Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 36 **N° 4** **2020**

C O N T E N I D O

EDITORIAL

COVID-19: COVID-19: de la Pandemia a las Vacunas
Flor H. Pujol .....153 - 154

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores Emergentes de Riesgo Cardiovascular
Cristina López de Ayala..... 155 - 161

GALERIA DE IMÁGENES CLÍNICAS

Accidente Ofídico Bothrópico
María Mercedes Morante Tinoco, Daniela Petrucci Di Giacomo, Luis Guillermo Cabrera Guillon, Zully Andreína Réquiz Arellano.....162

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Factores de Riesgo asociados a Infecciones del Tracto Urinario Producido por Gérmenes Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido
Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloria Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez .....163 - 173

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Paciente con Dermatitis y Artritis Durante sus Embarazos
Josselyn Rita Pazzos Carillo, Mary Carmen Cifelli Torrez, Wilfredo José Rodríguez Ambard, Alberto José Millán Boadas.....174 - 181

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Salud Pública y Pruebas Diagnósticas del COVID-19: Caso Venezuela
Alejandro Rísquez Parra, Rosalba Urosa Salazar de Rodríguez, Juan Bautista De Sanctis .....182 - 192

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES II

Revista Indizada en LILACS.
Depósito legal: ppi201502DC4593; pp198502DF405. ISSN: 2443-4396; 0798-0418

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 36 **N° 4** **2020**

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

EDITORA
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@gmail.com
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

C O N T E N I D O

EDITORIAL

COVID-19: COVID-19: de la Pandemia a las Vacunas
Flor H. Pujol.....153 - 154

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Factores Emergentes de Riesgo Cardiovascular
Cristina López de Ayala..... 155 - 161

GALERIA DE IMÁGENES CLÍNICAS

Accidente Ofídico Bothrópico
María Mercedes Morante Tinoco, Daniela Petrucci Di Giacomo, Luis Guillermo Cabrera Guillon, Zully Andreína Réquiz Arellano.....162

TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

Factores de Riesgo Asociados a Infecciones del Tracto Urinario por Gérmenes Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido
Andreina Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloria Párraga, Carlos Oberto,María Beatriz Sánchez...163 - 173

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Paciente con Dermatitis y Artritis Durante sus Embarazos
Josselyn Rita Pazzos Carillo, Mary Carmen Cifelli Torrez, Wilfredo José Rodríguez Ambard, Alberto José Millán Boadas .....174 - 181

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

Salud Pública y Pruebas Diagnósticas del COVID-19: Caso Venezuela
Alejandro Rísquez Parra, Rosalba Urosa Salazar de Rodríguez, Juan Bautista De Sanctis .....182 - 192

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES II

Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Established April 1985

Volume 36 **Number 4** **2020**

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

EDITORA
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@gmail.com
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

CONTENTS

EDITORIAL

COVID-19: From Pandemic to Vaccines
Flor H. Pujol .....153 - 154

REVIEW ARTICLE

Emerging Risk Factors for Cardiovascular Disease
Cristina López de Ayala..... 155 - 161

CLINICAL IMAGES

Complicated Bothrops Bite
María Mercedes Morante Tinoco, Daniela Petrucci Di Giacomo, Luis Guillermo Cabrera Guillon, Zully Andreína Réquiz Arellano.....162

RESEARCH ARTICLES

Risk Factors Asociated to Urinary Tract Infections Produced by Extended -Spectrum Beta -Lactamases-Producing Germs
Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloria Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez.....163 - 173

PRESENTATION OF CLINICAL CASES

A Patient with Dermatitis and Arthritis During her Two Pregnancies
Josselyn Rita Pazzos Carillo, Mary Carmen Cifelli Torrez, Wilfredo José Rodríguez Ambard, Alberto José Millán Boadas .....174 - 181

EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL MEDICINE IN VENEZUELA

Public Health and Diagnostics Tests for SARS-COVID-2 Infection. The Venezuela case
Alejandro Rísquez Parra, Rosalba Urosa Salazar de Rodríguez, Juan Bautista De Sanctis .....182 - 192

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 respuesta 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 rele- vante que puede ser total o parcial, original en su

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 Nº 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 (aquéllos 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 MedicalSubject 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 (2"), 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 sistemic 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. edc.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 Essenfeld 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

DECLARACIÓN DE PRINCIPIOS DE LA JUNTA DIRECTIVA DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA, A LA COMUNIDAD NACIONAL, CON EL OBJETIVO DE DECLARAR EL DIA 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

EDITORIAL

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4): 153 - 154

COVID-19: de la Pandemia a las Vacunas

*Flor H. Pujol**

Recién se cumple un año de la identificación de un nuevo coronavirus, SARS-CoV-2, causante de un síndrome respiratorio agudo, enfermedad llamada COVID-19.

El 11 de Marzo 2020 se declaró la pandemia por esta infección viral, que para finales de Enero 2021 ha causado la muerte de más de 2 millones de personas en el mundo. El SARS-CoV-2 es el tercer miembro de la familia de los coronavirus cuya infección no se limita a una infeccion respiratoria leve. El surgimiento del SARS-CoV en 2002, del MERS-CoV en 2012 y ahora del SARS-CoV-2 nos muestra que algunos virus de la familia Coronaviridae también son capaces de infectar el tracto respiratorio inferior y causar así neumonías graves.

La comunidad científica ha intentado seguir el paso de la carrera ascendente y exponencial de casos de esta nueva enfermedad en el mundo. Si bien todavía no se ha logrado encontrar un tratamiento antiviral efectivo contra esta infección, en menos de un año la humanidad se encuentra con varias vacunas disponibles para su prevención, situación que muy pocos se atrevían a preconizar a mediados del 2020.

Existen alrededor de 240 prototipos vacunales en desarrollo. Básicamente todos los tipos de vacunas están o han sido ensayados:

- las vacunas a virus inactivado, como por ejemplo la vacuna SINOVAC o a virus vivo atenuado,
- las proteínas recombinantes, bajo forma de subunidad, como por ejemplo la vacuna Novavax o como seudopartículas virales,
- los vectores virales (replicativos o no), como por ejemplo los vectores de adenovirus no replicativos usados en las vacunas de AstraZeneca, la Sputnik, la Cansino y la Jansen,
- y las vacunas de ADN o ARN: ejemplo de este segundo tipo son las vacunas Moderna o BioNTech de la Pfizer.

La mayoría de estas vacunas busca inducir una respuesta inmunitaria contra la proteína de la Espiga viral, que es la responsable de interactuar con el receptor celular para permitir la entrada del virus a la célula. Algunas vacunas usan en cambio el virus completo (vacunas a virus inactivado) o casi completo (vacunas a virus atenuado, cuyo genoma contiene varias deleciones de genes); otras han evaluado usar una porción más pequeña que la proteína de la Espiga como blanco de la respuesta inmunitaria, como es el RBD (por sus siglas en inglés, región de la proteína de la Espiga de unión al receptor). La respuesta inmunitaria inducida por las vacunas busca evitar que el virus logre completar la infección celular (inmunidad esterilizante) o al menos reducirla a niveles que no permitan el curso grave de la enfermedad (inmunidad a la enfermedad).

Los resultados de las fases I y II (seguridad e inmunogenicidad) y III (eficacia) de las vacunas ya están siendo usadas han sido muy alentadores: la mayoría de estas vacunas han resultados seguras; se han observado pocos efectos adversos, comparables

• *Publicación por solicitud del Comité Editorial
• Centro de Microbiología y Biología Celular
• Email, Flor Pujol: fhpujol@gmail.com

a los observados con otras vacunas, a pesar de que han ocurrido algunos casos de reacciones anafilácticas, que podrían estar relacionadas con la presencia del polietilenglicol, contenido en la formulación de las vacunas de tipo ARN, en particular la BioNTech. Los resultados preliminares de Fase III han arrojado valores muy altos de eficacia en la mayoría de estas vacunas: por encima del 90%.

Persisten dos grandes interrogantes sobre el éxito de esta vacunación:

- La duración de la inmunidad conferida por las vacunas. Se conoce que la inmunidad conferida por la infección por coronavirus es generalmente de corta duración y se han visto, con baja frecuencia, casos de reinfección con el SARS-CoV-2. En este momento no se conoce la duración de la inmunidad conferida por la vacunación pero esto podrá ser subsanado por retos adicionales para estimular la respuesta inmunitaria.
- El surgimiento de variantes virales. Dada la alta tasa de multiplicación que ha tenido este virus, el SARS-CoV-2 ha ido acumulando mutaciones que permiten clasificarlo en linajes y delinear rutas de transmisión. Así mismo, se han identificado recientemente, variantes virales que son grupos de virus que comparten una característica de importancia clínica. En este caso, se han descrito variantes virales pertenecientes a 3 linajes distintos (lo cual implica que surgieron de forma independiente), que circulan en el Reino Unido, Sur Africa y Brasil. La variante del Reino Unido se ha diseminado a varios países de Europa, América y Asia. Estas variantes comparten una mutación en la proteína de la Espiga, la N501Y y parecen estar asociadas a una mayor tasa de transmisión y quizá de letalidad. Las variantes surafricanas y brasileñas contienen además otra mutación, la E484K, que conlleva a una reducción en el título efectivo de anticuerpos neutralizantes producidos por la infección o por la inmunización.

  El surgimiento de estas variantes genera preocupación sobre la efectividad de la vacunación en curso, sobre todo si surgen nuevas mutaciones que causen una aún mayor evasión de la respuesta inmunitaria inducida por las vacunas. Contra esta eventualidad, las plataformas novedosas, basadas en la tecnología de ADN recombinante, permitirían modificar en corto tiempo la información genética que codifica para la proteína de la Espiga, para incorporar esta mutaciones emergentes en futuros desarrollos vacunales.

Las vacunas han sido siempre la mejor herramienta para la prevención de enfermedades infecciosas, en particular las virales. Ya la vacunación masiva emprendida en Israel parece dar resultados, reduciendo la incidencia de la infección. Existen otras consideraciones, como por ejemplo la dependencia de una cadena de frio más exigente para algunas y el acceso desigual a las vacunas entre países, que deberán ser abordadas para lograr reducir la incidencia de este grave flagelo que azota a la humanidad.

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4): 155 - 161

Factores Emergentes de Riesgo Cardiovascular

*Cristina López de Ayala**

Recibido: 16/12/2020

Aceptado: 30/12/2020

El "riesgo" es la probabilidad de que un evento o suceso ocurra en un futuro determinado; por tanto, el riesgo cardiovascular, se define como una característica biológica o un hábito de vida, que aumentan la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular.

La enfermedad cardiovascular, de etiología multifactorial, tiene un gran impacto en la morbimortalidad mundial. Cada factor de riesgo tiene diferente grado de importancia, su influencia es heterogénea y variable con respecto al impacto en la mortalidad. Para la estimación de riesgo, ajustada al contexto de cada paciente, se utilizan escalas debidamente validadas y aplicadas según la utilidad clínica para la cual hayan sido creadas. El término ideal que debería ser utilizado es el de riesgo "vascular", pues la estimación que se realiza, es la probabilidad de padecer una enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) para el año 2010, se reportaron más de 16 millones de muertes por enfermedad cardiovascular y en proyecciones de la misma institución se estima que para el año 2030, el número de fallecidos pudiera ascender por encima de los 23 millones de personas. Según el Estudio Venezolano de Salud Cardio-Metabólica (EVESCAM), 2 de cada 4 venezolanos tiene diagnóstico de Obesidad, tan solo 2 personas de cada 10 consumen frutas y 3 de cada 10 venezolanos, incluyen los vegetales dentro de su dieta habitual. En proyecciones realizadas a través del mismo estudio, se observó que la mitad de los venezolanos, tiene alguna alteración en el metabolismo de los carbohidratos, siendo la más frecuente la glicemia alterada en ayunas.[2]

A pesar de los esfuerzos realizados durante años para lograr el control de la enfermedad cardiovascular, el número de casos sigue aumentando progresivamente, generando muertes e incapacidad global. Existen factores de riesgo tradicionales modificables y no modificables perfectamente conocidos y evaluados en el trascurso de los estudios médicos. En muchos casos, los factores de riesgo tradicionales modificables, lograban ser controlados,[3] y sin embargo, no se obtenía el impacto esperado en la reducción de muertes por la enfermedad. Esto llevó a considerar que probablemente existían factores de riesgo adicionales y no se tomaban en cuenta al hacer las estimaciones.

El gran protagonista de los factores de riesgo emergentes es el endotelio. Se genera un proceso inflamatorio crónico que lleva a la disfunción endotelial mediada por la liberación de más de 30 tipos de interleuquinas, factor de necrosis tumoral, factores de crecimiento y estimulantes de colonias, entre otros. Adicionalmente se produce elevación de reactantes de fase aguda y moléculas de adhesión que perpetúan la cascada inflamatoria.[4]

Otros factores de riesgo están siendo considerados en la etiopatogenia de la enfermedad cardiovascular

* Secretaria General SVMI JDN. Hospital Universitario de Caracas. UCV. Caracas Venezuela.
email: cristinalopezsanchez@hotmail.com

como lo la obesidad, la hiperuricemia, los factores ambientales y genéticos, entre otros.

HIPERTENSIÓN EN EL EMBARAZO

La hipertensión en el embarazo, en cualquiera de sus presentaciones, representa un factor de riesgo muy importante, con una incidencia creciente en los últimos años a pesar de los esfuerzos en el control prenatal y las facilidades tecnológicas disponibles. Actualmente se diagnostica enfermedad hipertensiva en el 0,9 a 1,5% del total de las embarazadas.[5] Entre los años 2002 y 2009 se evidenció un aumento en el número de casos de 67%, sobre todo en primigestas. Del total de casos diagnosticados, el 10% tuvo alteración en el desarrollo normal del embarazo.[6]

De acuerdo a datos ponderados del Estudio Venezolano de Salud Cardio Metabólica (EVESCAM),[2] la prevalencia de mujeres hipertensas en edad fértil, entre los 20 y 45 años de edad, es de 17,6%, lo que representa 1.037.112 mujeres para el 2020. La hipertensión crónica, nomenclatura usada en embarazo como sinónimo de hipertensión sistémica, aumenta el riesgo cardiovascular elevando la morbilidad materna. Estas pacientes tienen cinco veces más riesgo de desarrollar ictus, edema pulmonar y falla renal comparadas con la embarazada sana. El riesgo de complicaciones maternas, aumenta notablemente en las hipertensas severas, con cifras de presión arterial por encima de 160/110 mmHg, consideradas de alto riesgo obstétrico.[7] Las hipertensas crónicas, tienen un riesgo mayor de complicaciones como desprendimiento prematuro de placenta, pre eclampsia sobreagregada y síndrome de HELLP. Las mujeres post menopáusicas con antecedente de preeclampsia en alguno de sus embarazos, tienen mayor prevalencia de calcificaciones coronarias y de enfermedad carotídea moderada a futuro. Las hijas de las pacientes con diagnóstico de preeclampsia, tienen mayor susceptibilidad de desarrollar preeclampsia y enfermedades cardiovasculares a lo largo de su vida.[8]

Las mujeres con diagnóstico de preeclampsia son más susceptibles a sufrir de obesidad, hipertensión arterial, isquemia cardíaca y cerebral.[9] Esto debido a que en la preeclampsia hay alteración del endotelio vascular, con liberación de mediadores inflamatorios y protrombóticos e interacción de factores ambientales y genéticos. En el síndrome de HELLP, siglas en inglés, (H de "hemolysis" hemólisis, "elevated liver enzymes", enzimas hepáticas elevadas, "low platelet count" trombocitopenia), el daño endotelial es aún mayor con isquemia y necrosis hepatocelular, formación de microtrombos, hemólisis microangiopática y formación de fragmentos eritrocitarios.[10]

Adicional al daño endotelial materno y fetal, el 33% de las mujeres con diagnóstico de síndrome de HELLP, manifiestan depresión y trastornos de ansiedad generalizada, lo cual es considerado otro factor de riesgo emergente. Al 40 % de las pacientes con preeclampsia y/o síndrome de HELLP, se les diagnostica hipertensión arterial posteriormente.[11]

Según el estudio CARMELA, (Cardiovascular Risk Factor Multiple Evaluation in Latin America) (Venezuela, Colombia, Argentina, México, Perú, Ecuador y Chile), el 22,9% de las mujeres latinoamericanas, entre los 25 y 64 años, son hipertensas. Hoy en día, las muertes por enfermedad cardiovascular en la mujer, sobrepasan en cifras, al cáncer de mama y cuello uterino.[12]

Factores ambientales

Los factores ambientales son también considerados emergentes, con gran influencia en la enfermedad cardiovascular; entre ellos destacan: la polución del aire, la contaminación del agua y suelo por metales pesados y químicos, el efecto del ruido y las temperaturas atmosféricas extremas.

La OMS reporta a la contaminación ambiental como causa importante de mortalidad prematura e incapacidad, al punto de considerar que el 31% de las enfermedades cardiovasculares son atribuibles a factores ambientales.[13]

Para determinar la contaminación del aire y su influencia en salud, debe medirse la materia particulada, que es una mezcla compleja de partículas sólidas y líquidas suspendidas en el aire compuestas de carbono elemental, metales de transición, moléculas orgánicas complejas, sulfato y nitrato.[14]

El material particulado (PM por sus siglas en inglés), es liberado principalmente en las centrales eléctricas, con el uso de la calefacción industrial y residencial, en donde esté implicada la combustión del petróleo, carbón o madera. Las partículas pueden observarse con el uso de la microscopía electrónica, midiéndose el diámetro de cada una en micrómetros. Las partículas inhalables tienen diámetros de 10 micrómetros o menos y mientras menores sean sus diámetros la cantidad inhalada es mayor. La nomenclatura para identificar el tipo de partícula es con el uso de "PM", seguido del diámetro de la partícula escrito en números, por ejemplo, PM 10. En exposición prolongada y a largo plazo de PM 2.5 se evidencia un aumento consistente de la mortalidad total, cardiopulmonar y por cáncer de pulmón.[15]

Estas partículas pueden ser de tamaño, forma y composición variada y para identificarlas se clasifican según su diámetro aerodinámico, el cual está determinado por la forma y densidad de la partícula. De acuerdo a esto pueden ser clasificadas como finas y gruesas.[16]

En el trascurso del tiempo, las partículas pueden modificarse por diversos procesos como: el vapor de condensación, la evaporación, la coagulación a través de las colisiones hidrodinámicas, las fuerzas gravitacionales o eléctricas, entre otros.[17]

El material particulado posee propiedades morfológicas, químicas, físicas y termodinámicas. Este material es emitido a la atmósfera como producto de diferentes actividades, tanto naturales como antropogénicas.[18]

Entre las actividades naturales se encuentran: las emisiones volcánicas y las partículas arrastradas por el viento, formando el conocido aerosol marino. Entre las actividades antropogénicas se encuentran: las emisiones de gases de los diferentes tubos de escape y las partículas procedentes de los buques de navegación marítima. La emisión de contaminantes de origen vehicular, constituye una de las causas más relevantes en el deterioro de la calidad del aire, lo que afecta la composición química de la atmósfera a nivel local y global.[19]

El material particulado en suspensión que se encuentra en nuestra atmósfera, está incluido en las deposiciones húmedas pero lo que es peor en las deposiciones secas. Para la extracción de este material existen varios mecanismos complejos y su eficacia depende esencialmente del diámetro, composición química y propiedades termodinámicas de cada partícula. El material particulado está asociado con compuestos con conocida actividad genotóxica, mutagénica o carcinogénica.[20]

La Sociedad Americana del Corazón y la Sociedad Europea de Cardiología han reconocido formalmente la PM 2.5 ambiental, como un factor de riesgo importante que influye en la mortalidad y discapacidad cardiovascular global.[21]

El comité de expertos en polución del aire y su influencia ambiental, en un brazo del estudio del Global Burden of Disease, estimó que 9 millones de muertes en el mundo eran atribuibles directamente a la contaminación; 4,2 millones de muertes por contaminación del aire ambiental y 2,9 millones por contaminación del aire del hogar, lo que corresponde al 16% de todas las muertes en el mundo.[22]

Las teorías hasta ahora aceptadas como parte de la fisiopatología de la enfermedad ambiental contemplan lo siguiente: en primer lugar, se produce activación a nivel alveolar de células inflamatorias de una manera exagerada e incontrolable, generando un estado protrombótico. También, se produce estímulo neuroendocrino directo, a través de la activación de receptores alveolares que estimulan vías aferentes simpáticas generando trastornos del ritmo cardiaco. Por último, se presenta la teoría de la translocación de partículas, creándose nanopartículas que atraviesan la barrera del alvéolo e ingresan al torrente sanguíneo perpetuando la cascada inflamatoria pulmonar o sistémica.[23]

Este nuevo estado inflamatorio generado por residuos de carbono, metales, sulfato y nitrato, genera daño local y sistémico de diferentes orígenes. Hay evidencias que a mayor cantidad de partículas medidas en el aire, se observa mayor grosor de la pared carotídea y mayor calcificación coronaria con progresión a aterosclerosis.[24]

La exposición de recién nacidos a PM 2.5, se relacionó con expresión genética variada en niños y adolescentes, identificado varios puntos críticos en interactomas de módulos genéticos de relevancia para enfermedades cardiovasculares.[25]

Por otra parte, se ha generado metilación de ADN en casos de altas exposiciones a ruidos de transportes y a contaminación del aire, produciendo respuesta inflamatoria no controlada, desarrollo celular y respuestas inmunitarias variables. Estos hallazgos contribuyen a aclarar las vías que relacionan estas exposiciones con las enfermedades relacionadas con el envejecimiento.[26]

La evidencia indica que existen asociaciones entre la exposición crónica a la contaminación del aire y la cognición global reducida, así como el deterioro en dominios cognitivos específicos, incluidas las habilidades visoespaciales. La incidencia de demencia también se ha asociado sistemáticamente con la exposición a la contaminación del aire, con evidencia de algunos cambios en los estudios de neuroimagen: reducción del volumen de materia blanca y materia gris, mayor volumen ventricular con cuerpos callosos más pequeños. A medida que se produce una mayor exposición a la contaminación del aire durante el embarazo y la niñez, resulta en un cuerpo calloso e hipocampo más pequeño, con una amígdala más grande y un núcleo accumbens reducido.[27]

La bioquímica sanguínea también parece verse afectada por el ruido del tráfico y la contaminación del aire, resultando en aumento del riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares. En dos grandes cohortes europeas (HUNT3, Lifelines) se evaluó la exposición al ruido del tráfico, utilizando una versión simplificada de la escala de evaluación del ruido en Europa (CNOSSOS-EU). También se estimó durante el estudio, la contaminación anual del aire ambiental. Al evaluar la química sanguínea se evidenciaron resultados en la bioquímica sanguínea alterados, con triglicéridos más altos y mayor número de glicemias alteradas en ayunas, proporcionando un posible vínculo entre el ruido del tráfico, la exposición prolongada al aire contaminado y el riesgo de enfermedad cardiometabólica.[28]

Los entornos urbanos se caracterizan por exposiciones múltiples que pueden influir en el aumento del índice de masa corporal (IMC), sobre todo en los primeros años de vida. Hay estudios que evalúan relación entre la exposición a la contaminación del aire, las características de los espacios verdes y el entorno urbano, con modificaciones del IMC en los primeros 5 años de vida. Este estudio longitudinal utilizó datos de una base electrónica de historias clínicas de atención primaria en Cataluña (España), incluidos 79.992 niños nacidos entre el 1 de enero de 2011 y el 31 de diciembre de 2012 en áreas urbanas con posterior seguimiento hasta cumplir los 5 años de edad. Las exposiciones urbanas incluyeron contaminación del aire, material particulado, espacios verdes (Índice de vegetación de diferencia normalizada (NDVI) % de espacios verdes y entorno urbano.[29] Estas asociaciones fueron más fuertes durante los dos primeros meses de vida. Este gran estudio longitudinal sugiere que la exposición temprana a la contaminación del aire, los espacios verdes reducidos y las características del entorno, están asociados con aumento del IMC durante los primeros cinco años de vida.[30] Vivir más cerca del espacio verde, podría estar asociado con un menor riesgo de hipertensión, sobre todo en la senectud.[31]

Al evaluar la relación entre la densidad de espacios verdes en diferentes tamaños (300m, 500m, 1000m y 1500m) y los factores de riesgo cardiovascular (obesidad, hipertensión, colesterol alto y diabetes) se observaron resultados interesantes. Mostraron una relación entre la densidad de espacios verdes de 300 y 500 m con hipercolesterolemia y diabetes, y una asociación entre la densidad de espacios verdes dentro de las zonas de 1500 m con mejor control de la hipertensión. Estas asociaciones fueron significativas en las mujeres. Tales resultados pudieran llevar a la formulación de políticas para crear entornos más saludables y así reducir la carga de enfermedades cardiovasculares.[32]

Si bien existe evidencia convincente de que las partículas finas causan mortalidad y morbilidad cardiovascular, existen muy pocas evidencias en países en vías de desarrollo y los datos disponibles se basan en poblaciones de países con ingresos

altos, lo que deja grandes incertidumbres. El proyecto CHAI (Cardiovascular Health effects of Air pollution in Andhra Pradesh, India) es un proyecto que busca establecer la relación entre la contaminación del aire por partículas de fuentes exteriores y domésticas con marcadores de aterosclerosis. El proyecto incluye la evaluación de exposición a partículas domésticas, integra información de GPS, cámaras portátiles. Contempla mediciones contínuas de exposición del personal a partículas, para identificar las fuentes de contaminación y la población más susceptible. Tiene el potencial de hacer importantes contribuciones metodológicas que podrían ser aplicadas en investigaciones en países de Latinoamérica y el mundo.[33]

A la hora de estimar la salud cardiovascular, debe incluirse el estudio de factores adicionales como la exposición al ruido y las temperaturas extremas, que producen una mayor incidencia de infarto agudo de miocardio, sobre todo en varones mayores de 65 años. El ruido también se ha relacionado con mayor riesgo de hipertensión, cardiopatía isquémica, obesidad, resistencia a la insulina, insomnio, entre otros. Los sonidos de las grandes ciudades son cada vez más intensos y se prolongan durante las 24 horas del día, afectando la calidad de vida del ser humano.

Al analizar las investigaciones, incluidas las nuevas guías de la OMS de la región europea con respecto a los efectos de la exposición al ruido ambiental en la esfera cardio metabólica, se observó un riesgo relativo (RR) de 1,08 (IC del 95%: 1,01-1,15) para la asociación entre el ruido del tráfico y la incidencia de cardiopatía isquémica. También se evidenció asociación entre el ruido del transporte y las enfermedades cerebrovasculares, la diabetes y la obesidad.[34]

Las fuentes de ruido originados por los medios de transporte humano incluyen sonidos producidos por aviones, ferrocarriles y tráfico por carretera. Estos influyen directamente en la calidad de vida relacionada con salud (CVRS). En el estudio SAPALDIA (estudio de cohortes suizo sobre contaminación del aire y enfermedades pulmonares y cardíacas en adultos) se exploran los componentes de salud general y mental, observando que la exposición prolongada y continua al ruido generado por los medios de transporte, puede ser de importancia para el desarrollo de diversas enfermedades mentales y de origen cardiovascular, como la cardiopatía isquémica.[35]

El cambio climático impulsado por las actividades humanas, ha aumentado las temperaturas anuales desde el año 1980. Sin embargo, es poco lo que se conoce sobre la asociación entre temperatura y mortalidad ni como se ha modificado la misma entre los grupos de población más susceptibles, víctimas del calentamiento global.

En general, en países como España, el cambio climático se ha producido en paralelo con una adaptación social, económica y cultural tanto a las altas como a las bajas temperaturas, lo que ha traído como consecuencia que no se produzcan grandes modificaciones con respecto a los riesgos y enfermedades atribuibles a las temperaturas extremas generadas por el cambio climático. Sin embargo, estudios epidemiológicos han informado asociaciones entre la mortalidad y la contaminación del aire ambiental sobre todo en ubicaciones geográficas con temperaturas extremas.[36]

Además del tan necesario y urgente control de la contaminación ambiental, lumínica y sonora, podrían aplicarse estrategias que de alguna forma ofrezcan bienestar al ser humano. Las bondades de la música son reconocidas mundialmente como un método innovador para mejorar la calidad de vida, tanto desde el punto de vista emocional, psicológico e incluso físico.

Desde el Siglo XX hay registros y anécdotas de pacientes sobrevivientes de las guerras, que reportan que los que músicos académicos ofrecían su repertorio a los heridos en convalecencia ingresados en los hospitales.

Uno de los primeros programas de musicoterapia aplicados formalmente fue en el año de 1944, llevado a cabo por la Universidad Estatal de Michigan, USA. En el año 1988 se fundó la Asociación Americana de Musicoterapia, la cual se

ha encargado de desarrollar progresivamente el uso terapéutico de la música en rehabilitación, educación especial, en enfermedades psiquiátricas y cardiovasculares. Varias experiencias interesantes generadas en la Universidad de Massachusetts, y en ciudades como Gotemburgo y Madrid, aproximan a la música como un método eficiente para control de ansiedad, produciendo sensación de bienestar en el paciente, con mayor aceptación de los tratamientos que se aplican en la hospitalización. Esto probablemente relacionado con cambios neuroendocrinos, activación secundaria del óxido nítrico y mayor presencia de beta endorfinas, sobre todo al incluir la música académica.[37]

En definitiva, el médico en su rol docente y como líder natural de su comunidad, tiene el deber de crear conciencia del daño ambiental a sus familiares, alumnos y pacientes, resaltando la importancia de cuidar a nuestro planeta; dando a conocer las consecuencias que provocamos los seres humanos a la fauna y flora de la tierra. La "nueva basura" mal dispuesta, formada por desechos electrónicos, productos no biodegradables, aunado a las mascarillas usadas por millones de personas debido a la pandemia, provocan daños irreversibles a nuestra vida y a nuestro vapuleado planeta.

Referencias

1 World Health Organization. Cardiovascular diseases/ WHO, 2018. Available at: www.who.int › about_cvd 2020

2 Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Ugel E, Duran M, Dávila E, Constantino R, García A, Mechanick JI, Marulanda MI. Factores de riesgo cardiometabólico en Venezuela. El estudio EVESCAM: una encuesta nacional transversal en adultos. Prim Care Diabetes. 4 de agosto de 2020: S1751-9918 (20) 30228-X. doi: 10.1016 / j.pcd.2020.07.006. Publicación electrónica antes de la impresión. PMID: 32768283

3. World Health Organization. Cardiovascular diseases WHO, 2018. Available at: OMS / www.who.int › priorities 2020.

4. www.FEPREVA.org / boletines FEPREVA 2020/ Manual de la Fundación para el estudio, la prevención y el tratamiento de la Enfermedad Vascular Aterosclerótica, Facultad de Medicina de la Universidad de Buenos Aires, Argentina.

5. Martin JA, Hamilton BE, Ventura SJ, Osterman MJ, Kirmeyer S, Mathews TJ, et al. Nacimientos: datos finales para 2009. Natl Vital Stat Rep 2011; 60: 1–70.

6. Bateman BT, Bansil P, Hernández-Díaz S, Mhyre JM, Callaghan WM, Kuklina EV. Prevalencia, tendencias y resultados de la hipertensión crónica: una muestra nacional de ingresos por parto. Am J Obstes Gynecol 20 12; 206: 134.e1

7. Gilbert WM, Young AL, Danielsen B. Resultados del embarazo en mujeres con hipertensión crónica: un estudio basado en la población. J Reprod Med 2007; 52: 1046–51

8. Ferrer RL, Sibai BM, Mulrow CD, Chiquette E, Stevens KR, Cornell J. Manejo de la hipertensión crónica leve durante el embarazo: una revisión. Obstet Gynecol 2000; 96: 849-6

9. Hemmelgarn BR, McAlister FA, Grover S,Myers MG, McKay DW, Bolli P et al. The2006 Canadian Hypertension Education program. Recommendations for the management Blood pressure measurement, diagnosis and assessment of risk. Can J Cardiol 2006;22:573–81

10. German et al, Endothelial dysfunction a link among preeclampsia recurrent pregnancy los and future cardiovascular event. Hypertension 2007; 49: 90-95

11. Jonsdottir Death rates from isquemic heart diseases in women with history of hipertensión in pregnancy Acta Obstet Gynecol Scand 1995; 74: 772-776

12. Pramparo, P et al. Evaluación del riesgo cardiovascular en siete ciudades de Latinoamérica las principales conclusiones del estudio CARMELA y de los subestadios https://www.researchgate.net/publication/262592439

13. World Health Organization. Air Pollution. WHO, 2018. Available at: http://www.who.int/ airpollution/en/ Accessed August 23, 2018

14. Landrigan PJ, Fuller R, Acosta NJR, et al. The Lancet Commission on pollution and health. Lancet Review Lancet 2018 Feb 3;391(10119):462-512. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32345-0. E

15. Rajagopalan S, Al-Kindi SG, Brook RD. Air Pollution and Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. J Am Coll Cardiol. 2018 Oct 23;72(17):2054-2070

16. Bell, M., Samet, J., y Dominici, F., Time-series studies of particulate matter. Annual Review of Public Health. 2004, Palo Alto., Vol. 25; p.247-280.

17. Fang, G.C., Chang, C.N., Chu, C.C et al. Characterization of particulate, metallic elements of TSP, PM2.5 and PM2.5-10 aerosols at a farm sampling site in Taiwan Taichung. The Science of the Total Environment, 308, 157-166.

18. EPA – Environmental Protection Agency–. User's guide to SDM a shoreline dispersion model. Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring, and Analysis Division. 1998. EPA-450/4-88-017.

19. Toro, M., Ramírez, J., Quiceno, R., y Zuluaga, C. Cálculo de la emisión vehicular de contaminantes atmosféricos en la ciudad de Medellín mediante factores de emisión CORINAIR. Grupo de Investigaciones Ambientales – GIA. Universidad Pontificia Bolivariana. 2001 Revista Acodal, 191, 42-49.

20. García, M., y Carreras, H. Análisis de la genotoxicidad de material particulado recolectado en dos ciudades de la Provincia de Córdoba, Argentina, mediante el ensayo de micronucleus. 2008 Theoria, 17(1), 33-40

21. Newby DE, Mannucci PM, Tell GS, et al., ESC Working Group on Thrombosis, European Association for Cardiovascular Prevention and Rehabilitation; ESC Heart Failure Association. Expert position paper on air pollution and cardiovascular disease. Eur Heart J 2015;36:83–93b

22. Kalpana Balakrishnan et al: State-Level Disease Burden Initiative Air Pollution Collaborators, The Lancet Planetary Health: The impact of air pollution on deaths, disease burden, and life expectancy across the states of India: the Global Burden of Disease Study 2017 Volume 3, Issue 1, January 2019, Pages e26-e39 https://doi.org/10.1016/S2542-5196(18)30261-4

23. Brook RD, Newby DE, Rajagopalan S. The global threat of outdoor ambient air pollution to cardiovascular health: time for intervention. JAMA Cardiol 2017;2:353–4.

24. David E Newby, Pier M Mannucci, Grethe S, Dile: Expert Position paper on Air Pollution and Cardiovascular Disease Eur Heart Journal 458: 83-93

25. Merid SK, Bustamante et al: Integration of gene expression and DNA methylation identifies epigenetically controlled modules

related to PM2.5 exposure. Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33212358 doi 10.1016/j.envint.2020.106248 Environ Int: 2021 Jan;146:106248.

26 Eze IC, Jeong A, Schaffner E et al. -Genome-Wide DNA Methylation in Peripheral Blood and Long-Term Exposure to Source-Specific Transportation Noise and Air Pollution: The SAPALDIA Study. Environmental Health Perspectives 2020; 128(6): 67003 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32484729 doi 10.1289/EHP6174

27. Delgado-Saborit JM, Guercio V et al, A critical review of the epidemiological evidence of effects of air pollution on dementia, cognitive function and cognitive decline in adult population. Science Of The Total Environment 2020; 757: 143734 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33340865 doi 10.1016/j.scitotenv.2020.143734
28. Lubczynska MJ, Muetzel Air pollution exposure during pregnancy and childhood and brain morphology in preadolescents. Environmental Research 2020;: 110446 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=33221303 doi 10.1016/j.envres.2020.110446
29. Cai Y, Hansell AL, Blangiardo M Long-term exposure to road traffic noise, ambient air pollution, and cardiovascular risk factors in the HUNT and lifelines cohorts. European Heart Journal 2017; 38(29): 2290 – 2296 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28575405 doi 10.1093/eurheartj/ehx263
30. de Bont J, Hughes R, Tilling K, Early life exposure to air pollution, green spaces and built environment, and body mass index growth trajectories during the first 5 years of life: A large longitudinal study. Environmental Pollution 2020; 266(0): 115266 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32745901 doi 10.1016/j.envpol.2020.115266
31. Bauwelinck M, Zijlema WL, Bartoll. Residential urban greenspace and hypertension: A comparative study in two European cities. X Environmental Research 2020; 191: 110032 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32814106 doi 10.1016/j.envres.2020.110032
32. Plans E, Gullón P, Cebrecos A Density of Green Spaces and Cardiovascular Risk Factors in the City of Madrid: The Heart Healthy Hoods Study. International Journal of Hygiene and Environmental Health 2017; 220(6): 1081 - 1088 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=31817351 doi 10.3390/ijerph162449182810
33. Tonne C, Salmon M, Sánchez M Integrated assessment of exposure to PM2.5 in South India and its relation with cardiovascular risk: Design of the CHAI observational cohort study.Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=28606699 doi 10.1016/j.ijheh.2017.05.005
34. Kempen EV, Casas M, Pershagen G, Foraster M International Journal of Environmental WHO Environmental Noise Guidelines for the European Region: A Systematic Review on Environmental Noise and Cardiovascular and Metabolic Effects: A Summary. Research and Public Health 2018; 15(2)Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29470452 doi 10.3390/ijerph15020379
35. Cerletti P, Eze IC, Schaffner E, Foraster. The independent association of source-specific transportation noise exposure, noise annoyance and noise sensitivity with health-related quality of life. M Environment International 2020; 143: 105960 -Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=32682053 doi 10.1016/j.envint.2020.105960
36. Chen K, Wolf K, Breitner S, Gasparrini Two-way effect modifications of air pollution and air temperature on total natural and cardiovascular mortality in eight European urban areas. UF&HEALTH Study Group. A Environment International 2018; 116: 186 – 196 Pubmed https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/?term=29689465doi 10.1016/j.envint.2018.04.021
37. Cortés Barragán R, Maqueda Blasco J, Revisión sistemática y evidencia sobre exposición profesional a ruido y efectos extraauditivos de naturaleza cardiovascular. Medicina y Seguridad del Trabajo versión On-line ISSN 1989-7790versión impresa ISSN 0465-546X Med. segur. trab. vol.55 no.215 Madrid abr./jun. 2009

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4): 162

Accidente Ofídico Bothrópico

María Mercedes Morante Tinoco, Daniela Petrucci Di Giacomo,
Luis Guillermo Cabrera Guillon, Zully Andreína Réquiz Arellano

Recibido: 27/10/2020 Aceptado: 30/10/2020

Paciente masculino de 64 años, procedente del estado Miranda, trabajador del hogar en zona rural, quien inicia enfermedad actual el 26/09/2020 posterior a emponzoñamiento por serpiente, cuando presenta dolor de fuerte intensidad en mano derecha y náuseas, motivos por los cuales acude a nuestra institución en un lapso de 30 minutos. Al ingreso, se encontraba hipertenso, taquicárdico y con agitación psicomotriz. Se evidenció eritema y edema en mano derecha, limitación funcional del dedo índice derecho donde se precisó orificio único de mordedura en falange distal, y anestesia en territorios de los nervios mediano, cubital y radial (Figura A). El paciente describió a la serpiente de colores pardo y negro, cabeza aplanada, y aproximadamente 1 metro de longitud. En los paraclínicos presentaba tiempo de trombina y tiempo parcial de protrombina incoagulables a los 120 segundos, planteándose un accidente bothrópico moderado, y se administró tratamiento con 4 ampollas de suero antiofídico polivalente, hidrocortisona 500mg STAT, luego 100mg BID y Cefazolina 1gr TID.

Después de 24 horas, presentó gingivorragia y progresión del eritema de falange distal de dedo índice derecho a coloración violácea con vesículas no confluyentes, ascenso del aumento de volumen y eritema hacia región antebraquial y braquial. Por persistencia de prolongación de tiempos de coagulación e hipofibrinogenemia, se indican vitamina K, ácido tranexámico y transfusión de crioprecipitado, se cambió Cefazolina a Clindamicina. Las vesículas confluyeron (Figura B), por lo cual a las 48 horas del ingreso se realizó drenaje quirúrgico cutáneo (Figura C). Por aumento del edema y mal olor de la herida, se establece diagnóstico de tenosinovitis infecciosa necrotizante, practicándose limpieza quirúrgica 01/10/20 (Figura D). Los cultivos reportaron Enterobacter cloacae complex y Morganella morganii sensibles a Ampicilina Sulbactam, se indicó 750mg BID por 7 días y controles bisemanales.

Figuras A, B, C y D

Centro Médico Docente La Trinidad, Baruta, Estado Miranda, Venezuela
Correo: Andreina Requiz <andrerequiz@gmail.com

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4): 163 - 173

Factores de Riesgo asociados a Infecciones del Tracto Urinario por Gérmenes Productores de Betalactamasas de Espectro Extendido

Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloria Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez

Recibido: 20/11/2020 Aceptado: 16/12/2020

Resumen

Introducción: *El tratamiento de las infecciones del tracto urinario requiere la constante actualización de la susceptibilidad in vitro de los gérmenes de la zona o institución que permita orientar la elección apropiada del tratamiento empírico.* ***Objetivo:*** *Identificar los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por gérmenes productores de BLEE en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" con diagnóstico de infección del tracto urinario durante el periodo enero de 2015 y diciembre de 2019. Método: estudio retrospectivo, corte transversal, casos y controles.* ***Tratamiento estadístico:*** *Se calculó la razón de probabilidades de los factores de riesgo previamente establecidos. Los factores que demuestren asociación significativa en el análisis univariable serán incluidos en el modelo de regresión logística a fin de determinar los predictores independientes de infección por gérmenes productores BLEE.* ***Resultados:*** *Se evaluaron 283 pacientes, 161 con fenotipo de BLEE y 122 no BLEE. La edad mayor a 65 años (p =0,001; OR 1,059), infección del tracto urinario recurrente (p <0,001; OR 3,689), uso de antibióticos en los último 3 meses (p <0,001; OR 6,921), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días (p <0,001; OR 6,801) fueron predictores independientes de ITU por bacterias productoras de BLEE.* ***Conclusiones:*** *Los factores de riesgo identificados en nuestro estudio ayudarán a guiar el reconocimiento de pacientes con alto riesgo de infección por estos organismos. Estos resultados sugieren la necesidad de revisión de los esquemas terapéuticos empíricos locales en el tratamiento de infecciones del tracto urinario, basándose en el riesgo de cada paciente.*

Palabras clave: *Infecciones del tracto urinario; betalactamasas de espectro extendido; resistencia antimicrobiana; tratamiento empírico.*

Risk Factors asociated with urinary infections caused by ESBL- producing germs

Andreína Valentina Acevedo Sulbarán, Freddy Salazar Pérez, Rebeca Virginia Viloria Párraga, Carlos Oberto, María Beatriz Sánchez

Abstract

Background: *Urinary tract infections are an important cause of disease, its treatment requires the permanent update of in vitro antimicrobial susceptibility of the major germs of the institution to allow the appropriate choice of empirical treatment;* ***Objective:*** *To identify the risk factors associated with urinary tract infections caused by extended-spectrum beta-lactamases-producing germs in patients admitted at the Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" with urinary tract infections between the january 2015 and december 2019. Methods: this is a retrospective study of a cross-sectional cohort of cases and controls.* ***Statistical Analysis:*** *We also calculated adjusted odds ratios and 95% confidence intervals for target risk factors. Risk factors with significant association to ESBLs in the univariate analysis were included in*

• Servicio de Medicina Interna. Hospital Militar Dr. Carlos Arvelo
• Correo: andreinaacv2gmail.com

a logistic regression model in order to determine independent forecasters of infections by ESBL-producing organisms. ***Results:*** *Two hundred and eighty three patients were assessed: 161 with a phenotype of ESBL and 122 without ESBL. Ages over 65 years old (p =0,001; OR 1,059), regular urinary tract infection (p <0,001; OR 3,689), use of antibiotics in the last 3 months (p <0,001; OR 6,921), and permanent bladder catheterization for more than 30 days (p <0,001; OR 6,801) were independent forecasters of UTIs by ESBL-producing bacteria.* ***Conclusions:*** *the risk factors identified in our study will help guide the recognition of patients at high risk of infection by these organisms. These results suggest the need to review local empirical therapeutic schemes in the management of urinary tract infections, based on the odds of each patient of acquiring these bacteria.*

Key words: *Urinary tract infections; extended-spectrum beta-lactamases; antibiotic resistance; empirical treatment.*

Introducción

La infección del tracto urinario (ITU), constituye el tercer foco infeccioso más frecuente, se asocia con altas tasas de recurrencia y es la primera causa de sepsis en el mundo. Su incidencia se estima en 150 millones de casos por años, resultando en un alto costo económico en gastos directos de cuidados en salud y pérdida de productividad.[1]

La resistencia complica la elección del tratamiento, provoca cambios en tratamientos empíricos y puede llevar a fallos terapéuticos. Esta resistencia microbiológica se determina por la lectura interpretada del antibiograma y constituye un factor predictivo de la eficacia clínica.[2]

La resistencia mediada por la producción de enzimas de tipo betalactamasa de espectro extendido (BLEE) es la resistencia microbiana más común y de importancia en salud pública. Las BLEE son enzimas que confieren resistencia a la mayoría de los antibióticos betalactámicos, incluyendo penicilinas, cefalosporinas y el monobactámico, aztreonam.[3]

El estudio SMART (Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends) encontró un incremento de infecciones por gérmenes productores de BLEE en los últimos años, además de un aumento en las tasas de mortalidad, morbilidad y costos de atención médica, teniendo América Latina las tasas más altas. Además, se sugiere que cada hospital realice la caracterización de las infecciones asociadas a gérmenes BLEE, lo que permitirá elegir adecuadamente la terapia empírica, debido a la variabilidad entre hospitales, ciudades y países.[4]

El reconocimiento y tratamientos oportunos de estas afecciones mejora la supervivencia del paciente, sin embargo, el tiempo de obtención del resultado de urocultivo y antibiograma que permite identificar la presencia de microorganismos productores de BLEE puede retardar significativamente el inicio de la antibioticoterapia específica, por lo que guiar el tratamiento empírico, una vez sea tomada la muestra para cultivo, según los factores de riesgo del paciente conducirá a menor tiempo de estancia hospitalaria y optimización del uso de recursos.

Basados en esto, planteamos identificar los factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por gérmenes productores de betalactamasas de espectro extendido en pacientes hospitalizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” de Caracas, con diagnóstico de infección del tracto urinario durante el periodo entre enero de 2015 y diciembre de 2019.

Metodología

Estudio descriptivo, retrospectivo, de casos y controles. Tomando como población los pacientes hospitalizados en el Hospital Militar “Dr. Carlos Arvelo” bajo el diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0). Se trató de una muestra no probabilística, de selección intencional. Se tomó como periodo de estudio el comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019, basado en una población finita de 1552 pacientes hospitalizados con diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0) en el periodo entre enero de 2015 y diciembre de 2019, se calculó el tamaño de la muestra con

nivel de confianza de 95% y margen de error de 6%, dando como resultado 230 pacientes.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de infección del tracto urinario. Se excluyeron pacientes con urocultivo negativo, ausencia de reporte de urocultivo, urocultivo sin reporte de antibiograma, sin recuento de UFC, polimicrobiano, embarazadas, infección nosocomial, infección por Candida spp o gram positivos.

Procedimiento: Se revisaron historias clínicas de pacientes hospitalizados en el Hospital Militar "Dr. Carlos Arvelo" con el diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0) durante el periodo comprendido entre enero de 2015 y diciembre de 2019 que cumplieron con los criterios de inclusión y exclusión.

Posteriormente se evaluó el urocultivo reportado a fin de identificar el microrganismo causal, y la lectura interpretada del antibiograma a fin de determinar el fenotipo de resistencia de cada microorganismo.[3, 5]

Se dividió la muestra estudiada en dos grupos:

1. Grupo de casos: pacientes con infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasas de espectro extendido, definido por métodos fenotípicos.
2. Grupo control: Pacientes con infección del tracto urinario por bacterias no productoras de betalactamasas de espectro extendido.

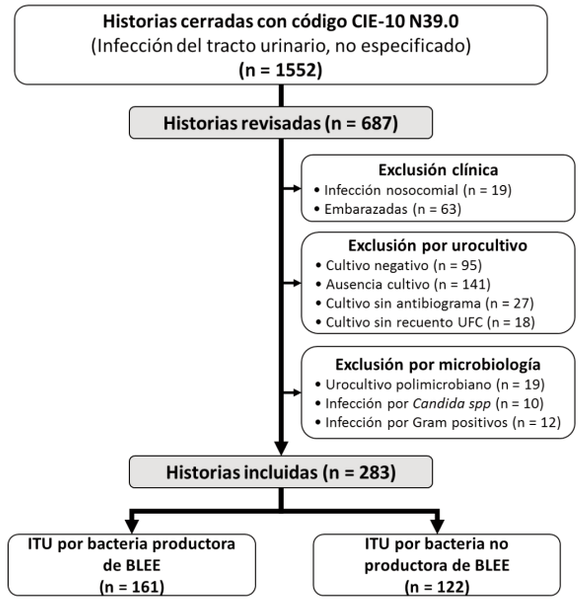
Para ambos grupos se tomaron en cuenta datos clínicos y epidemiológicos para su análisis.

Tratamiento estadístico: Los datos se presentan en porcentajes para las variables discretas y como mediana (rangos intercuartiles) para las variables continuas. las variables categóricas fueron comparadas mediante el uso de la prueba chi-cuadrado o prueba exacta de Fisher según fuese apropiado. Para la comparación de variables continuas se usó la prueba T de Student para variables con distribución normal y la prueba U de Mann-Whitney para variables con distribución no normal. Considerando un valor de $p<0.05$ para la significancia estadística. Se calculó la razón de probabilidades ajustadas de los factores de riesgo previamente establecidos con un intervalo de confianza de 95%. Los factores de riesgo que demuestraron una asociación estadísticamente significativa con la presencia de infección del tracto urinaria por bacterias productoras de BLEE en el análisis univariable fueron incluidos en el modelo de regresión logística a fin de determinar los predictores independientes de infección por gérmenes productores BLEE.

Resultados

Se revisaron 687 historias de pacientes mayores de 18 años, hospitalizados, con diagnóstico de infección del tracto urinario (CIE-10 N39.0), de las cuales se excluyeron 404 por presentar al menos un criterio de exclusión.**Figura 1**

Figura 1. Flujograma de pacientes incluidos en el estudio.



En total, se incluyeron en el estudio 283 historias.Posterior a la lectura interpretada del antibiograma, se subdividió la muestra según el fenotipo de resistencia antimicrobiana del microorganismo causal, en este sentido, 161 (57%) correspondían a gérmenes productores de BLEE (Grupo BLEE) y los restantes, 122 (43%) a bacterias no productoras de BLEE (Grupo NO BLEE).

Se evaluaron las características clínicas, epidemiológicas y microbiológicas de cada paciente Tabla 1. La mediana de la edad para el grupo BLEE fue de 73 años (64-79) y para el grupo NO BLEE de 62 años (53-73), con diferencia estadísticamente significativa (p<0.001). Cuando se toma como punto de corte la edad de 65 años, 60,1% (170) del total de los pacientes se encontraba por encima de esta, correspondiendo a 73,3% (118) de los casos del grupo BLEE y 42,6% (52) del grupo NO BLEE, siendo esta diferencia estadísticamente significativa (p = 0,015).

El sexo masculino representó 64% (103) de los pacientes del grupo BLEE y 37,7% (46) del grupo NO BLEE con una significancia estadística de p = 0,037.

En cuanto a las comorbilidades, de forma individual no hubo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos;sin embargo, cuando se agrupan en el índice de comorbilidades de Charlson (ICC), se encontró que 67,8% (192) presentaban un puntaje entre 0-2 puntos, mientras que el restante 32,2% (91) presentó un puntaje igual o mayor a 3 puntos; dentro del grupo BLEE, 55,9% (90) tenían un ICC de 0-2 puntos y 44,1% (71) tenía un puntaje ≥ 3 puntos, por su parte, dentro del grupo NO BLEE, 83,6% (102) tenían un ICC de 0-2 puntos y 16,4% (20) tenía un puntaje ≥ 3 puntos.

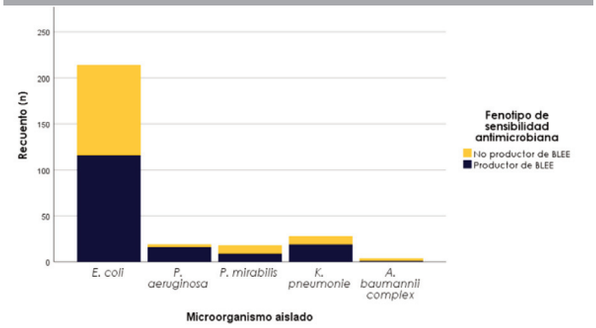
De los pacientes evaluados, 38,5% (109) referían uso de antibioticoterapia en los últimos 3 meses, esto representó 54,0% (87) de los pacientes del grupo BLEE y 18,0% (22) de los pacientes del grupo NO BLEE lo cual constituye una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0.001). 27 pacientes del total (9,5%) habían presentado hospitalizaciones en el último año, de los cuales 17 (10,6%) eran del grupo BLEE y 10 (8,2%) del grupo NO BLEE con una diferencia no significativa entre ambos grupos (p = 0,503). El uso de sondaje vesical permanente se encontró en 75 (26,5%) de los pacientes, 37,3% (60) del grupo BLEE y 12,3 (15%) del grupo NO BLEE con diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos (p<0.001).

Tabla 1. Características generales según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana del germen casual

	TOTAL n=283 (100%)	GERMEN BLEE n=161 (57%)	GERMEN NO BLEE n=122 (43%)	P
Edad, años, mediana (q1-q3)	70 (60-78)	73 (64-79)	62 (53-73)	<0,001
> 65 AÑOS, no (%)	170 (60,1)	118 (73,3)	52 (42,6)	0,015
Sexo masculino, no (%)	149 (52,7)	103 (64,0)	46 (37,7)	0,037
Comorbilidades, no (%)				
Diabetes mellitus	165 (58,3)	101 (62,7)	64 (52,5)	0,083
Hipertensión arterial	179 (63,3)	105 (65,2)	74 (60,7)	0,431
Enfermedad renal crónica st 4-5	35 (12,4)	23 (14,3)	12 (9,8)	0,260
Demencia	38 (13,4)	26 (16,1)	12 (9,8)	0,123
Cardiopatía isquémica	49 (17,3)	35 (21,7)	14 (11,5)	0,024
Crecimiento prostático obstructivo	56 (19,9)	39 (24,2)	17 (13,9)	0,031
Índice de comorbilidades de Charlson, no (%)				
0-2 ptos	192 (67,8)	90 (55,9)	102 (83,6)	0,010
≥ 3 ptos	91 (32,2)	71 (44,1)	20 (16,4)	0,010
Itu recurrente*	102 (36,0)	82 (50,9)	20 (16,4)	<0,001
ITU asociada a cuidados de la salud, no (%)				
Antibioticoterapia en últimos 3 meses	109 (38,5)	87 (54,0)	22 (18,0)	<0,001
Hospitalizaciones en el último año	27 (9,5)	17 (10,6)	10 (8,2)	0,503
Sondaje vesical permanente**	75 (26,5)	60 (37,3)	15 (12,3)	<0,001

El gráfico 1, muestra los microorganismos causales de infección urinaria aislados en la muestra estudiada, así como su fenotipo de sensibilidad antimicrobiana. En este sentido, en 214 casos (75,6%) el microorganismo aislado fue E. coli, de los cuales, 54,2% (116) eran productores de BLEE y 45,8% (98) restante no lo era. En los pacientes con infecciones del tracto urinario producida por microorganismos productores de BLEE (n=161) se describió la sensibilidad in vitro, según reporte de urocultivo, a aminoglucósidos y quinolonas. **Gráfico 2**. Se encontró que 71% de estos microorganismos presentaban resistencia a quinolonas y 65% a aminoglucósidos.

Gráfico 1. Fenotipo de sensibilidad antimicrobiana según microorganismo casual



Se evaluó la eficacia de la antibioticoterapia empírica indicada al ingreso del paciente . evidenciando que en el grupo NO BLEE, 78,69% (96) de los pacientes recibieron antibioticoterapia empírica adecuada mientras que en el grupo BLEE, 60,87% (98) recibió antibioticoterapia empírica inadecuada a su ingreso. **Gráfico 3.**

En cuanto al tiempo de estancia hospitalaria, la mediana de estancia hospitalaria en el grupo de

Gráfico 2. Susceptibilidad a aminoglucósidos y quinolonas en microorganismos productores de blee

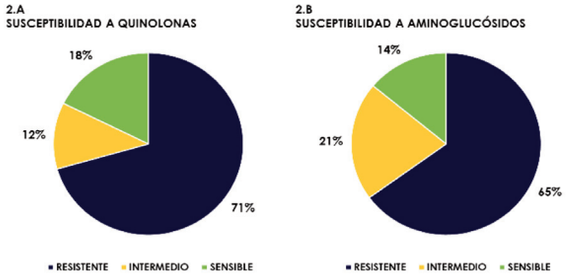
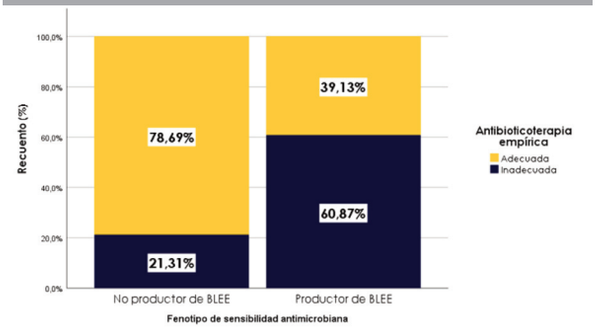


Gráfico 3. Eficacia de la antibioticoterapia empírica según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana.



pacientes con infecciones del tracto urinario por bacterias no productoras de BLEE fue de 8 días, con rango intercuartil de 7-10 días, evidenciando una estancia mínima de 5 días y máxima de 15 días. Por su parte, para los pacientes con ITU en los que se aisló un microorganismo productor de BLEE, la mediana fue de 15 días, rango intercuartil 13-19 días, valor mínimo 10 días y máximo de 26 días, encontrándose una diferencia estadísticamente significativa (p <0.001) entre las medianas de ambas muestras según U Mann-Whitney. **Gráfico 4.A**

Cuando se subdividen estas muestras de acuerdo a la eficacia de la antibioticoterapia empírica utilizada al ingreso en el área de hospitalización, según el reporte posterior del urocultivo, se evidencia que en el grupo NO BLEE, la mediana de la estancia hospitalaria cuando la antibiticoterapia empírica fue adecuada fue de 8 días (7-9 días) con un mínimo de 5 días y un máximo de 14 días, mientras que cuando la antibioticoterapia empírica fue inadecuada al ingreso, la mediana de la estancia hospitalaria fue de 11 días (8-12 días) evidenciando una diferencia entre ambas medianas con < p 0,025. Al evaluar el grupo BLEE, se observa que la mediana de la estancia hospitalaria fue de 13 días (12-14 días) en el grupo en el que la antibioticoterapia empírica fue adecuada y de 19 días (16-21 días) cuando la antibioticoterapia empírica al ingreso fue inadecuada, con diferencia estadísticamente significativa (p <0.001). **Gráfico 4.B**

Gráfico 4A. Tiempo de estancia hospitalaria según fenotipo de sensibilidad antimicrobiana.

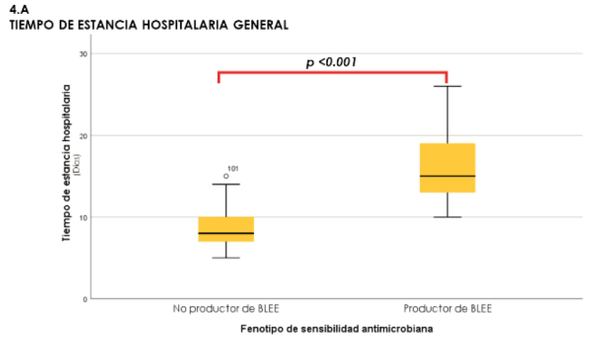
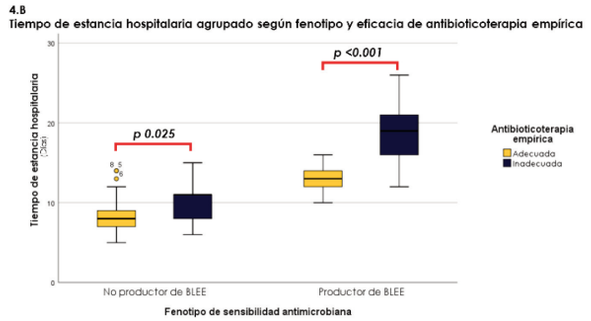


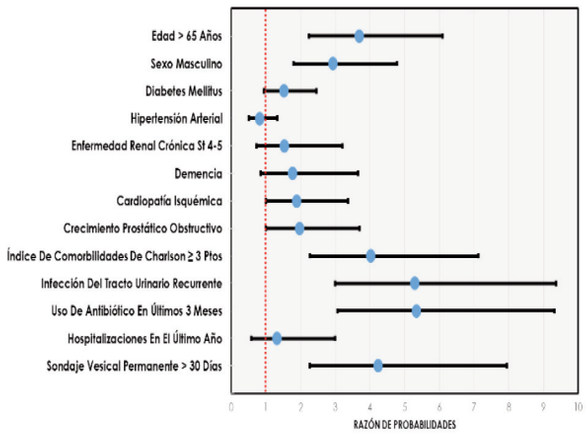
Gráfico 4B. Tiempo de estancia hospitalaria agrupado según fenotipo y eficacia de antibioticoterapia empírica.



Se realizó un análisis univariable de todos los posibles factores asociados a infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE, donde se calculó la razón de probabilidades (OR) y el intervalo de confianza (IC 95%) de cada uno de estos. Edad mayor 65 años OR 3,69 (IC 2,24-6,09), sexo masculino OR 2,93 (IC 1,81-4,78), crecimiento prostático obstructivo OR 1,974 (IC 1,01-3,69), índice de comorbilidad de Chlarson mayor a 3 puntos OR 4,02 (IC 2,27-7,12), infección del tracto urinario recurrente OR 5,29 (IC 2,93-9,36), uso de antibiótico en los últimos 3 meses OR 5,34

(IC 3,07-9,32), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días OR 4,24 (IC 2,26-7,94). **Gráfico 5**

Gráfico 5. Análisis univariable: Razón de probabilidades de infección del tracto urinario por microorganismos productor de blee



Los factores que mostraron significancia estadísticamente significativa (p <0,05) en el análisis univariable (edad mayor a 65 años, sexo masculino, crecimiento prostático obstructivo, índice de comorbilidades de Chlarson mayor a 3 puntos, infección del tracto urinario recurrente, uso de antibióticos en los últimos 3 meses y sondaje vesical permanente) se incluyeron en el análisis multivariable a fin de determinar los predictores independientes de infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE. Los resultados mostraron que la edad mayor a 65 años (OR 1,06; IC 95%: 1,03-1,09), infección del tracto urinario recurrente (OR 3,69; IC 95%:1,81-7,50), uso de antibióticos en los último 3 meses (OR 6,92; IC 95%: 3,45 a 13,90), y sondaje vesical permanente mayor a 30 días (OR 6,81; IC 95%: 3,05 a 15,19) fueron predictores independientes de infección del tracto urinario por bacterias productoras de BLEE. **Tabla 2.**

La prueba de Hosmer y Lemeshow **(Figura 2)**, sustentó que las variables incluidas en este modelo podrían predecir bien aquellos pacientes con infección del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE (p = 0,167). Además, también se presenta la curva ROC del modelo de predicción **(Gráfico 7)**, cuya área bajo la curva fue de 0,866 para estas variables incluidas.

Tabla 2 Análisis Multivariable de factores de riesgo asociados a infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de blee

VARIABLE	RAZÓN DE PROBABILIDADES	IC 95%	p
Edad > 65 años	1,059	1,032 – 1,087	0,001
Índice de comorbilidad de Charlson			
0 – 2 ptos	Referencia		
≥ 3 ptos	3,798	1,797 – 8,027	0,000
Infección del tracto urinario recurrente*			
No	Referencia		
Sí	3,689	1,816 – 7,497	0,000
Uso de antibiótico en los últimos 3 meses			
No	Referencia		
Sí	6,921	3,446 – 13,902	0,000
Sondaje vesical permanente**			
No	Referencia		
Sí	6,801	3,046 – 15,188	0,000

* **INFECCIÓN DEL TRACTO URINARIO RECURRENTE:** 3 o más infecciones en un año
* * **SONDAJE VESICAL PERMAMENTE** > 30 días

Figura 2. Ecuación de predicción de ITU por gérmen blee y variables del modelo de predicción.

$$p\,(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(Z)}} \qquad Z = a + bx$$

$$\mathbf{Z} = -5{,}463 + [0{,}057\ x\ Edad(años)] + [1{,}334\ (si\ ICC \geq 3ptos)] + [1{,}305\ (si\ ITU\ recurrente)] + [1{,}935\ (si\ ATB\ en\ últimos\ 3\ meses)] + [1{,}917\ (si\ Uso\ de\ cateter\ vesicouretral\ permanente)]$$

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B) Inferior	Superior
Edad	,057	,013	18,871	1	,000	1,059	1,032	1,087
Índice de comorbilidad de Charlson +3 (1)	1,334	,382	12,214	1	,000	3,798	1,797	8,027
ITU recurrente(1)	1,305	,362	13,024	1	,000	3,689	1,816	7,497
Uso de ATB en últimos 3 meses(1)	1,935	,356	29,555	1	,000	6,921	3,446	13,902
Uso de cateter vesicouretral + 1 mes (1)	1,917	,410	21,873	1	,000	6,801	3,046	15,188
Constante	-5,463	,957	32,550	1	,000	,004		

Resumen del modelo

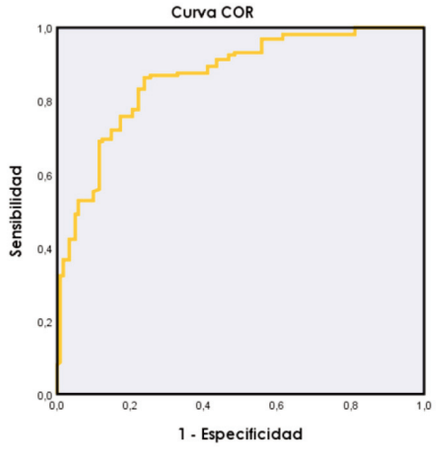
R^2 de Cox y Snell	R^2 de Nagelkerke
,371	,498

Prueba de Hosmer y Lemeshow

Chi-cuadrado	gl	Sig.
11,660	8	,167

BLEE: Betalactamasa de espectro extendido.
ICC: Índice de comorbilidades de *Charlson*
ITU RECURRENTE: 3 o más infecciones en el último año
USO DE CATETER VESICOURETRAL PERMAMENTE > 30 días

Gráfico 7. Curva Roc del modelo multivariable en la predicción de infección del tracto urinario por microorganismo productor de blee



Área bajo la curva

Variables de resultado de prueba: Probabilidad pronosticada

Área	Desv. Error[a]	Significación asintótica[b]	95% de IC asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
,866	,021	,000	,824	,908

a. Bajo el supuesto no paramétrico

b. Hipótesis nula: área verdadera = 0,5

Figura 3. Ejemplo de cálculo de probabilidad de ITU por microorganismo blee según ecuación de regresión

EJEMPLO 1: ***Paciente masculino de 78 años de edad con un indice de comorbilidad de Charlson de 2 puntos, portador de sondaje vesical permanente desde hace 1 mes por crecimiento prostático, es hospitalizado por presentar infección del tracto urinario. Refiere uso de quinolonas por infección respiratoria hace 2 meses.***

$$p\,(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(Z)}} \qquad Z = a + bx$$

Z = -5,463 + [0,057 x 78] + [1,935] + [1,917]
Z = -5,463 + 8,298
Z = 2,835

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(2,835)}} = \frac{1}{1 + 0,058} = 0,94$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.94.
En vista de alto riesgo de resistencia bacteriana se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica con carbapenemicos y desescalar según resultado de urocultivo.

EJEMPLO 2: ***Paciente femenino de 32 años de edad, con antecedente de infección del tracto urinario recurrente, acude por presentar infección del tracto urinario.***

Z = -5,463 + [0,057 x 32] + [1,305]
Z = -5,463 + 3,129
Z = -2,334

$$p(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(-2,334)}} = \frac{1}{1 + 10,319} = 0,08$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.08.
En este caso se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica según esquemas convencionales.

Discusión

Las ITU son una importante causa de atención médica en todo el mundo. En Venezuela, ocupó el sexto y séptimo lugar como causa más frecuente de consultas en los años 2009 y 2010.[6] Su gravedad varía según su asociación con otros estados mórbidos, malformaciones anatómicas y procedimientos invasores de las vías urinarias.

Las infecciones causadas por bacterias gramnegativas tienen características de especial preocupación, puesto que son altamente eficientes en la regulación o adquisición de genes que codifican para resistencia antimicrobiana, especialmente en presencia de presión de selección con antimicrobianos. La producción de BLEE es el factor contribuyente más importante de resistencia a betalactámicos en bacterias gramnegativas. La distribución de estas cepas es heterogénea y la prevalencia de las BLEE se ha incrementado progresivamente en el mundo.[4]

En este sentido, nuestros resultados muestran una frecuencia de infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE de 57% de la población estudiada, lo cual corresponde a un valor mayor con respecto a lo reportado en Latinoamérica por el proyecto SMART en el periodo 2008-2009,[8] en el cual se encontraron en 37% de pacientes con infecciones del tracto urinario; así mismo difieren de los hallazgos en 3 centros de Caracas, Venezuela entre los años 2009-2012.[1]

Como parte del estudio SMART, se encontró una frecuencia de 16,8% de microorganismos productores de BLEE en muestras provenientes de pacientes hospitalizados con infección del tracto urinario; sin embargo, son consistentes con hallazgos más reciente en estudios locales de algunas regiones de Latinoamérica, como el reportado por Falconi y colaboradores[7] en un hospital de Perú en 2018, donde evidenciaron una frecuencia de microorganismos productores de BLEE de 50,5%, siendo para ese momento la tasa más alta encontrada en este continente. Esta elevada frecuencia de enterobacterias resistentes productoras de BLEE, podría tener explicación en el pobre cumplimiento a la terapia antibiótica prescrita o a la elevada frecuencia de automedicación de hasta 75%.[9]

En cuanto a las características generales de la población, al agrupar las muestras por edad,

encontramos resultados similares a lo reportado por el programa SMART 2009-2010, con una mayor frecuencia de infecciones del tracto urinario en adultos mayores de 65 años.[10]Así mismo, en el estudio de Moor y colaboradores en 2008,[11] los pacientes mayores de 75 años tuvieron más riesgo de ser infectados por bacterias productoras de BLEE; estas cifras son similares a las encontradas en otros trabajos donde se identificó a la edad por encima de 60 años como factor de riesgo para el desarrollo de ITU por microorganismos productores de BLEE.[12]

Cuando se agrupan las comorbilidades según el índice de comorbilidades de Charlson (ICC) se encontró que la presencia de ITU por microorganismo productor de BLEE estuvo relacionada a un mayor ICC (mayor a 3 puntos), esta relación no había sido descrita previamente, sin embargo, se sabe que la presencia de múltiples comorbilidades es un factor de riesgo para infecciones recurrentes y suele asociarse a un peor pronóstico,[13] en este sentido, en nuestro estudio se encontró que un ICC mayor a 3 puntos incrementaba la probabilidad de ITU por germen productor de BLEE, mostrándose en el análisis multivariable como un predictor independiente.

En forma similar a lo reportado previamente en otros países[14] y en Venezuela,[15] en ITU complicadas la especie más frecuentemente aislada en pacientes con infecciones adquiridas en la comunidad fue E. coli (75,6%), seguida de otros bacilos entéricos gramnegativos como K. pneumoniae (9,9%), P. mirabilis (6,4%) y no entéricos como P. aeruginosa (6,7%) y A. baumannii (1,4%).

Numerosos estudios previos han intentado probar la eficacia de antibióticos no betalactámicos en el tratamiento de infecciones por bacterias productoras de BLEE, sin embargo, los resultados no han sido claros.[16] Nuestros resultados muestran una alta frecuencia de resistencia in vitro a quinolonas (71%) y a aminoglucósidos (65%) en la población estudiada, específicamente en el grupo BLEE. Las bacterias gramnegativas productoras de BLEE son resistentes a la mayoría de los betalactámicos y, a menudo, son coresistentes a otras clases de antibióticos (fluoroquinolonas, sulfonamidas y aminoglucósidos), lo que limita las opciones terapéuticas y a menudo conduce al fracaso del tratamiento empírico.[17] Los determinantes de la resistencia a las quinolonas mediada por plásmidos aparecen frecuentemente asociados con genes BLEE de espectro extendido,[18] además, se ha informado de la presencia de genes que codifican enzimas modificadoras de aminoglucósidos con genes localizados en integrones o transposones que también codifican BLEE.[19] Por lo cual, en nuestro medio, no se recomienda el uso de quinolonas ni aminoglicósidos en el tratamiento empírico de infecciones del tracto urinario en pacientes con sospecha de microorganismos productores de BLEE.

Encontramos una gran diferencia en la frecuencia de antibioticoterapia empírica inadecuada entre los grupos de microorganismos productores de BLEE y no productores de BLEE (61% vs 21%, respectivamente). Esta podría ser la razón de la mayor duración de la estancia hospitalaria observada en pacientes con ITU por productores de BLEE. Este efecto perjudicial sobre la duración de la estancia hospitalaria ha sido descrito previamente por MacVane en las infecciones urinarias por E. coli y Klebsiella productoras de BLEE.[20]

Debido a que las tasas de infecciones por BLEE están aumentando, varias investigaciones previas han tratado de identificar los factores de riesgo de infecciones por BLEE adquiridas en la comunidad. Tumbarello y colaboradores llevaron a cabo un estudio de casos y controles que identificó los factores de riesgo asociados con las infecciones por enterobacterias BLEE adquiridas en la comunidad en Italia.[21] Cuatro variables se asociaron de forma independiente con la infección por enterobacterias BLEE: hospitalización previa, antecedentes de traslado desde otro centro de salud, uso reciente de betalactámicos y/o fluoroquinolonas y cateterismo urinario reciente.

Nuestro estudio valida que la exposición a antibióticos antes de la hospitalización y la presencia de catéter urinario al ingreso siguen siendo factores de riesgo importantes para adquirir una nueva infección del tracto urinario por gérmenes BLEE.

Además, encontramos una asociación poco mencionada en la literatura, el índice de comorbilidades de Charlson, evidenciando un punto de corte, que incrementa la probabilidad de germen BLEE, mayor o igual a 3 puntos. Así mismo, la edad se mantiene como un factor de riesgo. Estudios previos establecían un punto de corte mayor a 65 años como variable dicotómica,[16] sin embargo, nuestros resultados muestran que la probabilidad de microorganismo productor de BLEE es directamente proporcional a la edad a partir de los 65 años, encontrando que esta probabilidad se incrementa en 10% por cada década por encima de los 65 años.

Los resultados también demuestran que los pacientes que presentan estos microorganismos pueden identificarse de manera confiable al momento de la admisión mediante la aplicación de una regla de predicción clínica simple. Este tipo de estratificación del riesgo ha demostrado ser una estrategia importante para mejorar las decisiones clínicas y el control de infecciones. Nuestro puntaje de predicción es, a nuestro saber el primero que identifica específicamente a los probables portadores de microorganismos productores de BLEE, entre las nuevas admisiones hospitalarias por infecciones del tracto urinario.

Esta aparición generalizada de microorganismos productores de BLEE en la comunidad tiene implicaciones importantes para el tratamiento de infecciones en entornos hospitalarios. Por un lado, es posible que sea necesario revisar las políticas actuales sobre el tratamiento empírico de las infecciones graves adquiridas en la comunidad que podrían ser causadas por enterobacterias. En segundo lugar, la identificación temprana de los pacientes que pueden ser colonizados y/o infectados con estas bacterias también es un paso importante en la prevención o contención de su propagación entre los pacientes hospitalizados. Con base a esto, existe una necesidad imperiosa de una herramienta de estratificación del riesgo fácil de usar que pueda utilizarse en el momento del ingreso hospitalario.

Nuestra puntuación incluye variables importantes como la edad del paciente, antecedentes de cateterismo urinario, uso de antibióticos en los últimos 3 meses, infecciones urinarias recurrentes y la presencia de comorbilidades.

La puntuación es fácil de calcular a partir de una herramienta que se construye tomando en cuenta las variables que están disponibles en el momento de la admisión, como las características demográficas, los elementos del historial del paciente y los hallazgos clínicos de rutina. Esto aumenta su valor práctico en entornos clínicos y su uso constante podría reducir la necesidad subsiguiente de cultivos de vigilancia.

La herramienta propuesta proporcionó una buena discriminación de los pacientes con infección del tracto urinario por bacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en la población estudiada. Cuando se utilizó un umbral de 0,5, la especificidad del modelo de predicción fue de 78% y su sensibilidad de 84% en la población estudiada, y el VPP y el VPN fueron 84% y 77%, respectivamente.

En la **figura 3** se muestra un ejemplo de su aplicabilidad en el cálculo de la probabilidad de un paciente de presentar ITU por un microorganismo productor de BLEE. Este puntaje de predicción podría mejorar la identificación de pacientes de alto riesgo. En este sentido, los pacientes de alto riesgo podrían ser sometidos empíricamente a medidas apropiadas de control de infecciones mientras se procesan los cultivos de detección. **Figura 3**

La farmacoterapia antimicrobiana inadecuada durante la fase empírica del tratamiento es el principal factor determinante del tiempo de estancia hospitalaria en pacientes con infecciones graves causadas por microorganismos productores de BLEE. El uso de nuestro sistema de puntuación podría proporcionar información útil para prescribir terapia empírica, disminuyendo así el tiempo de hospitalización y en consecuencia el uso de recursos.

En cualquier caso, sin embargo, tan pronto como se disponga de datos microbiológicos, el tratamiento con antibióticos debe desescalarse siempre que sea apropiado.

Figura 3. Ejemplo de cálculo de probabilidad de ITU por microorganismo blee según ecuación de regresión

EJEMPLO 1: *Paciente masculino de 78 años de edad con un índice de comorbilidad de Charlson de 2 puntos, portador de sondaje vesical permanente desde hace 1 mes por crecimiento prostático, es hospitalizado por presentar infección del tracto urinario. Refiere uso de quinolonas por infección respiratoria hace 2 meses.*

$$p\,(BLEE) = \frac{1}{1 + e^{-(Z)}} \qquad Z = a + bx$$

Z = -5,463 + [0,057 x 78] + [1,935] + [1,917]
Z = -5,463 + 8,298
Z = 2,835

$$\boldsymbol{p(BLEE)} = \frac{1}{1 + e^{-(2,835)}} = \frac{1}{1 + 0,058} = 0,94$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.94.
En vista de alto riesgo de resistencia bacteriana se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica con carbapenemicos y desescalar según resultado de urocultivo.

EJEMPLO 2: *Paciente femenino de 32 años de edad, con antecedente de infección del tracto urinario recurrente, acude por presentar infección del tracto urinario.*

Z = -5,463 + [0,057 x 32] + [1,305]
Z = -5,463 + 3,129
Z = -2,334

$$\boldsymbol{p(BLEE)} = \frac{1}{1 + e^{-(-2,334)}} = \frac{1}{1 + 10,319} = 0,08$$

La probabilidad de este paciente de presentar infección del tracto urinario por un germen productor de BLEE es de 0.08.
En este caso se sugiere iniciar antibioticoterapia empírica según esquemas convencionales.

Es importante señalar que la aplicación del sistema de puntuación en los procesos de toma de decisiones de tratamiento empírico necesita validarse frente a un tipo diferente de población (validación externa).

Este estudio tiene limitaciones. En primer lugar, su naturaleza descriptiva y retrospectiva. En segundo lugar, el estudio se ha realizado en un solo hospital y nuestros resultados deben corroborarse en otros entornos. Por último, identificar microorganismos productores de BLEE no es fácil en el laboratorio y algunos casos podrían haberse clasificado erróneamente debido al hecho de que no se utilizaron pruebas moleculares.

Nuestras conclusiones nos muestran que hay un incremento en los casos de ITU por bacterias productoras de BLEE en nuestro medio lo cual se relaciona con una estancia hospitalaria más prolongada y asociado, probablemente, a una antibioticoterapia empírica inadecuada. Las bacterias productoras de BLEE mostraron una resistencia in vitro, elevada, tanto a aminoglucósidos como a quinolonas, lo cual limita su uso como antibioticoterapia empírica. La edad, un índice de Charlson mayor a 3 ptos, ITU recurrente, ATB en los últimos 3 meses y uso de sondaje vesical permanente son factores de riesgo independientes para ITU por gérmenes productores de BLEE.

Los factores de riesgo de infección urinaria por productores de BLEE identificados en el presente estudio podrían ayudarán en la guía de reconocimiento de pacientes con alto riesgo de infección debido a estos organismos. Estos resultados sugieren la necesidad de revisión de los esquemas terapéuticos empíricos locales en el manejo de infecciones del tracto urinario, basándose en la probabilidad de cada paciente.

Se presenta en este trabajo un nuevo modelo de predicción que puede identificar de forma razonable a los pacientes que probablemente presenten infecciones del tracto urinario por microorganismos productores de BLEE en el momento de la admisión al hospital. La puntuación se basa en cinco variables fáciles de definir que están disponibles en la historia clínica de ingreso. El uso adecuado de esta herramienta debería minimizar el tiempo necesario para identificar a los pacientes que presentan infección por estos organismos y permitir una aplicación más rápida de las medidas terapéuticas empíricas adecuadas y las diseñadas para prevenir la propagación de estas cepas resistentes dentro de la población de pacientes hospitalizados. Los esfuerzos futuros deben centrarse en cuantificar su valor como herramienta de evaluación de riesgos en comparación con el juicio clínico, que probablemente sea muy variable de un entorno a otro.

Con base a esto, se recomienda considerar iniciar carbapenémicos como terapia empírica en pacientes con múltiples factores de riesgo para infecciones por gérmenes multiresistentes, según la probabilidad calculada por el modelo de predicción propuesto, posterior a evaluar su validez externa mediante un estudio prospectivo multicéntrico.

Referencias

1. Guevara N, Guzmán M, Merentes A, Rizzi A, Papaptzikos J, Rivero N, et al. Patrones de susceptibilidad antimicrobiana de bacterias gramnegativas aisladas de infecciones del tracto urinario en Venezuela: Resultados del estudio SMART 2009-2012. Rev. chil. infectol. 2015;32(6):1-6.

2. Foxman B. Epidemiology of urinary tract infections: Incidence, morbidity, and economic costs. Am J. Med. 2002;113(Suppl 1A):5S–13S.
3. Rafael Cantón. Lectura interpretada del antibiograma: una necesidad clínica. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2010;28(6):375–385.
4. Pitout J, Laupland K. Extended-spectrum Beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008;8:159–66.
5. Navarro F. Lectura interpretada del antibiograma de enterobacterias. Enferm Infecc Microbiol Clin 2002;20(5):225-34.
6. Ministerio del Poder Popular para la Salud (MPPS). Anuario de Morbilidad 2011. Caracas: MPPS; 2012.
7. Falconí Sarmiento Angelo, Nolasco Mejia Monthy, Bedoya Rozas Alonzo, Amaro Giraldo Catherine, Málaga Germán. Frecuencia y factores de riesgo para bacteriemia por enterobacterias productoras de betalactamasa de espectro extendido en pacientes de un hospital público de Lima, Perú. Rev. perú. med. exp. salud pública. 2018; 35(1): 62-67.
8. Ponce-de-Leon A, Rodríguez-Noriega E, Morfín-Otero R, Cornejo-Juárez DP, Tinoco JC, Martínez-Gamboa A, et al. Antimicrobial susceptibility of gram-negative bacilli isolated from intra-abdominal and urinary-tract infections in Mexico from 2009 to 2015: Results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART). PLoS One. 2018; 13(6): e0198621.
9. Maguiña-Vargas C; Ugarte-Gil C, Montiel M. Uso adecuado y racional de los antibioticos. Acta med. peruana. 2006;23(1):15-20.
10. Hoban DJ, Nicolle LE, Hawser S, Bouchillon S, Badal R. Antimicrobial susceptibility of global inpatient urinary tract isolates of Escherichia coli: results from the Study for Monitoring Antimicrobial Resistance Trends (SMART) program: 2009-2010. Diagn Microbiol Infect Dis. 2011;70(4):507-11
11. Moor CT, Roberts S a, Simmons G, Briggs S, Morris a J, Smith J, et al. Extended-spectrum beta-lactamase (ESBL)-producing enterobacteria: factors associated with infection in the community setting, Auckland, New Zealand. J Hosp Infect.2008;68:355–62.
12. Colodner R, Rock W, Chazan B, Keller N, Guy N, Sakran W, et al. Risk factors for the development of extended-spectrum beta-lactamase-producing bacteria in nonhospitalized patients. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2004;23:163–7.
13. Wolff JL, Starfield B, Anderson G. Prevalence, expenditures, and complications of multiple chronic conditions in the elderly. Arch Intern Med. 2002 Nov 11;162(20):2269-76.
14. Mohammad-Jafari H, Jafar M, Nemate I, Saffar H, Khalilian A. Increasing antibiotic resistance among uropathogens isolated during years 2006-2009: Impact on the empirical management. Int Braz J Urol 2012; 38: 25-32.
15. Guevara A, Machado S, Manrique E. Infecciones urinarias adquiridas en la comunidad: epidemiología, resistencia a los antimicrobianos y opciones terapéuticas. Kasmera 2011; 38 (2): 87-97.
16. Soo Kyung Son, Na Rae Lee, Jae-Hoon Ko, Jae Ki Choi, Soo-Youn Moon, et al. Clinical effectiveness of carbapenems versus alternative antibiotics for treating ESBL-producing Enterobacteriaceae bacteraemia: a systematic review and meta-analysis. J. Antimicrob. Chemother. 2018; 73(10): 2631–2642.
17. Schwaber MJ, Navon-Venezia S, Schwartz D, Carmeli Y. High levels of antimicrobial coresistance among extended-spectrum-b-lactamase producing Enterobacteriaceae. Antimicrob Agents Chemother. 2005; 49: 2137-2139.
18. Rodríguez-Martínez J.M., Machuca J., Cano M.E., Calvo J., Martínez-Martínez L., et al. Plasmid-mediated quinolone resistance: Two decades on. Drug Resist. Updat. 2016; 2016:13–29.
19. Fernández-Martínez M., Ruiz Del Castillo B., Lecea-Cuello M.J., Rodríguez-Baño J., Pascual Á., et al. Spanish Network for the Research in Infectious Diseases (REIPI) and the Spanish Group for Nosocomial Infections (GEIH). Prevalence of Aminoglycoside-Modifying Enzymes in Escherichia coli and Klebsiella pneumoniae Producing Extended Spectrum β-Lactamases Collected in Two Multicenter Studies in Spain. Microb. Drug Resist. 2018; 2018:367–376.
20. Osthoff M, Sarah L, McGuinnessa SL, Wagena AZ, Eisen DP. Urinary tract infections due to extended-spectrum beta-lactamase-producing Gram-negative bacteria: identification of risk factors and outcome predictors in an Australian tertiary referral hospital. Int J Infect Dis. 2015;34:79-83.
21. Tumbarello M, Trecarichi EM, Bassetti M. Identifying patients harboring extended-spectrum-beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae on hospital admission: derivation and validation of a scoring system. Antimicrob Agents Chemother 2011; 55:3485–90

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4) 174 - 181

Paciente con Dermatitis y Artritis Durante sus Embarazos

*Josselyn Rita Pazzos Carillo, Mary Carmen Cifelli Torrez, Wilfredo José Rodríguez Ambard, Alberto José Millán Boadas**

Recibido: 15/10/2020

Aceptado: 30/10/2020

Resumen

Paciente femenina que presentó durante sus dos embarazos eritema nodoso, úlceras nasales y artritis. Debido a la persistencia del eritema nodoso después del segundo parto, se practicó determinación de ANA y anti-DNA – IF, resultando este último positivo, por lo que se plantea el diagnóstico de lupus eritematoso y es referida al Centro Nacional de Enfermedades Reumáticas, (CNER) donde se le practicó biopsia de piel que resultó compatible con lepra: borderline o dimorfa (BB-BL) en estado reaccional tipo II (eritema nodoso leproso: ENL). Se discuten algunos de aspectos de la lepra haciendo especial énfasis en síntomas que presentó la paciente y la exacerbación de los mismos durante los embarazos, posiblemente en relación con algunos cambios inmunológicos adaptativos que son generados para mantener la tolerancia materno fetal.

Palabras clave: *Embarazo; eritema nodoso; estados reaccionales; hemialoinjerto; lepra; madarosis; úlceras nasales.*

A Patient with Dermatitis and Arthritis during her two pregnancies

Josselyn Rita Pazzos Carillo; Mary Carmen Cifelli Torrez; Wilfredo José Rodríguez Ambard; Alberto José Millán Boadas.

Abstract

Female young patient with erythema nodosum, nasal ulcers and arthritis during her two pregnancies. Due to the persistence of the erythema nodosum after the second delivery, ANA and anti-DNA - IF determination were done, the latter being positive, and she was diagnosed with lupus erythematosus and was referred to the National Center for Rheumatic Diseases, where skin biopsy showed to be compatible with leprosy: borderline or dimorphic (BB-BL) in type II reactional state (leprous erythema nodosum: LEN). Some aspects of leprosy are discussed with special emphasis on symptoms that the patient presented and their exacerbation during pregnancies, possibly in relation to some adaptive immunological changes that was generated to maintain maternal fetal tolerance.

Key words: *Pregnancy; erythema nodosum; reactive states; leprosy; madarosis; nasal ulcers.*

Introducción

Se trata de paciente femenina de 29 años de edad, natural y procedente de Guárico, cuyos antecedentes eran serología + CMV (2012), infección por VPH (2018), tabaquismo y mamoplastia. Durante el segundo trimestre de sus dos embarazos (2014 y 2017), presentó lesiones cutáneas eritematosas, dolorosas, induradas, pleomórficas en regiones pretibiales y superficie extensora de antebrazos, artritis simétrica de carpos, rodillas y tobillos y fiebre nocturna precedida de escalofríos de 39˚C; además dos úlceras nasales (UNs) indoloras y sangrantes en el tabique, adenopatías indoloras (cervicales, inguinales y epitrocleares bilaterales).

* Hospital Universitario de Caracas. Medicina Interna. Universidad Central deVenezuela. Caracas, Venezuela
* Correo: Alberto Millan (rheumamill@gmail.com)

Consultó a un dermatólogo, quien diagnóstica "eritema nodoso gravídico (ENG)" e indica tratamiento no precisado con resolución de los síntomas, exceptuando las úlceras nasales. Meses después del parto, en septiembre de 2016, reaparecen las lesiones dérmicas, ahora generalizadas, artritis en tobillos y pies con rigidez matutina > 30' que dificultaban la deambulación, por lo que recibe tratamiento con diclofenac por 7 días con mejoría, persistiendo las úlceras nasales.

En el 2º trimestre del segundo embarazo (2017), reinciden los síntomas antes mencionados, asociándose madarosis en cejas. En noviembre, después del parto, por la persistencia de los síntomas, acude a un médico que ordena tratamiento con deflazacort 6 mg VO OD por un mes, con mejoría clínica.

Las lesiones cutáneas reaparecen meses después y es referida al CNER por el hallazgo de anti-DNA (+) por IF y VSG elevada. Le prescriben prednisona 50 mg OD e hidroxicloroquina 200 mg OD y es referida al Servicio de Dermatología del HUC, donde se practica biopsia de piel cuyos hallazgos fueron compatibles con enfermedad de Hansen tipo lepra lepromatosa borderline (LLB) o dimorfa (LLD) en estado reaccional tipo II (eritema nodoso leproso: ENL) e inician tratamiento con MDT-COMBI® (rifampicina /clofazimina/ dapsona) con mejoría de síntomas, omitiéndose los tratamientos anteriores.

Examen físico de ingreso:

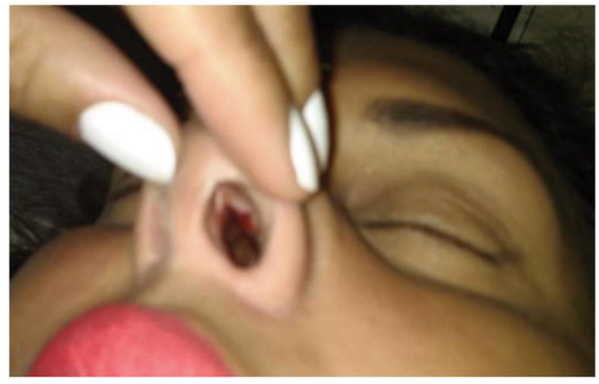
PA: 110/80 mm Hg, FC: 80 lpm. FR: 17 rpm, peso: 48 kg, talla: 1.50 mt, IMC: 21,33 kg/m2. Piel: fototipo III, máculas hipercrómicas de bordes irregulares, pleomórficas, de distribución universal, algunas confluyen formando placas especialmente en brazos y piernas **Figura 1.**

Nariz: úlceras en lado derecho del tabique nasal con bordes irregulares, elevados, de fondo limpio de 0,5 x 0,5 cm como se evidencia en la **figura 2**.

Neurológico: sensibilidad superficial conservada inclusive sobre las lesiones dérmicas. Sin hallazgos articulares en esta evaluación.

Figura 1. Máculas hipercrómicas de bordes irregulares, pleomórficas, de distribución universal, que forman placas especialmente en brazos y piernas

Figura 2: Nariz: úlceras en lado derecho del tabique nasal con bordes irregulares, elevados, de fondo limpio de 0.5 x 0.5cm



Biopsia de piel: Ortoqueratosis en cesta. Epidermis sin modificaciones. Infiltrado inflamatorio nodular perivascular de ubicación superficial y profunda que rodea siguiendo el trayecto de los anexos cutáneos y filetes nerviosos sin destruirlos. El infiltrado está formado por histiocitos de citoplasma espumoso con material basófilo en su interior, rodeado y entremezclado con linfocitos y neutrófilos. Los neutrófilos predominan en la dermis reticular. Algunos vasos presentan necrosis fibrinoide de la pared. Los lobulillos adiposos igualmente están infiltrados por histiocitos, linfocitos y neutrófilos. Ziehl Neelsen: BAR 1-2 +. 10% de formas sólidas.

Discusión

Aunque el eritema nodoso (EN) fue descrito por primera vez como una entidad en 1807, su patogenia sigue siendo poco conocida a pesar de los grandes avances en la inmunobiología humana. Lo aceptado universalmente es que representa un fenómeno de hipersensibilidad de la piel; tal como lo sugirió Arvid Walgree en 1926, "no es una simple entidad nosológica, sino una respuesta inflamatoria desencadenada por una variedad de agentes etiológicos".[1] Este viejo concepto continúa siendo válido hoy en día. El EN es un proceso reactivo, prototipo de las paniculitis septales, con variantes agudas y crónicas, asociado a diversas condiciones etiológicas que pueden ser divididas en tres grandes categorías: infecciosas, medicamentosas o relacionadas con enfermedades sistémicas (usualmente desórdenes inflamatorios), las cuales explican solamente el 50% de los casos y del otro 50% no se puede precisar sus etiología.[2,3]

Una condición puramente fisiológica como el embarazo puede cursar con ENG en el 5% de los casos. Por lo general, ocurre durante el segundo trimestre y suele resolverse espontáneamente. Es posible que recurra en embarazos sucesivos o con

Tabla 1. Exámenes de Laboratorio

	16-11-17	23-03-018	10-05-18	11-06-18
GB	5.100	4.800	7.100	
Neutrófilos	52	60	56	
Linfocitos	43	38	40	
Hgb	10.6	11.2	10.8	
Plt	575.000	254.000	322.000	
Glicemia	80	77	84	
Urea	45	35	40	
Creatinina	0.8	0.7	0.8	
Ac Úrico	4.2	3.1		
Colesterol	142	130		
Triglicéridos	80	70		
Tgo	20	18	22	
Tgp	25	16	18	
PT	1.29			
PTT	3			
HIV	negativo	negativo		
VDRL	No reactivo	No reactivo		
ANA	0.41 (negativo <1.5	negativo		Negativo
Acs. Anti-DNA elisa	6.85 (positivo >1)	negativo		
Acs. Anti-DNA CL				Negativo
Factor reumatoide	7 (negativo<8 mg/dl			
cs. Anti-RNP		16 (negativo<20)		
VSG		53 mm		
C3		0.87 (0.9-2.1)	0.89(0.9-2.1)	
C4		0.12 (0.15-0.57)	0.19 (0.15-0.57)	
ANCA P		2.0 (negativo <12)		
ANCA C		2.0		
Acs. Anti-CCP			menor de 3 U/ml (negativo <12)	
PCR			0.82	
Acs. Anti-Sm				0.022 (0.00 - 0.060)
Acs. Anti-ARN	0.79 (negativo <0.90)			
Acs. Anti-B2-microglubina	1.75 (0.02 - 2.2)			
Antifosfolipidos IgM	8.4 (negativo<12 U/ml)			
Antifosfolipidos IgG	10.2 (negativo<12U/ml)			

el uso de anticonceptivos orales.[2,4-6] La paciente presentó EN acompañado de artritis en sus dos embarazos; en el primero se resolvió, posiblemente relacionado con la medicación indicada, para reaparecer en el segundo, en el mismo lapso (segundo trimestre) persistiendo hasta después del parto. Por esta razón, se ordenaron pruebas de laboratorio y por el hallazgo del anti-DNA, se planteó el diagnóstico de lupus eritematoso (LE). **Tabla 1**.

Dos textos especializados en el tema no mencionan entre las múltiples manifestaciones dermatológicas del LE, el hallazgo de EN, que como se dijo, es el prototipo de las paniculitis septales y es el tipo de paniculitis más frecuente. Sin embargo, uno de los cuatro tipos de paniculitis, la profunda que combina componentes septales y lobulares, puede presentarse en casos de LE, (<3% en LE sistémico y < del 1% en LE cutáneo). Las lesiones se manifiestan como nódulos subcutáneos rojo-azulados, dolorosos que eventualmente pueden ulcerarse[2] o deprimirse por lipoatrofia.[7] Se ubican en el rostro, miembros superiores, mamas, tronco, glúteos y muslos.[2,7,8] No obstante, Dabski y Winkelmann, publicaron seis casos de LE, de los cuales uno sólo era cutáneo con características histológicas de EN.[9]

Las UNs indoloras del tabique nasal fueron el signo que estuvo presente a lo largo del proceso. Su etiología es muy variada, primariamente infecciosa (tuberculosis, lepra, lehismaniasis y hasta hace poco tiempo la sífilis, eran las causas más frecuentes), vasculitis (granulomatosis con poliangitis; antes granulomatosis de Wagener, la granulomatosis alérgica; antes síndrome de Churg-Strauss), enfermedades autoinmunes (LE sistémico o cutáneo, síndrome antifosfolipídico, crioglobulinemia mixta), traumáticas y las asociadas con cáncer.[10-12] En el curso de días o semanas estas lesiones pueden perforar el tabique nasal. Las enfermedades autoinmunes asociadas a perforación del tabique nasal se vinculan frecuentemente a la presencia del fenómeno de Raynaud.[12,13]

Si bien es cierto que en el lupus sistémico se han descrito cientos de anticuerpos, son los que reconocen y se unen al DNA (anticuerpos anti-DNA) los que constituyen el sello serológico de la enfermedad y el biomarcador por excelencia para investigar los mecanismos de autoinmunidad.[14] No existe hoy en día un "estándar de oro" para la evaluación serológica de este anticuerpo por lo que puede ser medido mediante una variedad de formatos de ensayo, con especificidades y sensibilidades diferentes (radioinmunoensayo, inmunofluorescencia indirecta y ELISA), que difieren en la naturaleza de los sustratos de DNA, en las condiciones de unión y de detección de anticuerpos. Cabe destacar que en los criterios del grupo SLICC (Systemic Lupus International Collaborating Clinics), se define la positividad de los anticuerpos anti-dsDNA como un valor por encima del rango de referencia del laboratorio, excepto para la prueba de ELISA, en la que se requiere que éste sea el doble del rango de referencia del laboratorio para ser considerada como positiva.[14] En la paciente, se empleó inicialmente una prueba de baja especificidad (IF indirecta), que resultó positiva, para una paciente con un bajo pre-test para lupus, resultando posteriormente negativa con una prueba de alta especificidad como, la IF por Crithidia luciliae.

La lepra fue la primera enfermedad atribuida a una micobacteria, identificada por Gerhard Henrik Armauer Hansen en 1873. Este hallazgo de gran relevancia histórica ocurrió antes de que Koch descubriese el Mycobacterium tuberculosis, pero la imposibilidad para cultivar M. leprae in vitro (problema aun no resuelto) permitió que se acreditara a Koch el descubrimiento de esta familia de bacterias.[15]

En 1966, Ridley y Jopling[16] diseñaron una escala de clasificación según las características clínicas, bacteriológicas, estado inmunológico y los hallazgos histopatológicos de una muestra de tejido con dos formas polares en los extremos, lepra lepromatosa (LL) en uno y la lepra tuberculoide (TT) en el otro. Tres tipos de lepra limítrofes en el medio: BL (borderline lepromatoso) extremo inmunodeprimido), BB (borderline o dimorfo, en el centro) y BT (borderline tuberculoide, extremo inmunocompetente).[16,17]

En la lepra se describen dos estados reaccionales, tipo 1 y tipo 2 ENL que son reacciones agudas relacionadas a la enfermedad,[18] éstas interrumpen el curso crónico de la enfermedad y son desencadenadas por situaciones que pueden modificar el sistema inmunológico tales como el tratamiento antileproso (inmediatamente después de iniciado o finalizado el mismo), el estrés y el embarazo.[15-20] La patología de la paciente quedó ubicada en esta escala como enfermedad de Hansen tipo BB-BL en estado reaccional tipo 2 (ENL).

Otra reacción leprosa considerada por algunos el tercer estado reaccional[19] - el fenómeno de Lucio o eritema necrótico: Es una reacción inusual, potencialmente fatal en casos de lepra multibacilar, no asociada a tratamiento con antibióticos; que predomina en ciertas regiones, como la parte occidental de México y Centro América.[15]

La paciente desarrolló madarosis durante su segundo embarazo. Este término se acuñó para denotar la pérdida de pestañas debido a la destrucción de los folículos pilosos; posteriormente se amplió el concepto, abarcando tanto la pérdida de las pestañas como de las cejas.[2,21] Tiene su origen en una palabra griega "madao" que significa caerse.[21,22] El término “milfosis” se refiere a la pérdida exclusiva de las pestañas.[21,22] La etiología de la madarosis es muy variada, puede observarse en una serie de enfermedades infecciosas como la tuberculosis, la sífilis, VIH, lepra.[22-24] La madarosis y la uveítis anterior son las complicaciones oculares más frecuentes de las formas multibacilares de la lepra.[23] La madarosis compromete las cejas y las pestañas en el 59% y 44% de los casos respectivamente. En ocasiones puede ser la única manifestación de la lepra multibacilar.[24]

Dado que los síntomas músculo-esqueléticos pueden ser la manifestación inicial de la lepra, es importante reconocerlos para un temprano diagnóstico y tratamiento. A veces, los síntomas reumáticos pueden presentarse antes de que se plantee el diagnóstico de lepra, por lo que los pacientes pueden buscar primariamente la atención de médicos reumatólogos. Generalmente, resulta fácil atribuir a la lepra manifestaciones reumáticas en pacientes portadores de la enfermedad; por el contrario, sospechar y comprobar el diagnóstico de lepra en un paciente con manifestaciones predominantemente reumáticas, no resulta fácil.[7]

Una condición fisiológica como en nuestro caso, el embarazo, puede desencadenar el tipo 2 ENL[19,20] y aparecer como: episodios agudos únicos, formas recurrentes agudas o de manera crónica y continua Histológicamente, el ENL es una vasculitis leucocitoclástica; puede cursar con elevación de la VSG, proteína C reactiva y neutrofilia.[15,18]

El compromiso musculoesquelético es considerado el tercero en frecuencia después del dérmico y el neurológico en la lepra; sin embargo, por lo general es poco reconocido y reportado.[25] Recientemente, la lepra, ha resurgido en el mundo desarrollado, especialmente entre aquellos pacientes con tratamientos anti-factor de necrosis tumoral alfa.[26,27] En la literatura médica, la frecuencia reportada de artritis relacionada con la lepra es muy variable dependiendo del área geográfica y del centro de procedencia de la información y oscila entre el 1% y el 77%, probablemente debido a diferencias metodológicas[28,29] y en relación con la experticia de la evaluación articular. En uno de los estudios más grandes efectuados en la India, solamente 27 pacientes de 2500 con lepra tenían compromiso articular;[29] mientras que otro realizado en Brasil en una cohorte de 1257 pacientes con lepra, reportó 6,3% de molestias articulares.[25] Por lo general los pacientes que desarrollan artritis sufren de LL o de formas bordeline.

Dado que los síntomas músculo esqueléticos pueden ser la manifestación inicial de lepra, es importante reconocerlos para un temprano diagnóstico y tratamiento. A veces, los síntomas reumáticos pueden presentarse antes de que se plantee el diagnóstico de lepra, por lo que los pacientes pueden buscar primariamente la atención de médicos reumatólogos. Generalmente, resulta fácil atribuir a la lepra las manifestaciones reumáticas en pacientes portadores de la enfermedad; por el contrario, sospechar y comprobar el diagnóstico de lepra en un paciente con manifestaciones predominantemente reumáticas, no resulta fácil.[7]

Durante los estados reaccionales (I y II) de la lepra, los síntomas que destacan son por lo general la fiebre, el recrudecimiento de las lesiones cutáneas y las parestesias. La artritis suele ser poliarticular aguda inflamatoria, simétrica, con afectación de las pequeñas articulaciones de las manos/pies, lo que obliga a considerar como primera posibilidad diagnóstica una AR de inicio reciente,[29] pero los síntomas se resuelven usualmente unas semanas más tarde, a diferencia de lo que sucede con la AR.[29] Se han descrito otros casos agudos caracterizados por zonas bien delimitadas de edema doloroso en el dorso de las manos hasta la porción media de los antebrazos y pies, acompañado adicionalmente de rigidez acentuada, nódulos a lo largo de los tendones extensores de las manos (tenosinovitis nodular), los cuales fueron denominados Swollen Hands and Feet Syndrome (SHFD).[29] La biopsia de estos nódulos era compatible con una reacción granulomatosa con infiltración por el M. leprae.[30] En 1985, se reportó un hallazgo muy similar al SHFS en 6/32 pacientes, edema circunscrito también a las manos, con extensión hasta los antebrazos, coincidiendo con estados reaccionales.[31,32] Ese mismo año, McCarty et al,[33] describen inicialmente en adultos mayores, poliartritis simétrica aguda y tenosinovitis asociada con edema blando que dejaba fóvea en el dorso manos y antebrazos y ocasionalmente en los pies, catalogados inicialmente como una variante seronegativa de la AR en personas de edad, siendo denominada esta entidad, como, Remitting Sero-negative Symmetrical Synovitis with Pitting Edema (RS3PE) con el tiempo fueron descritos casos asociadas a otras enfermedades: malignas (linfomas, carcinomas gástricos, endometriales) polimialgia reumática, etc. Debido a la semejanza del RS3PE con los casos de lepra,[29,30] se ha propuesto que la misma pase a formar parte de este síndrome.[34]

Se han descrito igualmente casos de curso crónico de poliartritis simétrica, no asociados a estados reaccionales, con cambios articulares no reversibles, sobre todo en manos, idénticos a la AR. Atkin[34] publicó en 1987, 31 casos de lepra con hallazgos sugestivos de AR, de los cuales 21 (71%) eran FR (+) mediante la técnica de Waller-Rose, con o sin EN. Un año más tarde, Cossermelli-Messina[35] describen 39 casos con características muy similares. La frecuencia general del FR en pacientes con lepra varía entre 0 y 44% según varios estudios.[22,23,25] La prueba de hemaglutinación Waller-Rose fue la que alcanzó mayor especificidad (90.8%) en un estudio comparativo para evaluar varias de estas viejas técnicas empleadas para la determinación del FR Ig-M.[27] ¿Eran casos de AR en pacientes con lepra?... queda siempre la interrogante. La positividad del FR y los ANA pueden aumentar aún más la confusión en el diagnóstico de la lepra.

Raramente se han reportado casos de sacroileítis.[29] Sin embargo, Cossermelli-Messina en su cohorte encontraron 64% de sacroileítis, una incidencia sorprendentemente alta. Encontraron cuadros de oligoartritis semejantes a los de espondiloartropatías en el 16% de su serie; sin embargo, no hacen mención a la presencia o ausencia de sacroileítis.

Las deformidades articulares en la lepra son secundarias a enfermedades de los nervios periféricos. La pérdida de la sensibilidad y el trauma repetido sobre éstas, son responsables de estos cambios degenerativos. Clásicamente, la artropatía de Charcot o artropatía neuropática, ha sido reconocida como la afectación osteoarticular prototipo de la lepra, caracterizada por fracturas patológicas, lujaciones y deformidades que generalmente involucran a las articulaciones que soportan peso (tobillos y rodillas). La incidencia y prevalencia exacta de estas articulaciones neuropáticas secundarias a la lepra se estima en un 10% de los casos.[29] Otras complicaciones articulares que pueden observarse en la lepra son las tenosinovitis, abscesos de partes blandas, osteomielitis, artritis sépticas, crioglobulinemias[29] y vasculitis, esta última acompañando al síndrome de Lucio.[31]

Algunos estudios han sugerido que los factores genéticos humanos son determinantes en la susceptibilidad y curso clínico de la enfermedad, sin mencionar los inherentes a la entidad nosológica. Así, diferentes formas clínicas de lepra se han asociado con distintos genes, incluyendo algunos relacionados con los toll like receptors: TLR1 (N248S,

I602S), TLR6 (G1083C, C745T), TLR2 (597C> T, 1350> T), otros relacionados al receptor de calcitrol o receptor de vitamina D (VDR), el gen SCL11A1 que codifica la proteína 1 asociada a la resistencia natural del macrófago (NRAMP1 responsable de la resistencia a los patógenos intracelulares), el gen del receptor de manosa C tipo 1 (MRC1), los genes relacionados con la cadena de clase I del MHC (MICA: MHC class I chain-related gene A y MICB: class I chain-related protein B), los genes de los receptores tipo inmunoglobulina de las células asesinas (NK) o citotóxicas (KIR: killer cell immunoglobulin like receptor); los genes de citoquinas y los polimorfismos CD14, entre otros.[37]

Nuestra paciente no reunió criterios para algún tipo de artritis definida, solo se quejó de artralgias y probablemente tuvo artritis en tobillos, aparentemente relacionados con su cuadro de lepra lepromatosa borderline (LLB) o dimorfa (LLD) en estado reaccional tipo II con eritema nodoso leproso, que mejoró. La prevalencia de artritis en la lepra es muy variable, la cual se relaciona con áreas geográficas y los mecanismos de su patogénesis no son muy claros hoy en día, se involucran mecanismos reacionales (reacciones leprosas tipo II, infiltración directa del sinovium y el desarrollo de neuropatía periférica).

Referencias

1. Bullock WE. The Clinical Significance of Erythema Nodosum. Hosp Pract 1986; 37(2): 102-104.
2. Callen JP. Miscellaneous Disorders That Commonly Affect Both Skin and Joints. In Somtheimer RD and Provost TT, editors. Cutaneous Manifestations of Rheumatic Diseases. 2nd ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. c2004. p.221-241.
3. Ayse O, Pinar IU, Buket S, Basak Y. Data analysis of 287 patients present with erythema nodosum: A closer look at associations. Our Dermatol Online. 2018;9(1):1-6. DOI: 10.7241/ourd.20181.1
4. Bombardieri S, Di Munno O, Di Punzio C, Pasero G. Erythema nodosum associated with pregnancy and oral contraceptives. Brit Medi J. 1977;1:1509-15.
5. Langer R, Bukovsky I, Lipshitz I, Ariely S and Caspi E. Erythema nodosum associated with pregnancy - Case reports. Europ J. Obstet. Gynec. Reprod. Biol. 1979;9/6:99-401.
6. Salvatore MA, Lynch PJ. Erythema nodosum, estrogens, and pregnancy. Arch Dermatol 1980;58:557-58.
7. Chong BF & Werth VP. Skin Diseases in Cutaneous Lupus Erythematosus. In: Wallace DJ, Hahn BH, editors. Dubois' Lupus Erythematousus and Related Syndromes. 8Th ed. Philadelphia. Elsevier-Saunders c2013. p.319-332.
8. Requena L, Sánchez Yus E. Erythema Nodosum. Semin Cutan Med Surg. 2007;26: 114-125.
9. Dabski K, Winkelmann RK: Histopathology of erythema nodosum in patients with coexisting lupus erythematosus. J Am Acad Dermatol 1988;19:131-132.
10. Sardana K, Goel K. Nasal septal ulceration. Clinics in Dermatology 2014;32:817– 826.
11. Banerjee SS , Lammin K, De Carpentier J. Nasal septal perforation and antiphospholipid syndrome (Hughes syndrome). J Laryngology Otol 2007; 121: 1197–1200.
12. Willkens RF, Roth GJ, Novak KA,and Walike JW. Perforation of Nasal Septum in Rheumatic Diseases. Arthritis & Rheumatism 1976;19(1): 119- 21.
13. Alcalá H. Alarcón-Segovia D. Ulceration and perforation of the nasal septum in systemic lupus erythematosus. New Eng J Medicine 1969;281:722-723.
14. Pisetsky DS. Anti-DNA antibodies - quintessential biomarkers of SLE. Nat Rev Rheumatology 2016;12(2):102-110.
15. Renault CA and Ernst JD. Mycobacterium leprae (Leprosy). In Benett JE, Dolin R and Blaser MJ, editors. Principles and Practice of Infectious Diseases. 8Th ed. Philadelphia. Elsevier – Saunders. c2015.p 2819-2831.
16. Ridey DS y Jopling WH. Classification of leprosy according to immunity. A five-group system. Int J Lepr 1996;34:255-73.
17. Eichelmann K, González González SE, Salas-Alanis JC y Ocampo-Candiani J. Leprosy. An Update: Definition, Pathogenesis, Classification, Diagnosis, and Treatment. Actas, Dermo Sifilográficas. 2013;104(7):554-563.
18. James WWD, Berger TG and Elston DM, Andrews' Diseases Of The Skin Clinical Dermatology. 11Th ed.Philadelphia. Elsevier-Saunders. 2011.p 334-44.
19. Kang-Ling K, Chun-Bing C, Ming-Hui C. Pustular type 2 reaction of lepromatous leprosy with presence of antiphospholipid antibodies: A case report and literature review. Dermatologica Sinica. 2017;35:46-47.
20. Sarkar R & Pradhan S, Leprosy and women. Int J Womens Dermatol. 2016; 25;2 (4):117-121.
21. Kumar A & Karthikeyan K. Madarosis: A Marker of Many Maladies. Int J Trichology. 2012; 4(1):3-18.
22. Khong JJ, Casson RJ, Huilgol SC, Selva D. Madarosis. Surv Ophthalmol. 2006; 51(6):550-60.
23. Shiels JA & Warning GO. Madrosis (Correspondence). Arch Opthalmol 1973;90:511 32. Mvogo CE, Bella-Hiag AL, Ellon l. Ocular complications of leprosy in Cameroon. Acta Ophthalmol Scand. 2001;79(1):31-3.
24. Krishnan A & Kar S. Bilatereal Madrosis as the solitary presenting feature of mutibacillary leprosy. Int J Trichology. 2012; 4(3):179-80.
25. Pereira HLA, Ribeiro SLE and. Pennini SL and. Sato EI. Leprosy-related joint involvement. Clin Rheumatol 2009; 28:79–84. DOI 10.1007/s10067-008-0986-xE.
26. Scollard DM, Joyc MP & Gillis TP. Development of Leprosy and Type 1 Leprosy Reactions after Treatment with Infliximab: A Report of 2 Cases – CID 2006;43(2):19-22.
27. Oberstein EM, Kromo O, and Nozman EC. Type I Reaction of Hansen's Disease With Exposure to Adalimumab: A Case Report, Arthritis Care & Reserch 2008;59(7):1040-43.
28. Prasad S, Misra R, Aggarwala A, et al. Leprosy revealed in a rheumatology clinic: A case series. Int J Rheumc Dis 2013;16:129-133.
29 Chauhan S, Wakhlu A and Agarwal V. Arthritis in leprosy. Rheumatology (Oxford) 2010; 49: 2237–2242.doi:10.1093/rheumatology/keq264.
30 Albert DA, Weisman MH, Kaplan R. The rheumatic manifestations of leprosy [Hansen disease]. Medicine 1980;59:442-8.
31 Chavez-Legaspi M, Gomez-Vazquez A, Garcia-De La Torre I (1985) Study of rheumatic manifestations and serologic abnormalities in patients with lepromatous leprosy. J Rheumatol 12:738-741.

32 Helling CA, Locursio A, Manzur ME, et al. Remitting seronegative symmetrical synovitis with pitting edema in leprosy – Clin Rheumatol 2005.

33. McCarty DJ. O'Dufy D, Pearson L, Hunter JB.(1985) Remitting Seronegative Symetrical Synovitis With pitting Edema (RS3PE Syndrome). JAMA 254:2763-67.

34. Atkin SL, Welbury RR, Stanfield E, Beavis D, Iwais B, Dick WC. Clinical and laboratory studies of inflammatory polyarthritis in patients with leprosy in Papua New Guinea. Ann Rheum Dis 1987;46:688-90.

35.Cossermelli-Messina W, Festa Neto C, Cossermelli W. Articular inflammatory manifestations in patients with different forms of leprosy. J Rheumatol 1998;25:111-9.

36. Aupperle KR, Alsalameh S, Stock KP, et al. Comparison of rheumatoid test procedures value and critical interpretation of sensitivity and specificity and their effect on pre-test and post-test probability. Z Rheumatol. 1996;55(3):158-67.

37. Marquez J, Espinoza LR. Mycobacterial, brucellar, fuingal and parasitic arthritis In.Hochberg MG, Gravallese EM, Silmman AJ, Smollen JS, Weinblatt ME, Weissman MH.Rheumatology. 7Th ed. Philadelphia, Elsevier-Saunders.c2018.p 943-954.

Med Interna (Caracas) 2020; 36 (4): 182- 192

Salud Pública y Pruebas Diagnósticas del COVID-19: Caso Venezuela.

Alejandro Rísquez Parra, Rosalba Urosa Salazar de Rodríguez**, Juan Bautista De Sanctis ****

Resumen

La salud pública mundial presenta en la actualidad un reto de grandes dimensiones para realizar las funciones esenciales del Siglo XXI, "el diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo de las enfermedades"; por lo tanto la OMS considera que para conocer la magnitud de la epidemia COVID-19 es básico contar con suficientes pruebas diagnósticas en cantidad y calidad. En Venezuela, el Ministerio de la Salud comunica que se han realizado más de 80.484 pruebas por millón de habitantes (marzo-diciembre 2020), las más altas de la región; sin embargo, las pruebas diagnósticas de PCR y Prueba de antígenos, no alcanzan a 1.488,8 (105) y 11,9 (105) respectivamente, muy bajas. Se revisan las pruebas más usadas para detección de genoma, antígenos y serología, mediante pruebas de tiempo y rápidas, ambulatorias o de estricto manejo en laboratorio.

Palabras clave: *COVID-19; Venezuela; pruebas diagnósticas; salud pública; diagnóstico.*

Public Health and Diagnostics Tests for SARS-COVID-2 Infection. The Venezuela case

Alejandro Rísquez Parra; Rosalba Urosa Salazar de Rodríguez; Juan Bautista De Sanctis.

Abstract

Global public health currently presents a major challenge in performing the essential functions of the 21st century, "early diagnosis and preventive treatment of diseases", so WHO believes that sufficient diagnostic evidence in quantity and quality is essential to understand the scale of the COVID-19 epidemic. In Venezuela, the Ministry of Health reports that more than 80,484 tests per million inhabitants (march-december 2020) have been carried out; however, diagnostic tests of PCR and Antigen Test, do not reach 14,888 (106) and 110 (106) respectively, which is very low compared to neighboring countries. The most commonly used tests for genome, antigen and serology are reviewed.

Key words: *COVID-19; Venezuela; diagnostic tests; public health; diagnosis.*

Salud pública e identificación y diagnóstico de casos

Dentro de las funciones esenciales de la Salud Pública, renovadas para el siglo XX, y desde sus concepciones iniciales que se remontan a comienzos del siglo XX, la definición de Charles Winslow en 1920, "el diagnóstico temprano y el tratamiento preventivo de las enfermedades" son elementos vitales y los servicios médicos de salud pública esenciales deben contar con dichos servicios para garantizar la salud.[1]

La nueva estrategia de servicios de salud integrales orientado por la Organización Mundial de la Salud (OMS), dirigido a las acciones poblacionales e individuales para la promoción de la salud

* Profesor Titular, Jefe del Departamento de Medicina Preventiva y Social, Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.
** Profesora de la Cátedra de Salud Pública. Escuela Luis Razetti, Facultad de Medicina, UCV.
*** Profesor Titular (J) UCV. Senior Researcher. Institute of Molecular and translational Medicine. Palacky Unversity Olomouc. Czech Republic
Correo: Alejandro Risquez risqueza@gmail.com

y prevención de la enfermedad incorporan el diagnóstico microbiológico y otros con las pruebas de pesquisa, confirmación y descarte por laboratorio y otros medios.[2]

Dentro del llamado a fortalecer la Agenda 2030 para el Desarrollo Sostenible, el proceso del diagnóstico es fundamental, se hace énfasis en fortalecer los servicios de salud y sus capacidades diagnósticas en el área de infectología o microbiología para cumplir metas muy específicas de problemas de salud pública, prioritarios a escala mundial como son la resistencia microbiana múltiple, por lo que se recomienda cortar el eslabón determinante: el uso inadecuado y la falta de programas de uso racional de medicamentos, los microorganismos multirresistentes en los servicios de salud hospitalarios, y los diagnósticos microbiológicos de baja calidad, y la falta de Comités para el control de las infecciones asociadas a la atención en salud. Todos los participantes y actores del sector salud son invitados a participar, y de suma importancia son las Sociedades Científicas por su rol en la educación médica continua del personal de salud y la comunidad general.[3]

En importante que para su funcionamiento y organización los servicios de salud se centren en la atención a pacientes con diagnósticos específicos y se orienten al tratamiento de enfermedades que requieren abordajes preventivos, curativos o de rehabilitación muy específicos; el caso del COVID-19 tiene implicaciones por tratarse de una enfermedad infecciosa de fácil trasmisión con peculiaridades muy específicas aun por investigar.[4]

La capacidad diagnóstica permite en enfermedades como el COVID-19, tomar decisiones claves en el manejo de la epidemia; en particular el manejo de los "portadores asintomáticos" y los "portadores potenciales por contacto con infectados y enfermos" hace muy difícil su manejo, en especial por las implicaciones en su vida personal.[5]

La identificación de la fuente de infección es fundamental para poder actuar sobre la cadena epidemiológica de manera efectiva y contundente; el diagnóstico de las infecciones como el COVID-19 acarrea dificultades en su abordaje por tratarse de una enfermedad nueva, y en proceso de investigación de los casos sintomáticos y de los portadores asintomáticos, que tiene implicaciones muy importantes sobre la gestión de la población para la fuente de la infección, es decir sobre el aislamiento y la cuarentena, tanto de los enfermos, los asintomáticos y los contactos.[5]

LA GUÍA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA Del MPPS DE VENEZUELA

Utiliza las definiciones de casos adaptada de las Orientaciones Provisionales de la Organización Mundial de la Salud.[6] La definición de caso es un criterio epidemiológico que se establece durante la investigación de un brote para clasificar los casos como correspondientes o no al brote identificado y poder evaluar entre otros aspectos, las medidas de control y es clave para el accionar orientado.

Características del COVID-19 en Venezuela al 31 de diciembre del 2020

Según la información del MPPS,[7,8] se han registrado las siguientes estadísticas: casos totales confirmados a la fecha del 31 de diciembre de 2020: 113.558, casos en hombres: 63.220 (56%) y casos mujeres: 50.338 (44%); fallecidos: 1.028 (Letalidad: 0,91%); El 78% de los casos entre 20 y 59 años; en tasas 3.760 casos por millón de habitantes y 34 muertes por millón de habitantes.

En cuanto al origen de los casos: casos importados: 12.404 (10,97%); contacto con viajero internacional: 565 (0,50%) y casos comunitarios: 100.152 (88,54%).

En relación con la expresión clínica se distribuyen en 93% asintomáticos y leves, y 7% moderados y graves. Casos recuperados 107.583 (95%) y de los casos activos 4.931 (4,3%); se encuentras graves 1,5% en terapia intensiva y los casos moderados alcanzan 5,5%, y el 93% restante entre casos leves 28,9% y los asintomáticos 64,1%.

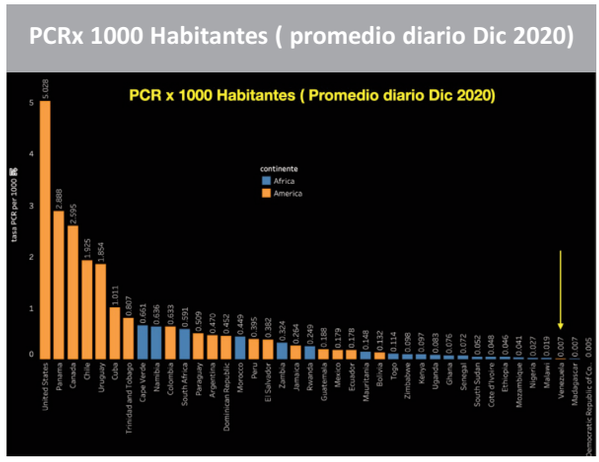
De los 144.780 venezolanos que han sido registrados retornados al país, 12.404 casos positivos, la mayoría por vía terrestre vienen de

Colombia, Brasil, Ecuador y Perú países vecinos (93%), y el resto de viajeros vía aérea exclusiva de Turquía, España, Panamá y México (6%) en orden de frecuencia.

Se han realizado en Venezuela hasta la primera semana de enero 2021, un total de 485.195 pruebas de PCR para una tasa de 1.488,8 por 100.000 habitantes y pruebas de antígenos, 3.878 para una tasa de 11,9 por 100.000 habitantes. Un dato muy destacado es que de cada 100 pruebas de PCR, 26,6 son positivas, una razón de negativas y positivas 356.180/128.996 (26,6%). Según nota de la Organización Panamericana Sanitaria (OPS) del 23 de octubre de 2020, Venezuela ampliará a todo el país el diagnóstico confirmatorio con 340 mil pruebas para el diagnóstico por detección de antígenos y 35 equipos lectores, gestionados por la Organización Panamericana de la Salud (OPS), con el objetivo de llevar el diagnóstico confirmatorio de la COVID-19 a todos los estados del país y mejorar los tiempos en los que se obtienen los resultados. Se lograría aumentar hasta en 4.000 pruebas diarias adicionales, con respuesta rápida, sin embargo, no se han realizado más de 3.878 acumuladas hasta diciembre, es decir no ha mejorado la capacidad diagnóstica del país con las pruebas de antígenos entregadas. En cuanto a la aplicación de pruebas diagnósticas acumuladas (PCR, prueba de antígenos y prueba de anticuerpos) hasta el 31-12-2020, el MPPS informa 2414.531, lo que representa 80.484 pruebas por millón de habitantes; al considerar solo a las pruebas confirmatorias de PCR y antígenos la tasa se calcula 16.302,4 x millón de habitantes, entre las más bajas de mundo (listados de https://en.wikipedia.org/wiki/COVID-19_testing).

Pruebas diagnósticas en general y COVID-19 en Venezuela

No se puede lograr un diagnóstico preciso de COVID-19 solo a través de la presentación clínica porque los signos y síntomas clínicos de la infección por SARS-CoV-2, no son lo suficientemente distintivos de las infecciones causadas por otros virus y bacterias respiratorias como adenovirus, virus de la influenza, virus de la parainfluenza, virus respiratorio sincitial (VSR), rinovirus, otros



CoV, Chlamydia, Legionella y Mycoplasma.[9] Por lo que un paso muy importante en el combate a la actual pandemia es la identificación del mismo. Existen muchas pruebas diagnósticas para identificar al SARS COV 2. Podemos clasificarlas como las dirigidas a identificar el virus, y las que identifican la respuesta inmune ante el mismo. Las pruebas para detectar la presencia del virus SARS COV 2, podemos clasificarlas a su vez, en las que identifican el material genético (RNA viral) mediante Técnicas que Amplifican los Ácidos Nucleicos (NAAT, por sus siglas en ingles), llamadas también Pruebas Moleculares y las que detectan el Antígeno como tal (proteína de la superficie viral). Además del virus propiamente dicho (cultivo viral). Las pruebas que identifican la respuesta inmune ante el mismo, también llamadas serológicas, (en Venezuela "Pruebas Rápidas"), que detectan los anticuerpos producido por el virus, serán cruciales para la vigilancia, el pronóstico de epidemias y la determinación de Inmunidad al SARS-CoV-2, y en algunas oportunidades ayudan al diagnóstico de enfermedad.

1. Tests para identificar la presencia del virus

1 a. Test diagnósticos basados en ácidos nucleicos

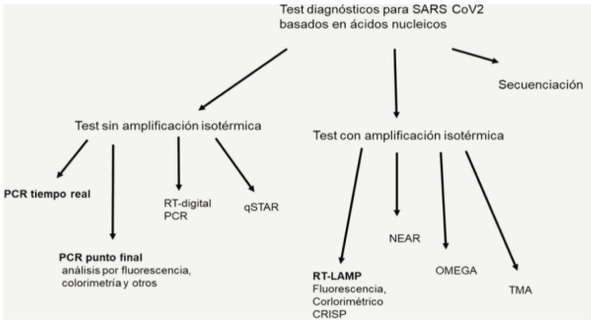
Las pruebas de amplificación de ácido nucleico (NAAT), como la RT-PCR, son reconocidas como las pruebas de diagnóstico estándar para la confirmación de COVID-19 por la OMS y los CDC. La NAAT se ha convertido en la norma en el diagnóstico de laboratorio de la infección viral del tracto respiratorio, ya que evita el tiempo de respuesta más

largo del método de cultivo del virus y permite la identificación de pacientes en las primeras etapas de la infección mediante la detección directa del material genético viral.[9]

Los centros encargados de evaluar la presencia del virus en muestras de pacientes, normalmente, usan técnicas de fácil manejo, rápidas y masivas. Las técnicas expuestas en la figura 1 han sido usadas para analizar la presencia de virus y todas han sido aprobadas por entes reguladores internacionales como la FDA.[9-15]

(Resaltadas en negro las usadas comúnmente). La diferencia entre las dos técnicas es el uso de sistemas de temperaturas continuas (isotérmicas) o en ciclos (no isotérmica). Siglas: PCR reacción en cadena de la polimerasa. Información de siglas en el texto.

Figura 1. Diferentes pruebas usadas para el diagnóstico molecular de SARS CoV2



La secuenciación fue, en principio, la técnica más usada porque permitió definir dos puntos: la variante viral que infectó a humanos y la probabilidad de mutaciones. Es el ensayo de referencia para determinar variantes del virus circulante en la población y variante virales en una misma muestra, dependiendo del equipo y la tecnología usada.[9,10]

Principios básicos de los test con Técnicas de Ampliación de Ácidos Nucleicos (NAAT, por sus siglas en inglés) comúnmente usados.

El primer punto es la extracción del ARN total de células obtenidas en la muestra.

En la mayoría de los ensayos, el ARN extraído es transformado a ADN por la transcriptasa reversa. De allí las siglas RT-agregado al de PCR. El ADN complementario se incuba con los cebadores específicos de segmentos virales y por procesos isotérmicos o no isotérmicos, se amplifica el ADN. Finalmente, el número de copias es analizado y define la presencia y cantidad de virus. Sin embargo, en la mayoría de los casos, el ensayo también cuenta con un control interno que es un amplificado de un ARNm de un gen celular para demostrar que hay suficiente material genético en la muestra. La mayoría de los ensayos comerciales es capaz de detectar el virus a partir de 10 copias; todo depende del tipo de kit que se use y de la pureza del ADN complementario obtenido. Se puede calcular, además, el número de copias virales y carga viral por muestra. En algunos países, se exige reportar la carga viral de la muestra.[9] En los métodos con ampliación no Isotérmica, el proceso es por ciclos, produciéndose un número determinado de copias por ciclo. En éstos se usa también el término CT (Cicle Threshold): a mayor carga viral, menor el CT. Se requiere un valor igual o menor de 40 CT para reportar el RT-PCR como positivo.[10]

Es importante analizar, brevemente, las diferencias entre las técnicas más usadas y sus interpretaciones. La diferencia de PCR tiempo real (que se informa como r RT-PCR, o qRT-PCR) y RT- PCR punto final, es la amplificación del ADN complementario con trazadores fluorescentes y lectura de fluorescencia continua (tiempo real) o el análisis, al final, de la amplificación donde las hebras de ADN se analizan con colorante. A pesar de usar los controles negativo y positivo comparables, la experticia del técnico es crítica en la segunda técnica, el error humano de dilución y tinción puede incrementarse. Se requiere, además, en el segundo caso si no es usan cebadores fluorescentes, usar dos pozos uno para el análisis de virus y otro del material genómico celular.

El RT-digital PCR es la técnica que usa la transcriptasa reversa y amplificación directa en un sistema cerrado, usualmente robótico, que se basa en PCR tiempo real y cuyos resultados son interpretados directamente por el aparato. El qSTAR, técnica de amplificación a temperatura selectiva, también requiere de un aparato específico desarrollado para

manejar la muestra y analizar el amplificado de manera secuencial.

La otra técnica muy usada es la RT-LAMP es amplificación isotérmica cíclica que se basa en la amplificación del ADN complementario viral pero añadiendo segmentos que pueden ser puntos de cortes enzimáticos CRISP o nucleótidos fluorescentes. Dado que es una técnica isotérmica, no requiere instrumentación especializada para la amplificación, más, si en el análisis y el rango de detección es similar al mejor rango de PCR.

Una técnica similar al RT-LAMP es el OMEGA. Con la técnica de OMEGA, con sondas específicas, es posible determinar hasta variantes reales dentro de la muestra. Ésta última técnica ha sido usada con éxito para determinar diferentes variantes virales del virus de papiloma en muestras de cuello uterino con una especificidad del 90 %. Las otras dos: NEAR, técnica de amplificación de enzima de restricción puntual y TMA, amplificación por transcripción, son excelentes para el análisis de genes patógenos, no son costosas, pero requieren la experticia técnica adecuada.[9,10]

Cuándo realizar las pruebas de detección del virus

La exactitud de su resultado va a depender del manejo adecuado de la muestra en todos sus pasos (obtención, transporte y procesamiento, lo cual incluye el tipo de reactivos utilizados) y de la carga viral contenida en ella (lo cual va a depender del momento después de la exposición al virus, en que se tome y del tipo de muestra que se procese).

La interpretación va a depender de la sensibilidad y especificidad del test (debe reportarla cada plataforma y reactivos utilizados y por estudios publicados) y la probabilidad de enfermedad sospechada en cada paciente en base a sus características clínico-epidemiológicas. El análisis conjunto de 7 estudios publicados encontró que, las tasas de falsos negativos son del 100% el día 1, el 67% el día 4, el 38% cuando los síntomas comienzan el día 5, 20% el día 8 (3 días después de la aparición de los síntomas) para volver a subir hasta el 66% el día 21.[16] Por lo tanto, en su mejor momento (3 días de los síntomas), la PCR tiene una sensibilidad (capacidad del test de dar positivo en presencia de enfermedad) de 80%. Kim H, reporta en metanálisis de 64 trabajos, una sensibilidad de 89% con IC95% 81 a 94%.[17] Por lo tanto, los ensayos de RT-PCR tienen una capacidad limitada para descartar ECOVI-19 sobre la base de un único punto en el tiempo. También se ha reportado, mayor CT en pacientes graves que en leves, con persistencia de PCR positivo en los primeros por mayor tiempo que en los segundos.[18] Para las personas asintomáticas, la sensibilidad no está bien caracterizada todavía.[19,20] La especificidad es alta, alrededor de 99-100% (capacidad del test de ser negativo si no existe la enfermedad) dando lugar a valor predictivo positivo alto, que se interpreta como alta probabilidad de tener la enfermedad si se tiene un test positivo, aunque no indique necesariamente que el virus mantenga su capacidad infectiva; las probabilidades de ser falso positivo, pueden atribuirse principalmente a mal manejo de la muestra o a contaminación del reactivo usado.[10] En algunos casos, se ha detectado ARN viral mediante RT-PCR incluso más allá de la semana 6 después de la primera prueba positiva. También se han notificado algunos casos positivos después de 2 pruebas de PCR negativas consecutivas realizadas con 24 horas de diferencia. No está claro si se trata de un error de prueba, una reinfección o una reactivación. En un estudio de 9 pacientes, los intentos de aislar el virus en cultivo no tuvieron éxito después del día 8 del inicio de la enfermedad, lo que se correlaciona con la disminución de la infectividad más allá de la primera semana.

Esa es en parte la razón por la que la "estrategia basada en síntomas" de Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades indican que se puede suspender el aislamiento después de 24 horas sin fiebre sin el uso de medicamentos para reducir la misma y mejoría en síntomas respiratorios (p. ej., tos, dificultad para respirar) y han pasado al menos 10 días desde que aparecieron los primeros síntomas.[21] Se debe extender a 20 días en casos de ECOVI severo, y en los pacientes severamente inmunocomprometidos.[13,21] En estos últimos el RT- PCR puede seguir positivo mucho tiempo, con virus replicables, por lo tanto infectantes y hay

que emplear cultivo del virus o realizar RT-PCR para identificar ARNm subgenómicos virales (éste se transcribe solo en células infectadas y es detectado antes de ser empaquetado en viriones; por lo tanto, indica la presencia de material genético de virus activos.[22,23] También se puede realizar prueba de antígeno para evaluar la viabilidad en caso de RT-PCR positivo, aun cuando la sensibilidad es menor, y requiere de altas cargas virales para dar un resultado positivo.

Las variantes virales de alta transmisibilidad como la Británica, la Danesa, la de Manaos o de California, con cambios genéticos importantes, no son detectados por algunos test de PCR que usan un solo par de cebadores por lo que es necesario maximizar la prueba con amplificados de 3 partes del gen.

El tipo de muestra también influye. En un metanálisis de 16 estudios Boger B y colaboradores citado por Saavedra[24] reportan la sensibilidad de la RT-PCR en diversas muestras en los primeros 14 días post infección: esputo 97.2% (IC: 95% 90,3-99,7%), hisopado faríngeo y nasofaríngeo 73,3%, (IC: 95% 68,1-78%), saliva 62,3%(IC 95%54.5 a 69.6%), y especificidad del 99%. En un estudio de 207 pacientes con ECOVI 19, hospitalizados, las muestras de líquido de lavado bronco alveolar mostraron las tasas positivas más altas (14 de 15; 93%), seguidas de esputo (72 de 104; 72%), hisopado nasal (5 de 8; 63%), biopsia con cepillo de fibrobroncoscopio (6 de 13; 46 %), hisopado faríngeo (126 de 398; 32%), heces (44 de 153; 29%) y sangre (3 de 307; 1%). Ninguna de las 72 muestras de orina fue positiva.[18] A pesar de que la saliva no es la muestra que ofrezca mayor sensibilidad, tiene la ventaja de que su obtención es fácil, cómoda y segura, facilitando los estudios de despistaje, tan importantes para detener la expansión del virus. En un estudio sobre muestras pareadas de hisopado naso faríngeo y saliva, en pacientes con riesgo alto de contagio o síntomas leves, 70 pacientes tuvieron muestras con RT-PCR positivo: 48% coincidieron ambas, 31,4% solo el hisopado nasofaríngeo, y 20% solo la saliva, con una diferencia de 11,4% a favor del primero.[25] Recientemente fue aprobado por la FDA, el uso en calidad de emergencia del protocolo de la universidad de Yale Saliva Direct, que permite eliminar el paso de extracción de ácido nucleico (muy caro en tiempo, recursos y tecnología) y hacerlo más asequible aunque sigue siendo necesaria la PCR, lo cual lo haría mucho más accesible.[20]

La genotipificación del virus completo es de vital importancia. La epidemiología genética nos permite determinar la presencia de variantes virales que pueden o no ser más agresivas y aplicar los controles epidemiológicos adecuados. La secuenciación del virus completo y su reporte a nivel mundial permite determinar variantes locales de foráneas,[15] aunque esto corresponde a la vigilancia epidemiológica, y no al manejo de rutina de los casos.

2.-Pruebas de antígeno

Las pruebas de antígeno se basan en un anticuerpo monoclonal contra la proteína S del virus, en la mayoría de los casos de origen aviar, IgY, o de cabra pegado a un metal pesado en un papel. La muestra obtenida de saliva, solución salina de lavado, o hisopo lavado en solución salina, son incubados en los porta-muestra que contienen el anticuerpo monoclonal pegado. Luego de incubar a temperatura ambiente por 15 minutos, se añade una solución, en algunos casos se cierra el porta-muestra por unos minutos, que contiene un compuesto con colorante. Luego de 5 minutos de incubación, en los positivos debe observarse un precipitado correspondiente al reconocimiento del virus.

La especificidad de la prueba es baja, 60-70 %, dependiendo de la casa comercial. La inespecificidad incrementa con el tiempo de toma de la muestra. Por ello, es preferible procesar en un tiempo corto.

Una de las aprobadas en EEUU, el ensayo de inmuno fluorescencia (FIA por sus siglas en inglés) proporciona resultados en 15 minutos. La positividad indica Infección Activa. La FIA detecta el antígeno de la proteína de la nucleocápside del SARS-CoV-2, que generalmente está presente en la nasofaringe durante la infección aguda. La prueba se puede realizar en muestras nasofaríngeas y de frotis nasales,

procesadas directamente o después de colocarlas en un medio de transporte viral. Los hisopos se recolectan de la misma manera que para las pruebas de PCR. Las pruebas deben seguir las instrucciones del fabricante según la EUA, pero se pueden realizar en los puntos de atención de la exención CLIA y en los laboratorios clínicos.

Sensibilidad: los estudios de la industria informan una sensibilidad de solo el 80% en relación con la PCR, que en sí misma no es perfectamente sensible.

Especificidad: los CDC han informado falsos positivos, lo que indica que la verdadera especificidad es menor al 100% en el uso práctico. Los falsos positivos son más probables cuando las pruebas no se realizan según las especificaciones o cuando se produce una contaminación cruzada.

De manera similar a las moleculares, por su alta especificidad, un resultado positivo significa infección en este caso ACTIVA, por lo tanto contaminante, pero se recomienda confirmar con PCR por los falsos positivos reportados. La negatividad no descarta la enfermedad.[20] En Venezuela, recién se empieza a usar, aunque desconocemos cuál de las técnicas se usa, y sus características operativas.

Cuando es posible detectar antígenos, normalmente 2 días luego de que se detecta el virus por PCR se observan los antígenos, día 4 a 5 de la exposición viral hasta el día 10 a 14 dependiendo de la carga viral.

Si se realizan las dos pruebas PCR tiempo real y antígeno, la especificidad puede aumentar el 96 % en el período luego de 3 a 4 días de exposición.

Fallos de control epidemiológico en los ensayos de PCR y antígeno

Los fallos más comunes en la detección viral son el tiempo de exposición y carga viral. Por ello, estadísticamente se define un período de ventana de 5 días desde la posible exposición a la aparición de los síntomas. Luego de 5 días, en caso de infección, la especificidad de las pruebas es PCR es 95 % y de antígeno 80 %, y de ambas pruebas 98 a 99 %, de allí que la mayoría de los países asumen ese período para exigir los test cuando están en cuarentena.

3.-Pruebas de anticuerpos

Usan diferentes metodologías: Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA), Lateral Flow Immunoassays (LFIA), Chemiluminescent Immunoassays (CLIA) para la determinación de Anticuerpos (IgG, IgM, IgA), en suero (por lo que se las llama Pruebas Serológicas), plasma o sangre completa. Normalmente los ensayos de anticuerpos de realizan con ELISA donde los antígenos virales están pegados a la placa (normalmente mezcla antigénica de péptidos sintéticos de la proteína S, N y Orf).

En Venezuela se conocen como “pruebas rápidas”, se realizan en el punto de atención al paciente. La exactitud, va a depender al igual que las pruebas moleculares, de la toma adecuada de la muestra, tipo de metodología utilizada, momento de la realización del test en relación a la exposición o inicio de los síntomas.

Teniendo en cuenta la cinética de la respuesta inmune en pacientes con infección por SARS-CoV-2 se considera que el punto para usar pruebas serológicas es de 14 días a partir del inicio de los síntomas. Esto debido a que a partir de ese momento se ha documentado que, hasta la mitad de los pacientes infectados ya podrían tener estos anticuerpos, y que al combinar estas pruebas con RT-PCR de SARS-CoV-2 en algoritmos diagnósticos se aumenta la probabilidad de lograr un diagnóstico.[24]

En una revisión sistemática de 24 estudios, con número total de muestras incluidas entre 91 y 2.708 para Sensibilidad y de 721 a 11.887 para la especificidad, que incluyó diferentes tipos de poblaciones, técnicas de determinación de anticuerpos, determinación de Ig (M, G, A) diseños de investigación, la sensibilidad promedio en la semana uno después el inicio de los síntomas osciló entre 23% y 63% y en la segunda semana osciló entre 68% y 96%, mientras que la especificidad promedio varió de 96% a 100% . La calidad de la evidencia que informó las determinaciones de sensibilidad varió de muy baja a baja, mientras que la especificidad fue de baja a moderada.[26] El

metanálisis de Lisboa, de 40 estudios, reporta que la sensibilidad fue mayor al menos tres semanas después del inicio de los síntomas (69,9% hasta 98,9%) en comparación con la primera semana (desde 13,4% a 50,3%).[27] Las pautas de la Sociedad Americana de Enfermedades Infecciosas (IDSA), no recomiendan el uso de pruebas serológicas para diagnosticar la infección por SARS-CoV-2 durante los primeros 14 días posteriores al inicio de los síntomas. Cuando se usa con finalidad diagnóstica como complemento de pruebas moleculares, recomienda la determinación de IgG, o, anticuerpos totales, en tres o cuatro semanas del inicio de los síntomas, para maximizar el dx de infección pasada.[20,26]

La serología puede ser útil para diagnóstico, cuando los pacientes se presentan con complicaciones tardías de la enfermedad, cuando la reducción de la diseminación viral puede hacer que la RT-PCR sea falsamente negativa.[20,22]

Limitaciones de la serología:

Precisión variable: los ensayos varían en precisión y pueden tener reactividad cruzada con otros coronavirus humanos.[22,27] La sensibilidad combinada de los ELISA que miden IgG o IgM fue del 84,3% (intervalo de confianza del 95% 75,6% al 90,9%), de las LFIA fue del 66,0% (del 49,3% al 79,3%), y de CLIA fue del 97,8% (46,2% a 100%). En todo análisis, la sensibilidad combinada fue menor para los LFIA, el método potencial en el punto de atención. Entre las LFIA, la sensibilidad agrupada de los kits comerciales fue 65,0%, (IC95% 49,0% a 78,2%), inferior al de las pruebas no comerciales 88,2%, (IC95% 83,6% a 91,3%). Se vio heterogeneidad en todos los análisis. La especificidad agrupada osciló entre el 96,6% y el 99,7%.[27]

Relación con la infectividad. Se necesitan datos sobre la relación entre la serología y el riesgo de una persona de infectar a otros, particularmente cuando la serología se realiza debido a la falta de disponibilidad de pruebas virales rápidas. La duración de la serología / protección positiva se ha informado de forma variable. La duración real de la enfermedad asintomática, leve o grave es incierta.[20]

Pacientes asintomáticos: pueden desarrollar una respuesta inmunitaria menor: en un pequeño estudio de pacientes chinos, a las 8 semanas, más pacientes asintomáticos que sintomáticos eran seronegativos para IgG (40% frente a 13%).[28]

Enfermedad leve: un estudio de 34 pacientes que se recuperaron de Covid-19 leve, encontró que la vida media de anticuerpos fue de 37 días IC95% 26 a 60 días, lo que sugiere una rápida disminución de la inmunidad humoral.[29]

Prueba rápida semicuantitativa de IgG: COVID-SeroKlir

Actualmente en EUA fue aprobado por la FDA, una prueba semicuantitativa para medir IgG, contra dos antígenos del virus: la proteína de pico de longitud completa y su dominio de unión al receptor, con una sensibilidad de 98,8% y especificidad de 99,6 según el fabricante. La prueba puede ser realizada por cualquier laboratorio certificado por CLIA.[20] No se dispone de ella en Venezuela.

A pesar de las importantes limitaciones en la utilidad y precisión de la serología, la insuficiencia continua y las limitaciones de las pruebas de PCR viral en muchos entornos clínicos han llevado a los médicos a utilizar la serología en combinación con los síntomas clínicos para informar el diagnóstico y guiar la toma de decisiones prácticas. Incluso cuando se dispone de pruebas de PCR viral, las tasas altas de falsos negativos significan una probabilidad persistentemente alta de enfermedad del SARS-CoV-2 posterior a la prueba negativa, si la sospecha clínica previa a la prueba era alta. Por lo tanto, en situaciones como una alta sospecha de Ecovi-19 en un paciente con PCR negativa, la serología se puede utilizar para confirmar la sospecha clínica y aclarar la necesidad de un control continuo de la infección y opciones de tratamiento.[30]

El anticuerpo IgA específico puede detectarse en mucosas, lavado nasal/faríngeo y menos en sangre periférica. La IgM se observa en sangre periférica luego de 15 días. Las curvas de IgM e IgA se solapan refiriendo que es posible detectar ambas en una muestra. Sin embargo, en la mayoría de los casos la IgA específica en mucosas disminuye a las 2 semanas.

Finalmente, la aparición de IgG específica se

observa a partir del día 21 de la exposición viral. En la mayoría de los infectados leves, los títulos de anticuerpos IgA e IgM caen a las 3 semanas y los de la IgG específica caen a los 90 días. Es muy probable que el individuo se reexponga al virus y sus títulos de anticuerpos se mantengan prolongados por el tiempo. La memoria inmunológica se mantiene con el tiempo. De hecho, la estrategia de vacunación masiva sugiere que aquellas personas que padecieron la infección viral hace más de tres meses sean vacunadas para mantener una respuesta inmune protectora prolongada.

La exposición de personal de salud y los test que deben realizarse

Se recomienda que aparte de la protección física necesaria para la toma de muestra y cuidado de los pacientes, se realicen test de PCR y anticuerpos específicos cada mes independientemente si presentan síntomas o no. La razón de dicho esquema redunda en que el profesional de la salud está más expuesto a altas cargas virales y a variantes virales continuamente por lo que no se garantiza la generación de una respuesta inmune óptima ante el virus.

NOTAS RELEVANTES SOBRE LOS PATRONES HEMATOLÓGICOS Y PARACLÍNICOS EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR SARS Cov-2

Dentro de los patrones más relevantes encontrados en la hematología está la linfopenia y el incremento en la población de neutrófilos. El incremento de neutrófilos es notorio en los pacientes moderados a severos y el índice neutrófilos/linfocitos, fue propuesto como un método sencillo para determinar el deterioro y sobrevida del paciente.[31] Los cambios en el volumen corpuscular medio de eritrocitos en pacientes moderados a severos han sido materia de discusión, así como los niveles de hemoglobina. La disminución de la cantidad de plaquetas es una característica común de los pacientes infectados con el virus, los marcadores de activación y agregación son comunes en dichos pacientes.[32]

Los otros parámetros conocidos, proteína C reactiva, procalcitonina, LDH, dímero D han sido usados con éxito; sin embargo, se debe agregar consumo de complemento como factor de riesgo midiendo los niveles de C3 y C4.[33] Es importante mencionar que la hipoalbuminemia también es un factor de riesgo.

En referencia a la linfopenia, está marcada por la disminución de linfocitos T tanto ayudadores como citotóxicos. Sin embargo, en un estudio hecho en población venezolana y comparado con otras poblaciones, se observa que los linfocitos T de memoria disminuyen significativamente en pacientes moderados y severos y no en adultos jóvenes con resolución rápida de la infección viral.[34]

CONCLUSIONES:

Para cerrar esta revisión sobre las estadísticas y las pruebas diagnósticas de COVID-19 durante su primer año de pandemia, concluimos con los siguientes puntos:

- La RT-PCR sigue utilizándose como estándar de oro para diagnóstico de la infección por SARS-COV-2.
- La positividad de la RT-PCR, confirma la infección por SARS COV 2, en personas sintomáticas o no
- La negatividad de la RT-PCR temprana o tardía, no descarta la infección por SARS COV 2.
- La positividad de la RT-PCR, no significa necesariamente que el virus sea trasmisible, especialmente después de los 10 días de enfermedad.
- La positividad de la PCR en personas infectadas depende de la carga viral, momento y tipo de muestra, y de la manipulación adecuada de la misma.
- La positividad del antígeno sigue el patrón de comportamiento de la RT-PCR pero si traduce virus replicable (trasmisible).
- La tasa de falsos positivos y negativos es mayor en la prueba de antígenos que la PCR-RT.
- Las pruebas de anticuerpos no sirven para diagnóstico de la infección excepto en circunstancias específicas.
- Su uso debe ser para conocer el estado de inmunidad de la persona, en relación al SARS-COV-2.

- Son habitualmente negativas antes de las dos semanas de la enfermedad.
- Los resultados de una prueba deben ser interpretados en base a las características operativas de la prueba, momento y tipo de muestra, valor pretest, en base a las características clínico-epidemiológicas del sujeto.
- Las pruebas negativas, deben ser interpretadas con cautela, ya que pueden inducir falsa seguridad, y bajar las medidas preventivas, individual o colectivamente.
- El bajo nivel de pruebas que identifican el virus (PCR, antígeno), produce una falsa situación de control de la epidemia.
- La falta de información sobre las características de las pruebas en uso no permite conocer adecuadamente el comportamiento de las mismas en la población venezolana.

Referencias

1. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud [Internet]. 53.º Consejo Directivo de la OPS, 66.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas; del 29 de septiembre al 3 de octubre del 2014; Washington, D.C. Washington, D.C.: OPS; 2014 (documento CD53/5, Rev. 2) [consultado el 12 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/28276.
2. Organización Panamericana de la Salud. Estrategia para el acceso universal a la salud y la cobertura universal de salud [Internet]. 53.º Consejo Directivo de la OPS, 66.ª sesión del Comité Regional de la OMS para las Américas; del 29 de septiembre al 3 de octubre del 2014; Washington, D.C. Washington, D.C.: OPS; 2014 (documento CD53/5, Rev. 2) [consultado el 12 de noviembre del 2018]. Disponible en: https://iris.paho.org/handle/10665.2/28276.
3. World Health Organization. (2010) . Informe sobre la salud en el mundo: la financiación de los sistemas de salud: el camino hacia la cobertura universal. Ginebra : Organización Mundial de la Salud. https://apps.who.int/iris/handle/10665/44373
4. Cavanagh S, Chadwick K. Health Needs Assessment: A practical guide. Londres: National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); 2005. https://ihub.scot/media/1841/health_needs_assessment_a_practical_guide.pdf
5. OPS/OMS. Módulos de Principios de Epidemiología para el Control de Enfermedades, segunda edición. Programa Especial de Análisis de Salud de la Oficina Central de la Organización Panamericana de la Salud (Washington DC, EUA) en 2001.
6. WHO. Public health surveillance for COVID-19: interim guidance.WHO/2019-nCoV/SurveillanceGuidance/2020.7 https://www.who.int/es/publications/i/item/who-2019-nCoV-surveillanceguidance-2020.7
7. Ministerio del Poder Popular para la Salud. República Bolivariana de Venezuela. COVID-19 Boletín Nacional. https://covid19.patria.org.ve/estadisticas-venezuela/
8. Ministerio del Poder Popular para la Salud. Situación de la COVID19 en la República Bolivariana de Venezuela año 2020. (Presentación digital no publicada).
9. Yu CY, Chan KG, Yean CY, Ang GY. Nucleic Acid-Based Diagnostic Tests for the Detection SARS-CoV-2: An Update. Diagnostics (Basel). 2021 Jan 1;11(1):53. https://www.mdpi.com/2075-4418/11/1/53/
10. Sethuraman, N., Jeremiah, S. S., Ryo, A. J. Am. Med. Assoc. 323, 2249–2251 (2020).
11. Rai P, Kumar BK, Deekshit VK, Karunasagar I, Karunasagar I. Detection technologies and recent developments in the diagnosis of COVID-19 infection. Appl Microbiol Biotechnol. 2021;105(2):441-455. https://link.springer.com/article/10.1007/s00253-020-11061-5?utm_source=other&utm_medium=other&utm_content=null&utm_campaign=BSCN_1_DD01_CN_springer_article_paid_XMOL.
12. US. Food and Drugs Administration. FDA. Coronavirus disease www.fda.gov/emergency-preparedness-and-response/counterterrorism-and-emerging-threats/coronavirus-disease-2019-covid-19
13. CDC. Center Diseases Control. COVID-19. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/index.html
14. Saloman, Laurie. Contagion Infectious Diseases Today. Contagiounlive.com. Changes in Guidelines for COVID-19 Diagnostic Testing. https://www.contagionlive.com/view/changes-in-guidelines-for-covid-19-diagnostic-testing
15. GISAID Initiative. https://www.gisaid.org/
16. Kucirka LM, Lauer SA, Laeyendecker O, Boon D, Lessler J. Variation in False-Negative Rate of Reverse Transcriptase PolymeraseChain Reaction–Based SARS-CoV-2 Tests by Time Since Exposure. Ann Intern Med. 2020 May 13 : M20-1495.https://www.acpjournals.org/doi/10.7326/M20-1495consultado 18-7-20
17. Kim H, Hong H, Yoon SH. Diagnostic Performance of CT an ReverseTranscriptase-Polymerase Chain Reaction for Coronavirus Disease 2019:A Meta-Analysis. Radiology. 2020; 296:E145–E155
18. Wang W, Xu Y, Gao R, Lu R, Han K, Gu G,Tan W. Detection of SARS-CoV-2 in different types of clinical specimens. JAMA. 2020. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7066521/ consultado 18-7-20
19. Woloshin S, Patel N, Kesselheim AS. False Negative Tests for SARS-CoV-2 Infection — Challenges and Implications. N Engl J Med 2020; 383:e38.
20. American College of Physicians. Covid 19: an ACP physician's guide + Resources. ACP interactive Modules. https://www.acponline.org/cme-moc/online-learning-center/covid-19-an-acp-physicians-guide-resources
21. CDC. When You Can be Around Others After You Had or Likely Had COVID-19. Updated Dec. 1, 2020. https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/if-you-are-sick/end-home-isolation.html
22. Cheng MP, Papenburg J, Desjardins M, Kanjilal S, QuachC, Libman M, Dittrich S, P. Yansouni CP. Diagnostic Testing for Severe Acute Respiratory Syndrome–Related Coronavirus 2. A Narrative Review. Ann Intern Med. 2020;172:726-734.
23. Wölfel R, Corman VM, Guggemos W, Seilmaier M, Zange S, Müller MA, Niemeyer D , Jones TC , Vollmar P, Rothe C, Hoelscher M, Bleicker T, Brünink S, Schneider J, Ehmann R, Zwirglmaier K, Drosten C, Wendtner C et al. Virological assessment of hospitalized patients with COVID-2019. Nature [Internet]. 2020 Apr 1;1–10.
24. Saavedra Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-COV-2/COVID-19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. Infect. [Internet]. 2020 Dec. Available from: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0123-93922020000500061&lng=en.
25. Caulley L, Corsten M, Eapen L, et al. Salivary Detection of COVID-19. 2020 Aug 28. Ann Intern Med. https://doi.org/10.7326/M20-4738
26. Hanson KE, Caliendo AM, Arias CA, Englund JA, Hayden MK, LeeMJ, Loeb M, Patel R, Altayar O, Alayli AE, Sultan S, Falck-Ytter Y, Lavergne V, Morgan RL, Hassan Murad M, Bhimraj A,

Mustafa RA. Infectious Diseases Society of America Guidelines on the Diagnosis of COVID-19: Serologic Testing Last updated August 18, 2020 and posted online at www.idsociety.org/COVID19guidelines/serology.

27. Lisboa Bastos M, Tavaziva G, Abidi SK, Campbell JR, Haraoui LP, Johnston JC, Lan Z, Law S, MacLean E, Trajman A, Menzies D, Benedetti A, Ahmad Khan F. Diagnostic accuracy of serological tests for covid-19: systematic review and meta-analysis. BMJ. 2020;370:m2516-.2528
28. Long QX,Tang XJ, Shi QL,Li Q, Deng HJ,Yuan FJ,Hu JL, Xu W, Zhang Y,Lv FJ, Su K, Zhang F, Gong J,Wu B,Mao Liu X, Li JJ, Qiu JF, Chen J,Huang AL. Clinical and immunological assessment of asymptomatic SARS-CoV-2 infections Nat Med. 2020;26:1200–1204 .
29. Ibarrondo FJ, Fulcher JA, Goodman-Meza D, Elliott J, Hofmann C, Hausner MA, Ferbas KG, Tobin NH, Aldrovandi GM, Yang OO. Rapid Decay of Anti–SARS-CoV-2 Antibodies in Persons with Mild Covid-19 .N Engl J Med 2020; 383:1085-1087 .
30. Caturegli G, Materi J, Howard BM, Caturegli P. Clinical Validity of Serum Antibodies to SARS-CoV-2: A Case-Control Study . Ann Intern Med. 2020;173:614-622.
31. Li X, Liu C, Mao Z, Xiao M, Wang L, Qi S, Zhou F. Predictive values of neutrophil-to-lymphocyte ratio on disease severity and mortality in COVID-19 patients: a systematic review and meta-analysis. Crit Care. 2020 Nov 16;24(1):647
32. Zaid Y, Puhm F, Allaeys I, et al Platelets Can Associate with SARS-Cov-2 RNA and Are Hyperactivated in COVID-19. Circ Res. 2020 Sep 17;127(11):1404–18.
33. Dong X, Wang C, Liu X, Gao W, Bai X, Li Z. Lessons Learned Comparing Immune System Alterations of Bacterial Sepsis and SARS-CoV-2 Sepsis. Front Immunol. 2020 Nov 30;11:598404
34. Mayora S, Zabaleta M, Martínez W, Toro F et al. Subpoblaciones linfocitarias de pacientes venezolanos infectados con SARS-CoV-2 Gaceta médica de Caracas 128(Supl 1):S74-S78 (2020)