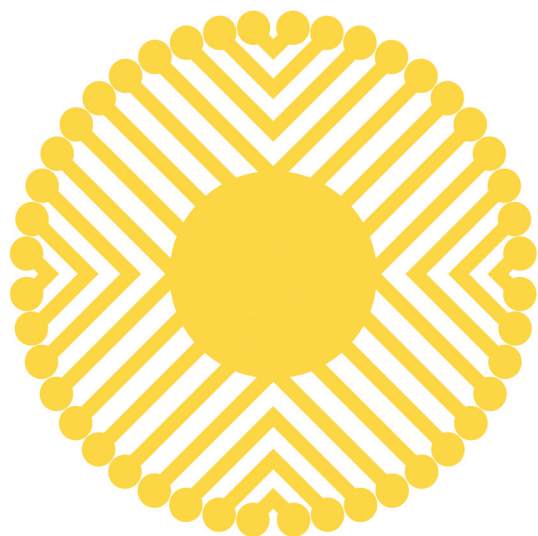




Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

CONTENIDO Nº 1

Volumen 37

2021

EDITORIAL

Aniversario 65 de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Virginia Salazar Matos1 - 2

ARTÍCULO NARRATIVO

Fisiopatología e inmunopatología del COVID-19

María Salette Rincón, Daniel E. Carvalho Ruiz, Elizabeth N. Martínez Núñez,
Mariana C. Cristancho Orlandino..... 3 - 12

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Infecciones virales respiratorias en la embarazada y su relación con la placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal, Humberto José Azpúrua Pardi.....13 - 20

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

Hipotiroidismo Congénito en Mujer de 48 años

Breydis Muñoz Díaz, Trina Navas Blanco21

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

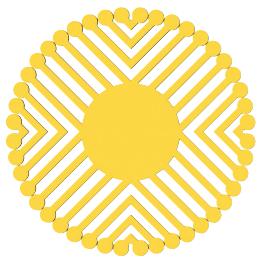
1. Tumores Neuroendocrinos Múltiples tipo Insulinoma cómo Primera Manifestación de Múltiple tipo 1.

Evelyn Hernández, Gabriela, Corzo, Miriam González, Franklin García, Leidy De Jesús-Henriques,
Diana De Oliveira-Gomes, Katherine A. Rosales-Pereira, Rocío Iglesias-Fortes,
Erik L. Dávila A.....22 - 25

2. Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo con progresión hacia esclerosis sistémica

Luis Dulcey, Jonathan Pineda, José Sampayo, Héctor Moreno, William González, Rodolf Martheyn,
Ronald Vila, Diana Villamizar, Claire Lucas, Carlos Zambrano, Magaly Quiñonez.25 - 29

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORESII



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2019 - 2021

Presidente
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

Vicepresidente
RAMEZ CONSTANTINO

Secretaria General
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Secretaria de Actas
MARIFLOR VERA

Tesorera
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

Bibliotecaria
YEMINA FIGUERA

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

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

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

Medicina Interna

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

Fundada en Abril de 1985

Volumen 37

Nº 1

2021

C O N T E N I D O

EDITORIAL

Aniversario 65 de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna
Virginia Salazar Matos.....1-2

ARTÍCULO NARRATIVO

Fisiopatología e inmunopatología del COVID-19
María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez
Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino..... 3-12

ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Infecciones virales respiratorias en la embarazada y su relación
con la placenta**
Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,
Humberto José Azpúrua Pardi.....13-20

GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

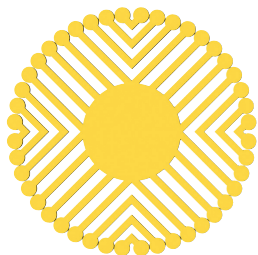
Hipotiroidismo Congénito en Mujer de 48 años
Breydis Muñoz Díaz, Trina Navas Blanco.....21

PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**1. Tumores Neuroendocrinos Múltiples tipo Insulinoma cómo
Primera Manifestación de Múltiple tipo 1.**
Evelyn Hernández, Gabriela Corzo, Miriam González,
Franklin García, Leidy De Jesús-Henriques,
Diana De Oliveira-Gomes, Rosales-Pereira, Katherine A,
Rocío Iglesias-Fortes, Erik L. Dávila A.22-25

**2. Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo con progresión
hacia esclerosis sistémica**
Luis Dulcey, Jonathan Pineda, José Sampayo, Héctor Moreno,
William González, Rodolf Martheyn, Ronald Vila, Diana Villamizar,
Claire Lucas, Carlos Zambrano, Magaly Quiñonez.....26-30

INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORESII



**Sociedad
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional
2019 - 2021

Presidente
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

Vicepresidente
RAMEZ CONSTANTINO

Secretaria General
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA

Secretaria de Actas
MARIFLOR VERA

Tesorera
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

Bibliotecaria
YEMINA FIGUERA

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

REVISTA ÓRGANO OFICIAL

EDITORIA
EVA ESSENFELD DE SEKLER

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

Consejo consultivo permanente
Presidentes de los capítulos

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

Medicina Interna

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

Established April 1985

Volume 37

Number 1

2021

CONTENTS

EDITORIAL

65th Anniversary of the Venezuelan Society of Internal Medicine

Virginia Salazar Matos1-2

NARRATIVE ARTICLE

Fisiopathology and Immunopathology of COVID-19

María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez
Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino..... 3-12

REVIEW ARTICLE

Viral Respiratory Infections and their Relation with the Placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,
Humberto José Azpúrua Pardi.....13-20

CLINICAL IMAGES

Congenital Hypoparathyroidism in a 48 year-old woman

Breydis Muñoz Díaz, Trina Navas Blanco.....21

PRESENTATION OF CLINICAL CASES

1. Multiple Neuroendocrine Tumors type Insulinoma presenting as the First Manifestation of MEN 1

Evelyn Hernández, Gabriela Corzo, Miriam González,
Franklin García, Leidy De Jesús-Henriques,
Diana De Oliveira-Gomes, Rosales-Pereira, Katherine A,
Rocío Iglesias-Fortes, Erik L. Dávila A.22-25

2. Undifferentiated disease of the connective tissue with progression to systemic sclerosis

Luis Dulcey, Jonathan Pineda, José Sampayo, Héctor Moreno,
William González, Rodolfo Martheyn, Ronald Vila, Diana Villamizar,
Claire Lucas, Carlos Zambrano, Magaly Quiñonez.....26-30

INFORMATION FOR AUTHORSII

Medicina Interna

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

1. Política Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

2. Manuscritos para la publicación

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

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

2.2. Instrucciones a los autores

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

INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

concepción o contribuir con nuevas experiencias.

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

Se aconseja el siguiente orden:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Deben estar escritos, preferentemente por especialistas

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

3. Estilo de las Referencias.

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

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

4. Ejemplos de referencias usadas con mayor frecuencia:

4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

4.2. Referencias de libros:

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

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

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

4.3. Referencias electrónicas:

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

4.4 Otras referencias:

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

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

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

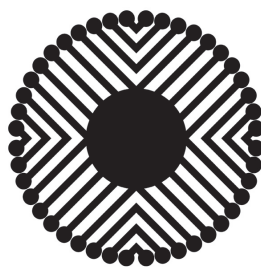
Medicina Interna es una revista de acceso abierto (open access), es decir, su contenido está disponible de manera gratuita para los usuarios y sus instituciones. Los usuarios pueden leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar, o tener acceso a los artículos sin solicitar una autorización previa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

Dirección para recepción de los artículos:

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

E-mails: medicinainternarevista@gmail.com

y revistamedicinainterna@svmi.web.ve



Medicina Interna

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

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

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

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

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

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

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

Aniversario 65 de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna

Dra. Virginia Salazar Matos

“La práctica de la medicina es arte basada en la ciencia”
Sir William Osler

La Sociedad Venezolana de Medicina Interna (SVMI) es la institución científica encargada de reconocer y agrupar especialistas en Medicina Interna de todo el país. Fue fundada el 18 de abril de 1956, por lo que éste año celebra su 65 aniversario. Innumerables y siempre recordados maestros de la Medicina Interna han conducido esta prestigiosa institución a lo largo de los años, logrando internalizar en sus miembros, la esencia del ser internista, su carácter científico, humanístico y bioético.

Como precepto propio de nuestra especialidad, los internistas centramos el interés en la persona adulta afecta por alguna enfermedad, ya sea ésta aguda o crónica; física o mental; prevenible o no; curable o incurable; que requiera de cuidados paliativos o que se encuentre en la etapa final de la vida. Somos quienes, con una visión integral del paciente, además de desarrollar un conocimiento científico profundo del padecimiento, los acompañamos en sus vivencias emocionales: toma de decisiones difíciles; sufrimiento, soledad y temor a la incapacidad física o mental; miedo a la enfermedad y a la muerte e incertidumbre por el futuro; así que somos y actuamos fusionando ciencia y alma.

El accionar de la SVMI centra su actividad en la capital del país, desde donde se replica a los 16 capítulos o estados venezolanos que la conforman, con el fin de fomentar la excelencia, el profesionalismo y la alta calidad en los cuidados de salud del adulto; sin olvidar por supuesto, mantenernos vigentes ante los nuevos retos que acontecen en nuestra sociedad.

En la actualidad, cientos de millones de personas en el mundo están infectadas por el Síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2 (SARS-CoV-2) y un poco más de 3 millones han sucumbido a la pandemia de COVID-19, lo que ha llevado a la escasez de insumos médicos y al colapso de centros asistenciales de salud en muchas partes del mundo, especialmente en países con menos recursos económicos, así como al fallecimiento de gran número de trabajadores sanitarios, particularmente médicos. En Venezuela, para el 04 de Mayo del 2021, se reporta el fallecimiento de 537 personas del sector salud con criterios de COVID-19, siendo el número total de fallecidos en el país de 2208, es decir, 24.32 % del total de fallecidos en Venezuela son personal de salud; muchos conocidos, amigos, pacientes o familiares cercanos de cada uno de nosotros.

A pesar de esta alarmante y lamentable situación, la pandemia ha puesto de manifiesto que el internista es el especialista fundamental en la atención de los pacientes con COVID-19, ya que además de hacer frente, casi de una forma comprometida o acordada, con los pacientes infectados en las emergencias de centros públicos y privados; contamos con una visión global y compasiva del enfermo, tratando de brindarles atención médica de calidad y mantener el respeto por la dignidad del mismo.

Es así como en 65 años de trayectoria, la SVMI ha sido ejemplo de una sociedad científica que ha logrado mantener profesionales con firmes principios y valores éticos, preocupados por el bienestar y la salud del paciente; ha logrado adaptarse al

ANIVERSARIO 65 DE LA SOCIEDAD VENEZOLANA DE MEDICINA INTERNA

momento histórico que le ha tocado vivir, como lo ha demostrado ante la pandemia COVID-19 y ha logrado fortalecer cada día más, la práctica de la Medicina Interna en Venezuela.

Para muchos, la Medicina Interna es una forma de vida...

COVID-19: Fisiopatología e inmunopatología

María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino.

Recibido: 03/02/2021

Aceptado: 06/02/2021

Resumen

La fisiopatología y la inmunopatología del COVID-19 están íntimamente relacionadas entre sí y son dependientes la una de la otra. La complejidad de ambos procesos puede desencadenar daños multiorgánicos, producto de la toxicidad viral directa (la cual es dependiente de la expresión del receptor de enzima convertidora de angiotensina 2 o ACE2), del daño de las células endoteliales y tromboinflamación (induciendo endotelitis en múltiples lechos vasculares), y de la desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que se traduce en efectos citopáticos virales con daños en órganos diana. La enfermedad se caracteriza por presentar reacciones hiperinflamatorias que pueden desencadenar una liberación exacerbada de citoquinas proinflamatorias, proceso denominado "tormenta de citoquinas". La desregulación de la respuesta inmune produce linfopenia (de los linfocitos T CD4+, CD8+, y B) así como un aumento de la relación neutrófilos-linfocitos. También se evidencia un claro incremento de marcadores inflamatorios, como los reactantes de fase aguda.

Palabras clave: infección por Coronavirus; linfocitos T; linfocitos B; linfopenia; citoquinas; inflamación.

Physiopathology and immunopathology of COVID-19: Narrative review

María Salette Rincón, Daniel E. Carvallo Ruiz, Elizabeth N. Martínez Núñez, Mariana C. Cristancho Orlandino.

Abstract

The physiopathology and immunopathology of COVID-19 are both related and dependent on each other. The complexity of both processes has the potential to unfold multi-organ failure, product of the endothelium inflammation in multiple vascular beds, also viral toxicity (which depends, as well, on the expression of the angiotensin-converting enzyme 2 or ACE2), the damage on endothelial cells and thrombo-inflammation (inducing a dysregulation of the immune response and the renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS), with cytopathic viral effects and damage on target organs.

This disease also presents hyperinflammatory reactions that can lead to the exacerbated release of proinflammatory cytokines, a process known as "cytokine storm". The dysregulation of the immune response also generates lymphopenia, and a higher ratio of the neutrophils-lymphocytes ratio. There is a clear increase of the inflammatory markers, including the acute phase reactants. The understanding of the physiopathology and immunopathology is crucial in order to comprehend the bases of COVID-19, its treatment and prevention.

Key words: Coronavirus infections; SARS virus; T-lymphocytes; B-lymphocytes; lymphopenia; cytokines; inflammation.

-
- Servicio de Medicina Interna, Hospital José María Vargas, Caracas, Venezuela
 - Daniel Carvallo <danielcarvallo96@hotmail.com>

Introducción

La búsqueda de una explicación respecto a los mecanismos fisiopatológicos e inmunopatológicos del virus SARS-CoV-2 ha tenido resultados satisfactorios, pero no del todo dilucidados. La comprensión de ellos es imprescindible, no solo para el manejo terapéutico y farmacológico del COVID-19, sino también para su respectiva prevención y la obtención de una vacuna que logre generar inmunidad al virus. La fisiopatología e inmunopatología de este virus son altamente complejas, pudiendo llegar a desencadenar daño multiorgánico, producto de la toxicidad viral directa, del daño de las células endoteliales y tromboinflamación, así como de la desregulación de la respuesta inmune y del sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA), lo que se traduce en efectos citopáticos virales con daños en órganos diana. También dependerán estos efectos de la edad del paciente, de su inmunidad innata y adaptativa, de sus respuestas celulares y humorales, efectos de la expresión de receptores de membranas y de la carga viral presente en el organismo.¹⁻³

Morfológicamente, los coronavirus (CoV), incluyendo el SARS-CoV-2, constituyen genomas virales encapsulados, no segmentados, de ARN monocatenario, de 26 a 32 kilobases. Éste tiene un diámetro de 60 a 140 nm. Su nucleocápside está compuesta de ARN genómico y de una bicapa lipídica derivada de la membrana celular del huésped. Esta última se encuentra constituida tanto por proteínas no estructurales, como estructurales, las cuales son las espigas glicoproteicas (S), que sobresalen de la nucleocápside, dándoles la apariencia de una corona (de allí viene su nombre), y logran alcanzar tamaños de entre 9 y 12 nm; la proteína de envoltura (E); la membrana (M), que es una glicoproteína transmembrana tipo III; y la nucleoproteína (N).⁴⁻⁶

El SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2). Ésta es una monocarboxipeptidasa glicoproteica integral de membrana que se encarga de convertir la angiotensina-II (Ang-II) en Ang-II-7, un potente vasodilatador que media efectos antiinflamatorios, antifibróticos y antiproliferati-

vos por medio del receptor Mas. Este receptor se encuentra expresado en la superficie externa del epitelio celular de los pulmones, arterias, corazón, riñones, intestinos, células de Leydig y en el tejido nervioso.⁷⁻⁹

Hay estudios que han permitido demostrar que el ACE2 no es el único receptor específico para SARS-CoV-2, sino también algunas peptidasas, como DPP4 y ANPEP, y proteínas de unión a patógenos, como CD209, CLEC4G, CLEC4M y CEA-CAM1, que se encuentran expresados en diferentes tipos de células y permiten la unión de los coronavirus a las células epiteliales. Además, ya que no todas las células inmunitarias expresan dicho receptor, el virus puede ingresar a las mismas mediante el receptor CD147 (o, también, CD147 Ig0-Ig1-Ig2), el cual participa en los procesos de proliferación celular, apoptosis y de diferenciación, particularmente bajo condiciones de hipoxia. Otro receptor de superficie que utiliza el virus es el CD32a, el cual se asocia a inmunoglobulina IgG para inducir mayor activación macrofágica y exacerbar la tormenta de citoquinas proinflamatorias. Asimismo, el SARS-CoV-2 puede ingresar a las células por mecanismos de amplificación dependientes de anticuerpos, en donde los receptores Fc de anticuerpos no neutralizantes específicos del virus median la entrada del SARS-CoV-2 a las células mencionadas por fagocitosis o eferocitosis, demostrándose así la participación de los linfocitos B en este proceso.^{3,5,10-12}

Toxicidad viral directa y desregulación del SRAA

La principal puerta de entrada del SARS-CoV-2 es el tracto respiratorio superior, aunque, durante el transcurso de la enfermedad puede ocurrir replicación viral en el tracto respiratorio inferior, manifestándose como neumonía y síndrome de distrés respiratorio agudo (SDRA) en casos severos. El tropismo del virus por el tracto respiratorio se debe a su alta expresión de receptores de ACE2 en las células epiteliales de la vía aérea, incluyendo los neumocitos tipo II alveolares y células epiteliales nasales y bronquiales. Una vez que el virus reconoce dicho receptor, se une al mismo por medio de las proteínas S; sin embargo, para que pueda ingresar

a la célula y se pueda promover la captación viral, es necesario que ocurra el cebado de espigas mediante la proteasa transmembrana de serina 2 asociada a la superficie del huésped (TMPRSS2), así como por las catpsinas B y L. La TMPRSS2 se encarga de clivar la proteína S del virus, obteniendo dos subunidades de ésta: S1 y S2. La subunidad S1 se adhiere al receptor ACE2, mientras que la S2 permite la fusión de las membranas viral y celular, induciendo el ingreso del virus al citoplasma de la célula mediante endocitosis, donde ocurre una activación viral de los receptores citoplasmáticos tipo NOD, especialmente el inflamósoma NLRP3 (receptor tipo NOD con dominio de pirina 3), el cual, una vez que se activa, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias. Sin embargo, en paralelo, los receptores tipo toll (TLR), que son receptores de reconocimiento de patrones moleculares asociados al patógeno, también reconocen el ARN viral del SARS-CoV-2, específicamente los receptores TLR-3, 4, 7, 8 y 9. El TLR-3, al reconocerlo, activa las cascadas de señalización de los factores de señalización de interferón (IRF) y del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- κ B), produciendo interferón (IFN) tipo I y citoquinas proinflamatorias, que potenciarán la liberación de proteínas antivirales. El CoV, mediante sus proteínas accesorias, es capaz de producir la inactivación del TLR-3 y evadir la respuesta inmune. Por otra parte, el TLR-4 reconoce la proteína S y, por medio de la vía de señalización de MyD88, induce la liberación de citoquinas proinflamatorias, las cuales, junto a las quimiocinas, reclutan linfocitos y leucocitos al sitio de la infección.^{2,3,4,6,8,11,13}

Esto hace que la expresión del ACE2 en la superficie celular disminuya y también que se eleven los niveles de Ang-II, producto del incremento del número de receptores de Ang-I (AT1), induciendo un aumento de la permeabilidad vascular y, por ende, del daño tisular, sobre todo a nivel pulmonar. Así, se produce un desequilibrio del sistema renina-angiotensina-aldosterona que genera efectos vasoconstrictores, proinflamatorios y de retención de sodio, con alteración de la función microcirculatoria sistémica. Es por esta razón que estos pacientes deben tener un control metabólico propi-

cio que ayude a disminuir el riesgo de infección, incluyendo un control glicémico, lipídico y de la presión arterial.^{3,14}

Desregulación de la respuesta inmune

La replicación viral, junto a la respuesta inmune e inflamatoria dirigida hacia el virus, determinan la severidad de la enfermedad por COVID-19. Esta respuesta exacerbada e hiperactiva involucra una tormenta de citoquinas proinflamatorias (lo cual induce en el organismo una defensa antiviral defectuosa), inmunosupresión de células inmunoelectoras, seguido del síndrome de repuesta inflamatoria severa (SRIS), sepsis, falla multiorgánica e, incluso, la muerte. No obstante, si bien los estudios al respecto han sido exhaustivos, por ahora, no hay una explicación completamente clara acerca de la inmunopatología del SARS-CoV-2.^{8,11,15}

Una vez que el SARS-CoV-2 se une a las células del huésped e ingresa a las mismas, los péptidos virales son presentados por las células presentadoras de antígeno (particularmente los macrófagos), mediante las proteínas del complejo de histocompatibilidad (MHC) tipo I, a los linfocitos T CD8+ citotóxicos, los cuales se activan, comienzan a dividirse, ocurre su expansión clonal y se desarrollan linfocitos T efectores específicos para dicho virus. Estos linfocitos provocan la lisis de las células tisulares infectadas por el virus, mediante mecanismos, tales como aquellos relacionados con las perforinas y granzimas. Esas partículas virales también son reconocidas y presentadas a los linfocitos T CD4+ mediante moléculas del MHC tipo II, los cuales, una vez activados, se convierten en linfocitos T helper (Th) 1 patogénicos. Posteriormente, los linfocitos T empiezan a producir y a liberar citoquinas descontroladamente, amplificando, de esa forma, la respuesta inmune. Esta producción exacerbada de citoquinas, evidencia que el decremento de los niveles de linfocitos T CD8+ y NK, también puede deberse a la sobreexpresión del receptor inhibitor del miembro A del grupo 2 de las células NK (NKG2A). La linfopenia tiende a exacerbarse a medida que progresa la infección por COVID-19, y mientras mayor sea la exposición al virus, menor será su eliminación del organismo, precisamente por la linfopenia que lleva a una inmunidad de células T y B ineficiente,

seguida de la tormenta de citoquinas y, por último, el proceso inflamatorio destructivo de los tejidos afectados.^{1,2,5,22-24}

En los pacientes con COVID-19 se han identificado linfocitos T específicos para SARS-CoV-2 de memoria central, memoria efectora y linfocitos T CD45RA+ de memoria efectora, a su vez. Sin embargo, esta información aun es incierta, al igual que el mecanismo de la inmunidad humoral del SARS-CoV-2. Se cree que, al igual que en otras infecciones virales, la progresión del COVID-19 se caracteriza por un incremento inicial, en su fase aguda, de los valores de IgM, seguido del de IgG, en los estadios más avanzados de la enfermedad. No obstante, en algunos pacientes ya los niveles de IgG específico han estado elevados antes o durante el tiempo en el que la IgM está empezando a aumentar. A pesar de que los niveles de IgG disminuyen aproximadamente 8 semanas después del inicio de la sintomatología, los pacientes recuperados siguen presentando altos títulos de IgG específicos para la proteína S del SARS-CoV-2, al igual que de IgA, la cual se correlaciona con un grado severo del COVID-19. De igual forma, no todos los pacientes recuperados tienen títulos anticuerpos neutralizantes detectables.^{5,20}

Durante los estadios tempranos de la infección por COVID-19, hay un aumento de la relación neutrófilos-linfocitos en estos pacientes. Cuando la expresión del receptor ACE2 en la superficie de las células disminuye, se produce una infiltración neutrofílica, producto de la activación del eje de uno de los metabolitos de la bradicinina, denominado Des-Arg(9) bradicinina, y del receptor B1 de la bradicinina, así como de la liberación de citoquinas proinflamatorias. Esta infiltración de neutrófilos a nivel de los capilares pulmonares, con extravasación hacia el espacio alveolar e inflamación del resto del tracto respiratorio, unida a su degranulación y liberación de sus trampas extracelulares fibrosas (NET) en respuesta al estímulo antigénico, resulta en una tormenta de citoquinas y contribuye al desarrollo del SDRA, del SRIS y de procesos sépticos. Asimismo, los NET liberados por los neutrófilos se amalgaman y forman los AggNET, que no solo activan el sistema del complemento, sino que también inducen la

formación de trombos en los vasos sanguíneos, por activación plaquetaria, induciendo la liberación de más NET, creándose así un círculo vicioso. Todo esto afecta la función microcirculatoria, produciendo hipoxia tisular, que genera necrosis multimodal de las células endoteliales. En vista de que estos agregados pueden exacerbar el cuadro hiperinflamatorio y de la tormenta de citoquinas, son catalogados como marcadores del progreso de la infección.^{8,25}

En los pacientes con COVID-19 también existe un incremento de la activación de los monocitos inflamatorios CD14+CD16+, con aumento en la secreción del factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) y de IL-6. Los monocitos presentan una sobreexpresión de los marcadores de diferenciación CD14 y CD163, cuyo incremento no solo se correlaciona con la elevación de los reactantes de fase aguda, sino también con la progresión de la enfermedad, siendo indicadores de la misma. La severidad de la injuria pulmonar está asociada a la gran infiltración de neutrófilos y macrófagos en el tejido pulmonar. Se ha planteado que la activación de estas células puede actuar como el catalizador de la tormenta de citoquinas, sirviendo como una forma de exacerbación de la inmunopatología del COVID-19. Por lo tanto, los valores de estas células pueden ser predictores de la hipercitoquinemia (producto de la tormenta de citoquinas) y SRIS que presentan estos pacientes.^{1,15,16}

La tormenta de citoquinas constituye una reacción inmune hiperactiva que es capaz de inducir una respuesta inflamatoria agresiva y excesiva, en donde existe una liberación exacerbada de citoquinas proinflamatorias. Tiene el potencial de ocasionar daño multiorgánico y un pronóstico desfavorable para los pacientes. Puede actuar como mediadora de esta patología pulmonar difusa, induciendo una infiltración excesiva de neutrófilos y macrófagos, daño alveolar difuso severo y SDRA. Lo curioso es que no solamente produce una potenciación del cuadro de hiperinflamación, sino que este último también empeora el cuadro de la tormenta de citoquinas. Por ello, las alteraciones de las respuestas inmunes adaptativa e inflamatoria descontroladas (al SARS-CoV-2) pueden exacerbar este fenómeno.^{1,26} Las principales citoquinas y mediadores proinflamatorios

liberados por este fenómeno de manera descontrolada se presentan en la **tabla 1**.

Tabla 1. Citoquinas y mediadores proinflamatorios liberados por la tormenta de citoquinas^{5,10,13,16,22,23,26,30}

Clasificación	Citoquinas y mediadores
Interleuquina (IL)	IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-15, IL-17 e IL-33
Factores de crecimiento	Factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF) factor de crecimiento fibroblástico (FCF) factor estimulante de colonias de granulocitos y monocitos (GM-CSF) factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF) factor de crecimiento derivado de plaquetas (PDGF) factor de necrosis tumoral alfa (FNT- α) amfiredulina y neuregulina 1
Ligando de la superfamilia del FNT (TNFSF)	TNFSF-10
Inhibidor tisular de metaloproteinasas (TIMP)	TIMP-1
Quimiocinas	Ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXC-2, CXC-3, CXC-5, CXC-8, CXC-10 ligando de quimiocina CC(CCL)-5, CCL-8, CCL-20, CCL-24, CCL-3L1, CCL-3L3, CCL-4L4 ligando de quimiocina CXC (CXCL)-1, CXCL-2, CXCL-11 proteína inducible de IFN- γ 10 (IP-10) proteína quimioatrayente de monocitos 1 (MCP-1) monoquina inducida por IFN- γ (MIG) proteína inflamatoria de macrófagos 1 alfa (MIP-1 α) y beta (MIP-1 β)

En numerosos estudios retrospectivos se ha evidenciado que la IL-6, con su rol de citoquina proinflamatoria por excelencia, que actúa como mediadora de la respuesta inflamatoria aguda y en la tormenta de citoquinas, tiende a incrementar en los casos más severos de COVID-19, incluyendo aquellos pacientes ingresados a la UCI, o que han fallecido. Por lo que ésta sirve como predictor de severidad y mortalidad en esta enfermedad. Debido a esto, si

bien todavía se siguen estudiando los efectos que pueden tener los siguientes fármacos como prospectos para el tratamiento de la tormenta de citoquinas, se ha propuesto el uso de anakinra, como antagonista del receptor de IL-1 que también se utiliza en el tratamiento de la artritis reumatoide, y tocilizumab, como antagonista del receptor de IL-6; sin embargo, no hay evidencia sólida que justifique el uso de estos medicamentos.^{6,26,31}

El SARS-CoV-2 es particularmente sensible al IFN tipo I, por lo que han desarrollado estrategias para evadir la respuesta de dicha citoquina, inhibiendo tanto el IFN tipo I como el tipo III, así como los genes estimulados por IFN (ISG). Esto facilita la replicación viral inicial en el tejido pulmonar y produce un incremento de las citoquinas proinflamatorias. Esta desregulación también desencadena efectos inmunocitopáticos, incluyendo apoptosis y necroptosis en los linfocitos, o piroptosis o NETosis en los neutrófilos, empeorando el cuadro inflamatorio.^{11,28}

Takahashi y colaboradores realizaron un estudio preliminar que pudo demostrar diferencias en las respuestas inmunológicas desencadenadas por el SARS-CoV-2 en el hombre y en la mujer, con una cohorte de 98 pacientes en total. Pudieron evidenciar un incremento sustancialmente mayor de IL-8 y de IL-18, al inicio de la enfermedad, y de CCL5, durante el transcurso de la misma, en los pacientes masculinos, con un decremento de la cuenta de linfocitos T, el cual no solo se relacionaba con el sexo masculino, sino con la edad avanzada en estos individuos. Esto habla de una mayor activación de las células del sistema inmune al inicio de la infección. Asimismo, en las pacientes femeninas hubo un claro aumento de los valores de monocitos inflamatorios CD14+CD16+ y de los linfocitos T CD4+y CD8+, particularmente de estos últimos. También, dichas pacientes que se encontraban en los estadios más severos del COVID-19 contaron con una mayor elevación de los niveles de IP-10, del factor estimulante de colonias de monocitos (M-CSF), CCL-5 y de TNFSF-10. Sin embargo, este estudio presentó deficiencias notables, incluyendo el número de la muestra utilizada, y requiere de una investigación más exhaustiva. No obstante, sienta las

bases para investigar sobre estas diferencias inmunológicas entre ambos sexos y sugiere la posibilidad que, basándose en estos resultados, los pacientes masculinos con esta enfermedad se puedan beneficiar más de terapias dirigidas a elevar la inmunidad de los linfocitos T, al ser, quizás, el sexo más afectado.³²

Daño endotelial y procesos inflamatorios

Si bien la fisiopatología del daño endotelial en la infección por COVID-19 es un tanto incierta, es muy probable que sea producto del cuadro hiperinflamatorio desencadenado por el SARS-CoV-2, más que de la toxicidad viral directa de éste, generando daño tisular, infiltrados inflamatorios pulmonares, tromboinflamación, hipoxia y síndrome de distrés respiratorio que evoluciona progresivamente hacia una falla multiorgánica. Sin embargo, esto no quiere decir que no exista bidireccionalidad entre la acción viral y la respuesta inflamatoria del huésped. Al contrario, una vez activado el receptor ACE2 del endotelio vascular de diversos órganos (no solamente el pulmonar), con la activación del sistema inmunológico, generando el proceso de hiperinflamación previamente explicado, ocurre una lesión endotelial mediada por la infección y endotelitis en los lechos vasculares de dichos órganos. Estas lesiones inflamatorias desencadenan una producción excesiva de trombina y de factor de von Willebrand, inhiben los procesos fibrinolíticos y activan las vías del complemento. El resultado es un estado de hiperviscosidad producto de la hipoxia generada, así como de la sobreexpresión del factor inducido por hipoxia (HIF)-1, los cuales contribuyen a aumentar dicho estado protrombótico. Por lo que, el resultado final, es una tromboinflamación que lleva a deposición de microtrombos y, por ende, a una disfunción microvascular con vasoconstricción, vasculitis, trombosis, isquemia orgánica, edema tisular y aumento de la coagulación (incluso, pudiendo desencadenar un cuadro de coagulación intravascular diseminada). Por lo que, el endotelio vascular, como un órgano activo paracrino, endocrino y autocrino, cesa de regular y de mantener adecuadamente el tono y la homeostasis vascular. Al final se termina creando un círculo vicioso, porque la hiperinflamación no solamente contribuye a la inducción de la disfunción endotelial y de la endotelitis, sino que también estas

últimas exacerban los procesos hiperinflamatorios ya mencionados, incluyendo los procesos de tromboinflamación.^{1,2,7,21,33}

Asimismo, estos eventos se asocian a una supresión de la óxido nítrico sintasa a nivel epitelial (eNOS), produciéndose una deficiencia de óxido nítrico, que impide que éste interactúe con la proteína S del virus y el receptor de ACE2, como lo haría en condiciones normales; que lleve a cabo la reacción de S-nitrosilación de las proteasas de cisteína del SARS-CoV-2 y de las TMPRSS2, las cuales son óxido nítrico sensibles. Esto también contribuye a la exacerbación de posibles cuadros hipertensivos y de formación de trombos.³⁴

Entre los cambios pulmonares histopatológicos evidenciados en la infección por SARS-CoV-2 se pueden mencionar edema pulmonar y/o alveolar, exudado celular fibromixóide, infiltrado celular inflamatorio de predominio linfocitario, descamación de neumocitos y denudación de las células de revestimiento alveolar, exudados de fibrina intraalveolares, formación de membranas hialinas, daño alveolar difuso, engrosamiento e injuria septal alveolar, infiltración del espacio alveolar, trombosis, microangiopatías en vasos pequeños y capilares, amplias hemorragias intraalveolares, congestión vascular, focos de muerte celular (apoptosis, piroptosis y necrosis), e hiperplasia de neumocitos tipo I y II. La inflamación del tejido pulmonar y de las células endoteliales pulmonares pueden resultar en la formación de microtrombos, trayendo como repercusiones directas trombosis venosa profunda, tromboembolismo pulmonar, isquemia a nivel de miembros, ictus, e infarto agudo de miocardio en pacientes críticamente enfermos, con aumento del espacio muerto alveolar. Estos cambios anatómicos e histológicos, en donde predomina la disrupción de la barrera endotelial, contribuyen a la alteración de la fisiología del intercambio gaseoso alvéolo-capilar, disminuyendo la capacidad de difusión del oxígeno e induciendo un cuadro de SDRA, que son manifestaciones clínicas inequívocas del COVID-19.^{1,3,5,13,21,30,35}

Los reactantes de fase aguda también son marcadores diagnósticos potenciales y predictores de los

resultados de la infección por COVID-19. El incremento de éstos se correlaciona a un aumento de la severidad de la enfermedad y de falla multiorgánica que lleva a la muerte de los pacientes. Éstos tienden a presentar un incremento de los niveles de proteína C reactiva (PCR), velocidad de sedimentación globular (VSG), alanina transaminasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), lactato deshidrogenasa (LDH), ferritina sérica, creatin quinasa, dímero D, péptido natriurético de tipo B N-terminal pro (NT-proBNP); urea, creatinina, albúmina, troponina I, producto de degradación de fibrina (FDP) y/o tiempos de coagulación, incluyendo tiempos de protrombina (PT) y tiempo parcial de tromboplastina activada (APTT). La cuenta plaquetaria, permanece dentro de los límites normales o se encuentra levemente disminuida, al igual que el valor de la procalcitonina. Por supuesto, no todos los pacientes presentan estos marcadores alterados; todo depende de la edad, sexo, comorbilidades asociadas, estado metabólico y avance de la enfermedad.^{5,13,21,26,30,36}

Efectos multiorgánicos

El SARS-CoV-2 no solamente tiene tropismo por el tracto respiratorio, sino también por otros órganos del cuerpo, incluyendo el tejido renal, miocárdico, neurológico, faríngeo, gastrointestinal, endocrino y dermatológico, hasta un punto en donde numerosas células de estos tejidos y sistemas no solo expresan receptores de ACE2, sino también TMPRSS2, incluyendo las células caliciformes nasales, colangiocitos, colonocitos, queratinocitos esofágicos, células epiteliales gastrointestinales, células beta del páncreas, podocitos y células de los túbulos proximales renales.²

El COVID-19 puede producir manifestaciones cardiovasculares, incluyendo lesión miocárdica, síndrome coronario agudo, cardiomiopatía, cor pulmonar agudo, arritmias (como fibrilación auricular, bloqueo auriculoventricular o arritmias ventriculares) y shock cardiogénico. Se pueden evidenciar cambios electrocardiográficos, como prolongación del intervalo QT o elevación del segmento ST. Los miocitos cardíacos, fibroblastos, células endoteliales y del músculo liso del tejido cardiovascular tienen una alta expresión del receptor de ACE2. El desarrollo de la miocarditis puede ser producto de la carga

viral del SARS-CoV-2, aunque es importante resaltar que se han descrito casos de infiltrados inflamatorios en el tejido miocárdico en donde no ha habido evidencia de dicho virus. No obstante, el daño de estas células endoteliales, mediado por el virus junto a los efectos de la tormenta de citoquinas, son dos posibilidades que buscan explicar la fisiopatología de dichas lesiones cardiovasculares. Además, en pacientes con antecedentes de enfermedades cardiovasculares, hay un claro incremento de los niveles de los receptores de ACE2, lo que los predispone a padecer de esta infección. Asimismo, los pacientes con COVID-19 tienen más riesgo de padecer de un infarto del miocardio, debido al aumento de la hipercoagulabilidad, inestabilidad hemodinámica y el cuadro de hipoxia que éstos presentan.²

Otra complicación del COVID-19 es la lesión renal aguda, cuya fisiopatología puede estar vinculada a la tormenta de citoquinas, según los estudios reportados. Es importante resaltar que las células renales presentan una alta expresión de receptores ACE2. Los reportes histopatológicos de estos pacientes reportan lesión tubular aguda prominente, agregación eritrocitaria difusa y obstrucción en los capilares peritubulares y glomerulares, así como endotelitis linfocitaria e inclusión viral en las células de los capilares glomerulares, lo que sugiere que la disfunción microvascular no es más que un producto del daño endotelial. Del mismo modo, otra posibilidad que busca explicar esta patología es la formación de inmunocomplejos a nivel glomerular, originando glomeruloesclerosis focal segmentaria en pacientes con COVID-19, así como altos niveles de albuminuria secundaria a la lesión ya establecida o a una lesión directa a nivel de los podocitos. Es común que estos pacientes exhiban proteinuria, posiblemente por una lesión severa del túbulo proximal con defectos de los mecanismos de endocitosis mediada por receptores.²

Muchos pacientes con COVID-19 han reportado manifestaciones gastrointestinales, tales como anorexia, náuseas, vómitos, diarrea y dolor abdominal. El SARS-CoV-2 es capaz de invadir las células glandulares intestinales, por su alta expresión de receptores de ACE2. Asimismo, el cuadro de hiperinflamación desencadenado puede afectar los vasos

de la submucosa del intestino delgado, y puede producirse un cuadro de isquemia mesentérica producto de una lesión microvascular del tracto intestinal. También, es común evidenciar infiltración plasmática y linfocitaria, así como edema intersticial, en la lámina propia del estómago, duodeno y recto de estos pacientes. Por otro lado, en caso de que la enfermedad sea muy severa, pueden observarse signos de daño hepatobiliar, como elevación de las aminotransferasas, hepatitis aguda severa, hiperbilirrubinemia y alteraciones de las funciones hepáticas, las cuales pueden ser producto de la unión del SARS-CoV-2 a los receptores de ACE2 de los colangiocitos. El daño hepático (en donde se puede evidenciar congestión crónica, proliferación de células de Kupffer, esteatosis hepática, fibrosis portal, infiltraciones linfocíticas, necrosis y/o trombosis de la vena hepática central) en estos pacientes tiende a ser producto del cuadro de hiperinflamación, tormenta de citoquinas y daños metabólicos asociados al estado hipóxico, así como a respuestas de fármacos como remdesivir, lopinavir y/o tocilizumab, estos dos últimos ya en desuso en esta enfermedad por falta de evidencias.²

Los pacientes con desórdenes del sistema endocrino, especialmente diabetes mellitus (DM) y obesidad, están predispuestos a padecer de presentaciones más severas del COVID-19. Pueden presentar hiperglicemia, cetosis euglicémica o cetoacidosis diabética. Estos pacientes son más propensos a adquirir infecciones por presentar un defecto intrínseco de la inmunidad innata que recae sobre la fagocitosis, la quimiotaxis de neutrófilos y la inmunidad celular. El receptor de ACE2 también se encuentra expresado en la superficie de las células endoteliales y el páncreas. La hiperglicemia aguda incrementa la expresión de dicho receptor, facilitando la penetración celular del virus; caso contrario a la hiperglicemia crónica, la cual ocasiona una pérdida del mecanismo protector de las células, aumentando su vulnerabilidad por el efecto proinflamatorio del virus. Esta infección afecta al páncreas endocrino y exocrino. Las células β del páncreas, al expresar el receptor ACE2, permiten que el SARS-CoV-2 se una a éste, ingrese a la misma y ocasione su disfunción, lo que produce una disminución y déficit de insulina. Esto desencadenará una liberación exacer-

bada de citoquinas proinflamatorias, por parte de células inmunoefectoras, traducándose en un cuadro de respuesta sistémica hiperinflamatoria, lo cual, no solamente convergerá en un SDRA, sino también en falla multiorgánica y muerte.^{2,14,33}

Asimismo, las manifestaciones neurológicas son frecuentes, con predominio de cefalea, mareo, mialgias, fatiga, anorexia, anosmia, ageusia; en casos más severos, se ha reportado ictus isquémico o hemorrágico, confusión, convulsiones, pérdida de la conciencia, polineuropatía desmielinizante, encefalopatía necrotizante del tronco encefálico y de los ganglios basales; y manifestaciones oftalmológicas, como conjuntivitis. Dentro de las células epiteliales del tracto respiratorio, las nasales son las que expresan un mayor número de receptores de ACE2. Asimismo, la tormenta de citoquinas y las manifestaciones protrombóticas podrían explicar la sintomatología neurológica, ya que tienden a afectar el sistema vascular cerebral y la barrera hematoencefálica, sobre todo cuando la infección evolucionó a un cuadro de afección multiorgánica. Aunque hay algunos estudios que lo afirman, es poco probable que el virus ingrese al sistema nervioso central por vía hematogena o linfática, y que lo hace mediante la invasión de las terminaciones de nervios periféricos, obteniendo acceso por medio de dichas vías nerviosas, llegando así al núcleo del tracto solitario y ambiguo, vía el nervio vago, con lo cual llega a disfunción del centro cardiorrespiratorio.^{2,37}

Por último, dentro de las manifestaciones dermatológicas de los pacientes con COVID-19, se pueden mencionar el rash eritematoso maculopapular, urticaria, vesículas, lesiones cutáneas acroisquémicas, petequias y lesiones exantemáticas y necróticas. Generalmente, se desencadenan por una respuesta de hipersensibilidad al virus, por la tormenta de citoquinas, depósito de microtrombos y/o, incluso, por un cuadro de vasculitis, demostrado por los signos de inflamación endotelial e infiltración linfoide.²

Tanto la fisiopatología como la inmunopatología del COVID-19 están íntimamente relacionadas entre sí y son dependientes la una de la otra, puesto que ambas respuestas son directamente proporcionales y no pueden ocurrir sin la presencia y persistencia de

su contraparte. Por supuesto que, en vista de la novedad de este virus, es lógico pensar que todavía se siguen estudiando dichos mecanismos, los cuales se caracterizan por una complejidad innegable. su entendimiento es crítico para comprender las bases de la enfermedad; su tratamiento, con inhibidores de citoquinas, como la IL-6 (como tocilizumab) que no ha demostrado ningún beneficio hasta el momento, con inhibidores de la replicación viral (como remdesivir), e, incluso, antiinflamatorios (como glucocorticoides a bajas dosis); así como su prevención, con la posible obtención de una vacuna que le pueda otorgar inmunidad a las personas. Por lo tanto, la fisiopatología e inmunopatología del SARS-CoV-2 son procesos críticos y dependientes que guiarán la evolución natural del COVID-19.

Referencias

- Li S, Jiang L, Li X, Lin F, Wang Y, Li B, Jiang T, An W, Liu S, Liu H, Xu P, Zhao L, Zhang L, Mu J, Wang H, Kang J, Li Y, Huang L, Zhu C, Zhao S, Lu J, Ji J, Zhao J. Clinical and pathological investigation of patients with severe COVID-19. *JCI Insight*. 2020;5(12):e138070. doi: 10.1172/jci.insight.138070
- Gupta A, Madhavan MV, Sehgal K, Nair N, Mahajan S, Sehraway TS, Bikkdeli B, Ahluwalia N, Ausiello JC, Wan EY, Freedberg DE, Kirtane AJ, Parikh SA, Maurer MS, Nordvig AS, Accili D, Bathon JM, Mohan S, Baurer KA, Leon MB, Krumholz HM, Uriel N, Mehra MR, Elkind MSV, Stone GW, Scharf A, Ho DD, Bilezikian JP, Landry DW. Extrapulmonary manifestations of COVID-19. *Nat Med*. 2020;26:1017-32. doi: 10.1038/s41591-020-0968-3
- Lega S, Naviglio S, Volpi S, Tommasini A. Recent insight into SARS-CoV-2 immunopathology and rationale for potential treatment and preventive strategies in COVID-19. *Vaccines*. 2020;8(2):224. doi: 10.3390/vaccines8020224
- Li G, Fan Y, Lai Y, Han T, Li Z, Zhou P, Pan P, Wang W, Hu D, Liu X, Zhang Q, Wu J. Coronavirus infections and immune responses. *J Med Virol*. 2020;92(4):424-32. doi: 10.1002/jmv.25685
- KursatAzkur A, Akdis M, Azkur D, Sokolowska M, van de Veen W, Brüggen MC, O'Mahony L, Gao Y, Nadeau K, Akdis CA. Immune responses to SARS-CoV-2 and mechanisms of immunopathological changes in COVID-19. *Allergy*. 2020;75:1564-81. doi: 10.1111/all.14364
- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA*. 2020. doi: 10.1001/jama.2020.12839
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, Mehra MR, Schuepbach RA, Rutzitzka F, Moch H. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395(10234):1417-8. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- Tomar B, Anders HJ, Desai J, Mulay SR. Neutrophils and neutrophil extracellular traps drives necroinflammation in COVID-19. *Cells*. 2020;9(6):1-8. doi: 10.3390/cells9061383
- Chen YM, Zheng Y, Yu Y, Wang Y, Huang Q, Qian F, Sun L, Song ZG, Chen Z, Feng J, An Y, Yang J, Su Z, Sun S, Dai F, Chen Q, Lu Q, Li P, Ling Y, Yang Z, Tang H, Shi L, Holmes EC, Ding C, Zhu TY, Zhang YZ. COVID-19 severity is associated with immunopathology and multi-organ damage. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.19.20134379
- Didangelos A. COVID-19 hyperinflammation: what about neutrophils? *mSphere*. 2020;5(3):e00367-20
- Wauters E, Thevissen K, Wouters C, Bosio FM, De Smet F, Gunst J, Humblet-Baron S, Lambrechts D, Liston A, Matthys P, Neyts J, Proost P, Weynand B, Wauters J, Tejpar S, Garg AD. Establishing a unified COVID-19 "immunome": integrating coronavirus pathogenesis and host immunopathology. *Front Immunol*. 2020;11:1642. doi:10.3389/fimmu.2020.01642
- Kadkhoda K. COVID-19: an immunopathological view. *mSphere*. 2020;5(2):e00344-20. doi: 10.1128/mSphere.00344-20
- Dhama K, Kumar Patel S, Pathak M, Iqbal Yatoo M, Tiwari R, Singh Malik Y, Singh R, Sah R, Rabaan AA, Bonilla-Aldana DK, Rodríguez-Morales AJ. An update on SARS-CoV-2/COVID-19 with particular reference to its clinical pathology, pathogenesis, immunopathology and mitigation strategies. *Travel Med Infect Dis*. 2020:101755. doi: 10.1016/j.tmaid.2020.101755
- Pérez-Martínez P, Carrasco Sánchez FJ, Carretero Gómez J, Gómez-Huelgas R. Resolviendo una de las piezas del puzzle: COVID-19 y diabetes tipo 2. *Rev Clin Esp*. 2020. doi: 10.1016/j.rce.2020.05.003
- Gómez Rial J, Curras Tuala MJ, Rivero Calle I, Gómez Carballa A, Cebej López M, Rodríguez Tenreiro C, Dacosta Urbieto A, Rivero Velasco C, Rodríguez Núñez N, Trastoy Peña R, Rodríguez García J, Salas A, Martínón Torres F. Increased serum levels of sCD14 and sCD163 indicate a preponderant role for monocytes in COVID-19 immunopathology. *medRxiv*. 2020. doi: 10.1101/2020.06.02.20120295
- Zhou Y, Fu B, Zheng X, Wang D, Zhao C, Qi Y, Sun R, Tian Z, Xu X, Wei H. Pathogenic T-cells and inflammatory monocytes incite inflammatory storms in severe COVID-19 patients. *Nat Sci Rev*. 2020;7(6):998-1002. doi: 10.1093/nsr/nwaa041
- Chiappelli F, Khakshooy A, Greenberg G. CoViD-19 Immunopathology and Immunotherapy. *Bioinformation*. 2020;16(3):219-22. doi: 10.6026/97320630016219
- Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Targets of T cells responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;181:1489-1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Grifoni A, Weiskopf D, Ramírez SI, Mateus J, Dan JM, RydzynskiMöderbacher C, Rawlings SA, Sutherland A, Premkumar L, Jädi RS, Marrama D, de Silva AM, Frazier A, Carlin AF, Greenbaum JA, Peters B, Krammer F, Smith DM, Crotty S, Sette A. Target of T cell responses to SARS-CoV-2 coronavirus in humans with COVID-19 disease and unexposed individuals. *Cell*. 2020;7(25):1489-1501. doi: 10.1016/j.cell.2020.05.015
- Mathew D, Giles JR, Baxter AE, Oldridge DA, Greenplate AR, Wu JE, Alanio C, Kuri-Cervantes L, Pampena MB, D'Andrea K, Manne S, Chen Z, Huang YJ, Reilly JP, Weisman AR, Ittner CAG, Kuthuru O, Dougherty J, Nzingha K, Han N, Kim J, Pattekar A, Goodwin EC, Anderson EM, Weirick ME, Gouma S, Arevalo CP, Bolton MJ, Chen F, Lacey SF, Ramage H, Cherry S, Hensley SE, Apostolidis SA, Huang AC, Vella LA, The UPenn COVID Processing Unit, Betts MR, Meyer NJ, Wherry EJ. Deep immune profiling of COVID-19 patients reveals distinct immunotypes with therapeutic implications. *Science*. 2020. doi: 10.1126/science.abc8511
- Reyes-Reyes E. Immunopatogenia en la evolución del paciente grave por la COVID-19. *Rev electrón Dr Zoilo E Marinello Vidaurreta* [Internet]. 2020 [Citado el 17 Ago 2020];45(3):1-8. Disponible en: http://revzoilomarinellosld.cu/index.php/zmv/article/view/2274/pdf_686
- Cao X. COVID-19: immunopathology and its implications for therapy. *Nat Rev Immunol*. 2020;20:269-70. doi: 10.1038/s41577-020-0308-3
- Tan M, Liu Y, Zhou R, Deng X, Li F, Liang K, Shi Y. Immunopathological characteristics of coronavirus disease 2019 cases in Guangzhou, China. *Immunology*. 2020;160:261-8. doi:

- 10.1111/imm.13223
24. Hotez PJ, Bottazzi ME, Corry DB. The potential role of Th17 immune responses in coronavirus immunopathology and vaccine-induced immune enhancement. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):165-67. doi: 10.1016/j.micinf.2020.04.005
25. Narasaraju T, Tang BM, Hermann M, Muller S, Chow VTK, Radic M. Neutrophilia and NETopathy as key pathologic drivers of progressive lung impairment in patients with COVID-19. *Front Pharmacol.* 2020;11(870):1-8. doi: 10.3389/fphar.2020.00870
26. Ragab D, Salah Eldin H, Taieim M, Khattab R, Salem R. The COVID-19 cytokine storm; what we know so far. *Front Immunol.* 2020;11:1146. doi: 10.3389/fimmu.2020.01446
27. Mehta P, McAuley DF, Brown M, Sánchez E, Tattersall RS, Manson JJ. COVID-19: consider cytokine storm syndromes and immunosuppression. *Lancet.* 2020;395(10229):1033-4. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30628-0
28. Nienhold R, Ciani Y, Koelzer VH, Tzankov A, Haslbauer JD, Menter T, Schwab N, Henkel M, Frank A, Zsikla V, Willi N, Kempf W, Hoyler T, Barbareschi M, Moch H, Tolnay M, Cathomas G, Demicheli F, Junt T, Mertz KD. Two distinct immunopathological profiles in autopsy lungs of COVID-19. *medRxiv.* 2020. doi: 10.1101/2020.06.17.20133637
29. McGonagle D, Sharif K, O'Regan A, Bridgewood C. The role of cytokines including interleukin-6 in COVID-19 induced pneumoniae and macrophage activation syndrome-like disease. *Autoimmun Rev.* 2020;19(6):1-7. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102537
30. Lu L, Zhang H, Zhan M, Jiang J, Yin H, Dauphars D, Li SY, Li Y, He YW. Preventing mortality in COVID-19 patients: which cytokine to target in a raging storm. *Front Cell Dev Biol.* 2020;8:677. doi: 10.3389/fcell.2020.00677
31. Sinha P, Matthay MA, Calfee CS. Is a "cytokine storm" relevant to COVID-19? *JAMA Intern Med.* 2020. doi: 10.1001/jamainternmed.2020.3313
32. Takahashi T, Ellingson ME, Wong P, Israelow B, Lucas C, Klein J, Silva J, Mao T, Oh JE, Tokuyama M, Lu P, Venkataraman A, Park A, Liu F, Meir A, Sun J, Wang EY, Casanovas-Massana A, Wyllie AL, Vogels CBF, Earnest R, Lapidus S, Ott IM, Moore AJ, Yale IMPACT research team, Shaw A, Fournier JB, Odio CD, Farhadian S, De La Cruz C, Grudbaugh ND, Schulz WL, Ring AM, Ko AI, Omer SB, Iwasaki A. Sex differences in immune responses that underlie COVID-19 disease outcomes. *Nature.* 2020:1-25. doi: 10.1038/s41586-020-2700-3
33. Sardu C, Gambardella J, Morelli MB, Wang X, Marfella R, Santulli G. Is COVID-19 an endothelial disease? Clinical and basic evidence. *Preprints.* 2020:2020040204. doi: 10.20944/preprints202004.0204.v1
34. Green SJ. Covid-19 accelerates endothelial dysfunction and nitric oxide deficiency. *Microbes Infect.* 2020;22(4-5):149-50. doi: 10.1016/j.micinf.2020.05.006
35. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA.* 2020. doi: 10.1001/jama.2020.12839
36. Henderson L, Canna SW, Schuler GS, Volpi S, Lee PY, Kernan KF, Caricchio R, Mahmud S, Hazen M, Halyabar O, Hoyt KJ, Han J, Grom AA, Gattorno M, Ravelli A, De Benedetti F, Behrens EM, Cron RQ, Nigrovic PA. On the alert for cytokine storm: immunopathology in COVID-19. *Arthritis Rheumatol.* 2020;72(7):1059-63. doi: 10.1002/art.41285
37. Tumino L, Álvarez HJM, Arturi J, Ciarrocchi NM, Díaz MF, Domeniconi G, Hlavnicka A, Quinteros M, Svampa S, Velásquez M, Videtta W, Zurru MC. COVID-19: fisiopatología y manifestaciones neurológicas. Revisión narrativa. *Rev Arg de Ter Int [Internet].* 2020 [Citado el 17 Ago 2020];37(2):24-28. Disponible en: <https://revista.sati.org.ar/index.php/MI/article/view/716/814>

Infecciones Respiratorias Virales y la Placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal,¹ Humberto José Azpúrua Pardi²

Recibido: 24/04/2021

Aceptado: 26/04/2021

Resumen

Las enfermedades infecciosas que comprometen el aparato respiratorio, generalmente son más graves en las gestantes y en las puérperas en comparación con las no embarazadas. Dentro de estas infecciones, se encuentran las producidas por agentes virales como la influenza estacional, pandémica y zoonótica, los coronavirus SARS, el MERS; y desde el año 2019 el SARS-CoV-2 causante de la actual pandemia COVID-19. Las noxas virales pueden ejercer un efecto deletéreo sobre el feto debido a respuesta inflamatoria vía cascada de citoquinas o daño directo a nivel de algunos tejidos. Los efectos del SARS-CoV-2 a nivel placentario, no están bien entendidos, los hallazgos histopatológicos incluyen alteraciones de la perfusión venosa materna y fetal y signos de inflamación placentaria en diferentes porcentajes. La placenta es un órgano altamente especializado que confiere una protección especial generando un ambiente protegido manteniendo un equilibrio de factores inmunes y bioquímicos que favorecen el desarrollo fetal. Su estructura funciona como una barrera protectora dificultando o impidiendo el paso de noxas al producto de la gestación. Diversos patógenos, incluyendo los virus pueden alterar los diferentes componentes celulares de la placenta. En la siguiente revisión describimos los más recientes hallazgos de la interacción

con la placenta de diversos virus respiratorios y sus consecuencias en la salud materno fetal.

Palabras clave: Virus respiratorios; SARS-CoV-2; Placenta; Transmisión vertical.

Respiratory viral infections and the placenta

Ana Coromoto Carvajal de Carvajal, Humberto José Azpúrua Pardi

Abstract

Infectious diseases of the respiratory system generally present greater severity in women during pregnancy or puerperium, than in non-pregnant women. Among them, we find those produced by viral agents such as seasonal, pandemic and zoonotic influenza, SARS coronaviruses, MERS; and since 2019 the SARS-CoV-2, the cause of the current COVID-19 pandemic. Viral noxae can exert a deleterious effect on the fetus due to an inflammatory response via the cytokines cascade or direct damage at some tissues. The effects of SARS-CoV-2 on the placenta is not well understood, the histopathological findings include alterations of maternal and fetal perfusion and signs of placental inflammation in different degrees. The placenta is a highly specialized organ that confers a special protection by generating a protected environment maintaining a balance of immune and biochemical factors that favor the fetal development. Its structure works as a protective barrier, hindering or preventing the passage of noxae to the fetus. Several pathogens, including viruses, can alter different cellular components of the placenta. In the review, we describe the most recent findings

1 Especialista en Infectología y en Gerencia de Servicios de Salud. Grupo COVID-19 y gestación. ORCID: 0000-0002-6332-3654.

2 Especialista en Ginecología y Obstetricia y Perinatología. Universidad Central de Venezuela, Hospital Universitario de Caracas. Miembro de la RED COVID-19 y gestación. ORCID 0000-0003-0929-364X e.mail: carvajal.ana@gmail.com

of the interaction of various respiratory viruses with the placenta and their consequences on maternal and fetal health.

INTRODUCCIÓN

Durante el embarazo, las mujeres experimentan diversos cambios fisiológicos, que incluyen cambios metabólicos, hemodinámicos y del sistema inmune, los cuales tienen como finalidad permitir el crecimiento y desarrollo del feto.¹ También hay cambios específicos en el tracto respiratorio superior e inferior. En el tracto respiratorio superior, la mucosa de la nasofaringe y la orofaringe cambian, incluyendo hiperemia, edema, fuga de plasma hacia el estroma, hipersecreción glandular y aumento del contenido de mucopolisacárido. Todos estos cambios fisiológicos pueden provocar congestión nasal; el tracto respiratorio inferior se altera debido a la elevación del diafragma hasta 4 cm y disminución de la capacidad residual funcional.¹ Funcionalmente, hay cambios en la función pulmonar, la ventilación y el intercambio de gases, que conducen a un aumento de la tensión de oxígeno requerida para la transferencia transplacentaria de oxígeno. Además, los cambios en el sistema cardiovascular provocan una disminución de la resistencia vascular pulmonar.² Todos estos cambios fisiológicos son afectados por las infecciones respiratorias,³ incluyendo las producidas por agentes virales contribuyendo por tanto, a la gravedad de la enfermedad durante el embarazo.

Vulnerabilidad de las embarazadas a infecciones respiratorias

La neumonía es una de las causas de infecciones fatales no obstétricas en embarazadas. En los Estados Unidos, la neumonía complica aproximadamente 1 de cada 1000 embarazos. En Taiwán, la neumonía complica 6,7 por 1000 embarazos. En China continental, esta tasa puede ser incluso mayor, sin embargo se desconoce la verdadera incidencia por la escasez de estudios publicados.⁴⁻⁶

Las embarazadas con infección respiratoria baja en el tercer trimestre tienen una mayor prevalencia de anemia y aparición de preeclampsia con un incremento de la tasa de mortalidad. Desde el punto de vista obstétrico se incrementan los partos

pretérmino y las cesáreas, y sucediendo, además, un incremento de las muertes fetales.^{3, 7-8}

Desde una perspectiva clínica, la disminución de la inmunidad celular durante el embarazo se apoya en particular en dos observaciones: especialmente en la segunda mitad del embarazo la gravedad de las infecciones virales y fúngicas del tracto respiratorio aumenta, y adicionalmente el riesgo de reactivación de una infección tuberculosa latente también parece aumentar.

El adenovirus es un agente que causa principalmente infección respiratoria que va desde el resfriado común a la bronquitis y neumonía graves; también puede producir otras enfermedades como gastroenteritis, conjuntivitis, cistitis y enfermedad neurológica. Es común la aparición de brotes estacionales en periodos lluviosos y de inundaciones.⁹⁻¹⁰

Usualmente la evolución es benigna, pero se han reportado casos de anasarca y muerte fetal por infección intrauterina. La presencia de calcificaciones hepáticas benignas fetales detectadas con ultrasonido está incrementada en casos de adenovirus materna.¹¹

El virus respiratorio sincitial, también conocido como virus respiratorio sincicial respiratorio (VSR), es una enfermedad viral común. Por lo general, causa síntomas leves parecidos al resfriado. Pero puede provocar infecciones pulmonares graves, especialmente en niños, adultos mayores y personas con problemas médicos serios.

En Venezuela el virus sincitial respiratorio y el adenovirus ocupan las primeras causas de infecciones respiratorias en diferentes grupos poblacionales.¹²⁻¹³ Muy poco se ha documentado con respecto a la incidencia o efectos de la infección de VSR en embarazadas y es considerada una causa poco común de infección respiratoria en este grupo poblacional. Las embarazadas con infecciones respiratorias con VSR tienen una evolución muy parecida en las no embarazadas y las complicaciones están asociadas a coinfección con otros agentes virales o bacterianos.¹⁴ No se ha demostrado afectación fetal en los casos de infección materna por

VSR¹⁵ y debido a que el VSR es un patógeno que produce enfermedad severa en infantes, un abordaje atractivo en su prevención es la vacunación de embarazadas para la transferencia de anticuerpos protectores al feto durante el 3er trimestre. Un estudio reciente en donde se evalúa la vacunación materna y el efecto en la prevención de infección de VSR en infantes se demuestra una eficacia de la vacuna de 48,3% y 44,4% para la prevención de infección y hospitalización respectivamente; sin embargo los datos a largo plazo deben ser analizados.¹⁶

Las embarazadas tienen un mayor riesgo de desarrollar complicaciones asociadas a la infección con virus de influenza A estacional, pandémica y zoonótica. Varios estudios han demostrado que las comorbilidades pueden estar presentes en aproximadamente un 30 % de los casos, Otras comorbilidades incluyen diabetes, enfermedades cardíacas, trastornos hematológicos y bajo peso. Cabe destacar que el embarazo per se aumenta el riesgo de desarrollar complicaciones asociadas con este virus.¹⁷⁻¹⁸

Durante la pandemia de influenza A (H1N1) pdm09, las embarazadas con influenza requirieron mayor ingreso a la UTI que su contraparte no embarazada.¹⁹ Adicionalmente, la admisión se asoció con un mayor riesgo de parto prematuro, bajo peso al nacer y puntuaciones bajas de Apgar.²⁰

Las publicaciones puntuales de las epidemias de SARS-CoV y del MERS-CoV en las gestantes, evidencian que la infección cursa con evolución adversa del embarazo como aborto, parto prematuro y enfermedad grave en la embarazada. Un metaanálisis realizado por Di Mascio D y col²¹ proporcionó información sobre la infección por SARS-CoV durante el embarazo en seis estudios, incluyendo un total de 26 embarazadas; la proporción de abortos espontáneos en el primer trimestre fue del 64,7%. Las proporciones agrupadas de parto prematuro <37 y 34 semanas de gestación fueron 15% y 28,9 %, respectivamente. No se informaron casos de pre eclampsia, La proporción combinada de cesárea fue del 72,2 %, el sufrimiento fetal ocurrió en el 35,9 % de los embarazos y

ningún caso de muerte perinatal fue informado. El meta análisis incluyó además siete estudios con información sobre la infección por MERS CoV-2 en 12 embarazadas. No se informó sobre aborto espontáneo durante el primer trimestre. La proporción agrupada de parto pre término fue 32.1%, todos antes de las 34 semanas de gestación. La preeclampsia ocurrió en el 19.1 %, no se informaron casos de rotura prematura de membranas o restricción del crecimiento fetal. La proporción agrupada de cesáreas fue 61.8 %. La proporción combinada de muerte perinatal fue del 33.2% (3 de 10, incluyendo 2 muertes fetales y 1 muerte neonatal). Ninguno de los recién nacidos mostró signos de transmisión vertical durante el período de seguimiento.

SARS-CoV-2 en embarazadas:

Las infecciones por coronavirus (CoV) incluyendo el Síndrome agudo respiratorio grave (SARS-CoV1), el síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV), el causante de la actual pandemia mundial la SARS-CoV-2 son virus zoonóticos conocidos por causar infecciones con cuadros respiratorios y gastrointestinales en humanos. Las embarazadas con infección respiratoria por SARS-CoV2 presentan un riesgo aumentado de morbilidad comparado con mujeres no embarazadas. Además presentan un incremento de la incidencia de parto pretérmino.²² Tabla 1. En una revisión sistemática datos de 2.567 embarazos con COVID-19 y 746 partos se evidenció un 3,4% de pacientes en condiciones críticas requiriendo requiriendo ventilación

Tabla 1
Infecciones respiratorias virales en las embarazadas y puérperas^{4, 22}

Virus sincitial respiratorio (poco frecuentes)
Influenza estacional tipo A, B
Influenza pandémica *
Influenza zoonótica (gripe aviar H5N1,H7N9)
SARS-CoV (epidemia 2002-2003)
MERS-CoV-2 (2012 en adelante, 90 % de casos en Arabia Saudita)
COVID-19 (declarada pandemia el 11 de marzo de 2020)

* Última pandemia de influenza año 2009 por el virus de Influenza AH1N1pdm09, que luego de finalizada, pasó a ser parte de la influenza estacional.

mecánica, 0,9% de muertes maternas, 21,8% de nacimientos pretérminos y un poco menos de 1% de muertes perinatales (entre las 28 semanas y 1 mes de nacidos).²³

La placenta y las infecciones Virales

La placenta, funciona como una barrera semipermeable protectora de la vida intrauterina. Diversos estudios han demostrado que diferentes agentes infecciosos pueden ser transmitidos de la madre al feto.²⁴ La infección viral congénita se asocia a anomalías fetales, infección postnatal y muerte fetal. El paso transplacentario de los virus es un aspecto crítico de estas infecciones. Los receptores celulares a los virus en las células trofoblásticas son un factor importantísimo en la permeabilidad placentaria a los virus. El conocimiento de los mecanismos de acción de estos diferentes patógenos en la interfase materno-fetal podría ayudar en la estrategia terapéutica incluyendo agentes antivirales efectivos.²⁵

Una infección viral en la placenta con respuesta inflamatoria leve no interrumpe el embarazo, pero podría activar el sistema inmunitario, no solo de la madre, sino también del feto. Esta activación puede tener varias consecuencias: en primer lugar, puede promover una respuesta inflamatoria en el feto, a pesar de que no hay transmisión viral. Esta condición se denomina Síndrome de respuesta inflamatoria fetal y se caracteriza por la ausencia de microorganismos cultivables, pero una infección placentaria con concentraciones muy altas de citocinas inflamatorias, como IL-1, IL-6, IL-8 y TNF- α , que pueden afectar el SNC y el sistema circulatorio y causar anomalías morfológicas fetales en modelos animales, como ventriculomegalia y hemorragia.²⁶

El trofoblasto es un componente importante de la placenta y es capaz de reconocer y responder a los microorganismos y sus productos a través de la expresión de ciertos receptores como los TLR, los cuales son una familia de receptores inmunes innatos los cuales tienen un papel esencial en el reconocimiento de los patrones moleculares asociados a los patógenos. Los trofoblastos pueden producir citocinas / quimiocinas y factores antivirales, lo que sugiere el papel potencialmente activo de estas células en el control de infecciones virales. Algunos de

estos receptores (quimiocinas y TLR) pueden funcionar como receptores mediando el reconocimiento viral y su entrada al trofoblasto.²⁷

Las noxas virales pueden ejercer un efecto deletéreo sobre el feto debido a respuesta inflamatoria vía la cascada de citoquinas como se mencionó anteriormente o daño directo a nivel de algunos tejidos como por ejemplo, tropismo del virus Zika para células madre neurales y células progenitoras fetales, aunque este virus ejerce su efecto nocivo por ambos mecanismos.²⁸

En la transmisión vertical de los virus, se han propuesto varios mecanismos, los cuales se detallan en la tabla 2. La figura No. 1, muestra uno de los mecanismos implicados en la transmisión vertical de los virus, en este caso el virus Zika.

Otra consecuencia de la infección viral placentaria es la potencial sensibilización a la coinfección bacteriana y predisposición al parto pre término,²⁹ punto a tener en cuenta en estos tiempos de pandemia por el SARS-CoV-2.

Se ha planteado que la presencia de la respuesta inflamatoria pudiera estar asociada a mayor riesgo de autismo, esquizofrenia, déficit neurosensorial y psicosis en una etapa más tardía de la vida.³⁰⁻³¹

Se desconoce el mecanismo de infección transplacentaria del SARS-CoV-2, se sabe que la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) receptor principal del SARS-CoV-2 se expresa en los tejidos placentarios.³²

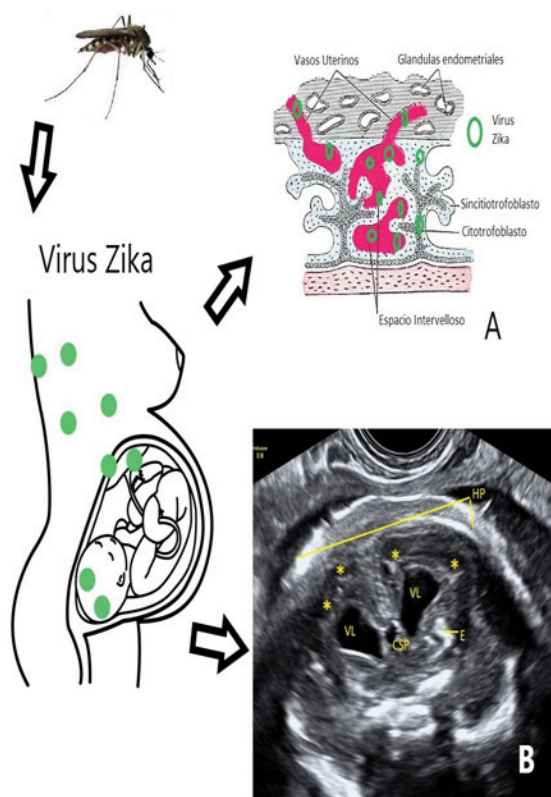
El examen histopatológico de la placenta de un caso de transmisión in útero mostró: intervillitis histiocítica irregular (CD68 positivo) y vellitis asociadas con cariorrexis vellosa y necrosis, vellitis crónica basal focal, parabasal focal infarto y características de exposición de membranas fetales al meconio.³³ Los pocos estudios publicados han mostrado signos de inflamación intervillosa aguda y crónica a nivel de la placenta. Los cambios histopatológicos en las placentas de mujeres embarazadas COVID-19 positivas comúnmente han mostrado malperfusión con infartos vellosos centrales y

Tabla 2. Mecanismos potenciales involucrados en la transmisión vertical de los virus.

Daño del árbol veloso con rotura en la capa protectora del sincitiotrofoblasto
Diseminación del virus a través del endotelio materno al trofoblasto extra veloso
Paso de células inmunes maternas infectadas a través del transporte sincitiotrofoblasto o para celular o transcelular (transcitosis) hacia los capilares fetales
Infección ascendente desde la vagina

Fuente: 28

Figura 1. Transmisión vertical de ZIKV y su impacto en el desarrollo fetal humano.



El virus Zika se transmite a la mujer embarazada a través de la picadura de un mosquito Aedes infectado. De allí se transmite verticalmente al infectar las células trofoblásticas y cruzar la barrera placentaria (A), ocasionando lesiones a nivel del sistema nervioso fetal B. En este caso la neurosonografía fetal muestra la dilatación de los ventrículos laterales (VL) con presencia de calcificaciones irregulares en el tejido cerebral periventricular (*). HP; hueso parietal, VL: ventrículo lateral; CSP: cavum del septum pellucidum; E: Hueso esfenoideo. (Neurosonografía cortesía del Dr. Héctor Quiroga, Proyecto Edufetus, Venezuela).

periféricos, depósito de fibrina y villitis coriónica o intervillositis con infiltrado inflamatorio de macró-

fagos CD68 + y células T.³⁴⁻³⁵

Las placentas de embarazadas con COVID-19 y neonatos sin infección muestran una variabilidad significativa de los hallazgos histológicos. Sin embargo, las placentas de madres y neonatos con infección se caracterizan por los hallazgos de inflamación del espacio interveloso mediada por células mononucleares (intervillositis histiocítica) en conjunto con la necrosis del sincitiotrofoblasto. Estas placentas muestran positividad del sincitiotrofoblasto para el SARS-CoV-2 inclusive la observación del virus completo ha sido posible a través de la microscopía electrónica.³⁶ La coocurrencia de la villitis histiocítica y la necrosis del trofoblasto parecen ser un factor de riesgo y mecanismo potencial para el paso del virus a través de la barrera placentaria.³⁷ Por su parte la infección del virus Zika induce la apoptosis de las células trofoblásticas de la placenta produciendo una disrupción que permite la infección fetal con consecuencias devastadoras.³⁸

El diagnóstico de la infección transplacentaria por SARS-CoV-2 requiere la detección de ARN virales en la placenta, líquido amniótico antes del inicio del trabajo de parto, muestras de sangre / líquido corporal / respiratorio del cordón o del recién nacido, o la demostración de partículas virales por microscopía electrónica, inmunohistoquímica, o método de hibridación in situ en tejidos fetales/placentarios.³⁹

Se ha identificado ARNm de proteína de la nucleocápside viral y proteína de pico del SARS-CoV-2 en 17.4% (30/172) placentas, más comúnmente expresado en sincitiotrofoblastos con expresión rara en citotrofoblastos, células estromales, células endoteliales de vellosidades coriónicas y células mononucleares intervillosas.⁴⁰

Una revisión realizada por Wong YP y col⁴⁰ la cual incluyó 20 estudios con información de los hallazgos histopatológicos de 150 placentas de embarazadas en el tercer trimestre, informó sobre una amplia variedad de anomalías histopatológicas que incluyen mala perfusión materna y fetal con signos de inflamación en diferentes grados. Los riesgos de resultados adversos perinatales y a largo

plazo de la infección por COVID-19 incluyen aborto espontáneo, muerte fetal, restricción del crecimiento fetal, preeclampsia de inicio temprano y posible retraso del desarrollo neurológico. Los autores señalan que las estimaciones de estas lesiones siguen siendo inciertas ya que la mayoría de los estudios estaban conformados por un pequeño número de casos, y algunos carecían de grupo control. La mayoría de los informes no encontró evidencia de infección viral detectada en el tejido placentario en las embarazadas infectadas con el SARS-CoV-2. Los expertos coinciden que es necesario explorar la brecha del conocimiento entre los efectos de la COVID-19 en la placenta y los resultados del embarazo. Se ha encontrado un incremento de diabetes gestacional, preeclampsia, número de cesáreas e incremento de los niveles de Proteína C reactiva, muy probable por los mecanismos de disfunción endotelial producida por la cascada inflamatoria por infección del virus SARS CoV 2.⁴¹

Conclusiones

Las infecciones respiratorias en la embarazada confieren en general una evolución con mayor morbilidad y dependiendo del virus infectante también una mayor mortalidad.^{22, 40} La placenta es un órgano altamente especializado que confiere una protección especial generando un ambiente protegido manteniendo un equilibrio de factores inmunes y bioquímicos que favorecen el desarrollo fetal. Su estructura funciona como una barrera protectora dificultando o impidiendo el paso de toxas al producto de la gestación.⁴²

Diversos patógenos, incluyendo los virus pueden alterar diversos componentes celulares de la placenta. Las infecciones virales de la placenta y la transmisión vertical se asocian a malformaciones fetales, anemia fetal y complicaciones como el parto pre término y la muerte fetal.²⁵ Clínicamente la infección viral intrauterina es difícil de determinar independientemente de la afección materna. En ocasiones es necesaria la toma de muestras de líquido amniótico o sangre fetal para determinar la certeza de afectación del producto de la gestación. En los estudios ecográficos podemos encontrar calcificaciones o engrosamiento placentario. La evaluación del volumen placentario es un método usado

más preciso en casos sospechosos de infecciones trofoblásticas.⁴³⁻⁴⁴ La neurosonografía fetal puede detectar zonas de calcificación periventricular, en el tálamo y en ganglios basales.⁴⁴ Asimismo se puede detectar la presencia de microcefalia fetal en pacientes con infección del virus Zika.^{28, 45} En caso de afección grave la presencia de movimientos tónico clónicos y nistagmus son interpretadas como posibles convulsiones intrauterinas.⁴⁶ La presencia de calcificaciones hepáticas en el feto está incrementada en casos de adenovirus materna.¹¹ Sin embargo, las diferentes características histológicas de las infecciones virales como zonas de infarto, calcificaciones, infiltración de monocitos o corioangiomas requieren tiempo y pueden no manifestarse en infecciones agudas.⁴⁰

Referencias

1. Hegewald MJ, Crapo RO. Respiratory physiology in pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011 Mar;32(1):1-13. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.11.001
2. Morton A. Physiological Changes and Cardiovascular Investigations in Pregnancy. *Heart Lung Circ*. 2021 Jan;30(1):e6-e15. DOI: 10.1016/j.hlc.2020.10.001
3. Brito V, Niederman MS. Pneumonia complicating pregnancy. *Clin Chest Med*. 2011 Mar;32(1):121-32. DOI: 10.1016/j.ccm.2010.10.004
4. Chen YH, Keller J, Wang IT, Lin CC, Lin HC. Pneumonia and pregnancy outcomes: a nationwide population-based study. *Am J Obstet Gynecol*. 2012 Oct;207(4):288 e1-7. DOI: 10.1016/j.ajog.2012.08.023
5. Mehta N, Chen K, Hardy E, Powrie R. Respiratory disease in pregnancy. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol*. 2015 Jul;29(5):598-611. DOI: 10.1016/j.bpobgyn.2015.04.005
6. Yost NP, Bloom SL, Richey SD, Ramin SM, Cunningham FG. An appraisal of treatment guidelines for antepartum community-acquired pneumonia. *Am J Obstet Gynecol*. 2000 Jul;183(1):131-5. DOI: 10.1067/mob.2000.105743
7. Berkowitz K, LaSala A. Risk factors associated with the increasing prevalence of pneumonia during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1990 Sep;163(3):981-5. DOI: 10.1016/0002-9378(90)91109-p
8. Tang P, Wang J, Song Y. Characteristics and pregnancy outcomes of patients with severe pneumonia complicating pregnancy: a retrospective study of 12 cases and a literature review. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2018 Nov 3;18(1):434. DOI: 10.1186/s12884-018-2070-0
9. Ranucci-Weiss D, Uerpaiojkit B, Bowles N, Towbin JA, Chan L. Intrauterine adenoviral infection associated with fetal non-immune hydrops. *Prenat Diagn*. 1998 Feb;18(2):182-5. PMID: 9516021
10. Forsnes EV, Eggleston MK, Wax JR. Differential transmission of adenovirus in a twin pregnancy. *Obstet Gynecol*. 1998 May;91(5 Pt 2):817-8. DOI: 10.1016/s0029-7844(97)00468-7
11. Baschat AA, Towbin J, Bowles NE, Harman CR, Weiner CP. Is adenovirus a fetal pathogen? *Am J Obstet Gynecol*. 2003 Sep;189(3):758-63. DOI: 10.1067/s0002-9378(03)00720-8
12. Valero N, Larreal Y, Arocha F, Gotera J, Mavarez A, Bermudez J, et al. Etiología viral de las infecciones respiratorias agudas. *Investigación Clínica*. 2009;50(3):359-68. PMID: 19961058
13. Alvarez Camacho M, Márquez Berrios M, B. C. Aislamiento e identificación de agentes virales en niños con infecciones respiratorias agudas. *Arch Venez Puer Ped*. 2008;71(3):79-85. ID: lil-

- 589252
14. Wheeler SM, Dotters-Katz S, Heine RP, Grotegut CA, Swamy GK. Maternal Effects of Respiratory Syncytial Virus Infection during Pregnancy. *Emerg Infect Dis.* 2015 Nov;21(11):1951-5. DOI: 10.3201/eid2111.150497
15. Polack FP. Respiratory Syncytial Virus During Pregnancy. *Clin Infect Dis.* 2018 May 17;66(11):1666-7. DOI: 10.1093/cid/cix1091
16. Madhi SA, Polack FP, Piedra PA, Munoz FM, Trenholme AA, Simoes EAF, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination during Pregnancy and Effects in Infants. *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):426-39. DOI: 10.1056/NEJMoa1908380
17. Lim C, Ang LW, Tey SH, James L, Kanagalingam D, Su LL, et al. Influenza A(H1N1)pdm09 infection in pregnant and non-pregnant women hospitalized in Singapore, May - December 2009. *Public Health.* 2015 Jun;129(6):769-76. DOI: 10.1016/j.puhe.2015.04.013
18. Ellington SR, Hartman LK, Acosta M, Martinez-Romo M, Robinson L, Jamieson DJ, et al. Pandemic 2009 influenza A (H1N1) in 71 critically ill pregnant women in California. *Am J Obstet Gynecol.* 2011 Jun;204(6 Suppl 1):S21-30. DOI: 10.1016/j.ajog.2011.02.038
19. Doyle TJ, Goodin K, Hamilton JJ. Maternal and neonatal outcomes among pregnant women with 2009 pandemic influenza A(H1N1) illness in Florida, 2009-2010: a population-based cohort study. *PLoS One.* 2013;8(10):e79040. DOI: 10.1371/journal.pone.0079040
20. Newsome K, Alverson CJ, Williams J, McIntyre AF, Fine AD, Wasserman C, et al. Outcomes of infants born to women with influenza A(H1N1)pdm09. *Birth Defects Res.* 2019 Jan 15;111(2):88-95. DOI: 10.1002/bdr2.1445
21. Di Mascio D, Khalil A, Saccone G, Rizzo G, Buca D, Liberati M, et al. Outcome of coronavirus spectrum infections (SARS, MERS, COVID-19) during pregnancy: a systematic review and meta-analysis. *Am J Obstet Gynecol MFM.* 2020 May;2(2):100107. DOI: 10.1016/j.ajogmf.2020.100107
22. Data on COVID-19 during Pregnancy: Severity of Maternal Illness. [database on the Internet]2021 [cited Marzo 25 2021]. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/cases-updates/special-populations/pregnancy-data-on-covid-19.html>.
23. Khalil A, Kalafat E, Benlioglu C, O'Brien P, Morris E, Draycott T, et al. SARS-CoV-2 infection in pregnancy: A systematic review and meta-analysis of clinical features and pregnancy outcomes. *EClinicalMedicine.* 2020 Aug;25:100446. DOI: 10.1016/j.eclim.2020.100446
24. Koi H, Zhang J, Parry S. The mechanisms of placental viral infection. *Ann N Y Acad Sci.* 2001 Sep;943:148-56. DOI: 10.1111/j.1749-6632.2001.tb03798.x
25. Leon-Juarez M, Martinez-Castillo M, Gonzalez-Garcia LD, Helguera-Repetto AC, Zaga-Clavellina V, Garcia-Cordero J, et al. Cellular and molecular mechanisms of viral infection in the human placenta. *Pathog Dis.* 2017 Sep 29;75(7). DOI: 10.1093/femspd/ftx093
26. Racicot K, Kwon JY, Aldo P, Silasi M, Mor G. Understanding the complexity of the immune system during pregnancy. *Am J Reprod Immunol.* 2014 Aug;72(2):107-16. DOI: 10.1111/aji.12289
27. Olmos-Ortiz A, Flores-Espinosa P, Mancilla-Herrera I, Vega-Sanchez R, Diaz L, Zaga-Clavellina V. Innate Immune Cells and Toll-like Receptor-Dependent Responses at the Maternal-Fetal Interface. *Int J Mol Sci.* 2019 Jul 26;20(15). DOI: 10.3390/ijms20153654
28. Wen Z, Song H, Ming GL. How does Zika virus cause microcephaly? *Genes Dev.* 2017 May 1;31(9):849-61. DOI: 10.1101/gad.298216.117
29. Cardenas I, Means RE, Aldo P, Koga K, Lang SM, Booth CJ, et al. Viral infection of the placenta leads to fetal inflammation and sensitization to bacterial products predisposing to preterm labor. *J Immunol.* 2010 Jul 15;185(2):1248-57. DOI: 10.4049/jimmunol.1000289
30. Walker CK, Anderson KW, Milano KM, Ye S, Tancredi DJ, Pessah IN, et al. Trophoblast inclusions are significantly increased in the placentas of children in families at risk for autism. *Biol Psychiatry.* 2013 Aug 1;74(3):204-11. DOI: 10.1016/j.biopsych.2013.03.006
31. Panisi C, Guerini FR, Abruzzo PM, Balzola F, Biava PM, Bolotta A, et al. Autism Spectrum Disorder from the Womb to Adulthood: Suggestions for a Paradigm Shift. *J Pers Med.* 2021 Jan 25;11(2). DOI: 10.3390/jpm11020070
32. Salamanna F, Maglio M, Landini MP, Fini M. Body Localization of ACE-2: On the Trail of the Keyhole of SARS-CoV-2. *Front Med (Lausanne).* 2020;7:594495. DOI: 10.3389/fmed.2020.594495
33. Sisman J, Jaleel MA, Moreno W, Rajaram V, Collins RJJ, Savani RC, et al. Intrauterine Transmission of SARS-COV-2 Infection in a Preterm Infant. *Pediatr Infect Dis J.* 2020 Sep;39(9):e265-e7. DOI: 10.1097/INF.0000000000002815
34. Madjunkov M, Dviri M, Librach C. A comprehensive review of the impact of COVID-19 on human reproductive biology, assisted reproduction care and pregnancy: a Canadian perspective. *J Ovarian Res.* 2020 Nov 27;13(1):140. DOI: 10.1186/s13048-020-00737-1
35. Castejon OC, Canache L, Lara A, Veroes J. Infection of Coronavirus in the Placental Villi. Case Report. *Electron J Biomed* 2019;3. *Revista electronica .* <https://biomed.uninet.edu/2019/3/castejon>
36. Algarroba GN, Rekawek P, Vahanian SA, Khullar P, Palaia T, Peltier MR, et al. Visualization of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 invading the human placenta using electron microscopy. *Am J Obstet Gynecol.* 2020 Aug;223(2):275-8. DOI: 10.1016/j.ajog.2020.05.023
37. Schwartz DA, Morotti D. Placental Pathology of COVID-19 with and without Fetal and Neonatal Infection: Trophoblast Necrosis and Chronic Histiocytic Intervillitis as Risk Factors for Transplacental Transmission of SARS-CoV-2. *Viruses.* 2020 Nov 15;12(11). DOI: 10.3390/v12111308
38. Muthuraj PG, Sahoo PK, Kraus M, Bruett T, Annamalai AS, Pattnaik A, et al. Zika virus infection induces endoplasmic reticulum stress and apoptosis in placental trophoblasts. *Cell Death Discov.* 2021 Jan 26;7(1):24. DOI: 10.1038/s41420-020-00379-8
39. Blumberg DA, Underwood MA, Hedriana HL, Lakshminrusimha S. Vertical Transmission of SARS-CoV-2: What is the Optimal Definition? *Am J Perinatol.* 2020 Jun;37(8):769-72. DOI: 10.1055/s-0040-1712457
40. Wong YP, Khong TY, Tan GC. The Effects of COVID-19 on Placenta and Pregnancy: What Do We Know So Far? *Diagnostics (Basel).* 2021 Jan 8;11(1). DOI: 10.3390/diagnostics11010094
41. Oltean I, Tran J, Lawrence S, Ruschkowski BA, Zeng N, Bardwell C, et al. Impact of SARS-CoV-2 on the clinical outcomes and placental pathology of pregnant women and their infants: A systematic review. *Heliyon.* 2021 Mar;7(3):e06393. DOI: 10.1016/j.heliyon.2021.e06393
42. Delorme-Axford E, Sadovsky Y, Coyne CB. The Placenta as a Barrier to Viral Infections. *Annu Rev Virol.* 2014 Nov;1(1):133-46. DOI: 10.1146/annurev-virology-031413-085524
43. Azpurua H, Funai EF, Coraluzzi LM, Doherty LF, Sasson IE, Kliman M, et al. Determination of placental weight using two-dimensional sonography and volumetric mathematic modeling. *Am J Perinatol.* 2010 Feb;27(2):151-5. DOI: 10.1055/s-0029-1234034
44. Crino JP, Driggers RW. Ultrasound Findings Associated With Antepartum Viral Infection. *Clin Obstet Gynecol.* 2018 Mar;61(1):106-21. DOI: 10.1097/GRF.0000000000000342
45. Mlakar J, Korva M, Tul N, Popovic M, Poljsak-Prijatelj M, Mraz J, et al. Zika Virus Associated with Microcephaly. *N Engl J Med.* 2016 Mar 10;374(10):951-8. DOI: 10.1056/NEJMoa1600651

INFECCIONES RESPIRATORIAS VIRALES Y LA PLACENTA

46. Ochoa JH, Sosa-Olavarria A, Quiroga H, Sepulveda W. Sonographic Detection of Seizure-Like Activity in Fetuses with Congenital Infection: Report of Three Cases and Review of the Literature. Fetal Diagn Ther. 2019;46(3):207-16. DOI: 10.1159/000500023

Hipotiroidismo congénito no tratado en mujer de 48 años

Breydis Muñoz Díaz, Trina María Navas Blanco

Recibido: 06/03/2021

Aceptado: 08/03/2021

Paciente MVRV, femenina, de 48 años, natural y procedente de Caracas, soltera, sin escolaridad y con diagnóstico conocido de Hipotiroidismo Congénito + Déficit Cognitivo, sin tratamiento por 1 año, quien es traída al Hospital General del Oeste, Dr. José Gregorio Hernández, Caracas e ingresa el 28/9/2020. Los datos son proporcionados por familiar. Es traída por flictena de 5x5 cm, con signos de inflamación en región tibial izquierda, de una semana de evolución, sin traumatismos previos en la región. No menarquia, nubil. No hay datos sobre el embarazo de la madre (quien falleció cuando la paciente tenía 13 años de edad)

Examen físico: tolerando el decúbito, facies abotagada, piel seca, palidez generalizada. Presión arterial: 130/70 mmHg.; frecuencia cardíaca: 82 ppm; saturación de O₂ 91%M; talla: 1,50 m y peso de 60 kg, cm, IMC de 26,6. Cabello bien implantado; edema palpebral, tabique nasal aplastado, base nasal ancha. En boca: macroglosia, periodontitis y caries. RsCsRs, abdomen sin dolor ni visceromegalia. Extremidades: edema III. Neurológico: lenguaje y orientación no evaluables, obedece órdenes sencillas.

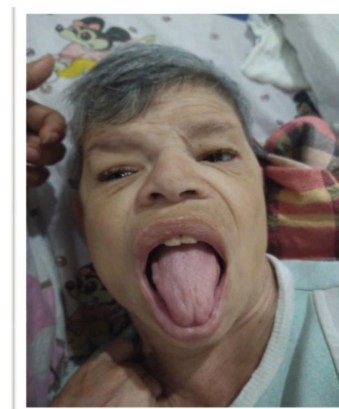
Exámenes complementarios.: HB: 7 gr, Glicemia : 50. Función renal: DLN. En la radiografía de tórax, aumento de silueta cardíaca y ensan-

chamiento mediastinal, ausentes en imágenes previas disponibles. Ecocardiograma normal en dos oportunidades. Se administró concentrado globular 1 U, Levotiroxina y prednisona en dosis progresivamente ascendentes, furosemida y Aldactone con mejoría clínica importante. Egresó con orden de practicar TC torácica para estudio de la imagen mediastinal, pero esto no se pudo obtener y reingresó el 22/2/21 sin signos vitales. No se pudo practicar necropsia.

Figura 1.



Figura 2.



* Hospital General del Oeste, Dr. José Gregorio Hernández, Servicio de Medicina Interna. Los Magallanes, Caracas

correo: Trina Navas: wilownavas@gmail.com

Tumores Neuroendocrinos Múltiples tipo Insulinoma cómo Primera Manifestación de Múltiple tipo 1.

Evelyn Hernández, Gabriela Corzo, Miriam González, Franklin García, Leidy De Jesus-Henriques, Diana De Oliveira-Gomes, Rosales-Pereira Katherine A, Rocío Iglesias-Fortes, Erik L Dávila A.

Recibido: 11/03/2021

Aceptado: 20/03/2021

Introducción

El Tumor Neuroendocrino Múltiple tipo1(NEM1) es una enfermedad autosómica dominante, con alta penetración, que incluye combinaciones variables de más de 20 tumores endocrinos y no endocrinos, pudiéndose presentar sintomatología por sobreproducción hormonal o por aumento del tamaño del tumor.¹ Este síndrome fue descrito por primera vez por Wermer en 1.954.² La definición clásica es que se caracteriza por la presencia de hiperplasia y/o neoplasia que compromete al menos dos de los siguientes tejidos endocrinos: glándulas paratiroides, tejido duodeno-pancreático y adenohipófisis, que pueden manifestarse bioquímicamente como un aumento de la concentración sérica de: hormona paratiroidea, calcio, hormonas de la adenohipófisis, gastrina, insulina, y péptido intestinal vasoactivo dependiendo de la ubicación del tumor.^{1,3}

- En tumores de adenohipófisis:
 - o Oligomenorrea/amenorrea, galactorrea, disfunción sexual, ginecomastia. Acromegalia.
 - o Síntomas de hiperparatiroidismo (diaforesis, pérdida de peso involuntaria, diarrea, taquicardia).
 - o Síndrome de Cushing.
 - o Hemianopsia bitemporal.
- Síntomas de hipercalcemia en hiperparatiroidismo primario.

- Hipoglicemia, hiperglicemia y síntomas gastrointestinales en tumores del tracto duodeno-pancreático.

El 90% de los casos se manifiestan como una forma familiar.⁴ Tiene una prevalencia estimada de 1-10 casos por 100.000 habitantes/año.⁵ La incidencia se ha estimado a partir de estudios postmortem elegidos al azar en 0,25%.⁶ No se describe un patrón de distribución étnica o geográfica específica.⁷ La distribución en ambos sexos es bastante similar, aunque algunas publicaciones establecen una prevalencia algo superior para el sexo femenino.^{4,7,8} Se reconocen diferencias en la expresión fenotípica de esta enfermedad en ambos sexos, tal y como lo demuestra la mayor serie de casos de NEM-1, descrita por Gaudet P. y colaboradores, quienes observaron que los tumores neuroendocrinos.

Ocurrieron con mayor prevalencia en el sexo masculino, los adenomas hipofisarios en el sexo femenino y los tumores tímicos se presentaron exclusivamente en el sexo masculino.⁵ Otra observación importante en esa serie es que la manifestación inicial en el 36% estuvo representada por los tumores neuroendocrinos.⁵ El caso clínico que se describe inicialmente se caracterizó por la presencia de varios tumores neuroendocrinos pancreáticos tipo insulinoma como primera manifestación del síndrome, sin haber podido demostrar evidencia bioquímica de hiperparatiroidismo en las evaluaciones iniciales.

El NEM-1 es producido por mutación en la línea germinal del gen MEN1.⁹ En 1988, Larsson y colaboradores, asignaron la ubicación del gen

• Hospital Universitario de Caracas, Venezuela.
• Correo: <katherinerosales.kr.kr@gmail.com>

responsable en el brazo largo del cromosoma 11q13. Estudios de varias familias portadoras de NEM-1 y tumores esporádicos permiten afirmar que no hay correlación genotipo-fenotipo. Mutaciones somáticas del gen MEN1 también han sido reportadas en tumores esporádicos.¹⁰

El diagnóstico puede establecerse con uno de los siguientes criterios:¹¹

- Clínico: dos o más tumores asociados a NEM-1.
- Familiar: tumor asociado a NEM-1 y un familiar de primer grado con NEM-1.
- Genético: mutación de NEM-1 que no tiene manifestaciones clínicas ni bioquímicas.

Caso clínico: Paciente femenino de 23 años, quien inicia enfermedad actual 2 años previos a su consulta, cuando presenta agresividad e irritabilidad que progresan en intensidad y frecuencia, concomitante refiere episodios de diaforesis relacionados a astenia y palidez cutáneo mucosa, sin predominio horario e incluso en reposo. A este cuadro clínico se asoció pérdida súbita del estado de conciencia en 4 oportunidades, sin relajación de esfínteres, de 10 minutos de duración, con recuperación al ingerir alimentos de alto contenido calórico, motivo por el cual es llevada a centro médico psiquiátrico donde se decide su hospitalización durante 7 días y por determinación de glicemia en 15mg/dL es trasladada a unidad terapia intensiva de centro privado donde permanece ingresada por 7 días, con posterior traslado a nuestro centro.

Antecedentes Personales:

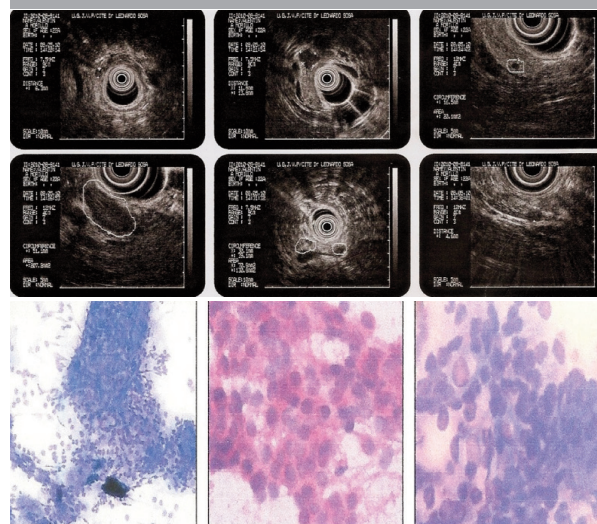
- Cariotipo 45XX, translocación robertsoniana (TR) (21:13)
- Mastectomía parcial por fibroadenoma mamario juvenil (12x9x5cm) a los 12 años
- Síndrome de ovario poliquístico a los 18 años no documentado ni tratado
- A los 21 años consulta por oligomenorrea y galactorrea asociada a prolactina 120,7ng/dL, recibe tratamiento con cabergolina 0,5mg dos veces por semana durante 4 meses.
- Infecciones urinarias recurrentes
- Litiasis renal bilateral a los 22 años.

Antecedentes Familiares: Padre con cariotipo 45XY, TR (21:13), 2 hermanas con cariotipo 45XX, TR (21:13), resto no contributorio.

Examen Físico: Ingresa en condiciones clínicas de cuidado, signos vitales estables, bajo infusión permanente de solución dextrosa.

Estudios diagnósticos: prueba de ayuno de 72hs que culmina a las 36hs con glicemia: 19mg/dL asociado a insulinemia: 33,72mUI/mL, péptido C: 3,34ng/mL, PTHi: 160pg/mL, calcio sérico: 11mg/dL, fósforo: 3,6mg/dL, relación calcio/creatinina: 0,11, prolactina: 44,8ng/dL y gastrina: 79,9pmol/L.

Figura 1. Estudio de ultrasonido endoscópico superior: identifica 7 lesiones de aspecto ecográfico neuroendocrino, en proceso uncinado, cabeza y cola pancreática, con PAAF



Se procedió a realizar pancreatectomía total con preservación de píloro, más esplenectomía, verificándose hiperglucemia de rebote (260mg/dL).

Se realizó paratiroidectomía inferior izquierda y derecha + timectomía subtotal. Actualmente se encuentra en insuficiencia exocrina y endocrina pancreática, bajo tratamiento sustitutivo y control bioquímico postoperatorio en parámetros normales.

TUMORES NEUROENDOCRINOS MÚLTIPLES TIPO INSULINOMA CÓMO PRIMERA MANIFESTACIÓN DE MÚLTIPLE TIPO 1

Figura 2. Ultrasonido de paratiroides que evidencia imágenes compatibles con glándulas paratiroides inferior izquierda y derecha

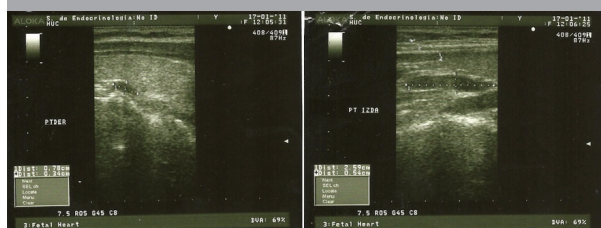


Figura 3. Gammagrama con Sestamibi/Tc99 SPECT: compatible con enfermedad paratiroidea bilateral

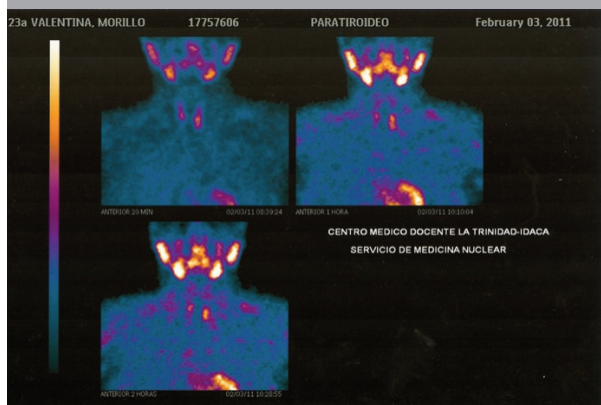
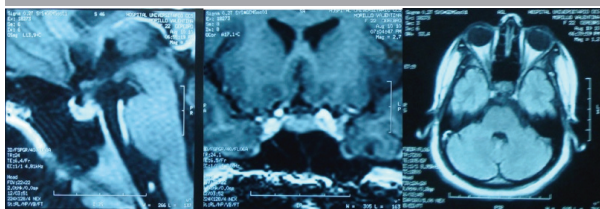


Figura 4. Densitometría: osteopenia 2. Ecografía abdominal: litiasis renal bilat. 3. RMN silla turca, con contraste: imagen heterogénea, < 5mm, con convexidad hacia el seno esfenoidal



Se ha constatado una asociación importante, como es la presencia de cáncer de mama y NEM-1.¹² Se identifica pérdida de la heterocigocidad del gen MEN1 tanto en el adenoma paratiroideo como en el cáncer de mama; el caso clínico reportado tiene un antecedente de fibroadenoma mamario en una presentación etaria atípica, que obliga a realizar seguimiento y descartar oportuno de esta posible asociación.

Una vez establecido el diagnóstico, las técnicas por imagen incluyen, ultrasonido de paratiroides de alta



resolución y gammagrama con sestamibi marcado con Tc99 en fusión con SPECT para el hiperparatiroidismo primario.^{13,14} En el caso de los tumores neuroendocrinos pancreáticos tipo insulinoma luego de una prueba de ayuno 72hrs concluyente para hipoglucemia hiperinsulinémica, el ultrasonido endoscópico es la prueba de elección.^{15,16} La inspección y palpación intraoperatoria cuidadosas resultan en la identificación del 86% de los insulinomas y al combinarlo con US intraoperatorio y señal doppler, se incrementa a casi 100%.^{17,18}

Desde el punto de vista quirúrgico se realiza paratiroidectomía total o subtotal con resección de 3 glándulas más el 50% de la glándula paratiroidea de aspecto macroscópico normal, ambos procedimientos acompañados de timectomía subtotal, con mayor tasa de enfermedad persistente en éste último procedimiento.¹⁹ Los tumores neuroendocrinos pancreáticos son de tratamiento quirúrgico que depende de la extensión y localización; en casos concretos donde la resección parcial no es posible, como el que se presenta en éste reporte, la pancreatectomía total con o sin preservación del píloro constituye la técnica más adecuada.^{20,21} El manejo de tumores hipofisarios no difiere de los adenomas esporádicos.⁴

Conclusión: El síndrome de NEM1 es una entidad clínica que posee múltiples formas de presentación debido a la variedad de combinaciones de tumores que

el paciente puede presentar. La identificación del gen MEN-1 y su proteína MENINA tiene como objetivo entender el mecanismo por el cual este gen regula la proliferación celular y específicamente comprender el significado de la interacción de éste con diversos factores de transcripción genética. Finalmente, el descubrimiento de lo anterior puede también llevar al desarrollo de terapia genética para corregir estas mutaciones, y lograr el control del proceso tumoral. Desde el punto de vista clínico este caso descrito merece importancia en vista de su presentación atípica en la historia natural del NEM-1 a considerar al momento del abordaje clínico, diagnóstico y terapéutico.

Referencias

- Giusti F, Marini F, Brandi ML. Multiple Endocrine Neoplasia Type 1. GeneReviews (Seattle) 2017; 1-38.
- Marx S, Spiegel AM, Skarulis MC, Doppman JL, Collins FS, Liotta LA. Multiple endocrine neoplasia type 1: clinical and genetic topics. Ann Intern Med 1998; 129(6):484-94.
- Van Treijen M, Van Beek DJ, Van Leeuwen R, Vriens M, Valk G. Diagnosing Nonfunctional Pancreatic NETs in MEN1: The Evidence Base. J Endocr Soc 2018; 2(9): 1067-1088.
- Marini F, Falchetti A, Monte FD, Carbonell S, Gozzini A, Luzi E et al. Multiple endocrine neoplasia type 1. Orphanet J Rare Dis 2006; 1(38):1-9.
- Goudet P, Bonithon-Kopp C, Murat A, Ruszniewski P, Niccoli P, Ménégau F et al. Gender-related differences in MEN1 lesion occurrence and diagnosis: a cohort study of 734 cases from the Groupe d'étude des Tumeurs Endocrines. European Journal of Endocrinology 2011; 165(1):97-105.
- Thakker RV. Multiple endocrine neoplasia type 1. Indian J Endocrinol Metab 2012; 16(2): S272-S274.
- Pieterman CR, Vsiens MR, Dreijerink KM, Van Der Luijt RB, Valk GD. Care for patients with multiple endocrine neoplasia type 1: The current evidence base. Familial cancer 2011; 10: 157-171.
- Brandi ML, Gagel RF, Angeli A, Bilezikian JP, Beck-Peccoz, Bordi C. Guidelines for diagnosis and therapy of MEN type 1 and type 2. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 5658-71.
- Pannett AA, Thakker RV. Somatic mutations in MEN type 1 tumors, consistent with the Knudson "two - Hit" Hypothesis. J Clin Endocrinol Metab 2001; 86: 4371-4374.
- Hoff A, Hauche O. Neoplasia Endócrina Múltipla Tipo 1: Diagnóstico Clínico, Laboratorial e Molecular e Tratamento das Doenças Associadas. Arq Bras Endocrinol Metab 2005; 49 (5): 735-746.
- Gracanin A, Dreijerink KM, Van Der Luijt RB, Lips C, Hoppener J. Tissue selectivity in multiple endocrine neoplasia type 1 - Associated tumorigenesis. Cancer Res 2009; 69(16): 6371-6374.
- Turner JJ, Christie PT, Pearce SH, Turnpenny PD, Thakker RV. Diagnostic challenges due to phenocopies: lessons from Multiple Endocrine Neoplasia type 1 (MEN1). Hum Mutat 2010; 31(1): E1089-101.
- Honda M, Tsukada T, Horiuchi T, Tanaka R, Yamaguchi K, Obara T et al. Primary Hyperparathyroidism Associated with Aldosterone-Producing Adrenocortical Adenoma and Breast Cancer: Relation to MEN1 Gene. Internal Medicine 2004; 43(4):310-314.
- Eller-Vanich C, Chiodini I, Battista C. Sporadic and MEN-1 related primary hyperparathyroidism: difference in clinical expression and severity. J Bone Miner Res 2009; 24(8): 1404-1410.
- Piecha G, Chudek J, Wiecek A. Primary hyperparathyroidism in patients with multiple endocrine neoplasia type 1. International Journal of Endocrinology 2011; 2010: 1-6.
- Tonelli F, Giudici F, Fratini G, Brandi ML. Pancreatic endocrine tumors in multiple endocrine neoplasia type 1 syndrome: review of literature. Endocr Pract 2011;17(3): 33-40.
- Cougard P, Goudet P, Peix JL, Henry JF, Sarfati E, Proyen C et al. Insulinomas in multiple endocrine neoplasia type 1. Report of a series of 44 cases by the multiple endocrine neoplasia study group. Ann Chir 2000; 125(2): 118-123.
- Guang-Wen Z, Yao W, Xi C, Xiao-hua J, Xiao-Ying L, Guang N et al. Diagnosis and surgical treatment of multiple endocrine neoplasia. Chin Med J 2009; 122(13):1495-1500.
- Tonelli F, Fratini G, Nesi G, Silva M, Batignani G, Falchetti A et al. Pancreatectomy in multiple endocrine neoplasia type 1 - Related gastrinomas and pancreatic endocrine neoplasias. Ann Surg 2006; 244: 61-70.
- Hubbard JG, Sebag F, Mawejia S, Henry JF. Subtotal parathyroidectomy as an adequate treatment for primary hyperparathyroidism in multiple endocrine neoplasia type 1. Arch Surg. 2006;141(3):235-9.
- Imamura M. Recent standardization of treatment strategy for pancreatic neuroendocrine tumors. World J of Gastroenterol 2010; 16(36): 4519-4525.
- Falchetti A. Genetic screening for multiple endocrine neoplasia syndrome type 1 (MEN-1): when and how. Med Rep 2010; 2:14.

Afiliaciones de los autores

Hernández Evelyn¹, Corzo Gabriela¹, González Miriam¹, García Franklin, De Jesus-Henriques Leidy², De Oliveira-Gomes Diana², Rosales-Pereira Katherine A ², Iglesias-Fortes Rocío², Dávila A Erik ³

- Servicio De Endocrinología y Enfermedades Metabólicas del Hospital Universitario De Caracas, Caracas, Venezuela.
- Médico Cirujano. Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Venezuela (UCV).
- Médico Internista, Hospital Universitario de Caracas. Médico Internista de la Unidad de Paciente Crítico del Hospital de San Carlos Dr. Benicio Arzola Medina, Servicio de Salud Ñuble, Santiago-Chile. Servicio de Medicina Interna II, cátedra de clínica y terapéutica B - HUC.

Enfermedad Indiferenciada del Tejido Conectivo con Progresión a Esclerosis Sistémica

Luis Dulcey,¹ Jonathan Pineda,¹ José Sampayo,¹ Héctor Moreno,¹ William González,¹ Rodolfo Martheyn,¹ Ronald Vila,¹ Claire Lucas,¹ Carlos Zambrano,¹ Magaly Quiñonez,¹ Diana Villamizar.²

Recibido: 15/04/2021

Aceptado: 27/04/2021

Resumen

Introducción: La enfermedad indiferenciada del tejido conectivo es una condición de etiología desconocida que comparte características clínicas, patológicas y de laboratorio de varias colagenosis, sin cumplir los criterios del Colegio Americano de Reumatología para el diagnóstico de una enfermedad reumática específica y muchos pacientes evolucionan a condiciones definidas a lo largo del tiempo tales como Lupus, Esclerosis sistémica progresiva, Enfermedad de Sjögren entre otros. **Antecedentes:** Linfoma Hodgkin diagnosticado desde 2012 para lo cual recibió múltiples esquemas de quimioterapia. Las muestras de ganglio y médula ósea se habían enviado al laboratorio de Inmunopatología de la Universidad de Stanford y allí no se apreciaron hallazgos compatibles con enfermedad linfoproliferativa. **Enfermedad actual:** Mujer de 27 años de edad con cuadro clínico de 1 mes de evolución, caracterizado por edema blando en miembros inferiores acompañado de edema palpebral matutino; concomitantemente presenta aumento de temperatura intermitente sin patrón específico y dolor osteomuscular generalizado con limitación para la deambulación. Se ingresa. Al examen físico, regulares condiciones clínicas. En la piel se aprecia engrosamiento cutáneo importante. Se realizó biopsia cutánea y los hallazgos fueron compatibles con Esclerosis Sistémica.

Palabras Clave: Linfoma; Autoinmunidad; Enfermedad indiferenciada del tejido conectivo; Esclerosis sistema progresiva.

Undifferentiated disease of the connective tissue with progression to systemic sclerosis.

Luis Dulcey,¹ Jonathan Pineda,¹ José Sampayo,¹ Héctor Moreno,¹ William González,¹ Rodolfo Martheyn,¹ Ronald Vila,¹ Claire Lucas,¹ Carlos Zambrano,¹ Magaly Quiñonez,¹ Diana Villamizar.²

Abstract

Background: Undifferentiated connective tissue disease is a condition of unknown etiology that shares clinical, pathological and laboratory characteristics of several collagenopathies that do not meet the criteria of the American College of Rheumatology for the diagnosis of a specific disease; a large number of patients evolve to conditions defined over time such as Lupus, Systemic Sclerosis, Sjogren's Disease, among others. **Past history:** Hodgkin lymphoma was diagnosed since 2012 for which she received multiple chemotherapy schemes. A gland biopsy was sent to the Stanford University, as well as a bone marrow sample, and lymphoma was discarded. **Present history:** this 27-year-old female consulted for edema in lower limbs present during one month, accompanied by eyelid edema in the mornings; also fever without a specific pattern, myalgias and arthralgias. On physical examination, the skin was thickened and limb edema was present. A skin biopsy was performed, and the findings were consistent with Systemic Sclerosis. The patient is receiving cyclophosphamide and Azathioprine and leading her normal life.

• Universidad de los Andes Servicio de Medicina Interna. Mérida Venezuela.
• Universidad Industrial de Santander Medicina Física y Rehabilitación.
• Correo de autor: luismedintcol@gmail.com

Key Words: *Lymphoma; Autoimmunity, Undifferentiated connective tissue disease, Progressive Systemic Sclerosis.*

Introducción

Tabla 1. Criterios diagnósticos de Kinder para EITC.¹¹

Criterios clínicos	Criterios serológicos
1. Fenómeno de Raynaud	1. Anticuerpos antinucleares (ANA)
2. Artralgias/Artritis	2. Factor reumatoide (FR)
3. Foto sensibilidad	3. Anti- scl70
4. Pérdida de peso	4. Anti ro/ss-a o la/ss-b
5. Rigidez matinal	5. Anti-jo-1
6. Xerostomía xeroftalmia (síntomas sicca)	6. Eritrosedimentación (+doble) al doble del valor normal)
7. Disfagia	7. Proteína c reactiva elevada
8. Fiebre recurrente no explicada	
9. Reflujo gastroesofágico	
10. Rash	
11. Úlceras orales	
12. Alopecia Debilidad muscular proximal	

Presentación del Caso

Mujer de 27 años de edad con cuadro clínico de 1 mes de evolución caracterizado por edema progresivo en miembros inferiores, al inicio de aparición vespertina y luego permanente, que deja fovea acompañado de edema palpebral matutino; concomitante presenta aumento fiebre intermitente sin patrón específico dolor osteomuscular generalizado. Es ingresada por el servicio de nefrología.

Antecedentes personales: no contributorios

Examen funcional

Disnea a pequeños esfuerzos, niega dolor torácico, disfonía, así como náuseas; importante intolerancia a la vía oral. Aumento de volumen en extremidades inferiores, con parestesias. Pérdida de 8 kilos en los últimos 6 meses. Disminución del volumen urinario menor a 1000 cc en 24 horas en los últimos 7 días. Signos vitales: TA 158/92; FC 85; FR 18; Saturación de O₂: 98% fio₂ 30%.

Edema palpebral, limitación de la apertura bucal. Piel con disminución de la turgencia, aumento del grosor. Cuello móvil, tiroides: DLN, no ingurgitación yugular o soplo carotídeo, ganglio látero cervical derecho de 1 x 1 cm, no adherido a planos, no doloroso. Tórax simétrico, murmullo vesicular audible con estertores en bases. Ruidos cardíacos rítmicos sin soplos. Extremidades eutróficas con edema grado IV, fenómeno de Raynaud tras exposición al frío. Neurológico vigil, activa y orientada en los 3 planos. Funciones mentales superiores conservadas. Fuerza muscular V/V en los 4 miembros sensibilidad superficial y profunda conservadas. Pares craneales sin alteración.

Realizaron los siguientes exámenes de laboratorio: **Tablas 2 y 3.**

Tabla 2. Química

Creat	Urea	Prot .t	Alb	Col t	Trg	Ac úrico
1.8	73.3	6.4	2.8 mg/dl	138 mg/dl	284	5,6

Tabla 3. Hematología y orina

Hb.	Hcto.	Plt.	Gb.	Gran.	Linf.	Mon.	Eos.
10 mg/dl	30%	150.000	24.000	68%	30%	2%	0%

Examen de Orina

Proteinuria 24 horas 2.52 gramos

Cilindros mixtos 0-1/c

Tabla 4. Estudios por imágenes

Estudio	Resultado
Rx de Tórax	-Derrame pleural escaso bilateral -áreas de fibrosis en bases.
Ultrasonido. Abdominal	- Hepatomegalia - pericolecistitis - enfermedad parenquimatosa renal derecha

Se evidencian alteraciones en las series roja y blanca caracterizadas por la presencia de anemia normocítica y normocrómica, así como en la serie blanca evidenciándose una leucocitosis a expensas de los segmentados. Adicionalmente en el perfil renal existe una elevación marcada de la creatinina e hipoalbuminemia. El sedimento urinario mostró

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO CON PROGRESIÓN A ESCLEROSIS SISTÉMICA

una proteinuria con cilindros mixtos por lo que se ordenó una proteinuria en orina de 24 horas encontrándose en rango subnefrótico. La radiografía de tórax mostró un derrame pleural y áreas de fibrosis en las bases. El Ecusonograma abdominal reportó hepatomegalia y una enfermedad parenquimatosa renal derecha.

Ante los hallazgos previamente comentados se solicitó la historia anterior para revisar paraclínicos y evolución. Se revisaron las biopsias que hicieron diagnóstico de enfermedad linfoproliferativa, incluyendo la enviada a la Universidad de Stanford **Imágenes 1,2 y 3**.

Por las características del cuadro clínico, se ordenan en el actual ingreso exámenes inmunológicos, **Imagen 3**.

Tomando en cuenta que todas las pruebas fueron negativas y por la presencia de lesiones cutáneas se practicó biopsia de piel. **Imagen 4**.

Imagen 1 y 2. Biopsia e Inmunohistoquímica de Ganglio linfático realizadas en 2012.

BIOPSIA N°: 4050-12

NOMBRE: [REDACTED] EDAD: 22 años SEXO: F

MATERIAL ENVIADO: Ganglio cervical

DIAGNÓSTICO:

MEDICO: Dr. Luis Melina INSTITUCIÓN: Privada

FECHA DE ENTRADA: 10/01/2012 FECHA DE SALIDA: 18/01/12

INFORME DE BIOPSIA

DESCRIPCION MACROSCOPICA:
Se reciben fijados en formal cuatro (04) fragmentos nodulares de tejido gris blanquecino con área pardo oscura, el fragmento de mayor tamaño mide 2x1.2cm, superficie externa irregular, lobulada; el fragmento de menor tamaño mide 0.4x0.2cm, blanco amarillento. Al corte son de consistencia semifirme, superficie de corte gris blanquecino. Se incluye toda la muestra para estudio histológico.

DESCRIPCION MICROSCOPICA:
Los cortes histológicos del material examinado correspondiente a ganglio linfático, muestran sustitución de la arquitectura ganglionar, por neoplasia maligna de escape linfático conminada por proliferación de linfocitos tumorales pequeños, con escaso citoplasma y bordes nucleares irregulares e hiper cromáticos. Dichas células se disponen en forma difusa y en áreas con tendencia a esbozar folículos.

DIAGNOSTICO:
Biopsia de ganglio latero-cervical:
- HALLAZGOS HISTOLOGICOS COMPATIBLES CON LINFOMA NO HODGKIN

OBSERVACION: Se sugiere realizar estudios de inmunohistoquímica para establecer diagnóstico de certeza



**PATOLOGIA MOLECULAR
INMUNOHISTOQUIMICA**
Anatomía Patológica, Biopsias

INFORME DE INMUNOHISTOQUIMICA

N°: 167-2012
Fecha: 30/01/12
Paciente: [REDACTED]
Edad: 22 años
Solicitante: Dra. Pierina Petrosino

DESCRIPCION MACROSCOPICA:
Se recibe un bloque de parafina identificado con el N° 4050-12, procedente del Laboratorio de Anatomía Patológica BIMECA, Mérida, Edo. Mérida.

DESCRIPCION INMUNOHISTOQUIMICA:
Mediante la técnica de Avidina-Biotina Complejo y utilizando el método de recuperación de antígenos se realizó la investigación de Antígeno Leucocitario Común (ALC), de Linfocitos T (CD45ro), Linfocitos B (CD20), CD30, CD30, CD15, EMA, Fascina y Proteína S-100. No se observó inmunoreactividad para CD30, ni CD15 en las células de Hodgkin, CD20 y Fascina inmunomarcaron las células de B, y células de Hodgkin. Con CD45 y CD45ro se vieron en linfocitos dispersos y negativos en células de B, y de H. CD30 mostró marcópositivo y con S-100 se vieron células dendríticas. Se utilizaron controles positivos adecuados.

Diagnóstico:
Ganglio linfático cervical
LINFOMA DE HODGKIN NODULAR DE PREDOMINIO LINFOCITICO.

DRA. ANNEE RINCÓN
Médico Patólogo

DR. JORGE GARCIA TAMAYO
Médico Patólogo

03/02/12

Centro Comercial La Paragüita, Local 13, Frente al C.C. La Paragüita, Maracaibo, Edo. Zulia TEL: 0281 742 9786

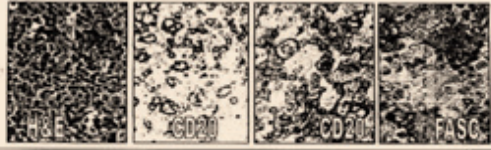


Imagen 3. Biopsia de Ganglio linfático de 2012 , laboratorio de Hemopatología de la Universidad de Stanford.

STANFORD HEMATOPATHOLOGY CONSULTANTS
STANFORD UNIVERSITY MEDICAL CENTER
300 PASTEUR DRIVE, ROOM H-2110, STANFORD, CALIFORNIA 94305
TEL #: (650) 723-7211 FAX #: (650) 723-7409
Susan Anwar, MD, PhD, Dita Gratzinger, MD, PhD, Jason Kurzer, MD,
Yasodha Natkunam, MD, PhD, Robert Olgani, MD, PhD, Brent Tan, MD, PhD, Roger Wernke, MD

COMMENT: Thank you for sending this interesting case in consultation. Sections demonstrate paracortical hyperplasia of mixed T cells and histiocytes surrounding reactive germinal centers. There are focal areas with atrophic follicles with features suggestive of Castleman disease; however, there are no definitive features present. Given the moth-eaten appearance of some of the follicles, we investigated the possibility of Hodgkin disease. However, there are no large atypical "Popcorn" cells or "Reed-Sternberg" cells present. Finally, given the age of the patient and the paracortical expansion, we considered possible autoimmune or immunodeficiency states. Immunohistochemical stains provide no support for a diagnosis of autoimmune lymphoproliferative syndrome, or ALPS, which requires CD45RA staining and double positive T cells. Overall, the features in the lymph node biopsy are non-specific and reactive in nature. Likely etiologies include viral infection such as CMV or herpesvirus, post-vaccinal, or drug induced. Clinical correlation is recommended.

Drs. Gratzinger and Natkunam have reviewed the case and agree with the above diagnosis.

Christina S. Kong, MD - Medical Director

Imagen 3. estudios inmunológicos, solo destaca elevación del componente C4 del complemento.

Fecha: 15/11/2016		RESULTADO
CH50	57.7	v.n: 41.7 - 95.1 u/ml
C3	104.8	v.n: 91.0 - 156.0 mg/dl
C4	77.0	v.n: 20.0 - 50.0 mg/dl
ANTI-DNA	0.26	v.n: Negativo menor a 0.9
ANTI Sm	0.14	v.n: Negativo menor a 0.9 AU/ml
ANA	0.31	v.n: Negativo menor a 0.9

Imagen 4. Biopsia de piel (2016, ingreso actual)

REPORTE ANATOMO - PATOLOGICO
Dra. Ana Dávila de Arriaga.
Anatomopatólogo

ESTUDIOS BX Nº: 13142/13158/2016.
Biopsias Anteriores: Citología Nº:
Nombre: [REDACTED] Edad: 27 A Sexo: F
Fecha de entrega: 05/12/2016. Fecha de expedición: 08/12/2016.
Material enviado: MUESTRA DE PIEL + COLORACION DE CROMICO.
Diagnóstico Clínico: 1º LUPUS ERITEMATOSO.
2º VASCULITIS AUTOINMUNE
3º ESCLERODERMIA.
4º ENFERMEDAD DE TEJIDO CONECTIVO MIXTO.
Dr./a: YERIBY PARADA.

EXAMEN MACROSCOPICO
Se recibe fragmento cilíndrico de piel de 03 cm de diámetro y 08 cm de longitud constituido por tejido firme blanco grisáceo.
Se incluye todo para estudio histológico.

EXAMEN MICROSCOPICO:
Las secciones histológicas estudiadas corresponden a fragmentos de piel que presenta la epidermis conservada con ortoqueratosis en la superficie. A nivel de la dermis hay densa proliferación de fibras de colágeno hialino dispuesto en bandas que penetra irregularmente hasta la hipodermis. Rodea anexos cutáneos sustituyendo totalmente hasta el tejido adiposo. En la dermis superior hay discretos infiltrados linfocitarios. En la hipodermis hay bandas de colágeno y restos de tejido adiposo en el intersticio. COLORACION ESPECIAL TRICROMICO: Se observa aumento de colágeno en bandas gruesas desde la dermis hasta la hipodermis. Rodea anexos cutáneos traccionándolos y sustituyendo tejido adiposo.

DIAGNOSTICO:
ESTUDIOS BX. 13142 A 13158/2016. PIEL REGION VARA VERTEBRAL PLIEGUE SUB-ESCAPULAR DERECHO:
LESION HISTOLOGICA CON CARACTERISTICAS COMPATIBLES CON DE ESCLERODERMIA (LESION TARDIA).
Dra. ANA DAVILA DE ARRIAGA
Dra. Ana M. Dávila de Arriaga.
Anatomopatólogo.

El deterioro de la función renal continuó, por lo cual, y habiendo discutido el caso con el servicio de reumatología y hematología, se comienza Ciclofosfamida Endovenosa.

Conclusiones

Gran cantidad de pacientes con trastornos hematológicos malignos tipo Linfoma presentan manifestaciones reumatológicas y la esclerosis sistémica es una de ellas.¹³ La Esclerosis Sistémica se ha asociado de forma importante al género femenino y asociación con los HLADR1, DR•5 y DR14. Genes relacionados con quemoquinas IL8, sus receptores CXCR1 y CXCR2, y sus alelos +785c y +1208t15-16. Se han descrito 2 formas: la cutánea localizada o esclerodermia y la forma difusa esta última de peor pronóstico conocida como esclerosis sistémica progresiva.¹⁷⁻¹⁸ Finalmente existiendo la duda sobre si la paciente cursó con un linfoma No Hodgkin, se envió el bloque celular del año 2012 a la Universidad de Stanford, en cuyo laboratorio de inmunopatología no encontraron hallazgos compatibles de enfermedad hematológica maligna.

Referencias

- Infantino M, Shovman O, Pérez D, Manfredi M, Grossi V, Benucci M, Gobbi FL, Bandinelli F, Damiani A, Moscato P, Azoulay D, Gilburd B, Shoenfeld Y. Anti-DFS70 autoantibodies in undifferentiated connective tissue diseases subjects: what's on the horizon? *Rheumatology (Oxford)*. 2018 Apr 3.

- doi: 10.1093/rheumatology/key012.
- Kelly BT, Moua T. Overlap of interstitial pneumonia with autoimmune features with undifferentiated connective tissue disease and contribution of UIP to mortality. *Respirology*. 2018 Jun;23(6):600-605. doi: 10.1111/resp.13254. Epub 2018 Jan 10
- Tong LX, Beasley J, Meehan S, Rieder E, Pomeranz M, Sicco KL, Femia A, Kim R, Franks AG Jr. Primary anetoderma with undifferentiated connective tissue disease. *Dermatol Online J*. 2017 Dec 15;23(12). pii: 13030/qt57z528kx
- García-González M, Rodríguez-Lozano B, Bustabad S, Ferraz-Amaro I. Undifferentiated connective tissue disease: predictors of evolution into definite disease. *Clin Exp Rheumatol*. 2017 Sep-Oct;35(5):739-745. Epub 2017 Aug 2
- Ananyeva LP. [Multidisciplinary problems of rheumatology and pulmonology]. *Ter Arkh*. 2017;89(5):4-9. doi: 10.17116/terarkh20178954-9.
- Andreoli L, Tincani A. Undifferentiated connective tissue disease, fibromyalgia and the environmental factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):355-360. doi: 10.1097/BOR.0000000000000392.
- Andreoli L, Tincani A. Undifferentiated connective tissue disease, fibromyalgia and the environmental factors. *Curr Opin Rheumatol*. 2017 Jul;29(4):355-360. doi: 10.1097/BOR.0000000000000392.
- Murng SHK, Thomas M. Clinical associations of the positive anti Ro52 without Ro60 autoantibodies: undifferentiated connective tissue diseases. *J Clin Pathol*. 2018 Jan;71(1):12-19. doi: 10.1136/jclinpath-2015-203587
- Alberti ML, Paulin F, Toledo HM, Fernández ME, Caro FM, Rojas-Serrano J, Mejía ME. Undifferentiated connective tissue disease and interstitial lung disease: Trying to define patterns. *Reumatol Clin*. 2018 Mar - Apr;14(2):75-80. doi: 10.1016/j.reuma.2016.10.007.
- Alonso-Larruga A, Bustabad S, Navarro-González JA, Rodríguez-Lozano B, Franco A, Barrios Y. Isolated Ro52 Antibodies as Immunological Marker of a Mild Phenotype of Undifferentiated Connective Tissue Diseases. *Int J Rheumatol*. 2017;2017:3076017. doi: 10.1155/2017/3076017.
- Kondoh Y, Johkoh T, Fukuoka J, Arakawa H, Tanaka T, Watanabe N, Sakamoto K, Kataoka K, Kimura T, Taniguchi H. Broader criteria of undifferentiated connective tissue disease in idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Med*. 2015 Mar;109(3):389-96. doi: 10.1016/j.rmed.2015.01.009
- Rongioletti F, Ferrelli C, Atzori L, Bottoni U, Soda G. Scleroderma with an update about clinico-pathological correlation. *G Ital Dermatol Venereol*. 2018 Apr;153(2):208-215. doi: 10.23736/S0392-0488.18.05922-9
- Colaci M, Giuggioli D, Vacchi C, Ferri C. Haematological Malignancies in Systemic Sclerosis Patients: Case Reports and Review of the World Literature. *Case Rep Rheumatol*. 2017;2017:6230138. doi: 10.1155/2017/6230138.
- Johnson ZI, Jones JD, Mukherjee A, Ren D, Feghali-Bostwick C, Conley YP, Yates CC. Novel classification for global gene signature model for predicting severity of systemic sclerosis. *PLoS One*. 2018 Jun 20;13(6):e0199314. doi: 10.1371/journal.pone.0199314.
- González-Serna D, Ortiz-Fernández L, Vargas S, García A, Raya E, Fernández-Gutiérrez B, López-Longo FJ, Balsa A, González-Álvaro I, Narvaez J, Gómez-Vaquero C, Sabio JM, García-Portales R, González-Escribano MF, Tolosa C, Carreira P, Kiemeny L, Coenen MJH, Witte T, Schneider M, González-Gay MÁ, Martín J. Association of a rare variant of the TNFSF13B gene with susceptibility to Rheumatoid Arthritis and Systemic Lupus Erythematosus. *Sci Rep*. 2018 May 29;8(1):8195. doi: 10.1038/s41598-018-26573-4
- Kato M, Yasuda S, Atsumi T. The role of genetics and epigenetics in rheumatic diseases: are they really a target to be aimed at? *Rheumatol Int*. 2018 Apr 5. doi: 10.1007/s00296-018-4026-0.

ENFERMEDAD INDIFERENCIADA DEL TEJIDO CONECTIVO CON PROGRESIÓN A ESCLEROSIS SISTÉMICA

17. Longitudinal analysis of quality of life in patients with undifferentiated connective tissue diseases. Iudici M, Irace R, Riccardi A, Cuomo G, Vettori S, Valentini G. Patient Relat Outcome Meas. 2017 Feb 2;8:7-13. doi: 10.2147/PROM.S117767.
18. Niklas K, Niklas A, Mularek-Kubzdela T, Puszczewicz M. Prevalence of pulmonary hypertension in patients with systemic sclerosis and mixed connective tissue disease. Medicine (Baltimore). 2018 Jul;97(28):e11437. doi: 10.1097/MD.00000000000011437
19. van den Hombergh WMT, Simons SO, Teesselink E, Knaapen-Hans HKA, van den Hoogen FHJ, Fransen J, Vonk MC. Intravenous cyclophosphamide pulse therapy in interstitial lung disease associated with systemic sclerosis in a retrospective open-label study: influence of the extent of inflammation on pulmonary function. Clin Rheumatol. 2018 Jul 10. doi: 10.1007/s10067-018-4171-6.
20. Fernández-Codina A, Walker KM, Pope JE; Scleroderma Algorithm Group. Treatment algorithms for systemic sclerosis according to experts. Arthritis Rheumatol. 2018 May 21. doi: 10.1002/art.40560.