,6%) pacientes del área quirúrgica, resultados que difieren con la mayoría de los estudios internacionales de indicación de profilaxis para ETEV donde hay alto porcentaje de prescripción y son los pacientes quirúrgicos con mayor porcentaje de ella. En el estudio ENDORSE Survey se estudió a la población quirúrgica de 358 hospitales que fueron sometidos a cirugía mayor, electiva o de emergencia, encontrándose que de 93% de los pacientes en riesgo recibió profilaxis el 62%.²³ En el estudio ENDORSE España los pacientes quirúrgicos en riesgo recibieron profilaxis un 20% más que los médicos; esta tendencia que se viene consolidando debido a que la evaluación del riesgo en el paciente médico es menos clara que en el quirúrgico, que depende fundamentalmente de la edad y el tipo de cirugía.²⁴ En el estudio ENDORSE Venezuela se observó que la indicación de profilaxis en pacientes en riesgo (642 pacientes) fue de 25% en los pacientes quirúrgicos y de 40% en pacientes médicos.²⁵

La subutilización de la profilaxis está relacionada a una serie de factores. Entre ellos destaca una baja percepción respecto a la magnitud del problema y del beneficio de la profilaxis, el temor a complicaciones hemorrágicas; dicho temor se basa en una sobreestimación del riesgo hemorrágico asociado a dosis bajas de anticoagulantes y al desconocimiento de la ETEV. En nuestro trabajo el conocimiento de los médicos residentes y especialistas sobre ETEV es del 96,9%. Los médicos residentes tienen noción de las escalas de riesgo en un 52,4% mientras que los especialistas en un 43,5%. El tratamiento farmacológico fue la mayor indicación en un 86,2%.

Comparando estos resultados con el estudio realizado por Cabrera y cols, donde los resultados

de la encuesta muestran que la trombo profilaxis es considerada segura por 97,7% de los médicos; sin embargo, el hecho que 18 médicos especialistas o en formación la consideren innecesaria, costosa o riesgosa, se refleja en que 4% de los entrevistados no prescribe trombo profilaxis.²⁶ En otro estudio realizado por Cruz y colaboradores sobre el conocimiento general acerca de ETEV y sus factores de riesgo, la destreza médica para realizar el diagnóstico de esta enfermedad fue muy bajo. La evaluación del riesgo global de ETEV no se hace correctamente tanto en pacientes quirúrgicos como en el no quirúrgicos. El nivel de conocimiento acerca de estos factores no fue esencialmente diferente entre los especialistas y los residentes.²⁷

Concluimos en este estudio lo siguiente:

1. Al aplicar la escala de Caprini, hay una elevada incidencia de pacientes hospitalizados con alto riesgo de enfermedad tromboembólica venosa.
2. El uso de profilaxis farmacológica para enfermedad tromboembólica venosa es muy bajo.
3. Existe buen conocimiento de la entidad presentada entre los médicos encuestados. Sin embargo la asociación con la embolia pulmonar es baja.
4. Hay un pobre conocimiento de las escalas de riesgo para enfermedad tromboembólica venosa entre los médicos encuestados.

Referencias

1. Borobia A, Fernández C, Iniesta A, García J, Valero R, Bizighescu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de utilización de tromboprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev clin esp.* 2009; 209(1): 15-20.
2. Goldhaber S, Tapson V. A prospective registry of 5.451 patients with ultrasound confirmed deep vein thrombosis. *Am J Cardiol.* 2004; 93(2):259-262.
3. Alikhan R, Peters F, Wilmott R, Cohen A. Fatal pulmonary embolism in hospitalized patients: a necropsy review. *J Clin Pathol.* 2004; 57(12):1254-1257.
4. Meignan M, Rosso J, Gauthier H, Brunengo F, Claudel S, Sagnard, et al. Systematic lung scans reveal a high frequency of silent pulmonary embolism in patients with proximal deep venous thrombosis. *Arch Intern Med.* 2000; 160(2):159-154.
5. Páramo J, Feliu J, Iglesias R, Ruiz G, Lucumberri R. Profilaxis del tromboembolismo venoso: recomendaciones en pacientes médicos y sistema de alarma electrónica en pacientes hospitalizados. *Rev Med Univ Navarra.* 2006; 50(1): 17-23.
6. Arias J, Rodríguez M, Naranjo F. Uso de tromboprofilaxis en pacientes con patología médica. *Rev Colomb Cardiol.* 2016; 23(5): 375-382.

7. Cohen A, Tapson V, Bergmann J, Goldhaber S, Kakkar A, Deslandes B, et al. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting (ENDORSE study): a multinational cross-sectional study. *Lancet*. 2008; 371(9610): 387-94.
8. Holbrook A, Schulman S, Witt D, Vandvik P, Fish J, Kovacs M, et al. Antithrombotic Therapy and Prevention of Thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence Based Clinical Practice Guidelines. 2012; 141(2): 152-184.
9. Okuhara A, Navarro T, Procópio R, Bernardes R, Oliveira L, Nishiyama M. Incidence of deep vein thrombosis and quality of venous thromboembolism prophylaxis. *Rev Col Bras Cir*. 2014; 41(1):2-6.
10. Molero S, Guzmán J, Rodríguez O, Mijares M. Trombosis venosa profunda en el Hospital "Dr. Miguel Pérez Carreño". *VITAE* 2005; 7(24): 1-9.
11. Núñez A. Evaluación del riesgo de tromboembolismo venoso en los pacientes ingresados en el servicio de cirugía del Hospital Universitario "Dr. Ángel Larralde" para optar por título de especialista en Cirugía General. Valencia: Universidad De Carabobo, facultad de ciencias médicas; 2011.
12. KLOK F, Kruisman E, Spann J, Nijkeuter M, Righini M, Aujesky D, et al. Comparison of the revised Geneva score with the Wells rule for assessing clinical probability of pulmonary embolism. *J Thromb Haemost*. 2008; 6 (1):40-44.
13. Rupa-Matysek J, Gil L, Kaźmierczak M, Barańska M, Komarnicki M. Prediction of venous thromboembolism in newly diagnosed patients treated for lymphoid malignancies: validation of the Khorana Risk Score. *Med Oncol*. 2017; 35(1): 1-8.
14. Ortiz A, Vastola F. Prescripción oportuna de trombopprofilaxis según escala de Caprini para optar por título de especialista en Medicina Interna. Caracas: Universidad Central de Venezuela. 2016.
15. Lobastov K, Barinov V, Schastlivtsev I, Laberko L, Rodoman G, Boyarintsev V. Validation of the Caprini risk assessment model for venous thromboembolism in high-risk surgical patients in the background of standard prophylaxis. *J Vasc Surg Venous Lymphat Disord*. 2016; 4(2):153-160.
16. Sterbling H, Rosen A, Hachey K, Vellanki N, Hewes P, Rao S, et al. Caprini Risk Model Decreases Venous Thromboembolism Rates in Thoracic Surgery Cancer Patients. *Ann Thorac Surg*. 2018; 105(3): 879-885.
17. Cohen A, Tapson F, Bergmann F, Goldhaber S, Kakkar A, Deslandes B, et al. ENDORSE Investigators. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute hospital care setting. *The lancet*. 2010. 103(4):736-48
18. Borobia A, Fernández C, Iniasta A, García de Paso P, Valero J, Bizighescu M, et al. Riesgo de enfermedad tromboembólica y estudio de utilización de trombopprofilaxis en pacientes médicos hospitalizados y al alta hospitalaria. *Rev Clin Esp*. 2009. 209 (1): 15-20.
19. Aizman A, Abbott E, Rojas L. Profilaxis de enfermedad tromboembólica en pacientes hospitalizados con patología médica, estrechando la brecha entre las guías y la práctica clínica. *Rev Med Chile*. 2011. 139(9): 1210-1217
20. Deheinzelin D, Braga A, Martins L, Martins M. Incorrect use of thromboprophylaxis for venous thromboembolism in medical and surgical patients: results of a multicentric, observational and cross-sectional study in Brazil. *J Thromb Haemost*. 2006. 4(6):1266-70.
21. Gallardo P. Riesgo trombótico y hemorrágico en pacientes hospitalizados en áreas médicas para optar al grado de Doctor. Málaga, facultad de medicina; 2016.
22. Lezama J, Ramírez M, Martínez L, Díaz E. Evaluación de la profilaxis antitrombótica en pacientes quirúrgicos en dos hospitales de la Ciudad de Monterrey. *Rev Cienc Clin*. 2016. 28(9): 21-27.
23. Kakkar A, Cohen A, Tapson V, Bergmann J, Goldhaber S, Deslandes B. Venous thromboembolism risk and prophylaxis in the acute care hospital setting (ENDORSE SURVEY) finding in surgical patients. *Annals of surgery*. 2010. 251(2): 330-338.
24. Nieto J. Riesgo de ETEV y profilaxis antitrombótica en los pacientes ingresados en hospitales españoles (ESTUDIO ENDORSE). *Med clin*. 2009. 133(1): 1-7.
25. Parejo JA. Estudio ENDORSE. Venezuela.
26. Cabrera R, Hernández E, Guzmán G, Hernández G, Pliego C, Zendejas J, et al. Trombopprofilaxis en pacientes médicos y quirúrgicos: resultados de un estudio multicéntrico realizado en hospitales de la Ciudad de México. *Med Int Méx*. 2017. 33(6): 746-753.
27. Cruz A, Aragón D, Castro G, Liceaga, G, Martin A, Alcantar E, et al. Comparación del conocimiento de la enfermedad tromboembólica venosa entre residentes y graduados de medicina interna. *Gac Med Mex*. 2013. 149(1): 254-64.

Mieloma múltiple: enfermedad ósea extensa en una paciente joven

Yohana Francis Villaparedes Moreno, Darwin José Plaza Rojas, María Laura Parra Valero,
Carlos Mendoza Gaviria.

Recibido: 01/02/2020

Aceptado: 20/03/2020

Resumen

El mieloma múltiple (MM) es un tumor de proliferación clonal de plasmocitos en la médula ósea (MO). Hasta ahora no es curable^{1,2}. Puede presentarse como una enfermedad indolente o con manifestaciones clínicas como insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas¹. Se presenta el caso de una paciente femenina de 46 años, quien padecía dolor en la región del brazo izquierdo, acompañado por dolores óseos generalizados. Al examen físico se observó en el tercio proximal de la región humeral izquierda y hombro ipsilateral, gran tumoración que deformaba la anatomía local, indurada, inmóvil y dolorosa. Presentaba anemia severa (Hb. 6 g/dL), cuantificación de $\beta 2$ Microglobulina 4,23 mg/L (VR 0,80 – 3,0 mg/L) y rastreo óseo radiológico con múltiples lesiones líticas. En la muestra de médula ósea se encontró infiltración de 80 % de células plasmáticas monoclonales kappa. Se le diagnosticó discrasia de células plasmáticas tipo MM monoclonal kappa sintomático, estadio II (ISS), con enfermedad ósea extensa y un gran plasmocitoma humeral izquierdo. Se indicó tratamiento de inducción de la remisión con el esquema VCD (bortezomib, ciclofosfamida y dexametasona). Adicionalmente ácido zoletrónico. Posteriormente se modificó a bortezomib, talidomida y prednisona. Luego del tratamiento antineoplásico, refirió acalmia completa del dolor con mejoría de la movilidad. Este caso clínico se trata de una presentación inusual de MM debido a

la edad de la paciente y a la extensa enfermedad ósea. Llamó la atención la ausencia de niveles elevados de la cadena liviana kappa de las inmunoglobulinas libres en suero. Por la edad de la paciente y la ausencia de co-morbilidades significativas, es candidata para trasplante de células progenitoras hematopoyéticas (TCPH).

Palabras clave: mieloma múltiple; neoplasia hematológica; lesiones osteolíticas; diagnóstico; tratamiento.

Multiple myeloma: extensive bone disease in a young patient. Report of a case

Villaparedes Moreno Yohana Francis, Plaza Rojas Darwin José, Parra Valero María Laura, Mendoza Gaviria Carlos.

Abstract

Multiple myeloma (MM) is a tumor of clonal proliferation of plasma cells in the bone marrow (BM). Until now it is not curable^{1,2}. It can present as without symptoms or with clinical manifestations such as renal failure, anemia and osteolytic lesions¹. We describe the case of a 46-year-old female patient, who complained of pain in her left arm, and, also, by generalized bone pain. On physical examination a large tumor was present in the proximal third of the left humeral region and ipsilateral shoulder; it was hard, painful and immobile. She had severe anemia (Hb6g/dL), quantification of $\beta 2$ Microglobulin 4.23 mg / L (VR 0.80 - 3.0 mg / L) and the radiological bone survey showed multiple lytic lesions. In the bone marrow sample, an infiltration of 80 % kappa monoclonal plasma cells was found. Her diagnosis was MM-type plasma

* Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA). Mérida, Venezuela
e.mail. Carlos Eduardo Mendoza Gaviria <carlooseduardom37@gmail.com>

cell dyscrasia, symptomatic kappa, stage II (ISS), with extensive bone disease and a large left humeral plasmacytoma. Remission induction therapy was indicated with the VCD scheme (bortezomib, cyclophosphamide and dexamethasone). Additionally zoledronic acid was administered. Subsequently, it was modified to bortezomib, thalidomide and prednisone. After antineoplastic treatment, she referred pain relief with improvement of mobility. This clinical case is an unusual presentation of MM due to the age of the patient and extensive bone disease. The absence of high levels of the kappa light chain of free immunoglobulins in serum attracted attention. Due to the age of the patient and the absence of significant co-morbidities, she is a candidate for transplantation of hematopoietic stem cells.

Key words: *multiple myeloma; hematological neoplasia; osteolytic lesions; diagnosis; treatment.*

Introducción:

El mieloma múltiple (MM) es un tumor de proliferación clonal de plasmocitos en la médula ósea (MO). Pertenece al espectro de las discrasias de células plasmáticas, del cual representa la entidad maligna más frecuente. Este tipo de neoplasia está formada por células plasmáticas que generalmente producen un exceso de inmunoglobulinas monoclonales detectables en el suero y/o en la orina. Representa el 10 % de todos los cánceres hematológicos, afectando principalmente a personas mayores de 50 años.^{1,2} Puede presentarse como una enfermedad asintomática o debutar con manifestaciones clínicas que van desde dolor óseo hasta manifestaciones como hipercalcemia, insuficiencia renal, anemia y lesiones osteolíticas.¹ El estudio morfológico (frotis y biopsia) e inmunofenotípico de la médula ósea es el más recomendado para hacer el diagnóstico, ya que permite determinar la cantidad de células plasmáticas tumorales.³ El pronóstico del MM se ha relacionado con los niveles séricos de beta-2-microglobulina (B2M) y la albuminemia. Para escoger la modalidad terapéutica más conveniente, se requiere determinar si el paciente es candidato a trasplante de células progenitoras hematopoyéticas autólogas (TCPH) y la

estratificación de acuerdo con el riesgo.^{1,2} En los pacientes clínicamente aptos (generalmente menores de 65 años de edad y sin comorbilidades significativas), se elige un esquema de tratamiento de inducción de la remisión basado en la combinación de drogas como bortezomib, lenalidomida, talidomida y dexametasona.²

Caso clínico: paciente femenina de 46 años natural de Caracas y proveniente de Mérida, quien desde el 10 de septiembre de 2017 presentaba dolor en el brazo izquierdo, y dolor óseo generalizado. El 20 de diciembre de 2017, por persistencia del dolor en el hombro izquierdo, se realizó una radiografía del hombro izquierdo en donde se observó una gran lesión osteolítica en la epífisis proximal humeral izquierda; fue evaluada por diferentes facultativos sin obtener diagnóstico. El 24 de mayo de 2018, posterior a la consulta en reumatología, se realizó una radiografía control, en la que se observó una lesión osteolítica expansiva con destrucción total sub-capital humeral izquierda, así como otras lesiones osteolíticas en el trayecto de la diáfisis humeral, clavícula y costillas. Fue evaluada por hematología y se realizó una punción/aspiración y toma de muestra para biopsia de médula ósea, con inmunofenotipo por citometría de flujo que reportó: infiltración del 80 % por células plasmáticas tumorales, monoclonales kappa, positivas para CD56, CD138 y CD38. En junio ingresó en el Instituto Autónomo Hospital Universitario de Los Andes (IAHULA), ubicado en la ciudad de Mérida. Se realizaron diversas pruebas con los siguientes resultados: creatinina 0,81 mg/dL (VR 0,5 – 1,2 mg/dL) cuantificación de B2M 4,23 mg/L (VR 0,80 – 3,0 mg/L), cuantificación de cadenas livianas de las inmunoglobulinas por FreeLite®: kappa 16,20 mg/L (VR 3,30 – 19,4 mg/L) y lambda 7,99 mg/L (VR 5,7 – 26,3 mg/L), la Hb. era de 6 g/dL.

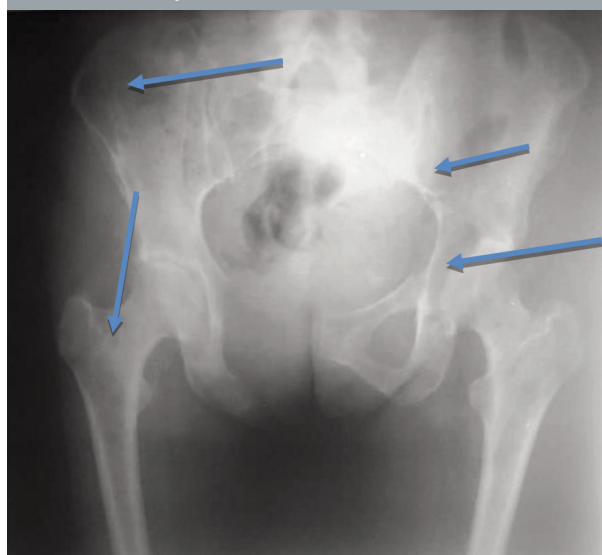
Imágenes radiológicas: ausencia de lesiones líticas en el cráneo. Múltiples lesiones líticas, (ausencia de cabeza humeral izquierda y tercio proximal de la diáfisis, aumento de partes blandas del hombro izquierdo, techo acetabular izquierdo, rama isquiopubiana e iliopública derecha, vértebra

MIELOMA MÚLTIPLE: ENFERMEDAD ÓSEA EXTENSA EN UNA PACIENTE JOVEN

lumbar transicional, sacrolistesis izquierda).

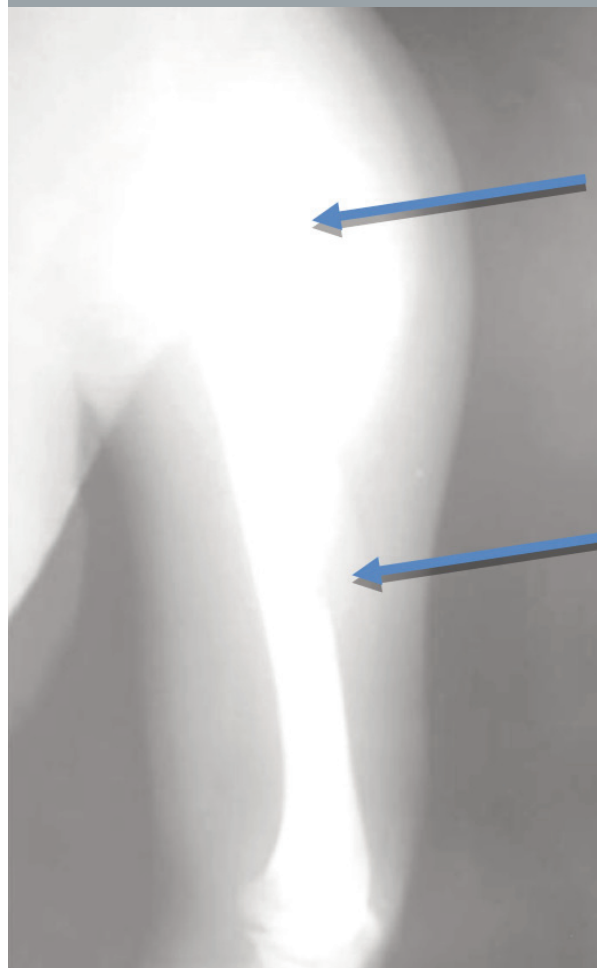
Imágenes 1 y 2.

Imagen 1. Techo acetabular izquierdo, ramas isquiopúbica e iliopúbica derechas, vértebra lumbar transicional, ambas cabezas femorales con lesiones líticas. Ausencia parcial del techo acetabular izquierdo, lesión lítica de bordes bien definidos, no escleróticos en el tercio lateral de la rama iliopúbica izquierda, y esclerosis de la articulación sacroilíaca izquierda.



Con los hallazgos descritos se diagnosticó una discrasia de células plasmáticas tipo mieloma múltiple monoclonal kappa, sintomático, estadio III-A (clasificación de Durie y Salmon) y estadio II del sistema internacional (ISS) para estadiaje del MM, con enfermedad ósea extensa y un gran plasmocitoma humeral izquierdo. Se indicó tratamiento de inducción de la remisión con el esquema VCD, el cual contempla bortezomib (1,3 mg/m² de superficie corporal) días 1, 4, 8 y 11; ciclofosfamida (500 mg/m²) días 1, 8, 15; y dexametasona 40 mg/día, días 1, 4, 8, y 11. Adicionalmente ácido zoledrónico (4 mg VEV mensual). Recibió el primer ciclo de forma irregular debido a la dificultad en la adquisición de todos los medicamentos, se administraron 2 ciclos completos. El 10 de julio de 2018 presentó los siguientes signos: fiebre (39 °C) persistente, de 3 días de evolución, disnea leve a esfuerzos físicos, dolores óseos generalizados de

Imagen 2. Ausencia de la cabeza humeral izquierda y tercio proximal de la diáfisis, aumento de volumen en las partes blandas del hombro.



moderada a fuerte intensidad, particularmente en hombro izquierdo. Al examen físico se evidenció palidez cutáneo-mucosa y en tercio proximal de la región humeral izquierda y hombro ipsilateral una tumoración voluminosa de más de 10 cm de diámetro, que deformaba la anatomía local, indurada, inmóvil y dolorosa, sin signos de flogosis. Estaba taquicárdica, taquipneica, con crepitantes finos bibasales. Por falta de disponibilidad de los medicamentos, se indicó posteriormente bortezomib, talidomida (100 mg/día) y prednisona (60 mg/m² días 1 al 4 de cada ciclo). Se mantuvo la dosis mensual de ácido zoledrónico. Además la paciente recibió eritropoyetina 10.000 UI por 5 dosis, parches de fentanilo 25 mcg/h por 7 días, aciclovir 400 mg/día, ácido acetil salicílico 81 mg/día. Durante el primer

ciclo, recibió el bortezumib VEV, presentó parestesia en ambos miembros inferiores, que mejoró al administrarlo por vía subcutánea. Al culminar el segundo ciclo presentó neumonía bilateral y derrame pleural izquierdo. Recibió levofloxacin 500 mg/día por 14 días, fluconazol 150 mg/día, registrándose mejoría clínica y radiológica. Luego del tratamiento antineoplásico, refirió acalmia completa con mejoría de la movilización.

Discusión

El motivo por el cual en principio la paciente asistió a la consulta, fue el dolor óseo. La sintomatología dolorosa ósea es el principal motivo de consulta en pacientes con MM, frecuente en 70-80 % de los casos, siendo secundaria a las lesiones osteolíticas causadas por la expansión de células plasmáticas que ocasionan la osteólisis mediante la estimulación de la producción de citoquinas como IL6, IL11, IL1, TNF, MIP-1-alfa, que activan los osteoclastos.⁴ Sin embargo, en este caso se trata de una presentación inusual y agresiva del MM, debido al avance acelerado de la enfermedad ósea, que además no se acompañaba de hipercalcemia, una de las manifestaciones clásicas en el MM.⁵ Otro elemento de interés, fue la ausencia de lesiones osteolíticas craneales, un hallazgo frecuente en estos casos a pesar del estado avanzado de enfermedad ósea en otros huesos.⁶ El pronóstico se determinó según el sistema internacional de estadificación (ISS), ya que se trata de un método con gran valor, validado y reproducible.⁷ Por los niveles de beta 2M y la albuminemia, la paciente se clasificó como ISS II. Aunque el sistema internacional de estadificación ofrece gran precisión en el pronóstico del paciente, en la actualidad existen otros métodos orientados a mejorar la exactitud del pronóstico, estos métodos requieren cotejar la clasificación ISS con el estudio citogenético evaluado mediante FISH (cytogenetic/ fluorescent in situ hybridisation) y los niveles de LDH, sin embargo no se dispuso de estos estudios.⁸ Según la clasificación ISS, corresponde a un tiempo de supervivencia aproximado de 29 meses. Sin embargo, el hecho de que la paciente pertenecía a un subgrupo dentro de esta clasificación, que no tenía daño renal, representa un criterio que pudiese orientar hacia un pronóstico menos desfavorable.⁷ Otro elemento que llamó la atención, es que no se encontraron niveles de la cadena liviana kappa de inmunoglobulina fuera

del rango de referencia, a pesar de que por citometría de flujo se determinó que se trataba de células clonales de este tipo. Se eligió un tratamiento de inducción de la remisión basado en el esquema VCD recomendado por los lineamientos de la Escuela Europea de Oncología Médica (ESMO).⁹ Sin embargo, por tratarse de una paciente menor de 65 años con buenas condiciones clínicas generales, es elegible para TCPH.¹⁰

En conclusión, se trata de una presentación inusual de Mieloma Múltiple. Se le indicó el tratamiento recomendado en guías internacionalmente aceptadas, al que respondió de acuerdo con lo esperado (satisfactoriamente). Luego del primer ciclo de tratamiento antineoplásico ya presentaba gran mejoría clínica. A pesar de las complicaciones del tratamiento, en términos generales la paciente ha tenido buena respuesta, aunque por falta de acceso a los fármacos no se ha cumplido el tratamiento con la regularidad del esquema propuesto.

Referencias

1. Beutler E, Collier B, Kipps T, Seligsohn U, Lichtman M. Williams Hematología. España: Marbán. 2008: 1279-1298.
2. Rodríguez A, Saltiel C, Prieto M, Chiquin D, Gil M, Vizcaino J, et al. Manual de manejo de Mieloma Múltiple. Caracas: Sociedad Venezolana de Hematología; 2013: 11-98.
3. Dutoit JC, Vanderkerken MA, Verstraete KL. Value of whole body MRI and dynamic contrast enhanced MRI in the diagnosis, follow-up and evaluation of disease activity and extent in multiple myeloma. *European Journal of Radiology*. 2013; 82(9):1444-52.
4. Valles F, Lares Y, Figueroa J y Salazar V. Lesiones osteolíticas en paciente joven con Mieloma Múltiple. *Med Interna (Caracas)* 2015; 31 (1): 25.
5. Segovia J, Duarte M, Restrepo J, Saavedra C, Andrade R. Mieloma múltiple en el Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá (1983-2006). *Acta Med Colomb*. 2008; 33(4): 276-281.
6. San Miguel J, García-Sanz R. Prognostic features of multiple myeloma. *Best Pract Res Clin Haematol* 2005; 18: 569-83.
7. Conte G, Figueroa G, Lois V, Cabrera M, León Á, García H, Rojas H. Valor pronóstico del nuevo sistema de etapificación internacional en mieloma múltiple. Comparación con el sistema de Durie-Salmon. *Rev Méd Chile* 2008; 136: 7-12.
8. Palumbo A, Avet-Loiseau H, Oliva S et al. Revised international staging system for multiple myeloma: a report from international Myeloma Working Group. *J Clin Oncol* 2015; 33: 2863-2869.
9. Moreau P, San Miguel J, Sonneveld P, Mateos M, Zamagni E, Avet-Loiseau H, et al. ESMO Guidelines: Multiple myeloma: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up; 2017: 4-7.
10. Moreau P, Attal M, Facon T. Frontline therapy of multiple myeloma. *Blood* 2015; 125: 3076-3084.