

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

## CONTENIDO

Volumen 37

Nº 4

2021

### EDITORIAL

**La pandemia de la COVID – 19: lo que no aprendimos.**

Trina María Navas Blanco.....164 - 168

### GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

**Síndrome de May Thurner en un hombre de 84 años**

José Rolando Ayala H, Cristina López de Ayala.....169 - 170

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Continuo cardiometabólico, el encuentro de dos mundos**

José Ildefonso Arocha Rodulfo.....171 - 181

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Educación médica en tiempos de la COVID-19**

Mario J. Patiño-Torres.....182 - 188

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**1. Tuberculosis Pleural: pretest + ADA como indicación de prueba terapéutica**

Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli, Liliana Suárez Blandenier.....189 - 202

**2. Utilidad del Índice neutrófilo- linfocito para el Diagnóstico y Pronóstico de Neumonías SARS-CoV-2**

Arianny Álvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M.....203 - 217

### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

**Características de la Diabetes tipo 2 en el adulto mayor**

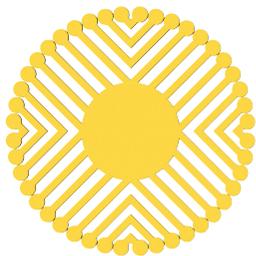
Victoria J. Stepenka Álvarez.....218 - 226

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Complicaciones Poscovid-19: encefalomiелitis diseminada aguda**

Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López, Elizabeth Hernández Maurice.....227 - 231

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES.....II**



Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Junta Directiva Nacional  
2021 - 2023

**Presidente**  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

**Vicepresidente**  
MARIFLOR VERA

**Secretaria General**  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**Secretario de Actas**  
JOSÉ ROLANDO AYALA

**Tesorera**  
LISETTE CORTÉS

**Bibliotecaria**  
YEMINA FIGUERA

**Vocales**  
REBECA VILORIA PÁRRAGA  
VICTORIA STEPENKA  
ENRIQUE VERA  
ALEXANDRA MARCANO  
CARMEN ROSA NAIME

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARÍA EVELYN MONSALVE V.  
JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN  
TRINA MARÍA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS  
MARITZA DURÁN CASTILLO  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA  
YEMINA FIGUERA  
ELISANNY SÁNCHEZ  
CARLA LOZADA

**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  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

Volumen 37

Nº 4

2021

## CONTENIDO

### EDITORIAL

**La pandemia de la COVID – 19: lo que no aprendimos**  
Trina María Navas Blanco.....164-168

### GALERÍA DE IMÁGENES CLÍNICAS

**Síndrome de May Thurner en un hombre de 84 años**  
José Rolando Ayala H, Cristina López de Ayala.....169-170

### ARTÍCULO DE REVISIÓN

**Continuo cardiometabólico, el encuentro de dos mundos**  
José Ildefonso Arocha Rodulfo .....171-181

### MEDICINA INTERNA, EDUCACIÓN MÉDICA Y COMUNIDAD

**Educación médica en tiempos de la COVID-19**  
Mario J. Patiño-Torres.....182-188

### TRABAJOS DE INVESTIGACIÓN

**1. Tuberculosis Pleural: pretest + ADA como indicación de prueba terapéutica**  
Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli, Liliana Suárez Blandenier.....189-202

**2. Utilidad del Índice neutrófilo- linfocito para el Diagnóstico y Pronóstico de Neumonías SARS-CoV-2**  
Arianny Álvarez, Saraïd Riera, Carmen Yraima Zambrano M.....203-217

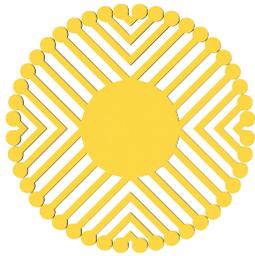
### ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS DE LA MEDICINA INTERNA EN VENEZUELA

**Características de la Diabetes tipo 2 en el adulto mayor**  
Victoria J. Stepenska Álvarez.....218-226

### PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

**Complicaciones Poscovid-19: encefalomielitis diseminada aguda**  
Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López,  
Elizabeth Hernández Maurice.....227-231

**INSTRUCCIONES PARA LOS AUTORES**.....II



**Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna**

Junta Directiva Nacional  
2021 - 2023

**Presidente**  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS

**Vicepresidente**  
MARIFLOR VERA

**Secretaria General**  
ZULLY ANDREÍNA RÉQUIZ

**Secretario de Actas**  
JOSÉ ROLANDO AYALA

**Tesorera**  
LISETTE CORTÉS

**Bibliotecaria**  
YEMINA FIGUERA

**Vocales**  
REBECA VILORIA PÁRRAGA  
VICTORIA STEPENKA  
ENRIQUE VERA  
ALEXANDRA MARCANO  
CARMEN ROSA NAIME

**REVISTA ÓRGANO OFICIAL**

**EDITORA**  
EVA ESSENFELD DE SEKLER

**Comité Editorial**  
MARÍA EVELYN MONSALVE V.  
JOSÉ ANTONIO PAREJO ADRIÁN  
TRINA MARÍA NAVAS BLANCO  
MARIO PATIÑO TORRES  
VIRGINIA A. SALAZAR MATOS  
MARITZA DURÁN CASTILLO  
CRISTINA LÓPEZ DE AYALA  
YEMINA FIGUERA  
ELISANNY SÁNCHEZ  
CARLA LOZADA

**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  
ISSN: 0798-0418; 2443-4396

# Medicina Interna

Órgano Oficial de la Sociedad  
Venezolana de Medicina Interna

Fundada en Abril de 1985

**Volumen 37**

**Nº 4**

**2021**

## CONTENTS

### EDITORIAL

#### COVId-19 Pandemic: What we did not learn

Trina María Navas Blanco.....164-168

### CLINICAL IMAGES

#### May Thurner Syndrome in a 94 year-old man

José Rolando Ayala H, Cristina López de Ayala.....169-170

### REVIEW ARTICLE

#### The cardiometabolic continuum, an encounter of two worlds

José Ildelfonso Arocha Rodulfo .....171-181

### INTERNAL MEDICINE, MEDICAL EDUCATION AND COMMUNITY

#### Medical Education in the times of COVID-19

Mario Patiño Torres.. .....182-188

### RESEARCH ARTICLE

#### 1.tuberculous pleural effusion: pretest + ADA as empirical treatment indication.

Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli, Liliana Suárez Blandenier.....189-202

#### 2.The Utility of the neutrophil-lymphocyte index (NLI) for the Diagnosis and Prognosis of SARS CoV\_19 Pneumoniae

Arianny Alvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M.....203-217

### EPIDEMIOLOGICAL ASPECTS OF INTERNAL MEDICINE IN VENEZUELA

#### Characteristics of type 2 Diabetes in the elderly.

Victoria Stepenka Alvarez.....218-226

### CLINICAL CASES

#### Complication of SARS- Covid-19: Acute disseminated encephalitis

Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López,  
Elizabeth Hernández Maurice .....227-231

**INFORMATION FOR AUTHORS**.....II

---

# Medicina Interna

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

### 1. Política Editorial

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 2. Manuscritos para la publicación

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

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

### 2.2. Instrucciones a los autores

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

---

## INFORMACIÓN PARA LOS AUTORES

concepción o contribuir con nuevas experiencias.

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

### Se aconseja el siguiente orden:

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

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

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

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

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

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

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

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

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

La cita del contenido original de otras investigaciones, artículos o autores, cuyo contenido exacto es importante para la investigación, debe ir estrictamente entre comillas (2"), nunca deben copiarse total o parcialmente otros contenidos para ser incluidos en la investigación de forma diferente a la especificada.

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

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

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

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

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

Deben estar escritos, preferentemente por especialistas

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

### 3. Estilo de las Referencias.

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

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

### 4. Ejemplos de referencias usadas con mayor frecuencia:

#### 4.1. Artículos de revistas periódicas:

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

#### 4.2. Referencias de libros:

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

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

Autores de capítulos: Christian CL. Etiologic hypotheses for 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.edc.gov/ncidod/EID/eid.htm>.

#### 4.4 Otras referencias:

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

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

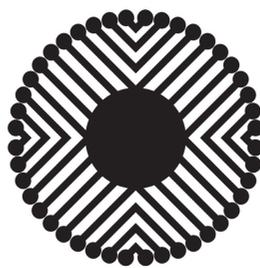
- Citas tales como "observaciones no publicadas", "comunicación personal", "trabajo en prensa", no deben ser incluidas en la lista de referencias. Sin embargo, estos podrán aparecer citados entre paréntesis. Si el autor es una organización, se coloca el nombre de la misma como referencia.

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

#### Dirección para recepción de los artículos:

Dra. Eva 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](mailto:medicinainternarevista@gmail.com) y [revistamedicinainterna@svmi.web.ve](mailto: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 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”**.

## La pandemia de la COVID – 19: lo que no aprendimos

Trina María Navas Blanco\*

*“El único deber con la historia es reescribirla”.*  
Oscar Wilde

Recibido: 31 de Marzo de 2022

Aceptado: 4 de Abril de 2022

La situación mundial más parecida a la COVID–19 fue la de la Gripe Española que ocurrió entre los años 1918 y 1919. Aún con las restricciones científicas de ese momento histórico, se recabó información suficiente para su comprensión y ser el punto de partida de planificación en futuras situaciones de similar envergadura. Vale la pena analizar lo que no aprendimos de 1918 ni del transcurso de esta pandemia.

Luego de unas cuantas amenazas tales como SARS – CoV, Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) Síndrome Respiratorio de Oriente Medio denominado el MERS-CoV (MERS), y la influenza porcina con último brote en Laos en 2005, se instala la pandemia de la COVID – 19.<sup>1,2,3</sup>

La Organización Mundial de la Salud (OMS) tenía la disponibilidad teórica de las estrategias a implementar en cuanto a prevención y contención; sin embargo, sucedieron las siguientes fallas:

- 1) Antes de la pandemia se requirió la supervisión y exigencia del cumplimiento de normas de higiene cónsonas con el avance cultural y científico en zonas de alto riesgo, como lo fue y sigue siendo China (y

países con raíces culturales similares); sobre sus costumbres culturales de alimentación, que facilitan la penetración de las zoonosis. No se han corregido aun lo cual nos expone para nuevos eventos similares.

- 2) Las decisiones sobre las medidas de cuarentena fueron tardías y tímidas, entre ellas:
  1. Se conocía la situación y gravedad de la enfermedad desde el 31 de diciembre de 2019.
  2. La comunicación aérea se mantuvo hasta por lo menos el 19 de enero, y los vuelos desde Wuhan a Paris, Londres, Roma eran 9 semanales.
  3. Fueron declaraciones públicas de voceros de la OMS: a) el director, Dr. Tedros Adhanom enero 2021 “la propagación a otros países es mínima y va despacio, lo que ocurre fuera de China se puede controlar con facilidad”, y la Dra. María Neira, directora de Salud Pública en marzo: “Yo les diría que hicieran lo que quisieran, mi hijo está en estos momentos reuniéndose con amigos, después saliendo a una fiesta”. El 24 de febrero el citado director alerta sobre la potencial pandemia, lo que declara oficialmente el 11 de marzo del 2022. La necesidad de difusión temprana de las medidas básicas de contención fueron insuficientes y débiles.

\* Médico Internista. Prof Escuela Luis Razetti. Universidad Central de Vzla. Servicio de Medicina Interna. Hospital General del Oeste. Los Magallanes, Caracas, Venezuela

\* Correo:wilownavasblanco@gmail.com

4. En cuanto al tapabocas hubo opiniones controversiales, a veces antagónicas y poco cautas sobre la gravedad potencial de la enfermedad y la facilidad del contagio. Todavía para el 6 de abril 2020, la guía OMS contemplaba el uso del tapaboca solamente para la gente que atendía a personas potencialmente contaminadas, o con síntomas y el personal de salud.

Se deduce de lo expuesto, que un organismo exclusivamente encargado de la salud mundial, no aprendió a gestionar las medidas adecuadas de prevención y contención de la COVID – 19. Este es uno de los errores más grandes cometidos.

Los medios de comunicación y sus profesionales no entendieron nunca la importancia de su rol durante la pandemia. Fueron virtualmente sustituidos por las redes sociales donde se incentivaron campañas inadecuadas sobre las medidas anti pandemia, se violaron los derechos de privacidad de los enfermos, no se difundía información educativa suficiente y era sustituida por información sin fundamento científico; los difusores fueron muy frecuentemente los “influencers” sin conocimientos en salud y que probablemente eran repetidores de información que no necesariamente era adecuada o correcta. En estas circunstancias históricas, el rol de los comunicadores es trascendental, son la vía de educación a la población y debieron generar información con la asesoría del personal de salud dirigida a todos los niveles académicos del mundo entero ya que ellos son los únicos con la posibilidad de llegar hasta los lugares más recónditos por muy diversos medios. Hubo tiempo suficiente durante la pandemia para el cambio de actitud; sin embargo, vivimos entrevistas cortas, propagandas que se repetían con contenido adecuado muchas veces, pero que no se ajustaban a la realidad de los picos de las olas o las variaciones de la gravedad de las cepas; en definitiva no fueron creativos ni constantes en fusionar educación e información. Solo recientemente existe un sitio radial para consultas y educación sobre la pandemia con un experto, en Unión Radio con el Dr. Julio Castro el programa “Parte Médico”. Los comunicadores deben analizar con cuidado su trascendencia y repensarse para

situaciones similares en el futuro. Tienen que escribir lo que tienen que escribir, comunicar y educar.

*No existen más que dos reglas para escribir: tener algo que decir y decirlo. Oscar Wilde*

Las áreas laborales son el segundo sitio de convivencia más importante en la dinámica de vida y debemos aprender a planificar de forma más eficiente la minimización del impacto y no repetir como esta vez, la misma historia con cada ola que llegó.

A nivel laboral fueron pocas las empresas que realizaron actividades más allá de del decreto del 1° de junio del 2020.<sup>5</sup> La población solo observó medidas generales y a veces parciales que no cubrían las expectativas. Esto plantea dos aspectos a analizar: por un lado la obligatoriedad de recibir asesoría médica, acciones preventivas y de contención eficientes; y por el otro, las empresas con servicios médicos en sus instalaciones deben liderar la planificación de acciones y deben compartirlas con sus pares para mejorar la prevención.

La experiencia del Banco Central de Venezuela (BCV) nos permitió vivir como planificar sobre la marcha de la pandemia, asistir al trabajador y su familia, diseñar un protocolo de atención y prevención médica, atender las áreas donde hubo casos con una pauta que se optimizó con el pasar de la pandemia, educar, entrenar y exigir al trabajador mantener las normas de protección dentro de la institución (con mucha resistencia), con la intención adicional de hacerlo extensivo a la familia como acción directa en la comunidad, mantener la higiene general, diseñar pautas de prevención de contactos laborales, colocar puntos de control en los accesos que se encargan aún de mantener la logística en materia de prevención de entrada de contagios potenciales (verificar el cambio de mascarilla, limpieza de las manos, control de temperatura y un interrogatorio básico para identificar síntomas o contactos de riesgo), vacunación organizada y actualmente la planificación de la atención post COVID. Lo aprendido debe compartirse.

*La historia del mundo es la suma de aquello que hubiera sido evitable.” Bertrand Russell*

Sobre la población general, independientemente de su nivel académico, podemos decir que es la fuente de frustración más grande para el gremio médico. Nos cansamos de intentar educar sobre las medidas más básicas, necesidad de consultas y de hospitalización temprana, aislamiento de los enfermos dentro de su casa, distanciamiento social, poli y automedicación, y aun ahora, en familias donde hubo inclusive más de un fallecido, las medidas no se cumplen. Cuanto se pudo evitar con el simple sentido común de la población! En oportunidades, parecía que el instinto de supervivencia había desaparecido de la raza humana; no fue una característica exclusiva de nuestro país, la vimos en vivo en el mundo entero con su máxima expresión en los “antivacuna, antimascarilla y anti aislamiento en pro de la “libertad” (foto 1). Estos movimientos se observaron también durante la gripe española (foto 2).

*“La historia cuenta lo que sucedió; la poesía lo que debía suceder.” Aristóteles*

Los médicos no lo sabemos pero somos poetas, planificamos escenarios ideales esperando idilios de perfección en la evolución de cualquier enfermedad. La realidad es otra. En Venezuela además, la crítica situación de salud, nuestros pacientes no sólo tienen un acceso difícil, a la salud, limitación económica severa, restricciones educacionales con muy escasos conocimientos sobre la COVID - 19 como observamos aún ahora luego de 2 años. Eso nos obliga a escribir nuestra historia para poder

interpretar la realidad vivida y corregir sobre la marcha todo aquello que mejore la atención de nuestros pacientes ya en desventaja de antemano.

En su mejor esfuerzo las sociedades científicas médicas del país, cada una por su parte incluyendo la Academia Nacional de Medicina, procuraron difundir información sobre la enfermedad a sus agremiados y al público en general. El único error cometido ha sido contar con los recursos suficientes para lograr una avalancha de información (dirigida a población y médicos) y diseñar en conjunto protocolos venezolanos para afrontar la pandemia, que permitiera a cada una de las especialidades afrontar el riesgo ante un paciente de su especialidad particular con la COVID – 19 y la atención de ese paciente de forma armónica.

Los médicos generales por su parte no contaron con la supervisión y el apoyo suficiente de ente científico o gubernamental alguno, de actualizar periódica y exclusivamente para ellos las conductas médicas. Estos médicos son necesarios para tener un alcance eficiente en estas situaciones. Es por ello que vemos aún listas de más de 10 medicamentos en indicaciones para la enfermedad, con drogas que ya han quedado obsoletas para la enfermedad como la azitromicina o la cloroquina, o la prescripción de medicamentos que deben utilizarse solamente en pacientes graves. No se ha aprendido que esta masa de médicos debe ser supervisada y tomada en cuenta para mantenerlos actualizados y que su función sea eficiente.

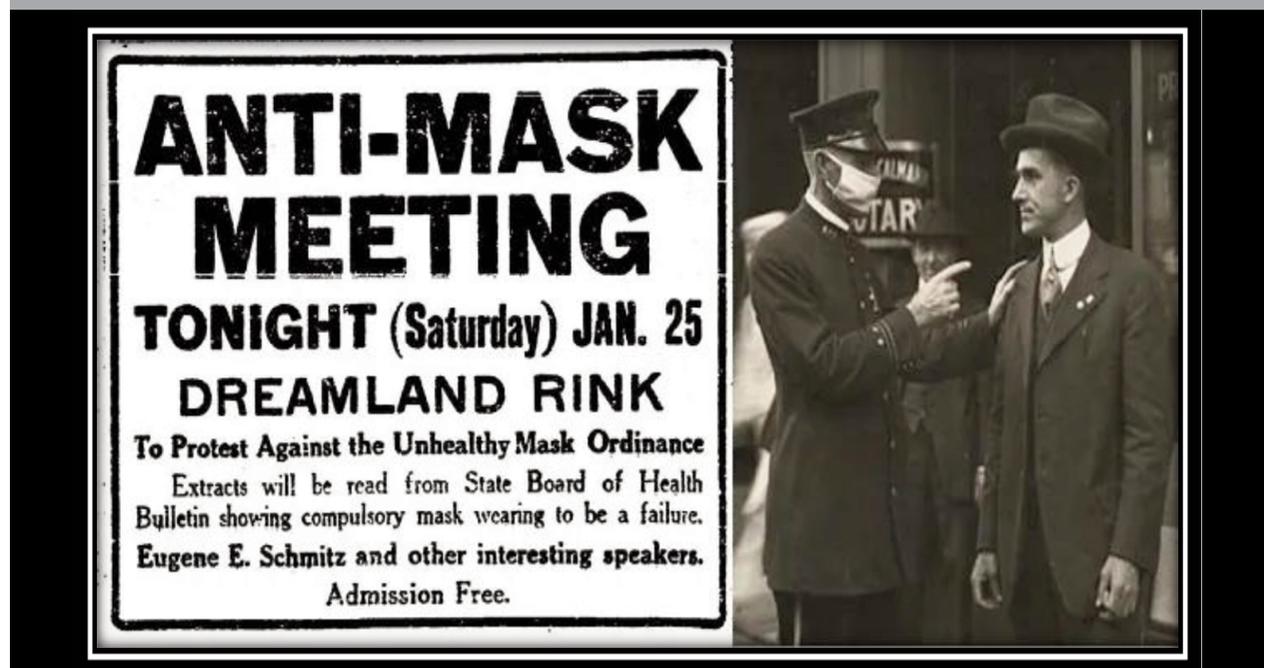
Foto 1. Manifestación anti confinamiento en Sidney, Australia.co



Es lamentable la falta de apoyo a nivel hospitalario para investigaciones clínicas de medicamentos o protocolos de drogas que fueron propuestas en algún momento de la pandemia, sin seguridad dudas de su eficacia tanto en prevención como en tratamiento debido a que no hubo estandarización de dosis o de forma de administración.

Durante la pandemia, perdimos 823 médicos. Esto nos lleva a reflexionar sobre lo que no hemos

Foto 2: Noticia sobre el movimiento antimascarilla en San Francisco, USA y un policía llamando la atención a transeúnte sin mascarilla ( 1919 en la misma ciudad.)



aprendido: 1) todos debemos protegernos por igual, 2) el riesgo no es menor en el ambulatorio ni en las áreas no destinadas a atención de COVID, 3) el uso del material de protección es una necesidad aun ahora en abril 2022, 4) evitar la atención de estos pacientes no nos protege contra el riesgo.

Hay mucho que reflexionar y quizá excede este espacio. Entre estos factores están la gestión gubernamental, la economía, el intrusismo, el lucro generado por la pandemia, pero entre todos quiero destacar lo que actualmente se llama “Burn out” del médico en su aspecto afectivo. La total impotencia que siente cuando debe atender a personas gravemente enfermas y no puede llevar a cabo la relación médico – paciente, lo cual es una de las características del internista pues mira a su paciente a través de una máscara, le habla a través de un tapaboca, lo toca con guantes y dispone de un tiempo límite para su necesaria protección. Además, no puede hacer nada para evitar que sus pacientes vean probablemente cómo pueden morir cuando alguien de igual gravedad muere al lado suyo, una y otra vez en algunas ocasiones o ve el egreso de personas con disnea severa, además de estar aislado de su familia. El costo afectivo del médico que

atendió la COVID – 19 es muy alto y esto lo vivieron fundamentalmente a nivel hospitalario los residentes y médicos jóvenes a quien debemos expresar nuestra gratitud y admiración por la fuerza y determinación que demostraron en este difícil período. Esperemos que en situaciones futuras se tenga el apoyo para dar una atención no solo adecuada sino digna y minimizar el sufrimiento del personal de salud y los pacientes con su familia.

*“La más noble función de un escritor es dar testimonio, como acta notarial y como fiel cronista, del tiempo que le ha tocado vivir.”*

*Camilo José Cela*

#### Referencias

1. OMS. Cumulative number of confirmed human cases for avian influenza A(H5N1) reported to WHO, 2003-2021. [https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/h5n1-human-case-cumulative-table/2021\\_april\\_tableh5n1.pdf?sfvrsn=fc40672c\\_5&download=true](https://cdn.who.int/media/docs/default-source/influenza/h5n1-human-case-cumulative-table/2021_april_tableh5n1.pdf?sfvrsn=fc40672c_5&download=true)
2. CDC. Middle East Respiratory Syndrome (MERS) <https://www.cdc.gov/coronavirus/mers/hcp.html>
3. Calatroni MI. SARS: Síndrome Respiratorio Agudo Severo o Enfermedad de Urbani. RFM [Internet]. 2003 Jul [citado 2022 Mar 27]; 26(2): 89-93. Disponible en: [http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0798-04692003000200003&lng=es](http://ve.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0798-04692003000200003&lng=es).
4. Castillon A. ¿Actuo Bien la OMS en la pandemia?. El

- Independiente. Mayo 2020. <https://www.elindependiente.com/opinion/2020/05/30/actuo-bien-la-oms-en-la-pandemia/>
5. REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA MINISTERIO DEL PODER POPULAR PARA LA SALUD DESPACHO DEL MINISTRO RESOLUCIÓN NÚMERO: 090. GACETA OFICIAL DE LA REPÚBLICA BOLIVARIANA DE VENEZUELA. CARACAS, 01 DE JUNIO DE 2020 210°, 161° y 21°. [https://www.medicinalaboraldevenezuela.com.ve/archivo/GO\\_41891.pdf](https://www.medicinalaboraldevenezuela.com.ve/archivo/GO_41891.pdf)
  6. Navarro J. People Gave Up on Flu Pandemic Measures a Century Ago When They Tired of Them – and Paid a Price. Michigan Health , Michigan University. April 01, 2021 10:13 AM <https://healthblog.uofmhealth.org/wellness-prevention/people-gave-up-on-flu-pandemic-measures-a-century-ago-when-they-tired-of-them>
  7. University of Michigan. The American Influenza epidemic of 1918 – 1919: San Francisco, California. Influenza Encyclopedia. <https://www.influenzaarchive.org/cities/city-sanfrancisco.html#>
  8. Ayuso S, pacho L. Las protestas por las restricciones para contener la pandemia se extienden por el mundo. El País. 25 julio 2021. <https://elpais.com/sociedad/2021-07-25/las-protestas-por-las-restricciones-para-contener-la-pandemia-se-extienden-por-el-mundo.html>
  9. Agencia EFE. Autoridades venezolanas contabilizan 480 nuevos casos de covid-19. Caracas 26 feb. 2022. <https://www.efe.com/efe/america/sociedad/autoridades-venezolanas-contabilizan-480-nuevos-casos-de-covid-19/20000013-4748720>

## Síndrome de May Thurner

José Rolando Ayala H, Cristina López de Ayala \*

Paciente femenina de 49 años de edad, con uso de anticonceptivos orales (Ethinilestradiol/Drospirenona), antecedentes de biopolímeros en ambos glúteos 4 años previos y Trombosis Venosa Profunda en Miembro inferior izquierdo hace un año que recibió Rivaroxaban, por 6 meses. Acude por presentar desde 2 semanas previas aumento de volumen progresivo sin calor ni rubor, ascendente, en miembro inferior izquierdo, acompañado de dolor de leve a moderada intensidad de instalación progresiva, no irradiada, sin exacerbantes, atenuados con analgésicos comunes; acude a facultativo que le indica tratamiento sintomático sin mejoría. Durante la última semana mayor aumento de volumen, con palidez en miembro afectado, sin cambios de temperatura, con dolor de fuerte intensidad y limitación para la marcha hasta impedir la bipedestación.

Examen físico: TA: 127/81 mmHg Fc: 91 lpm Fr: 19 rpm IMC: 28 kg . m-2. Paciente en condiciones clínicas estables, fascie álgica, eupneica, afebril. Con aumento de volumen en todo el miembro inferior izquierdo, con edema frío y duro sin fovea, sin cambios de temperatura ni coloración con respecto al contralateral. Diferencia de diámetro de 10 cm, con respecto al miembro contralateral. Se evidencia telangiectasias, sin estrellas vasculares, con dilataciones venosas en territorio de tributarias de safena parva, con signo de Tredelenburg negati-

vo, Schwartz negativo. Signo Homan +, Louvel femoral +, Prat +, Moses +, Lisker negativo. Pulsos pedios y poplíteos +++/++++.



En la Ecografía doppler Miembros inferiores se observa signos de signos de Flegmasia por intenso edema de partes blandas. A nivel del Sistema Venoso no se encontraron imágenes ecogénicas. Las maniobras de compresibilidad y de

Valsalva se hallaron alteradas en todo el sistema venoso de Miembro inferior izquierdo, desde el cayado safeno femoral, con gran distensión venosa, y signos de flujo colateral venoso.

En vista de ausencia de imagen ecogénica, y en vista del tiempo de evolución, se sospecha obstrucción venosa alta (ilíaca). Se solicita Angiotomografía abdomino pélvica, y se evidencia:



Compresión de la vena ilíaca izquierda por la arteria ilíaca derecha a nivel de la bifurcación aórtica, secundaria a la superposición de estas estructuras sobre el cuerpo vertebral compatible con Síndrome de May – Thurner. Distal al sitio de compresión se evidencia

\* Médicos Internistas. Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario de Caracas, Venezuela

\* Correo-José R. Ayala: jrayalah77@gmail.com

trombosis venosa ilíaca, por imagen de defecto intraluminal en vena ilíaca izquierda.

La paciente evolucionó satisfactoriamente con el uso de Enoxaparina, pero en estos casos el tratamiento definitivo es con el uso de Stents Venosos, para evitar las recurrencias típicas de este Síndrome.

## Continuo cardiometabólico, el encuentro de dos mundos

José Ildefonso Arocha Rodulfo\*

Recibido: Septiembre 2021

Aceptado: Noviembre 2021

### Resumen

Debido a la constelación de anormalidades bioquímicas involucradas en varias condiciones metabólicas, la enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) es el principal desenlace de su evolución. Condiciones metabólicas como la obesidad, glucemia alterada en ayunas (GAA, también llamada prediabetes) y diabetes tipo 2 (DM2) se han incrementado lo suficiente para transformarse en un serio problema de salud pública y contribuyentes notorias a la tasa de morbilidad y mortalidad debido a ECVA, incluyendo la hipertensión arterial. Otras condiciones parecen incrementar la lista, tales como la inactividad física con su pléyade metabólica, la sarcopenia y el hígado graso no alcohólico. Más aún, la obesidad en la infancia y juventud están creciendo a una velocidad exponencial, de modo que el exceso de adiposidad se traducirá en un exceso de riesgo cardiometabólico en los adultos. Varios estudios longitudinales confirman la estrecha asociación entre la obesidad pediátrica con la persistencia de obesidad en el adulto y el desarrollo futuro de condiciones cardiometabólicas, tales como la prediabetes, diabetes, obesidad, mayor riesgo de hipertensión arterial y ECVA. Por consiguiente se propone el concepto de continuo cardiometabólico como un instrumento de intervención preventiva precoz, versátil y prolongada con la finalidad de reducir la morbilidad y mortalidad debido a la ECVA.

**Palabras clave:** enfermedad cardiovascular aterosclerótica; continuo cardiometabólico; obesidad; diabetes tipo 2; inactividad física; sarcopenia.

### Abstract

**The cardiometabolic continuum, an encounter of two worlds**  
José Ildefonso Arocha Rodulfo

Due to the clustering of biochemical abnormalities involved in several metabolic conditions, atherosclerotic cardiovascular disease (ACVD) is the major adverse outcome in their evolution. These metabolic conditions such as obesity, prediabetes and type 2 diabetes have been increasing enough to convert into a serious problem of public health and notorious contributors to the rate of morbidity and mortality due to ACVD, including arterial hypertension. Other conditions seem to increase the list, such as: physical inactivity with its metabolic cluster, sarcopenia and non alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Moreover, obesity in childhood has been growing at an exponential rate so the excess of adiposity in childhood and youth will be reflected in an excess of cardiometabolic risk in adults. Several longitudinal studies confirm the strong association of pediatric obesity with the persistence of adult obesity, and the future development of cardiometabolic conditions, such as prediabetes, diabetes, obesity, and increased risk of arterial hypertension and ACVD. So, it is time to propose the cardiometabolic continuum as an early and versatile strategy for the preventive intervention in order to reduce the morbidity and mortality due to ACVD.

\* Cardiólogo, Miembro de la Sociedad Venezolana de Cardiología. Correo: Ildefonso Arocha. jiarocha@gmail.com

**Key words:** *atherosclerotic cardiovascular disease; cardiometabolic continuum; obesity; type 2 diabetes; physical inactivity; sarcopenia.*

**Abreviaturas. A1c:** *hemoglobina glucosilada; C-HDL: colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; C-LDL: colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; DM2: diabetes mellitus tipo 2; ECVA: enfermedad cardiovascular aterosclerótica; FRCV: factores de riesgo cardiovascular; HGNA: Hígado graso no alcohólico; RCVG: riesgo cardiovascular global; TG: triglicéridos.*

### Introducción

Típicamente, hasta hace unas décadas en la mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles, se conocía que respondían a varios mecanismos etiopatogénicos y la conjunción o solapamiento entre ellas era un hecho poco común. Con el mayor conocimiento epidemiológico y los avances tecnológicos, lo que antes se conceptualizaba como una excepción hoy día es una regla, la cual tiene su expresión más auténtica en las enfermedades cardiometabólicas donde una alteración metabólica, relacionada al metabolismo de los lípidos y/o hidratos de carbonos conduce frecuentemente a la aterosclerosis y enfermedad cardiovascular aterosclerótica (ECVA) contribuyendo a la pesada carga de morbilidad y mortalidad de estas afecciones. En consecuencia, se justifica plenamente que las estrategias de prevención cardiovascular y prevención metabólica vayan de la mano para obtener beneficios más convincentes y con una mayor cobertura para la población general, especialmente si existe una secuencia característica en ambas patologías que permita la intervención simultánea. Por esta razón nace el continuo cardiometabólico como un instrumento diseñado para la comprensión e intervención temprana en estas afecciones, especialmente por médicos no especialistas o no entrenados en la materia.<sup>1,2</sup>

La epidemia del sobrepeso/obesidad y sedentarismo en la mayoría de los países del mundo ha llamado la atención sobre ciertos mecanismos fisiopatológicos, apenas tenidos en cuenta en el desarrollo y progresión de la aterosclerosis, como principal sustento fisiopatológico de la ECVA.

Tanto con el sobrepeso/obesidad como el sedentarismo tienen como denominador común a la hiperinsulinemia y la consecuente resistencia a la insulina con lo cual ocurren una serie de modificaciones en el metabolismo de los hidratos de carbono y de los lípidos con el incremento en la producción y secreción de citocinas proinflamatorias, radicales libres y disfunción endotelial, dando así origen a una situación más complicada donde la corrección o modificación de la alteración inicial poco o apenas cambiará las consecuencias derivadas de ellas.<sup>3,4</sup> Esta observación permite resaltar la relevancia de un factor muy importante, pero generalmente desapercibido o mal atendido: el tiempo; y la razón es sencilla ya que precisamente esas modificaciones en el metabolismo son silentes por muchos años hasta que se hacen crónicas y establecidas con daño orgánico o manifestación clínica, por lo que la intervención clínica a destiempo no permite hacer los cambios suficientes y radicales para subsanar las consecuencias orgánicas de tales desequilibrios.

Por muchas décadas la obesidad ha sido considerada como la resultante de una falta de disciplina y mayor ingesta calórica junto con la ausencia o carencia de la actividad física necesaria. Esto ha conllevado a ciertas actitudes negativas como la estigmatización de los sujetos con obesidad y la restricción social.<sup>5</sup> Si bien la obesidad es, en pocas y sencillas palabras, un balance positivo de energía, este hecho comprende una integración compleja y coordinada de indicadores para el apetito con una señalización crónica del estado energético.

Numerosas investigaciones en modelos de animales (específicamente, modelos murinos) y en humanos en las décadas recientes han revelado una compleja interacción entre genes y factores ambientales, la cual puede afectar deletéreamente la homeostasis energética y pavimentar el camino para el desarrollo de la obesidad.<sup>6</sup> Los diferentes componentes de la ingesta energética y la regulación de su balance son factores regulados por mecanismos neurales homeostáticos y no homeostáticos. Las hormonas circulantes y los estímulos vagales informan al sistema nervioso central (SNC) acerca del estado nutricional y energético de

## CONTINUO CARDIOMETABÓLICO, EL ENCUENTRO DE DOS MUNDOS

todo el organismo. Se conoce que la leptina y la insulina están involucradas en la regulación a largo plazo del balance energético, mientras que las hormonas gastrointestinales (GI) y las ramas aferentes vagales representan mecanismos regulatorios en el corto plazo.

Las hormonas y señales actúan en concierto para comprometer circuitos neuronales específicos, estableciendo interacciones dinámicas y complejas entre las distintas regiones cerebrales, lo cual se traduce en una respuesta elaborada, coordinada, autónoma y de comportamiento a la ingesta de energía y homeostasis. Las variables sensoriales, emocionales y sociales también tienen lugar en este escenario, probablemente a través de mecanismos no homeostáticos en estructuras cerebrales superiores.<sup>7</sup>

### Justificación del continuo cardiometabólico (CCM).

La mayoría de las enfermedades crónicas no transmisibles se desarrollan siguiendo una especie de ciclo que se ha dado por llamarlo continuo, precisamente porque muchas de ellas progresan sin detenerse. La velocidad de esta progresión depende de varias condiciones de cada persona: genética, sexo, edad, etnia, ambiente, severidad de los factores de riesgo y hábitos de vida. Aunque la progresión es indetenible, su velocidad puede acelerarse o retrasarse según la actitud de cada uno; por consiguiente, hábitos de vida poco saludables y relacionados a la esfera cardiometabólica favorecerán la evolución del proceso de aterosclerosis con el consiguiente aumento en el riesgo de un evento clínico.

Por consiguiente, en este contexto se entiende que, a pesar del tratamiento, la ECVA una vez que se ha iniciado no se detiene, sino que progresa paulatinamente, dependiendo de variables tan diversas como las ya mencionadas y obviamente, el tratamiento, su efectividad y adherencia al mismo (Figura 1).

Figura 1. Ciclo vital del continuo cardiometabólico

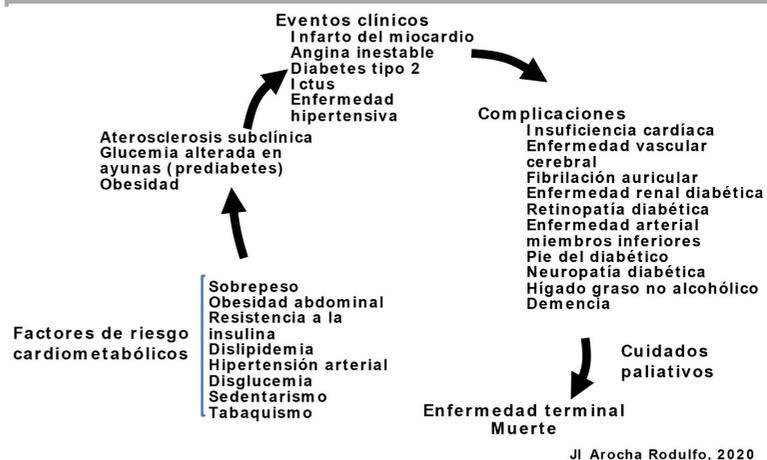


Figura 1. Ciclo vital del continuo cardiometabólico.

Al lado de los factores de riesgo cardiovascular existen diversas condiciones de índole metabólica que tienen una especial repercusión sobre la aparición y progresión de la aterosclerosis terminando en distintos escenarios clínicos. La modificación de este ciclo vital en función de los cambios en los actores se traducirá en una progresión más o menos acelerada del daño vascular.

### Ciclo vital del continuo cardiometabólico

Lo anterior significa que, salvo raras excepciones, el tratamiento de los FRCV y de la ECVA es de por vida, ya que los fármacos y los cambios en los hábitos de vida solamente logran retardar la velocidad de progresión del daño cardiovascular y quizás reducir el riesgo de un evento cardiovascular.<sup>8</sup>

Actualmente se acepta que cada uno de los eventos de enfermedad en este continuo es el resultado de procesos comunes, participando en múltiples pasos a través de él, pudiendo estar o no acompañados por deterioro intelectual y, a medida que la enfermedad progresa, resultar en demencia y embolismo cardíaco o producir daño y falla renal terminal.

En materia de prevención el CCM resulta muy práctico, versátil y fundamental para comprender una serie de eventos concatenados que cubren la transición desde la aparición de los FRCV, incluyendo los

metabólicos, hasta el desarrollo de una condición clínica, cardiovascular, metabólica o ambas, con la posible inclusión de otra patología adicional en el transcurso de la evolución hasta el desenlace.

La obesidad, la GAA y la DM2 originalmente conformaron el grupo de enfermedades cardiometabólicas y, gracias al crecimiento acelerado de su prevalencia, se conoció mejor la estrecha relación entre ellas con la ECVA. A estas tres condiciones se han añadido la aterosclerosis subclínica, la inactividad física o, en su expresión más temible, el sedentarismo con toda su constelación de alteraciones metabólicas y la sarcopenia, a los cuales, últimamente, se ha unido el hígado graso no alcohólico (HGNA). En la mayoría de estas situaciones, cuyo sustrato fisiopatológico es la resistencia a la insulina, no es infrecuente que coexistan varias de ellas, con o sin hipertensión arterial, lo cual es la combinación fatal para promover la progresión de la aterosclerosis y la ECVA.

Más aún, resulta de interés el considerar que todas estas condiciones mencionadas favorecen el desarrollo de deterioro intelectual y demencia,<sup>9,10</sup> un punto final que está apareciendo a edades más tempranas y en mayor número de personas.

Por supuesto, cualquier intervención, positiva o negativa en el CCM puede modificar en un sentido u otro la progresión y los desenlaces de la ECVA como ya se ha descrito.

### **Obesidad general.**

Como es bien conocido, un balance positivo de energía entre la ingesta calórica y el gasto energético conduce a la ganancia de peso y a la obesidad, donde se han involucrado numerosos factores: genéticos, epigenéticos y ambientales, siendo que en la mayoría de los casos no hay un factor exclusivamente responsable y, más bien, la obesidad es una conjunción de tales factores, pudiendo ser variable en función del tiempo y de la característica individual del sujeto.<sup>12-15</sup>

Uno de los principales argumentos que respaldan la validez del CCM es la creciente prevalencia irrefrenable de la obesidad, como se resume a

continuación:<sup>13</sup>

- La obesidad se triplicó en el mundo entre 1975 al 2016.
- En 2016, más de 1900 millones de adultos de 18 o más años tenían sobrepeso, de los cuales, más de 650 millones eran obesos.
- Para ese año, el sobrepeso estaba presente en 39% de los adultos de 18 o más años (un 39% de los hombres y un 40% de las mujeres).
- Las proyecciones derivadas de 182 encuestas epidemiológicas y demográficas con 2.240.000 respuestas indican que, si las tendencias pasadas continúan, el número de personas de escasos recursos y con sobrepeso se incrementará en, promedio, 84,4% (rango de 3,54% a 383,4%), siendo más prominente en los países con ingresos bajos.<sup>14</sup>
- En unas estimaciones proyectadas para el año 2030 en Estados Unidos 15, cerca de 1 de cada 2 adultos tendrá obesidad (48,9%; intervalo de confianza del 95% 47,7 a 50,1), siendo esta proporción mayor en 29 estados, pero ningún estado estará por debajo del 35%. Para ese año, casi 1 de cada 4 estadounidenses tendrá obesidad severa.

Las cifras en la población infantil son más preocupantes:<sup>16</sup>

- La proporción de niños menores de cinco años con sobrepeso aumentó el 20% entre los años 2000 a 2018, con una proporción de 1 por cada 17 niños con más peso que el estándar global.
- La región de las Américas es considerada por la OMS como la de mayor proporción de niños con sobrepeso: 1 de cada 14.
- Según el estatus económico de los países, la proporción es mayor en los países con ingresos elevados y medios (1 de cada 14) y más bajo en los países de menores ingresos (1 de cada 32).

Las cifras correspondientes a los niños y adolescentes (de 5 a 19 años) son alarmantes:<sup>12,17,18</sup>

- Población estimada para 2016 con sobrepeso u obesidad: 340 millones.

- En este grupo etario, la prevalencia está cercana a quintuplicarse: del 4% en 1975 a más del 18% en 2016. Aumento observado en ambos sexos: un 18% de niñas y 19% de niños.
- Mientras que en 1975 había menos de 1% de niños y adolescentes de 5 a 19 años con obesidad, en 2016 sumaron 124 millones (un 6% de las niñas y 8% de los niños).
- La reciente publicación de UNICEF 19 del sobrepeso en América Latina y el Caribe en este grupo poblacional muestra cifras que causan una seria preocupación con un 30% de prevalencia, lo cual significa que uno de cada tres padece de sobrepeso, siendo estas cifras más inquietantes en algunos países como Argentina con 36,4%; Bahamas con 36%; Chile y México con 35,5% y Venezuela con 34%. En ninguno de los países del continente latinoamericano y del Caribe la prevalencia es inferior al 20%.<sup>19</sup>
- Aunque la prevalencia de la obesidad en los jóvenes ha sido más baja que entre los adultos, la velocidad de aumento en la obesidad infantil, en muchos países, es superior a la observada en los adultos.<sup>18</sup>

Un punto para tener en cuenta es la carga de la enfermedad en la población. De acuerdo con el informe del GBD 2015 Obesity Collaborators 18 sobre más de 68,5 millones de personas para comprobar las tendencias en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en niños y adultos entre 1980 y 2015, se encontró que el exceso de peso corporal es responsable por:

- a. Casi 4 millones de muertes y 120 millones de años de vida perdidos por discapacidad.
- b. Cerca del 70% de las muertes por IMC alto fueron por enfermedad cardiovascular y más del 60% de ellas ocurrió en los sujetos obesos.
- c. El balance de la evidencia respalda que un IMC entre 20 a 25 representa el nivel mínimo de riesgo de enfermedad.

### **Obesidad abdominal en el contexto cardiometabólico.**

Si bien la estimación de la obesidad general se guía por el cálculo del índice masa corporal (kg/m<sup>2</sup>), la obesidad central o abdominal es la mejor referencia de las alteraciones en el CCM, siendo la circunferencia abdominal un marcador válido y confiable de la acumulación ectópica de grasa intraabdominal en el ser humano.<sup>20,21</sup>

Con la adiposidad abdominal, generalmente coexisten la resistencia a la insulina y uno o más de los FRCV o bien otras condiciones fisiopatológicas, como la hiperactividad simpática o del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA) e, incluso, un microambiente inflamatorio típico del adipocito con estrés oxidativo, todo lo cual contribuye a alterar la homeostasis cardiovascular promoviendo el incremento de la presión arterial, de la frecuencia cardíaca en reposo y de la disfunción endotelial con hiperpermeabilidad de las uniones del endotelio vascular, lo que abrirá el paso para impulsar la aparición de las lesiones ateroscleróticas con el consiguiente incremento en el riesgo de afectación a órganos blanco.<sup>20,22</sup>

Al igual que la obesidad general, la prevalencia de la obesidad abdominal es alarmante. En el meta análisis de Wong y colaboradores,<sup>23</sup> integrado por 288 estudios con la participación de 13.233.675 sujetos mayores de 15 años, la prevalencia global fue del 41,5% (IC 95% 39,9% a 43,2%) con las siguientes características:

- La prevalencia más elevada se encontró en los ancianos, mujeres, residentes urbanos, en los caucásicos y en las poblaciones de los países con ingresos más elevados.
- En cuanto a las variaciones regionales, la mayor prevalencia se encontró en América del Sur (55,1%; IC 95% 45,8% a 64,3%) y América Central (52,9%; IC 95% 32,7% a 72,7%).
- Hubo un rápido crecimiento entre 1985 y 2014, siendo el grupo etario entre 15 a 40 años los de mayor incremento (del 16,3% al 33,9%) por encima de los mayores de 40 años (de 43,6% a 57,9%).
- En los hombres el incremento fue más

drástico (25,3% a 41,6%) que en las mujeres (38,6% a 49,7%).

Estos datos son por demás trascendentales para la elaboración de políticas públicas que incrementen la actividad física y mejoren la calidad de la nutrición; igual recomendación debe tenerse en cuenta para estas materias en el pensum académico de los estudios de pregrado y postgrado de medicina, temas usualmente desatendidos a pesar de la importancia de la orientación nutricional en la salud pública general.<sup>24</sup>

Por consiguiente, esta adiposidad abdominal acompañada de la hiperinsulinemia y resistencia a la insulina puede culminar en GAA, y luego en DM2 con el conocido cortejo de las complicaciones microvasculares (enfermedad renal diabética, retinopatía, neuropatía y enfermedad arterial de miembros inferiores), algunas de ellas ya presentes en el momento del diagnóstico de la enfermedad.<sup>25</sup> En este sentido, es importante reconocer que estamos llegando muy tarde para el diagnóstico de la enfermedad, usualmente más de una década perdiendo así una conveniente ventana de oportunidades donde actuar con medidas preventivas. Por fortuna, por tratarse de un proceso evolutivo paulatino algunas de estas condiciones pueden ser revertidas o, al menos, retardadas en su velocidad progresión o restringidas al daño subclínico cardíaco o arterial, el cual, aunque difícilmente pueda ser revertido totalmente, responden bien a las medidas terapéuticas apropiadas.

#### **Sedentarismo.**

Al igual que el crecimiento de la obesidad, la carencia de la actividad física adecuada se ha convertido en un temible factor de riesgo cardiometabólico, especialmente en niños y adolescentes. Varios informes de la OMS habían mostrado en años pasados la preocupación sobre las fallas en el cumplimiento de las metas de actividad física en niños y adolescentes.<sup>26</sup> Una reciente publicación<sup>27</sup> valiéndose de la data de encuestas en 298 escuelas de 146 países o territorios, con la participación de 1,6 millones de estudiantes con edades comprendidas entre los 11 y 17 años, mostró que, globalmente en el año 2016, 81,0% (intervalo de incertidum-

bre (II) 77,8 a 87,7) de los participantes no eran lo suficientemente activos (77,6% [76,1 a 80,4] para los varones y 84,7% [83,0 a 88,2] para las hembras).

Están muy claros los efectos generales sobre la salud, especialmente en el área cardiometabólica, de la práctica de una actividad física, regular y vigorosa; pero, son poco conocidos y publicitados los efectos nocivos del sedentarismo, una conducta nada saludable que se ha constituido como un atributo del estilo de vida contemporáneo.

Las consecuencias clínicas del sedentarismo abarcan casi todas las estructuras o sistemas del organismo,<sup>28-34</sup> siendo, en la mayoría de los casos, dependientes unas de otras y descritas en mayor detalle en otras publicaciones.

Lo trascendente de las repercusiones de la conducta sedentaria sobre la salud es que abarca todos los grupos de edad, pero especialmente en las edades extremas y más aún en el grupo de la tercera edad donde ya ha ocurrido una pérdida importante de la masa muscular lo cual se traduce en menoscabo de la capacidad funcional y la marcha.

#### **GAA y aterosclerosis subclínica.**

Es bien conocido que la DM2 está precedida por una prolongada etapa asintomática, caracterizada por hiperglucemia (entre 100 a 125 mg/mL), resistencia a la insulina y disminución precoz de la capacidad de secreción de la insulina, pudiendo coexistir con dislipidemia y elevación de la presión arterial.<sup>35,36</sup>

Es importante aclarar que el riesgo es continuo, extendiéndose por debajo del límite inferior del rango y llegando a ser desproporcionadamente mayor en los extremos superiores del mismo.

La GAA no debe ser etiquetada como una entidad clínica, sino más bien como una condición de mayor riesgo que reviste de cierta trascendencia, por sus connotaciones:<sup>35-38</sup>

- Su elevada prevalencia: puede existir en 1 de cada 3 adultos, y en cerca de la mitad de los mayores de 65 años.
- En la población joven de EE. UU., uno de

cada cinco adolescentes y uno por cuatro adultos jóvenes son portadores de GAA.<sup>38</sup> Más aún, en comparación a sus pares sin GAA, tienen cifras más elevadas de colesterol no HDL, presión arterial sistólica, adiposidad abdominal y menor sensibilidad a la insulina.

- Si no se hacen los cambios debidos en el estilo de vida, un tercio de las personas con GAA pueden desarrollar DM2 en un lapso de 5 años.
- Implica un mayor riesgo de ECVA con rápida progresión de la aterosclerosis.
- En un porcentaje sustancial de pacientes ya existe daño en la visión, deterioro de la función renal, en la sensibilidad y/o riesgo sanguíneo de las extremidades inferiores, expresiones todas ellas del daño microvascular<sup>37</sup> que usualmente pasa desapercibido o no se le presta la debida atención.
- No es infrecuente en estos pacientes la coexistencia de otras condiciones como el síndrome de apnea obstructiva del sueño, esteatosis hepática o HGNA, deterioro intelectual, enfermedad periodontal.<sup>39</sup>

Con el tratamiento efectivo, se puede eliminar o retardar la aparición de la DM2, siendo fundamentales los cambios en el estilo de vida, como alimentación saludable e incremento en la actividad física regular y vigorosa con el objetivo de perder 5% al 7% del peso corporal, de ser necesario.<sup>35,36</sup> Estos cambios en el estilo de vida pueden reducir en más de la mitad el riesgo de DM2. La identificación de sujetos con GAA permite ampliar la ventana de oportunidades para iniciar las estrategias que permitan reducir la probabilidad de la enfermedad, el riesgo cardiovascular y renal; mientras más temprano y efectivas sean, mejor.

### Aterosclerosis subclínica

Se corresponde con el largo período silente o asintomático en la historia natural de la enfermedad aterosclerótica, e indica que, si bien está presente, aún no se ha reflejado en un evento adverso clínico. Aunque los FRCV son útiles en predecir la probabilidad de un desenlace en grupos de población, su precisión en calcular el RCVG en un sujeto varía

considerable y generalmente lo subestima;<sup>40</sup> por tal razón no es raro que, un episodio de muerte súbita sea la primera manifestación clínica de la aterosclerosis. Este hecho, aunado a la elevada morbilidad y mortalidad de la ECVA, junto a la evidencia de que mientras más temprano sean implementadas las medidas preventivas, mejores resultados habrá, ha llevado a la búsqueda de herramientas o marcadores que permitan la detección precoz de la ECVA en pacientes asintomáticos.<sup>41</sup>

Por esta razón, son necesarias las exploraciones complementarias no invasivas (ultrasonido de carótidas, determinación del calcio coronario, índice tobillo-brazo, etc) para confirmar o descartar la sospecha diagnóstica. Por lo que intervenir en esta fase subclínica es crucial para prevenir eventos clínicos cardiovasculares con mayor efectividad.

### Dislipidemia aterogénica.

Es de extraordinaria importancia en esta constelación de FRCV por la relevancia que representa la tríada lipídica de C-HDL bajo, triglicéridos elevados y una mayor proporción de partículas de LDL pequeñas y densas, lo cual le confiere el atributo de poseer un mayor poder aterogénico.<sup>42</sup>

Por fortuna, esta condición puede ser revertida al adoptar un estilo de vida más saludable con alimentación de mejor calidad, mayor actividad física y la pérdida del exceso de peso. Si fallan estas medidas, hay que recurrir al tratamiento farmacológico a la dosis necesaria. Recordando que la dislipidemia aterogénica difícilmente desaparezca a pesar del tratamiento intensivo, el paciente debe ser advertido por el médico y estar consciente de que solamente es controlada.<sup>8</sup>

### Esteatosis hepática

Condición frecuente en los sujetos con obesidad abdominal y/o DM2, y secundaria al mayor flujo de ácidos grasos libres provenientes de la lipólisis.<sup>43</sup> Este hígado graso puede funcionar bien como un blanco de las anormalidades metabólicas existentes y/o como amplificador de la aterogénesis, gracias a la liberación de componentes inflamatorios, hemostáticos y promotores del estrés oxidativo.<sup>44</sup>

**Discusión**

En razón a la abundante documentación sobre el tema cardiometabólico derivado de los numerosos estudios de observación, epidemiológicos, de intervención y clínicos, la estrategia más efectiva parece ser la detección precoz y tratamiento de los factores de riesgo que desencadenan el continuo cardiometabólico, como única forma de aminorar, detener o retardar la aparición y/o progresión de la ECVA. En consecuencia, el énfasis ha de estar centrado en la prevención primordial (evitar la aparición de los factores de riesgo) o en la prevención primaria (evitar el daño provocado por los factores de riesgo presentes), teniendo como baluarte a los médicos de atención primaria, médicos generales o médicos no especialistas en el enfoque cardiometabólico, ya que ellos reciben por primera vez a la mayoría de los pacientes con algún trastorno de este tipo. De allí la importancia de la conceptualización como un continuo, por ser fácilmente asimilable por el médico y comprensible para el paciente al ser una visión del problema marcada por su progresión en el tiempo.

El continuo cardiometabólico está conceptualizado para ayudar a comprender la dinámica de las alteraciones fisiopatológicas y clínicas de las condiciones clínicas que lo conforman, fomentar la adherencia del paciente a las estrategias terapéuticas y evitar posibles desvíos en la ruta trazada. Lo trascendente es que el médico entienda que la fisiopatología de las afecciones cardiometabólicas es una madeja de mecanismos entrelazados que, por una vía u otra, conducen a los eventos clínicos y, por tanto, la intervención terapéutica debe ser más enérgica y amplia de lo que antes se pensaba, ya que no se trata de un solo factor de riesgo, sino de varios de ellos con mayor o menor protagonismo, pero interactuando de manera sinérgica indicando con ello un mayor riesgo de eventos clínicos

Figura 2 Complejidad del continuo cardiometabólico



(Figura 2).

**Complejidad del continuo cardiometabólico.**

Implica la existencia de diversas alteraciones, fundamentalmente de índole metabólico, asociadas a otras expresiones de la alteración en la homeostasis cardiovascular.

El crecimiento desenfrenado en la prevalencia del sobrepeso y la obesidad, especialmente en la infancia y adolescencia, seguramente obligará a la modificación en los pensum de estudios de pregrado y posgrado de medicina, para una preparación académica en el área cardiometabólica y muy especialmente en nutrición, donde ha sido posible objetivar una deficiencia en estos conocimientos en distintas evaluaciones publicadas.<sup>24</sup>

Muy alarmante es el hecho de que la obesidad infantil ha pasado de ser un evento raro a una ocurrencia común, pudiendo trazar sus repercusiones hasta la adultez, por lo que hay que dejar de conceptualizar a la obesidad como un asunto de números; es fundamental que sea apreciada como una

enfermedad compleja cuya carga negativa no desaparece completamente con la pérdida de peso. De hecho, los niños con obesidad tienen cinco veces más probabilidades de continuar siendo obesos que los adultos, con todos los problemas concomitantes.<sup>45</sup> Por consiguiente, en la medida que se incrementa la tasa de prevalencia de obesidad en la niñez, es de esperar un incremento similar en la carga futura de la ECVA y de DM2; por ello, las políticas destinadas a reformar/eliminar el entorno obesogénico en los niños y adolescentes son cruciales para la salud en años futuros y son una excelente inversión.

Otro aspecto que destacar en la obesidad es el deterioro en la calidad de la salud. De acuerdo con el estudio de Nyberg y colaboradores,<sup>46</sup> la obesidad leve está asociada con la pérdida de uno por cada 10 años, y la obesidad severa de uno por cada cuatro años de los años potencialmente libre de enfermedad durante la adultez joven y tardía. Más aún, este incremento en la pérdida de años libres de enfermedad a medida que la obesidad es más severa ocurre por igual en ambos sexos, en fumadores y no fumadores, en el físicamente activo o inactivo y a través de toda la escala socioeconómica.

En cuanto al sedentarismo es evidente que las conductas sedentarias constituyen un atributo del estilo de vida contemporáneo y muestran una relación estrecha con diversos factores de riesgo, además de los cardiometabólicos, como es el caso de la salud ósea con tendencia a la osteopenia o el deterioro intelectual. A diferencia de los programas de actividad física, que suponen limitaciones de tiempo, transporte, infraestructura y logística, la reducción en las conductas sedentarias puede alcanzarse a muy bajo coste económico a través de simples microintervenciones, sin límite temporal, encaminadas a un incremento en la modificación del hábito sedentario y la implantación de actividades con mayor gasto energético.

Los profesionales de la salud, especialmente aquellos dedicados a los pacientes con condiciones cardiometabólicas, necesitan aplicar los tratamientos existentes en su debida dosificación y lo más temprano posible para obtener el máximo benefi-

cio y ser vigilantes de su adherencia, así como de la observancia estricta de los cambios terapéuticos en los hábitos de vida. La clave del éxito, muy probablemente, radique en la comprensión temprana de la fisiopatología del trastorno cardiometabólico, para así estar en capacidad de intervenir biológica y conductualmente antes de un desenlace clínico, el cual eventualmente puede ser fatal.

En los últimos años se acuñó el término de la multimorbilidad cardiometabólica para definir la coexistencia de dos o más de las siguientes entidades: hipertensión arterial, DM2 y ECVA, la cual, progresivamente, se ha hecho más común globalmente con un gran impacto sobre la salud pública por su elevada tasa de mortalidad, morbilidad y coste económico;<sup>47</sup> más aún, si se tiene en cuenta que en las condiciones cardiometabólicas, la asociación es más la regla que la excepción.

Las consecuencias clínicas derivadas del mayor riesgo cardiometabólico, pueden ser reflejadas en:<sup>1,47,48</sup>

- Mayor riesgo de ECVA, por ser la aterosclerosis una condición ubicua. Generalmente, los pacientes con afección vascular en un territorio arterial tienen lesiones ateroscleróticas en otras arterias.
- Elevada prevalencia de DM2 y todo su cortejo clínico con el mayor riesgo de hígado graso no alcohólico, cáncer y demencia tipo Alzheimer.
- Elevada frecuencia de hipertensión arterial y arritmias como la fibrilación auricular.
- La repercusión y daño sobre órganos diana como el riñón, cerebro e hígado.
- Deterioro en la calidad de vida, dependiendo del grado de discapacidad con menor rendimiento cardiorrespiratorio.
- Mortalidad elevada, especialmente la muerte súbita cardíaca que, en un elevado porcentaje de casos, es la primera manifestación de enfermedad cardiovascular.

Las evidencias han demostrado, sin lugar a duda, que el cumplimiento estricto del tratamiento (farmacológico y los cambios terapéuticos de los hábitos de vida, especialmente la alimentación

cardiosaludable y la rutina de actividad física diaria), reflejado en un excelente control metabólico (glucemia, A1c, C-LDL y TG) y de la presión arterial, puede reducir en más del 50% la probabilidad de un evento vascular o la progresión a la DM2, asegurando una mejor calidad de vida.<sup>8</sup>

La atención de las condiciones cardiometabólicas exigen la facilidad necesaria para interactuar con los pacientes en un lenguaje claro y comprensible e instruirlos sobre los beneficios de los abordajes existentes, así como de los riesgos de incumplir con la adherencia o seguir medicamentos o estrategias no debidamente comprobadas, advirtiendo de forma clara que el objetivo no es solamente controlar las cifras alteradas de glucemia, lípidos o peso, sino también la prevención de la ECVA, destino final de estas afecciones cuando no son atendidas a tiempo y con la intensidad debida.

### Referencias

- 1.- Mechanick JI, Farkouh ME, Newman JD, Garvey WT. Cardiometabolic-Based chronic disease, adiposity and dysglycemia drivers: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(5):525-538; doi:10.1016/j.jacc.2019.11.044.
- 2.- Arocha Rodulfo JI. Approach to the cardiometabolic continuum. Narrative description. *Clin Investig Arterioscler*. 2021 May-Jun;33(3):158-167. doi: 10.1016/j.arteri.2020.10.003.
- 3.- Reaven GM. Insulin resistance: the link between obesity and cardiovascular disease. *Med Clin North Am*. 2011 Sep;95(5):875-92. doi: 10.1016/j.mcna.2011.06.002.
- 4.- Nieto-Martínez R, González-Rivas JP, Mechanick JI. Cardiometabolic risk: New chronic care models. *JPEN J Parenter Enteral Nutr*. 2021 Sep 14. doi: 10.1002/jpen.2264.
- 5.- Fulton M, Srinivasan VN. Obesity, Stigma And Discrimination. 2021 Mar 16. In: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Jan-..
- 6.- Timper K, Brüning JC. Hypothalamic circuits regulating appetite and energy homeostasis: pathways to obesity. *Dis Model Mech*. 2017;10:679-689.
- 7.- Schneeberger M, Gomis R, Claret M. Hypothalamic and brainstem neuronal circuits controlling homeostatic energy balance. *J Endocrinol*. 2014;220:T25-T46.
- 8.- Arocha Rodulfo JI. Abordaje práctico para el estudio de la dislipidemia. Actualización en lípidos al alcance de todos. Editorial Amolca, Medellín, 2018.
- 9.- Sharma G, Parihar A, Talaiya T, Dubey K, Porwal B, Parihar MS. Cognitive impairments in type 2 diabetes, risk factors and preventive strategies. *J Basic Clin Physiol Pharmacol*. 2020;31(2):/j/jbcpp.2020.31.issue-2/jbcpp-2019-0105/jbcpp-2019-0105.xml. doi:10.1515/jbcpp-2019-0105
- 10 Song R, Xu H, Dintica CS, Pan X-Y, Qi X, Buchman AS et al. Associations between cardiovascular risk, structural brain changes, and cognitive decline. *J Am Coll Cardiol*. 2020;75(20):2525-2534. doi:10.1016/j.jacc.2020.03.053.
- 11.- Hopkins M, Blundell JE. Energy balance, body composition, sedentariness and appetite regulation: Pathways to obesity. *Clin Sci* 2016;130:1615-1628. doi: 10.1042/CS20160006.
- 12.- NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128.9 million children, adolescents, and adults. *Lancet*. 2017;390(10113):2627-42. doi: 10.1016/S0140-6736(17)32129-3.
- 13.- <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-andoverweight>, acceso del 20/05/2020
- 14.- Templin T, Oliveira Hashiguchi TC, Thomson B, Dieleman J, Bendavid E. The overweight and obesity transition from the wealthy to the poor in low- and middle-income countries: A survey of household data from 103 countries. *PLoS Med*. 2019;16(11):e1002968. doi: 10.1371/journal.pmed.1002968.
- 15.- Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, Barrett JL, Giles CM et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. *N Engl J Med*. 2019;381(25):2440-2450. doi:10.1056/NEJMsa1909301
- 16.- World Health Organization. World health statistics 2019: monitoring health for the SDGs, sustainable development goals. Geneva: 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO.
- 17.- Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso. Nota de prensa del 01.04.2020, consultado en <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
- 18.- The GBD 2015 Obesity Collaborators. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. *N Engl J Med* 2017;377:13-27; doi: 10.1056/NEJMoa1614362
- 19.- Fondo de las Naciones Unidas para la Infancia, El sobrepeso en la niñez: Un llamado para la prevención en América Latina y el Caribe, UNICEF, Ciudad de Panamá, 2021.
- 20.- Powell-Wiley TM, Poirier P, Burke LE, Després JP, Gordon-Larsen P, Lavie CJ, et al; American Heart Association Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; and Stroke Council. Obesity and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation* 2021;143:e984-e1010. doi: 10.1161/CIR.0000000000000973..
- 21.- Tchernof A, Després JP. Pathophysiology of human visceral obesity: an update. *Physiol Rev*. 2013;93(1):359-404; doi:10.1152/physrev.00033.2011.
- 22.- Henning RJ. Obesity and obesity-induced inflammatory disease contribute to atherosclerosis: a review of the pathophysiology and treatment of obesity. *Am J Cardiovasc Dis*. 2021 Aug 15;11(4):504-529.
- 23.- Wong MCS, Huang J, Wang J, Chan PS, Lok V, Chen X et al. Global, regional and time-trend prevalence of central obesity: a systematic review and meta-analysis of 13.2 million subjects. *Eur J Epidemiol*. 2020; 35(7):673-683. doi: 10.1007/s10654-020-00650-3.
- 24.- Crowley J, Ball L, Hiddink GJ. Nutrition in medical education: a systematic review. *Lancet Planet Health*. 2019;3(9):e379-e389; doi: 10.1016/S2542-5196(19)30171-8.
- 25.- Wu WC, Wei JN, Chen SC, Fan KC, Lin CH, Yang CY et al. Progression of insulin resistance: A link between risk factors and the incidence of diabetes. *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;161:108050. doi:10.1016/j.diabres.2020.108050
- 26.- Physical activity [website]. Geneva: World Health Organization; 2018 (<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/physical-activity>, acceso del 20 de mayo 2021).
- 27.- Guthold R, Stevens GA, Riley LM, Bull FC. Global trends in insufficient physical activity among adolescents: a pooled analysis of 298 population-based surveys with 1.6 million participants. *Lancet Child Adolesc Health*. 2020 ; 4(1): 23-35; doi: 10.1016/S2352-4642(19)30323-2.
- 28.- Endorsed by The Obesity Society, Young DR, Hivert MF, Alhassan S, Camhi SM, Ferguson JF, Katzmarzyk PT, Lewis CE,

## CONTINUO CARDIOMETABÓLICO, EL ENCUENTRO DE DOS MUNDOS

- Owen N, Perry CK, Siddique J, Yong CM; Physical Activity Committee of the Council on Lifestyle and Cardiometabolic Health; Council on Clinical Cardiology; Council on Epidemiology and Prevention; Council on Functional Genomics and Translational Biology; and Stroke Council. Sedentary Behavior and Cardiovascular Morbidity and Mortality: A Science Advisory From the American Heart Association. *Circulation* 2016;134:e262-79; doi: 10.1161/CIR.0000000000000440.
- 29.- Patterson R, McNamara E, Tainio M, de Sá TH, Smith AD, Sharp SJ et al. Sedentary behavior and risk of all-cause, cardiovascular and cancer mortality, and incident type 2 diabetes: a systematic review and dose response meta-analysis. *Eur J Epidemiol*. 2018;33(9):811-829; doi: 10.1007/s10654-018-0380-1.
- 30.- Arocha Rodulfo JI. Sedentarismo, enfermedad del siglo XXI. *Clin Investig Arterioescl* 2019; 2019;31(5):233-40. <https://doi.org/10.1016/j.arteri.2019.04.004>
- 31.- Arocha R, JI. Riesgo cardiometabólico del sedentarismo. *Rev Hosp Clín Univ Chile* 2021; 32: 221 – 32.
- 32.- Arocha Rodulfo JI. Sedentarismo, una condición pluridimensional. <https://www.medecsc.com.ar/2021/09/28/sedentarismo-una-condicion-pluridimensional/>
- 33.- Katzmarzyk PT, Powell KE, Jakicic JM, Troiano RP, Piercy K, Tennant B. 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. Sedentary behavior and health: Update from the 2018 Physical Activity Guidelines Advisory Committee. *Med Sci Sports Exerc*. 2019;51(6):1227-1241; doi: 10.1249/MSS.0000000000001935.
- 34.- Zhao R, Bu W, Chen Y, Chen X. The dose-response associations of sedentary time with chronic diseases and the risk for all-cause mortality affected by different health status: A systematic review and meta-analysis. *J Nutr Health Aging*. 2020;24(1):63-70; doi: 10.1007/s12603-019-1298-3.
- 27a.- Hefner M, Baliga V, Amphay K, Ramos D, Hegde V. Cardiometabolic modification of amyloid beta in alzheimer's disease pathology. *Front Aging Neurosci*. 2021 Aug 23;13:721858. doi: 10.3389/fnagi.2021.721858.
- 35.- American Diabetes Association. 2. Classification and diagnosis of diabetes: Standards of Medical Care in Diabetes-2020. *Diabetes Care* 2020;43 (Suppl. 1):S14-S31; doi: 10.2337/dc20-S002.
- 36.- Cosentino F, Grant PJ, Aboyans V, Bailey CJ, Ceriello A, Delgado V et al. 2019 ESC Guidelines on diabetes, pre-diabetes, and cardiovascular diseases developed in collaboration with the EASD. *Eur Heart J*. 2020;41(2):255-323; doi: 10.1093/eurheartj/ehz486.
- 37.- Palladino R, Tabak AG, Khunti K, Valabhji J, Majeed A, Millett C et al. Association between pre-diabetes and microvascular and macrovascular disease in newly diagnosed type 2 diabetes. *BMJ Open Diab Res Care* 2020;8:e001061; doi:10.1136/bmjdr-2019-001061.
- 38.- Andes LJ, Cheng YJ, Rolka DB, Gregg EW, Imperatore G. Prevalence of prediabetes among adolescents and young adults in the United States, 2005-2016. *JAMA Pediatr*. 2019;174(2):e194498. doi:10.1001/jamapediatrics.2019.4498
- 39.- Buysschaert M, Medina JL, Bergman M, Shah A, Lonier J. Prediabetes and associated disorders. *Endocrine*. 2015;48(2):371-393; doi: 10.1007/s12020-014-0436-2.
- 40.- Fernández-Friera L, Fuster V, López-Melgar B, Oliva B, García-Ruiz JM, Mendiguren J et al. Normal LDL-Cholesterol levels are associated with subclinical atherosclerosis in the absence of risk factors. *J Am Coll Cardiol*. 2017;70 (24):2979-2991. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.10.024>
- 41.- Blaha MJ, Yeboah J, Al Rifai M, Liu K, Kronmal R, Greenland P. Providing evidence for subclinical CVD in risk assessment. *Glob Heart*. 2016;11(3):275-285; doi: 10.1016/j.ghheart.2016.08.003.
- 42.- Ponte-Negretti CI, Isea-Perez JE, Lorenzatti AJ, Lopez-Jaramillo P, Wyss-Q FS, Pintó X et al. Atherogenic dyslipidemia in Latin America: Prevalence, causes and treatment: Expert's position paper made by The Latin American Academy for the Study of Lipids (ALALIP) Endorsed by the Inter-American Society of Cardiology (IASC), the South American Society of Cardiology (SSC), the Pan-American College of Endothelium (PACE), and the International Atherosclerosis Society (IAS). *Int J Cardiol*. 2017;243:516-522; <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijcard.2017.05.059>
- 43.- Galiero R, Caturano A, Vetrano E, Cesaro A, Rinaldi L, Salvatore T, Marfella R, Sardu C, Moscarella E, Gragnano F, Calabrò P, Sasso FC. Pathophysiological mechanisms and clinical evidence of relationship between nonalcoholic fatty liver disease (NAFLD) and cardiovascular disease. *Rev Cardiovasc Med*. 2021 Sep 24;22(3):755-768. doi: 10.31083/j.rem2203082.
- 44.- Rinaldi L, Pafundi PC, Galiero R, Caturano A, Morone MV, Silvestri C, Giordano M, Salvatore T, Sasso FC. Mechanisms of non-alcoholic fatty liver disease in the metabolic syndrome. A narrative review. *Antioxidants (Basel)*. 2021 Feb 10;10(2):270. doi: 10.3390/antiox10020270.
- 45.- Olson M, Chambers M, Shaibi G. Pediatric markers of adult cardiovascular disease. *Curr Pediatr Rev*. 2017 ; 13(4): 255–259. doi:10.2174/1573396314666180117092010.
- 46.- Nyberg ST, Batty GD, Pentti J, Virtanen M, Alfredsson L, Fransson EI et al. Obesity and loss of disease-free years owing to major non-communicable diseases: a multicohort study. *Lancet Public Health*. 2018;3(10):e490-e497; doi: 10.1016/S2468-2667(18)30139-7.
- 47.- Oishi Y, Manabe I. Organ system crosstalk in cardiometabolic disease in the age of multimorbidity. *Front Cardiovasc Med*. 2020;7:64; doi:10.3389/fcvm.2020.00064
- 48.- Lechner K, McKenzie AL, Kränkel N, et al. High-Risk atherosclerosis and metabolic phenotype: the roles of ectopic adiposity, atherogenic dyslipidemia, and inflammation. *Metab Syndr Relat Disord*. 2020;18(4):176-185; doi: 10.1089/met.2019.0115.

## Educación médica en tiempos de la COVID-19\*

*Mario J. Patiño-Torres\*\**

### **Resumen**

La pandemia generada por el virus del SARS-CoV2 nos confrontó con un nuevo escenario como humanidad y como comunidad internacional de la salud pública y la educación médica. Éste ha sido un momento crítico en el que debimos abrir nuestra mente y pensar de manera científica, pero al mismo tiempo humanista, a fin de identificar aquellos elementos esenciales del actual escenario que nos permitan tener una visión prospectiva y constructiva del futuro. Es difícil exagerar las implicaciones clínicas, sociales, políticas, económicas y educativas que la enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) se encuentra generando alrededor del mundo. El sector educativo es sin duda alguna, uno de los más afectados, sin embargo, la necesidad de preparar médicos, especialistas y otros profesionales de la salud nunca había sido tan imperiosa como lo es en el contexto de la realidad que puso de manifiesto la pandemia de la COVID-19.

Debemos reconocer que no estábamos preparados para una disrupción a semejante escala, no existen precedentes de interrupción abrupta en la educación, con demanda de tan profundos cambios de índole práctico. Casi de la noche a la mañana, las escuelas y universidades de todo el mundo cerraron sus puertas, afectando a 1.570 millones de estudiantes en 191 países, según estimaciones de

la UNESCO a nivel global, y para el Instituto de Educación Superior de América Latina y el Caribe (IESALC) el cierre temporal afectó aproximadamente a unos 23,4 millones de estudiantes de educación superior y a 1,4 millones de docentes representando más del 98% de la población de estudiantes y profesores de educación superior de la región.

### **Contexto global**

Sin embargo, desde muy temprano del inicio de la pandemia de la COVID-19 se propuso un modelo de directrices como plan de acción de las facultades de medicina ante la expansión de la COVID-19, planteándose cuatro líneas de acción:

En primer lugar, se debía privilegiar la Protección y seguridad de la comunidad educativa a través de la disminución o suspensión de actividades no prioritarias. El distanciamiento físico fue la estrategia preventiva más efectiva hasta el desarrollo de las vacunas y/o tratamientos; dado que la presencia de estudiantes en los centros asistenciales durante sus rotaciones clínicas los exponía a contraer la enfermedad y/o transmitir el virus incluso siendo asintomáticos; en la mayoría de las universidades y hospitales del mundo sus prácticas fueron suspendidas. Otros factores que contribuyeron a la decisión de limitar sus prácticas clínicas fueron el número limitado de pruebas para la COVID-19, la cancelación de procedimientos quirúrgicos, la disminución del número de consultas externas y la falta de equipo de protección personal adecuado.

En segundo lugar, el compromiso de garantizar la continuidad académica usando los recursos de la

---

\* Presentado como parte de la Ponencia Central del XXVI Congreso Venezolano de Medicina Interna, Caracas, Venezuela, 2021.

\*\* Profesor Titular de la Facultad de Medicina, Universidad Central de Venezuela. Director del Comité Nacional de Educación Médica de la Sociedad Venezolana de Medicina Interna.

educación a distancia (EaD); no se trataba de emplear las nuevas tecnologías por el hecho de que fuesen nuevas, que no lo son porque la EaD tiene años construyendo su propio cuerpo de doctrina, sino por el hecho de resultar útil como recurso de adecuación para atender la contingencia. Así, el impacto más evidente sobre los docentes fue la expectativa, cuando no exigencia, de la continuidad de la actividad académica bajo la modalidad virtual. Siendo la virtualización la principal herramienta educativa para sostener el funcionamiento de la educación, nos vimos obligados a reconocer la enorme brecha digital, no para impedir la virtualización, sino para diseñar estrategias didácticas adecuadas y la limitación de mecanismos de apoyo suficientes para atenderla con más rigor.

Desde el inicio de la pandemia, el principio rector fundamental de las políticas públicas en educación a nivel global fue el de hacer todo lo posible para garantizar la continuidad de la actividad académica. La primera y más importante área de iniciativas fue favorecer la puesta en práctica de soluciones tecnológicas de emergencia para la continuidad formativa y el segundo elemento crucial para garantizar la continuidad de la actividad docente fueron las propias competencias del profesorado para operar en entornos virtuales de elevada complejidad tecnológica, para lo cual no estábamos necesariamente preparados.

Sin duda, durante la pandemia, la tecnología ha facilitado el camino a través de simulaciones, problemas de razonamiento clínico, dilemas de la práctica clínica, entre otras, que han permitido sostener una formación clínica con ciertos estándares. Sin embargo, el uso de la tecnología requiere de condiciones básicas, como es la conectividad a la red, la cual está identificada, según datos de la UNESCO, como una de las principales dificultades de los estudiantes de educación superior durante la pandemia, a nivel global 6 de cada 10 estudiantes refirieron limitaciones de conectividad, en nuestra región se aproxima al 70%, la proporción de los estudiantes universitarios con problema de conexión a la internet. Siendo América Latina y el Caribe, después de África la región con menos hogares con conexión a internet, mientras que en

Venezuela para el momento del inicio de la pandemia en marzo del 2020, 2/3 de los hogares no tenían acceso a la red, lo cual imposibilitaba el acceso a la EaD y generaba una experiencia negativa debido a las múltiples dificultades de acceso, entre las que debe considerar adicionalmente la disponibilidad de dispositivos tecnológicos adecuados, la fallas del sistema eléctrico nacional, aunado a las brechas digitales.

En tercer lugar, garantizar la Comunicación y acompañamiento emocional de la comunidad académica para atenuar la ansiedad, incertidumbre y soledad de quienes conforman la universidad: estudiantes, profesores, padres de familia y personal administrativo y obrero, ante el impacto de la nueva enfermedad.

En cuarto lugar, se especifica la respuesta y responsabilidad social de las instituciones universitarias y sus facultades de medicina, no solo para la formación de profesionales de la salud competentes, sino con la atención por este recurso humano, con la prevención y el apoyo de los millones de personas impactadas en el mundo por la situación de pandemia, permitiéndose a su vez el desarrollo de competencias profesionales en los médicos en formación.

A nivel global, se generaron alternativas en las cuales, a la par de cumplir actividades de formación, se pudo contribuir con la sociedad, a través de la atención telefónica en convenio con centros especializados, diseño de material educativo para pacientes o población en general, desarrollo de guías o protocolos que fueron publicados en revistas científicas, educación a la comunidad a través de redes sociales u otras plataformas, entre otras actividades virtuales. En la experiencia compartida por colegas de otras latitudes, pudimos evidenciar la implementación de estrategias que promovían el aprendizaje independiente mediante la optimización del tiempo fuera del aula y del hospital, especialmente mediante actividades de investigación, las cuales, demostraron aumentar la motivación, el compromiso y el razonamiento científico y crítico necesario para obtener un adecuado desempeño en cualquier especialidad médica, tanto en módulos

básicos como durante prácticas clínicas.

### **Contexto local**

El análisis de las implicaciones de la pandemia de la COVID-19 en la educación médica venezolana implica un estudio contextualizado. La pandemia añadió un grado más de complejidad a la crítica situación del país y de sus universidades públicas autónomas, sede de todas nuestras escuelas y facultades de Medicina. Un país con un sistema nacional público de salud desmantelado producto de 2 décadas de políticas públicas erradas por parte de la cleptocracia gobernante, que se configura como un estado fallido, un país con una declaratoria de “Crisis Humanitaria Compleja” desde hace 5 años, agravada por la pandemia, un país donde sus universidades públicas autónomas son declaradas objetivos políticos para su dominación política e ideológica, y sometidas a un proceso sistemático de colapso, no por la vía de la fuerza o represión, sino del cerco presupuestario, privándolas de los recursos necesarios para su adecuado funcionamiento. En el caso de nuestra ilustre Universidad Central de Venezuela (UCV), en el año 2021, año de su tricentenario, el presupuesto asignado fue el 2.27% del monto solicitado, lo cual coloca a estas instituciones en modo de supervivencia.

Sin embargo, a pesar del colapso inducido, las universidades públicas autónomas y sus facultades de medicina siguen funcionando, porque estudiantes, profesores y personal de apoyo decidimos que siguieran funcionando a pesar de la precariedad. Porque las actividades académicas continúan allí donde hay espíritus comprometidos con la ciencia y la formación y, a veces, con sorprendentes resultados, pero esto con un costo humano muy alto. Según datos de una consulta sobre la existencia de condiciones para el reinicio de actividades presenciales, realizada por la Asociación de Profesores de la UCV (APUCV) en el último trimestre del año 2020, en la cual participaron unos 1.600 profesores, el salario mensual de esos profesores estaba entre 3 y 5 dólares americanos, según la tasa oficial de cambio para la fecha, el 97,8% de los consultados pagaban el servicio de internet con esos ingresos; y sobre la existencia de condiciones para la reincorporación a las actividades docentes el

98,58% opino que no existían condiciones para actividades presenciales en ese momento. Es necesario resalta que esas dramáticas condiciones socioeconómicas y de precariedad del ambiente laboral, de falta de recursos pedagógicos, no eran consecuencia de la pandemia de la COVID-19, sino la expresión del colapso inducido de la universidad pública venezolana, agravada desde marzo del 2020 por la emergencia sanitaria provocada por la COVID-19.

A pesar del deterioro, el compromiso de nuestra universidad pública autónoma, de sus facultades y escuelas de medicina fue garantizar la continuidad académica. El acuerdo fue que la enseñanza debía continuar, las evaluaciones tenían que producirse y la gestión académica tenía que mantenerse. El cierre total o parcial de actividades presenciales, como medida para contener la pandemia de la COVID-19, llevó a un despliegue acelerado de soluciones de educación a distancia para asegurar la continuidad pedagógica. Con múltiples obstáculos, desde la baja conectividad y la falta de contenidos en línea consonos con los planes de estudio, hasta con un profesorado no preparado para esa "nueva realidad".

El grave desafío que impuso la contingencia de la COVID-19 a nuestras universidades públicas autónomas que aún se mantiene en pie a pesar del colapso inducido, ha llevado a profesores y estudiantes a reconocer o redescubrir recursos existentes para la educación virtual y para el fortalecimiento y capacitación de sus docentes. En el caso de la UCV, su Sistema de Educación a Distancia (SEDUCV) que comienza a desarrollarse en el año 2007, se ha consolidado durante 14 años para disponer en el momento del inicio de la pandemia de un vigoroso Campus Virtual, que durante el periodo de la contingencia sanitaria ha tenido una demanda creciente para la creación de aulas virtuales, con la incorporación de cada vez más estudiantes y profesores. Por su parte el Sistema de Actualización Docente del Profesorado de la UCV (SADPRO-UCV), se ha caracterizado históricamente por una oferta académica abundante y pertinente para la profesionalización pedagógica del profesorado; un ejemplo de ello es el Programa de

Formación en Contingencia, que es un programa prepandemia orientado al desarrollo de capacidades docentes para la educación virtual y que, durante el periodo de la pandemia, ha atendido una creciente demanda de profesores en busca de recursos para atender el compromiso de garantizar la continuidad académica. SADPRO sigue creciendo en su oferta de formación, en el último trimestre del 2020, en el primer año de la pandemia, inaugura el Programa de Formación para el Cambio: ARETÉ.

A pesar de esos recursos y oferta de formación, en las primeras etapas de la pandemia muchos profesores tuvimos que improvisar porque no teníamos todos los elementos claves para tomar decisiones, ni estábamos entrenados para ello. Es que sobre los métodos convencionales teníamos una base teórica razonable y una experiencia larga y variada; pero sobre los métodos a distancia la base teórica era bastante menor, y una escasa experiencia acumulada. La práctica pedagógica se convirtió en Educación Remota de Emergencia (ERE) o, “Coronateaching”, definida como el proceso de transformar las clases presenciales a modo virtual, pero sin cambiar el currículum ni la metodología; impartir los contenidos tradicionales a través de plataformas digitales, sin las adecuaciones programáticas que favorezcan aprendizajes significativos. Esta entrada abrupta en una modalidad docente compleja y con una curva de aprendizaje pronunciada, sin dudas pudo generar resultados limitados y frustración debido a la adaptación a una modalidad educativa nunca experimentada sin la correspondiente capacitación para ello. A esto se le puede añadir la frustración e impotencia derivadas de las limitaciones en la conectividad o de la falta de experiencia para la operación de plataformas y recursos digitales. Sin embargo en las primeras etapas era lo que podíamos hacer y no hay duda que después de 2 años de pandemia han aumentado los aprendizajes, y el momento es propicio para la reflexión, para identificar qué hemos aprendido, qué se ha hecho bien y por qué se ha hecho bien, para promover el intercambio de experiencia y el trabajo colaborativo de manera de avanzar juntos en la curva de aprendizaje para la implementación de la EaD con mayor rigor, así como para aprove-

char las oportunidades que ofrece cuando se produzca el retorno de la presencialidad en la docencia, y poder avanzar en la propuesta institucional de una universidad bimodal. Con seguridad en el futuro próximo tomaremos partido del conocimiento que están generando los aprendizajes, en algunos casos “forzados”, que esta situación de pandemia ha provocado.

Al igual que la educación médica de grado, la educación médica de postgrado, la formación de especialistas también se ha visto afectada por la COVID-19, provocando una reducción brusca de las actividades clínicas, quirúrgicas y académicas en todas las especialidades. Si bien, se vieron alterados los programas de los Médicos Residentes, los cuales debieron ser reformulados, la pandemia de la COVID-19 ha representado una oportunidad para avanzar en el desarrollo de las competencias previamente definidas y desarrollar nuevas competencias como parte del proceso formativo a pesar de las limitaciones, al generarse escenarios de aprendizajes inéditos productos de la pandemia que nos han permitido fortalecer competencias profesionales con diferentes niveles de impacto: individual, interpersonal, organizacional y en el sistémico como liderazgo e innovación.

Al tener nuestras residencias de postgrado su sede en hospitales universitarios que, desde el primer momento, lejos de cancelar sus actividades, se pusieron al servicio de la atención de los pacientes afectados por la COVID-19, los médicos residentes de los Postgrados de Medicina interna nunca desaparecieron del escenario asistencial. Han resultado esenciales en la respuesta asistencial, y se han encontrado en la primera línea de la atención de los pacientes infectado por el SARS-CoV-2. Nuestros médicos residentes han representado un elemento clave de la respuesta del precario sistema público de salud venezolano, asumiendo responsabilidades muy por encima de lo que se esperaba para su nivel de formación a pesar de las limitaciones. La pandemia ha puesto de manifiesto lo mejor de cada uno, por lo que siempre será oportuno dejar nuestro testimonio de respeto y admiración por la labor cumplida, en medio de esta emergencia sanitaria. Atendiendo a la directriz de Respuesta y

Responsabilidad Social en la formación de profesionales competentes y la atención de la población afectada por la COVID-19.

Bajo esa misma directriz de Respuesta y Responsabilidad social, los estudiantes de grado se involucraron en la atención de la pandemia de la COVID-19, a través de la generación de contenido educativos para la comunidad, utilizando estrategias producto de iniciativas de innovación pedagógica previas a la pandemia, como el uso de las redes sociales. Un ejemplo entre muchas otras iniciativas es la cuenta de Instagram @ucvmed2.0 de la Cátedra de Clínica Médica “B” de la Escuela de Medicina Luis Razetti-UCV, que le permitió a los estudiantes socializar los contenidos generados, avanzar en el desarrollo de competencias con la solidaridad, así como en la persecución y culminación del año lectivo en curso para el momento de inicio de la pandemia. Otros estudiantes de grado, particularmente de los últimos años de la carrera, se involucraron en funciones de voluntariado, con la atención directa de pacientes en los hospitales universitarios bajo supervisión de médicos residentes y docentes, requiriendo previamente capacitación, equipamiento y aplicación de protocolos de actuación segura. También se involucraron en la atención de la pandemia con el uso de los recursos de la telemedicina, con consultas telefónicas, comunicación con familiares, ayuda en la gestión de ingresos y altas; ejemplo de ello, el Programa “Llamadas SOS”, de la Plataforma SOS Telemedicina de la facultad de Medicina de la UCV. Experiencias de aprendizaje, algunas de ellas inéditas, que permitieron avanzar en el proceso formativo con el desarrollo de valores como el altruismo, la generosidad, o el espíritu de servicio.

Para atender la directriz sobre Comunicación y Acompañamiento Emocional, desde etapas muy iniciales de la contingencia provocada por el SARS-CoV-2, la Cátedra de Psiquiatría de la Escuela Razetti UCV, puso en marcha Grupos de Apoyo y Reflexión en Tiempo de Pandemia. Que permitió atender desde las primeras etapas de la emergencia sanitaria a docentes y estudiantes y demás miembros del personal de salud, ante la incertidumbre, la ansiedad y el miedo que generó esta nueva enfer-

medad, así como el miedo por la afectación de la trayectoria académica y los sentimientos de pérdida de propósitos. Iniciativas similares se formaron en otras instituciones universitarias como el Centro de Asesoramiento y Desarrollo Humano (CADH) de la Universidad Católica Andrés Bello, que puso en marcha un “Grupo de apoyo psicológico en tiempos de pandemia”, no solo para la comunidad académica, sino también para la comunidad en general.

Después de 2 años de la aparición de la COVID-19, no hay duda que esta generación de jóvenes médicos formados durante la pandemia tendrán rasgos diferenciales, comparados con aquellos, que durante el mismo periodo fueron excluidos por cualquier razón, de la experiencia de atender aspectos de esta contingencia sanitaria excepcional. La COVID-19 nos ha planteado nuevas realidades que modifican los supuestos sobre los que operaban las instituciones para la formación de profesionales de salud.

En Venezuela durante la pandemia hemos sido capaces de hacer innovación frugal; esta emergencia sanitaria en un país, con una crisis estructural compleja, debe ser vista como una oportunidad para cambiar cosas, para entender nuestra capacidad de respuesta individual, grupal y como organización, una oportunidad para generalizar soluciones alternativas, para contribuir al avance de la educación médica en el marco de la innovación y transformación curricular pendiente en muchas de nuestras Escuelas. En fin, una oportunidad para mejorar la Educación Médica global.

Con seguridad en el futuro próximo se podrá sacar partido del conocimiento que están generando los aprendizajes, en algunos casos “forzados”, que esta situación está forjando. Sin duda se ha generado y se continuará produciendo una gran cantidad de investigación relativa a los efectos de esta crisis en diferentes aspectos de ámbito sanitario, científico, social, económico y de la educación. Lo cual será la contribución de la Investigación y Desarrollo (I+D).

### Retos

La falta de referencias a crisis sanitarias semejantes en el pasado hacía difícil predecir en las primeras etapas el devenir en nuestras universidades y facultades de medicina.

Por iniciativa de los Profesores Ingrist alemán y Enrique Vera, se trabajó en la identificación una serie de retos que los responsables de la educación médica nacional debíamos atender en cada una de nuestras facultades y escuelas:

1. garantizar la reducción del riesgo de contagio relacionado con las actividades de educación médica.
2. apoyar la atención de la pandemia por parte de los docentes del área clínica y de los alumnos, cuando sea necesario, como personal de salud en formación.
3. ofrecer estrategias de aprendizaje que puedan ser estructuradas en ambientes virtuales o con recursos de EaD. Con el docente aportando su ingenio y creatividad para pensar en metodologías, contextos y estrategias de aprendizaje más allá de los textos tradicionales.
4. capacitar a alumnos y profesores en el manejo de las plataformas virtuales.
5. habilitar espacios en nuestras casas para trabajar sin interrupciones o ruido, bien iluminado y que dispongan de recursos necesarios.
6. superar las deficiencias de conexión a Internet y problemas eléctricos, en nuestro país, generadores de limitaciones para la EaD. Muchos estudiantes no cuentan con la tecnología, para poder cumplir con sus expectativas académicas.
7. ofrecer apoyo emocional para los estudiantes que permanecen en sus casas .
8. ofrecer actividades clínicas protegidas.
9. ofrecer experiencias clínicas alternativas que sean auténticas.

Con lo que hemos hecho durante estos meses de pandemia tenemos que evaluar los resultados, aprender mejor qué es lo que funciona y por qué, y utilizar las lecciones aprendidas para reforzar la inclusión, la innovación y la cooperación entre

todos los entes involucrados.

### ¿Que hemos aprendido?

- Necesitamos fortalecer la formación de nuestros docentes en dimensiones como el de la pedagogía de la EaD y en la adquisición de habilidades y destrezas básicas en teoría del aprendizaje multimedial y diseño instruccional, para mejorar la calidad de la planificación, el contenido brindado a los estudiantes y el desarrollo de las competencias profesionales.  
Debemos incorporar nuevas estrategias pedagógicas que consoliden la modalidad sincrónica de aprendizaje a distancia (aprendizaje invertido / aprendizaje híbrido), desde un enfoque nuevo y ampliado que involucre a los estudiantes, que han vivido nuevas experiencias durante la pandemia y seguramente han impactado en sus competencias para autodirigir y organizar su aprendizaje.  
Necesitamos incorporar una adecuada infraestructura de datos académicos y entender el uso de herramientas de análisis inteligente (Learning analytics) como complementarias del proceso de aprendizaje/enseñanza.
- Debemos profundizar nuestra reflexión sobre el papel de la evaluación dentro del proceso de aprendizaje/enseñanza, incluyendo la modalidad virtual.
- Y seguramente surgirán y se necesitarán nuevos modelos de gestión académica y perfiles de liderazgo dentro de las universidades, orientados hacia los futuros escenarios laborales, de un mundo donde la normalidad parece ser una variable en cambio, continua.

Ahora, el mayor reto de las facultades de medicina en el país es mucho más que gestionar la continuidad formativa durante la crisis de la COVID-19. Debemos asumir el desafío de utilizar la coyuntura estructural y contingencia sanitaria en la que están inmersa, para repensar las universidad y facultad de medicina que queremos, para identificar y superar anacronismos y vicios, que los hay y muchos. Este

es un momento no solo para continuar, sino para rediseñar y reestructurar unas facultades de medicina acordes con los estándares globales de la educación médica, que les permita contribuir al avance de la formación de profesionales de la salud en el marco de la innovación y para una transformación curricular activa. Avanzar en este propósito requiere de cambios en los responsables de la toma de decisiones, no se pueden gestionando las universidades y sus facultades de medicina en el nuevo milenio con los criterios del pasado, se requiere en los decisores rasgos diferenciales como el pragmatismo, flexibilidad, receptividad y creatividad para ajustarse a una realidad cambiante.

### **Recomendaciones**

A profesores y estudiantes, quiero dejar como recomendaciones, el no dejarse perturbar por esa imagen desalentadora del colapso inducido de la infraestructura, de deterioro de las condiciones laborales y socioeconómicas de nuestras universidades autónomas y sus facultades de medicina. No dejarse apabullar por el mensaje inveterado de los profesionales de la queja, que desde afuera de la institución, y desde adentro, que también los tenemos, pretenden subyugar nuestra voluntad de seguir adelante a pesar de la adversidad, porque los más de 250 años de tradición de la educación médica nacional valen la pena y lo merece porque la universidad pública autónoma y sus facultades de medicina, que tiene como máximo exponente a la ilustre y Tricentaria Universidad Central de Venezuela vale la pena y lo merece.

De cara al futuro es recomendable asumir esta crisis estructural y la coyuntura provocada por la pandemia de la COVID-19 como una oportunidad para la reconstrucción de nuestras universidades y facultades de medicina, como garantía de una educación médica actualizada, con mayor calidad y equidad. Para ello, hay que trabajar en concretar los proyectos de recuperación que garantizan el compromiso, no de un régimen que ha contribuido activamente y con fines políticos e ideológicos con el colapso de nuestras instituciones, si no el compromiso de la sociedad civil y de la cooperación internacional para la consecución de los recursos que permitan recrear la infraestructura, así como la

gestión académica de calidad que históricamente no has caracterizado. La Coalición Mundial para la Educación COVID-19 de la UNESCO, que reúne a 80 organizaciones multilaterales, es una de las tantas instituciones que estarían dispuestas a apoyar proyectos de recuperación bien estructurados, con el compromiso de los universitarios de garantizar en el mediano plazo la autonomía administrativa y financiera a través de la autogestión de la universidad pública autónoma, como la concibió el Libertados Simón Bolívar, para nunca más depender de un gobierno de turno y de sus pretensiones de dominación y sometimiento de valores fundamentales como la libertad, pluralidad y democracia.

A todos los universitarios reiterar la recomendación de insistir y persistir en cultivar la perseverancia como la mayor de las virtudes, para garantizar la vigencia de la universidad autónoma, libre, plural y democrática. Si llegamos a perder nuestra universidad autónoma, estaríamos perdiendo la república y en consecuencia el país que los venezolanos honestos y justo queremos y merecemos. Tenemos intelecto y voluntad.

### **Referencias**

1. Valdez-García JE, López Cabrera MV, Jiménez Martínez MA, Díaz Elizondo JA, Gerardo Dávila Rivas JA, Olivares Olivares SL. Me preparo para ayudar: respuesta de escuelas de medicina y ciencias de la salud ante COVID-19. *Inv Ed Med.* 2020. <http://dx.doi.org/10.22201/facmed.20075057e.2020.35.20230>.
2. COVID-19 y educación superior: De los efectos inmediatos al día después. UNESCO. 2020.
3. Millán Núñez-Cortés J, Reussi R, García-Diéguez M, Falasco S. COVID-19 y la educación médica. *Foro Iberoamericano de Educación Médica. Educ Med.* 2020;21(4):251-258.
4. Alemán I, Vera E, Patiño-Torres M. COVID-19 y la educación médica: retos y oportunidades en Venezuela. *Educ Med.* 2020;21(4):272-276. <https://doi.org/10.1016/j.edumed.2020.06.005>.
5. Rose S. La educación de los estudiantes de medicina en la época de COVID-19. *JAMA.* 2020; 323 (21): 2131–2132. doi: 10.1001/jama.2020.5227
6. Saraiba A. Informe Especial: Situación actual de la Educación a Distancia en Venezuela. CECODAP. Sept. 2020.
7. Alemán I, Vera E, Patiño-Torres M. COVID-19 y Educación Médica: la Virtualidad desde la Perspectiva del Profesor y del Estudiante de Educación Superior. *Med Interna (Caracas)* 2020; 36 (3):116 – 123.
8. Rogers H, Sabarwal S. COVID-19: impacto en la educación y respuestas de política pública. Grupo Banco Mundial Educación. 2020.

## Tuberculosis Pleural: pretest + ADA como indicación de prueba terapéutica\*

Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli, Liliana Suárez Blandenier

Recibido: Marzo 2021

Aceptado: Diciembre 2021

### Resumen

**Introducción.** Los derrames pleurales pueden ser expresión de enfermedad pulmonar o extrapulmonar y, su etiología no siempre es fácil de dilucidar. En casos de tuberculosis pleural, los métodos diagnósticos tienen baja especificidad si no se utilizan en el contexto clínico adecuado y, hasta un 15 % de los pacientes inician tratamiento empírico en base al pretest clínico. En derrames paraneumónicos el diagnóstico se hace mediante coloraciones y cultivos y, en los derrames malignos con biopsia pleural. **Objetivos:** en este estudio buscamos describir y comparar las características clínico-epidemiológicas y propiedades del líquido de los pacientes con tuberculosis pleural y sus diagnósticos diferenciales, así como la utilidad de iniciar prueba terapéutica en base al pretest clínico sumado al nivel de adenosina-deaminasa en líquido pleural. **Resultados:** La tuberculosis pleural (TBP) constituyó la primera causa de derrame pleural en la población que acudió al servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani en los 17 meses evaluados entre 2018 y 2019.; **Conclusiones:** la combinación de la probabilidad pretest + un valor de ADA mayor o igual a 90 U/L en líquido pleural, tuvo una mayor especificidad en el diagnóstico de TBP que utilizando valores de 40 UI/L. El cultivo de líquido pleural, el ZN, la citología y biopsia de pleura, no aumentan la pro-

babilidad posttest para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Se propone un algoritmo con los datos obtenidos.

**Palabras clave:** Derrame pleural; Tuberculosis pleural; Prueba Terapéutica; Adenosin-Deaminasa.

**Tuberculous pleural effusion: pretest + ADA as empirical treatment indication**

Gessica Di Toro Mammarella Liberatoscioli, Liliana Suárez Blandenier.

### Abstract

Pleural effusions are an expression of pulmonary and extrapulmonary diseases. Their etiology is not always easy to know. The diagnosis of tuberculous pleural effusion is complicated, because the diagnostic methods have low specificity if they are not use in the correct clinical context. More than 15 % of the patients start an empirical treatment according to clinic pretest. In the case of infectious bacterial effusions, the diagnosis is usually easier through cultures and, in malignant effusions, it is usually correlated with the presence of a primary tumor and a pleural biopsy. On this study, we describe the clinical and epidemiological characteristics, cytochemical and cytomorphological properties of the pleural fluid in patients with tuberculous pleural effusions and the usefulness of empirical treatment with clinical pretest + adenosin-deaminasa (ADA).

**Key Words:** Pleural effusion; tuberculous pleural effusion; therapeutic test; Adenosine Deaminase.

\* Hospital Dr. Domingo Luciani, Servicio de Medicina Interna, Edo Miranda, Venezuela

\* Correo: Gessica Di Torogessdt@gmail.com

### **Introducción**

Los derrames pleurales de tipo exudativo son acúmulos de líquido inflamatorio en la cavidad pleural, producto de diferentes procesos: infección del parénquima pulmonar subyacente, infección propia de la pleura, reacciones inflamatorias sistémicas inmunomediadas o procesos neoplásicos primarios o infiltrativos del mesotelioma pleural.<sup>1</sup>

La tuberculosis es la primera causa de muerte por enfermedad infecciosa en el mundo y, la forma pleural es la complicación posprimaria más común en adultos y niños. En Venezuela, según la Organización Mundial de la Salud, su prevalencia se asemeja a la del resto de los países endémicos de Las Américas, con un aproximado de 30 % de los casos extrapulmonares.<sup>2</sup> Se origina por extensión directa de un foco tuberculoso subpleural primario o por diseminación hematógena posprimaria o reactivación como forma extrapulmonar.<sup>3</sup>

El estudio de la etiología de los derrames pleurales es tedioso y existen muchos algoritmos diagnósticos diferentes para cada patología. En la tuberculosis pleural, se utilizan tres métodos como gold standard: 1) la identificación del bacilo de Koch en líquido pleural mediante microscopía directa con tinción de Ziehl-Neelsen, 2) el cultivo de líquido pleural (LP) en medio Loweinstein-Jensen y, 3) la biopsia de pleura con evidencia de granuloma caseoso con o sin bacilo. También se utilizan otros métodos indirectos: niveles de adenosina-deaminasa (ADA) e interferón gamma (INF-gamma) en líquido pleural y técnicas genéticas como sondas de ácido desoxirribonucleico (ADN) y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR). Sin embargo, ninguno de ellos es lo suficientemente sensible y específico para ser considerado métodos de oro, especialmente si no se utilizan en el contexto clínico adecuado, por lo cual deben acompañarse de una sospecha clínica y pretest alto para decidir el inicio de tratamiento antituberculoso.<sup>4,3</sup>

En los derrames pleurales de sospecha maligna, suelen realizarse citologías y bloque celular del líquido pleural y biopsia de pleura, acompañado de estudios de imagen y localización de tumores primarios. En los derrames paraneumónicos el diag-

nóstico se hace por evidencia de bacterias en líquido por tinciones o cultivos, mientras que en los empiemas el diagnóstico suele ser clínico por las características macroscópicas y por los valores de pH, lactato deshidrogenasa (LDH) y recuento celular del líquido pleural; mientras que los derrames pleurales por poliserositis, como en el lupus eritematoso sistémico (LES) suelen ser exudados mononucleares inespecíficos, con niveles confusamente elevados de ADA que suelen confundirse con tuberculosis pleural.<sup>5</sup>

En este estudio buscamos describir las características clínico-epidemiológicas de los pacientes con derrame pleural tuberculoso y compararlo con derrames pleurales de otras etiologías (neoplásicos, inflamatorios inmunomediados y empiemas) y así determinar las características clínicas y paraclínicas más importantes para iniciar prueba terapéutica con drogas antituberculosas en pacientes con pruebas convencionales negativas que habitan en una región con alta prevalencia.

### **Planteamiento y delimitación del problema.**

¿Son el pretest y el ADA en líquido pleural certeros para inicio de prueba terapéutica en pacientes con sospecha de tuberculosis pleural con pruebas convencionales negativas y que habitan en zonas de alta prevalencia?

### **Justificación e importancia.**

En Venezuela, la incidencia de tuberculosis pulmonar y pleural ha ido en ascenso de forma paralela al incremento de la pobreza y desnutrición, lo cual ha hecho indispensable aumentar el entrenamiento del personal médico en el reconocimiento, diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad y su diferenciación con otras patologías pleurales.<sup>4</sup>

El diagnóstico definitivo de tuberculosis pleural se realiza mediante el cultivo de líquido pleural o biopsia de pleura. Sin embargo, en países con alta prevalencia de tuberculosis como Venezuela, el diagnóstico se realiza tomando en cuenta más el pretest clínico y la probabilidad postest de métodos menos costosos como la ADA en LP. Incluso, se utiliza la respuesta al tratamiento como una “herramienta diagnóstica” empírica basada en el pretest,

---

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

especialmente en zonas rurales con baja capacidad de diagnóstico microbiológico.<sup>3</sup>

Por este motivo, deben describirse las características clínicas y epidemiológicas de los pacientes con tuberculosis pleural en cada localidad y compararlas con las características de los pacientes con derrames pleurales de otras etiologías para así, generar algoritmos diagnósticos con mayor peso en pretest para iniciar la prueba terapéutica de forma oportuna en aquellos casos donde no se logre realizar diagnóstico con los métodos convencionales o no se encuentren disponibles o, donde se amerite inicio precoz de tratamiento sin necesidad de esperar resultados del cultivo o realizar procedimientos invasivos como biopsia pleural.

### Antecedentes

Según Porcel, el estudio de un paciente con derrame pleural debe iniciar con la historia clínica y, amerita toma de muestra de líquido pleural mediante toracocentesis, lo que permite diferenciar derrames pleurales tipo exudados de los trasudados, según criterios de Light. Esto, permite establecer una causa definitiva en el 70% de los casos o, al menos permite descartar alguna de las etiologías más frecuentes en conjunto con los datos de la historia clínica y la radiología.<sup>6,7</sup>

Según Light, un derrame pleural es exudativo cuando cumple una o más de las siguientes condiciones: cociente de proteínas entre el líquido pleural y el suero superior a 0,5, cociente de LDH entre líquido pleural y suero superior a 0,6 o, LDH en líquido pleural superior a 2/3 del límite superior de la normalidad de la LDH sérica.<sup>5,8,9</sup>

Los derrames pleurales de tipo exudado pueden tener numerosas etiologías. Para tuberculosis pleural (TBP) las técnicas microbiológicas (baciloscopia y cultivo), tienen niveles de sensibilidad bajos pero especificidad alta. De igual modo, los métodos no convencionales como microscopía fluorescente, cromatografía de gases, técnicas fenotípicas, sondas de ADN y Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR) en tiempo real, no aportan mayor sensibilidad, aunque son ampliamente específicos si se realizan en tejido pleural.<sup>3,10</sup>

En España, una de las causas más frecuentes de derrame pleural en el Complejo Hospitalario Clínico-Universitario de Santiago de Compostela, según Ferreiro y colaboradores, es la tuberculosis pleural, siendo más frecuente en hombres con edades comprendidas entre 15 y 44 años y pacientes con infección por HIV.<sup>11</sup>

Según De Waard y colaboradores, en un estudio de derrames pleurales del Hospital José Ignacio Baldó, el nivel de ADA, una enzima que participa en el catabolismo de las purinas en tejidos linfoides, ofrece una sensibilidad y especificidad cercanas a 85 % para el diagnóstico de tuberculosis pleural. Sin embargo, sus valores pueden variar según cada laboratorio, el método que utilicen para calcularla o incluso el medio de transporte desde el lugar de la muestra hasta el laboratorio, siendo ideal el transporte en tubo con etilendiaminotetraacetato (EDTA) o citrato de sodio.<sup>12,13</sup>

Según Farga y Caminero, un nivel de ADA mayor a 40UI/L en líquido pleural, puede ser suficiente en combinación con un alto pretest clínico y radiológico para darle valor positivo al diagnóstico de tuberculosis pleural en países con alta tasa de prevalencia.<sup>3</sup> Los puntos de corte para positividad con esta técnica mediante el método de Giusti, son de 35 a 45 UI/L (variando entre cada laboratorio y entre cada comunidad), con un valor de 40 UI/L en Venezuela.<sup>12</sup>

En Caracas, se ha descrito el comportamiento epidemiológico de los derrames pleurales en el Hospital Dr Domingo Luciani (HDL), en un estudio realizado por Cascone y Velasco, donde la prevalencia de derrames pleurales fue mayor en hombres de 49 + 19 años, con predominio de etiología infecciosa.<sup>14</sup>

Para el diagnóstico de tuberculosis pleural, se han realizado diferentes métodos indirectos como el nivel de ADA en líquido pleural, obteniendo niveles de sensibilidad y especificidad mayores a los métodos indirectos como coloración de Ziehl-Neelsen, donde el nivel de sensibilidad varía entre 20 y 30 %. Los niveles de ADA en líquido pleural pueden medirse de forma rápida y sencilla y, al combinarlos

en el contexto clínico adecuado, pueden ser suficientes para el diagnóstico.<sup>15</sup>

En un estudio realizado por Juan Ávila y colaboradores, se demostró que la actividad de la ADA en LP tiene una utilidad superior a las pruebas convencionales en el diagnóstico diferencial de los derrames pleurales exudativos. Así, el nivel de ADA en LP mayor o igual a 33 UI/L, reportó una especificidad de 89% y un valor predictivo positivo de 100% para el diagnóstico de tuberculosis pleural.<sup>16</sup>

En otro estudio realizado en el Hospital Dr Domingo Luciani, por Rodríguez y colaboradores, estudiaron la utilidad de la PCR en tejido pleural para el diagnóstico de tuberculosis pleural, obteniendo una especificidad de 61 % y sensibilidad de 60 %, concluyendo que es un estudio eficaz para el diagnóstico de tuberculosis pleural en esa muestra, pero ameritando procedimientos más invasivos que para la medición del nivel de ADA en LP.<sup>10</sup>

En cuanto a la respuesta al tratamiento antituberculoso, no existen pautas estándares. El manejo se hace similar al tipo pulmonar, con seguimiento a los 2, 4 y 6 meses, tomando en cuenta: mejoría o ausencia de fiebre, ganancia de peso, disminución de tos y disnea y reducción de la cantidad de líquido por evidencia radiológica, siempre evaluando efectos adversos y posible resistencia.<sup>17</sup>

### **Objetivo general**

Determinar la certeza diagnóstica del pretest en combinación con ADA de líquido pleural para inicio de prueba terapéutica en pacientes con sospecha de tuberculosis pleural con pruebas convencionales negativas, evaluados en el servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani entre julio de 2018 y noviembre de 2019.

### **Aspectos éticos**

Se explicó a todo paciente con derrame pleural que acudió al servicio de Medicina Interna del Hospital Dr Domingo Luciani, el objetivo del trabajo, sus riesgos, beneficios y posibles complicaciones. Cada paciente que accedió a participar, fue sometido a un consentimiento informado, respetando el principio de autonomía mediante lectura y

firma del mismo. Ningún paciente fue sometido a procedimientos sin previo consentimiento informado y, en caso de pacientes menores de edad, recibieron autorización de su responsable inmediato.

En ningún caso se modificó la atención médica de los pacientes que se negaron a formar parte del estudio, respetando el principio de justicia social como paciente del Hospital Dr Domingo Luciani. Así, todos los pacientes fueron sometidos a pruebas diagnósticas convencionales y no convencionales para el diagnóstico de tuberculosis pleural en los casos que así lo ameritaron, respetando los principios de beneficencia y no maleficencia. Todos los procedimientos médicos se hicieron bajo justificación clínica e indicación de especialista en Medicina Interna y Neumología.

Los casos positivos para tuberculosis pleural, fueron referidos al Servicio Sanitario correspondiente, iniciando de forma oportuna el tratamiento antituberculoso y, dando seguimiento correspondiente a cada paciente por igual, formando parte o no del proyecto de investigación. No fueron difundidos dichos resultados en la comunidad ni a familiares en casos donde el paciente así lo decidió.

Los datos clínicos fueron aportados por el paciente de forma secreta y utilizados con fines académicos, sin lucro. Aquellos pacientes con diagnósticos distintos a tuberculosis pleural, fueron referidos pertinentemente a cada servicio tratante según el caso.

### **Métodos**

#### **Tipo de estudio**

Estudio observacional, analítico y prospectivo.

#### **Población y muestra**

El estudio fue formado por pacientes que acudieron de forma espontánea al Servicio de Medicina Interna del Hospital Dr. Domingo Luciani, con derrame pleural no diagnosticado, durante el período comprendido entre julio 2018 y noviembre 2019. De esta población, se tomó una muestra de 71 adultos mayores de 13 años, mediante un muestro intencional y no probabilístico. Inicialmente, no se diferenciaron derrames de

---

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

etiología infecciosa, inflamatoria o neoplásica ni tampoco infección concomitante por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Se excluyeron pacientes con derrames de tipo trasudado.

### Criterios de inclusión y exclusión.

- Criterios de inclusión: todo paciente mayor de 13 años con derrame pleural de etiología exudativa no diagnosticada, que acuda al hospital durante el tiempo indicado y acepte participar en el estudio.
- Criterios de exclusión: aquellos pacientes con las características anteriores, que hayan recibido antibióticos con espectro antimicobacteriano o tratamiento antituberculoso antes de la valoración.

### Procedimientos

Primero, se explicó a cada paciente los términos relacionados a la investigación mediante lectura y firma de consentimiento informado antes de ser sometido a cualquier procedimiento. Luego, se inició con la evaluación médica e historia clínica guiadas y, se realizó Rx de tórax postero-anterior (P-A) y lateral.

Posteriormente, se realizó toracentesis diagnóstica y terapéutica (en casos que así lo ameritaran) en un ambiente estéril, siguiendo la siguiente técnica: paciente sentado, con previo reposo de 20 minutos, con suplemento de oxígeno (si la saturación de oxígeno menor a 94%) y apoyo de miembros superiores en mesa de mayo. Previa asepsia y antisepsia de la superficie cutánea, se aplicó anestesia local con 5 cc de lidocaína al 1%. Se abordó el espacio pleural con aguja hueca entre el 5to o 6to espacio intercostal con línea media axilar o escapular, por el borde inferior de la costilla inferior. En casos tabicados o con escaso volumen de líquido, se realizó mediante ecografía guiada con especialista Neumólogo o Cirujano de Tórax. Se obtuvieron aproximadamente 100 cc de líquido pleural y, una vez culminado el procedimiento se colocó apósito compresivo y se realizó Rx de tórax P-A y lateral control, verificando ausencia de complicaciones, como neumotórax.

El líquido pleural se distribuyó así: 5 cc para citoquímico en tubo rojo seco (el cual incluyó pH, glucosa, proteínas, LDH), 5 cc para citomorfológico en tubo con EDTA, 5 cc para ADA (con método de Giusti y Galanti's) en tubo en tubo EDTA, 5 cc para cultivo de micobacterias de Lowenstein Jensen en tubo rojo seco, 5 cc para coloración de Ziehl-Nielsen (ZN) en tubo rojo seco y 5 cc para cultivo de bacterias en tubo rojo seco.

Adicionalmente, se solicitó bloque celular a todos los pacientes (50 cc aproximadamente de líquido pleural + 20 cc de formol). Se realizó biopsia de pleura a los casos probables de neoplasia o, en aquellos casos de sospecha de tuberculosis pleural de acuerdo al juicio clínico del especialista neumólogo.

Se tomó muestra de sangre (6 cc en tubo rojo y 6 cc en tubo morado) para: hematología completa, glicemia, urea, creatinina, serología para HIV, lactato deshidrogenasa (LDH), transaminasas, proteínas totales y fraccionadas. Ambas muestras (líquido pleural y sangre), fueron tomadas de forma simultánea previo al inicio del tratamiento médico correspondiente.

### Criterios diagnósticos

Se tomó como caso positivo para tuberculosis pleural aquellos pacientes con derrame pleural de tipo exudado (mononuclear o polimorfonuclear) que cumplieron con los siguientes criterios: 1) coloración de Ziehl-Neelsen (ZN) de líquido pleural (LP) positivo para bacilos ácido alcohol resistentes (BAAR), 2) cultivo de micobacterias en LP positivo, o 3) biopsia/cultivo de pleura con presencia de granuloma caseoso o con crecimiento bacteriano en medio de Lowenstein-Jensen o presencia de bacilos mediante ZN positivo en tejido, o 4) pacientes con respuesta positiva a prueba terapéutica con tratamiento antituberculoso empírico.<sup>4,6</sup>

El inicio de prueba terapéutica se realizó en aquellos casos donde se tuvo alta sospecha clínica (probabilidad mayor al 80 %), con cultivo de LP negativo para crecimiento de micobacterias o resultado de la biopsia pleural negativa, asociado a niveles de ADA en líquido pleural mayor a 40 UI/L, sin

otra enfermedad subyacente que lo explique. Esto se aceptó previa evaluación y autorización por el Distrito Sanitario correspondiente y el neumólogo del hospital. El diagnóstico se confirmó si la evolución en 3 y 6 meses fue favorable.<sup>18,6</sup>

Para clasificar a un paciente con pretest alto (mayor o igual a 80 %) para tuberculosis pleural, deberá cumplir con 5 o más de las siguientes características:

- 1) Sexo masculino.<sup>11</sup>
- 2) Edad entre 13 y 44 años.<sup>11</sup>
- 3) Antecedente personal de tuberculosis activa.<sup>3</sup>
- 4) Hábitos psicobiológicos positivos para hacinamiento o condiciones de baja salubridad.<sup>11</sup>
- 5) Contacto directo con pacientes tuberculosos o vivir en áreas de alta prevalencia para tuberculosis.<sup>11</sup>
- 6) Comorbilidades como inmunodeficiencia secundaria a infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana (HIV).<sup>3</sup>
- 7) Inmunodeficiencia secundaria a enfermedad reumatológica en tratamiento biológico, neoplasia en tratamiento con quimioterapia o tratamiento citorreductor y pacientes con trasplante de órgano.
- 8) Síntomas sugestivos de tuberculosis pleural (fiebre, sudoración nocturna, disnea, debilidad, tos seca, dolor pleurítico).<sup>3</sup>
- 9) Datos paraclínicos como estudio del líquido pleural tipo exudado a predominio mononuclear.
- 10) Datos radiológicos con alguna de las siguientes características: derrame pleural unilateral (moderado o masivo), presencia de caverna o infiltrado micronodular bilateral.

En cuanto al diagnóstico de derrame pleural bacteriano, se realizó mediante el crecimiento bacteriano en el cultivo de líquido pleural o en el contexto de infección respiratoria baja con derrame paraneumónico que remite con antibioticoterapia común. Para el diagnóstico de empiema, se consideraron positivos aquellos con presencia de bacterias en el líquido, asociado o no a características macroscópi-

cas (líquido purulento), con pH menor a 7.2, glucosa menor a 60 mg/dL o LDH tres veces por encima del punto de corte superior en sangre.<sup>8</sup>

En casos de neoplasias, se consideraron como positivos aquellos casos con bloque celular o biopsia de pleura con presencia de malignidad o, en casos de derrame pleural recidivante asociados a tumor pulmonar maligno primario o a distancia y, donde el diagnóstico de tuberculosis o derrame bacteriano sean negativos.<sup>7</sup>

En los casos de pleuritis lúpica, fueron aquellos pacientes con exudado mononuclear, en presencia de signos y síntomas de enfermedad reumática sistémica según el Manual de la Sociedad Española de Reumatología (SER).<sup>19</sup>

Para la valoración de buena respuesta al tratamiento antituberculoso, se tomó en cuenta la presencia de 2 o más de los siguientes parámetros a los dos meses de haber iniciado la fase 1 de tratamiento:

- Ausencia o disminución de accesos de fiebre
- Ausencia o disminución de tos y disnea
- Ausencia o disminución de dolor pleurítico
- Disminución de volumen del derrame pleural por radiología o ecografía pulmonar, no asociado a vaciamiento terapéutico
- Ganancia ponderal en peso ideal<sup>17</sup>

#### **Tratamiento estadístico adecuado**

Los datos obtenidos mediante el instrumento de recolección se clasificaron en cuatro grupos: derrame tuberculoso, derrame bacteriano o empiemas, derrame maligno y pleuresía por enfermedad reumática. Cada grupo fue comparado tanto en sus características clínicas como paraclínicas, así como los parámetros obtenidos en el estudio del líquido pleural.

Posteriormente, fueron comparados mediante análisis multivariado las diferencias más significativas tanto clínicas como paraclínicas entre el grupo con tuberculosis pleural y derrames no tuberculosos. Luego, se estimó un valor óptimo de ADA para diagnóstico de tuberculosis pleural en la muestra, mediante el índice de Youden y, se

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

calculó la sensibilidad y especificidad de ésta para el diagnóstico de tuberculosis pleural, así como su valor predictivo positivo y negativo.

Además, fueron obtenidas la sensibilidad, especificidad y valores predictivos positivo y negativo para el cultivo de micobacterias en líquido pleural y de la combinación de pretest clínico alto + nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 40 UI/L y 90 UI/L, tomando en cuenta el resultado bueno o malo del tratamiento con drogas antituberculosas, calculando ambos métodos en serie.

También se calculó la probabilidad postest de iniciar tratamiento empírico para tuberculosis y se compararon los resultados entre los grupos con buena y mala respuesta al tratamiento, con o sin tuberculosis. Así, se estimó la utilidad de la respuesta terapéutica como una “herramienta diagnóstica” para tuberculosis pleural.

### Resultados

Se evaluó un total de 71 pacientes con derrame pleural de tipo exudativo. La muestra estuvo constituida por 24 mujeres y 47 hombres con una edad promedio de  $45 \pm 22$  años (edad mínima 13 y máxima 88 años). Se dividió la muestra en 5 grupos: derrames de etiología tuberculosa 38 % (27 pacientes), neoplásicos 27 % (19 pacientes), paraneumónicos bacterianos 4 % (3 pacientes), empiema 7 % (5 pacientes), pleuritis lúpica 3 % (2 pacientes) y derrame de etiología no precisada 21 % (15 pacientes). Tabla 1.

Todos los pacientes tenían derrame pleural de tipo exudativo (76 unilateral y 6 bilateral), de los

cuales 6 (8 %) fueron de predominio polimorfonuclear, 43 (60 %) mononuclear y en 23 (32 %) no se pudo determinar la citomorfología. En conjunto, se obtuvo una celularidad promedio de  $1507 \pm 1914$  células, ADA =  $77,7 \pm 52,9$  UI/L, LDH  $593,9 \pm 1039,2$  mg/dl, pH  $7,6 \pm 0,36$ , glucosa  $82,1 \pm 34,3$  mg/dl; en la tabla 2, estos valores están divididos por grupos según la etiología del derrame.

Se obtuvieron 28 cultivos bacterianos de líquido pleural con 2 positivos para bacterias en el grupo de empiemas y el resto, negativos. De igual modo, se realizaron 48 cultivos para micobacterias, con 7 cultivos positivos en el grupo de tuberculosis pleural y 41 negativos. El resto de la muestra no se cultivó por falta de disponibilidad. La sensibilidad y especificidad del cultivo de micobacterias en líquido pleural fue de 43 % y 100 % respectivamente, con un valor predictivo positivo y negativo de 100 % y 68 % respectivamente.

Cuando se realizó el bloque celular de la muestra, se obtuvieron 4 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de tuberculosis pleural; 6 con malignidad y 4 con inflamación crónica inespecífica en el grupo de derrames malignos; 1 bloque con inflamación inespecífica en el grupo de empiemas; 1 bloque con inflamación crónica en el grupo de LES; y un bloque celular con inflamación inespecífica en el grupo de derrames de origen no determinado. En el resto no realizó bloque celular por falta de disponibilidad de recursos.

Se realizó biopsia de pleura a un total de 6 pacientes, obteniendo 1 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de tuberculosis pleural; 2 con

Tabla 1. Clasificación por etiologías de los derrames pleurales evaluados y sus características demográficas.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado+
<b>Pacientes</b>	27 pacientes (38%)	19 pacientes (27%)	3 pacientes (4%)	2 pacientes (3%)	5 pacientes (7%)	15 pacientes (21%)
<b>Hombres</b>	17 hombres (63%)	14 hombres (74%)	2 hombres (67%)	1 hombre (50%)	3 hombres (60%)	10 hombres (67%)
<b>Mujeres</b>	10 mujeres (37%)	5 mujeres (26%)	1 mujer (33%)	1 mujer (50%)	2 mujeres (40%)	5 mujeres (33%)
<b>Edad</b>	$32 \pm 17$ años	$61 \pm 14$ años	$42 \pm 27$ años	$27 \pm 11$ años	$26 \pm 16$ años	$57 \pm 22$ años

Tabla 2. Características bioquímicas según la etiología de los líquidos.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado	
<b>n</b>	27	19	3	2	5	15	
<b>Celularidad</b>	2055 ± 2445 células (n=12)	925 ± 1386 células (n=8)	328 ± 415,7 células (n=3)	-----*	-----*	398 ± 1771 células (n=5)	
<b>Citomorfolología</b>	<b>%PMN</b>	n=2 (8%)	n=0	n=1 (33%)	n=0	n=2 (40%)	n=1 (7%)
	<b>%MN</b>	n=19 (70%)	n=15 (75%)	n=0	n=2 100%	n=1 (20%)	n=6 (40%)
	<b>Indeterminado*</b>	n=6 (22%)*	n=4 (25%)*	n=2(66%)*	-----	n=2(40%)*	n=8 (53%)*
<b>ADA</b>	126,3 ± 22,2U/L (n=23)	28 ± 18 U/L (n=12)	-----*	68 ± 29,6 U/L (n=2)	80 ± 98,2 U/L (n=2)	47,1 ± 189,1 U/L (n=11)	
<b>LDH</b>	400,7 ± 206,1 mg/dL (n=17)	1050 ± 1999,4 mg/dL(n=8)	-----*	-----*	2049 ± 294,1 mg/dL(n=2)	178,1 ± 470,9 mg/dL(n=7)	
<b>Glucosa</b>	62,3 ± 21,3 mg/dL (n=14)	108,2 ± 41 mg/dL (n=8)	-----*	-----*	-----*	100,25 ± 23,8 mg/dL(n=5)	
<b>pH</b>	7,7 ± 0,3 (n=12)	7,6 ± 0,4 (n=8)	-----*	-----*	-----*	7,6 ± 0,8 (n=5)	

+ PMN (polimorfonucleares). MN (mononucleares). ADA (adenosindeaminasa). LDH (lactato deshidrogenasa). n (total).  
\*No se obtuvieron resultados.

presencia de adenocarcinoma y 1 con patrón inflamatorio crónico en el grupo de derrames neoplásicos; 2 biopsias tenían patrón inflamatorio crónico en el grupo de derrames pleurales de origen no determinado. Al resto del grupo no se le realizó biopsia de pleura por falta de disponibilidad.

Se clasificó a todos los pacientes en cuanto a pretest alto o bajo para tuberculosis. Del total de la muestra, 41 de los pacientes tuvieron un pretest alto. El grupo con mayor número de pretest clínico alto, correspondió al de tuberculosis pleural, teniendo 24 de ellos un alto pretest clínico para tuberculosis, antes de realizado el diagnóstico final. De los 41 pacientes con alto pretest para tuberculosis, se inició prueba terapéutica con cuatro drogas a 32 de ellos, previa discusión con neumonólogo de la institución y previa aprobación por Coordinador de Salud correspondiente, obteniendo los siguientes resultados:

- 1) En el grupo con diagnóstico final de tuberculosis pleural en el cual se inició prueba terapéutica, se obtuvo que: un paciente tuvo

respuesta deficiente al tratamiento por formación de fístula broncopleural y sobreinfección bacteriana. Otro de los pacientes falleció por causa no especificada. El resto, tuvo respuesta favorable a 1 mes del tratamiento y en su revaloración a los 3 y 6 meses. El diagnóstico final de tuberculosis fue confirmado por cultivo de Loweinstein-Jensen (en líquido pleural) solo en 7 de los pacientes. El resto se confirmó por respuesta favorable al tratamiento previa discusión con Neumonólogo.

- 2) En el grupo de derrames malignos, se dio prueba terapéutica solo a uno de ellos por presentar alto pretest clínico para tuberculosis. Su evolución a los 3 meses de tratamiento fue tórpida, teniendo un diagnóstico final de linfoma no Hodgkin con infiltración pleural y posterior deceso a los 4 meses de iniciar quimioterapia.
- 3) Ningún paciente del grupo de derrames paraneumónicos inició prueba terapéutica. Ambos tuvieron respuesta clínica favorable

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

con el uso de antibióticos para gérmenes de la comunidad y, dos de ellos se confirmaron por cultivo de líquido.

- 4) En el grupo de empiemas, hubo 4 pacientes con alto pretest para tuberculosis, en los cuales no hubo crecimiento bacteriano al realizar cultivo. Todos ellos fueron manejados con drenaje torácico mediante tubo de tórax + antibioticoterapia para gérmenes de la comunidad. A todos se les inició antibioticoterapia empírica con cefalosporinas de tercera generación, teniendo evolución satisfactoria a los 7 días de tratamiento, excepto uno de ellos, el cual persistía febril, por lo cual se le inició prueba terapéutica para tuberculosis teniendo evolución tórpida y desfavorable hasta el deceso a los 10 días de tratamiento.
- 5) No se inició prueba terapéutica a ningún paciente con derrame por pleuritis lúpica en vista de bajo pretest clínico para tuberculosis.
- 6) En el grupo de derrames de etiología no determinada, se indicó iniciar prueba terapéutica a 4 pacientes con alto pretest clínico. Uno de ellos no fue autorizado por el servicio sanitario por resultado de ADA en líquido pleural menor a 40U/L. El resto, no acudió a revaloración y se desconoce su estado actual. Tabla 3.

En cuanto a las características clínicas de cada grupo, todos los pacientes con tuberculosis pleural presentaron en su totalidad disnea, seguida en orden de frecuencia por tos, pérdida de peso, fiebre, sudoración nocturna, dolor pleurítico y debilidad. En el

grupo de neoplasias, los síntomas más frecuentes fueron disnea y pérdida de peso, seguidos por tos, debilidad, dolor pleurítico, fiebre y sudoración. En los derrames paraneumónicos y empiemas, los síntomas más frecuentes fueron disnea, tos, fiebre, debilidad y pérdida de peso. En el grupo de lupus presentaron disnea, tos, fiebre y debilidad como los síntomas más frecuentes, siendo menos frecuentes la sudoración y la pérdida de peso. Tabla 4.

En cuanto a los hallazgos radiológicos, 6 pacientes tenían derrame pleural bilateral y el resto unilateral a predominio derecho, esto sin significancia estadística en cuanto a la diferenciación de derrames pleurales tuberculosos de otras etiologías. Tabla 5.

Se comparó la significancia estadística mediante Chi<sup>2</sup> de Pearson y T Student entre las variables clínicas y paraclínicas de los pacientes (edad, sexo, serología HIV+, fiebre, sudoración nocturna, tos, debilidad, pérdida de peso, dolor pleurítico, pérdida de peso, celularidad y morfología del líquido pleural, LDH, pH, glucosa y derrame pleural unilateral) con el diagnóstico (sí o no) de tuberculosis pleural, obviando los pacientes sin diagnóstico definitivo (total de 58 pacientes analizados). Se observó que la edad menor a 35 años, la presencia de fiebre, sudoración nocturna y debilidad, fueron las variables clínicas con diferencia significativa entre el grupo de tuberculosis pleural y el resto de la muestra. Así mismo, un nivel de glucosa bajo en el líquido pleural fue una variable con diferencia significativa entre el grupo de tuberculosis y el resto de los grupos. Estas diferencias se tomaron mediante análisis multivariado para variables continuas y dicotómicas respectivamente. Tabla 6.

Tabla 3. Pretest clínico y respuesta terapéutica a cuatro drogas para tuberculosis, según la etiología de los derrames pleurales.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame paraneumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
<b>n</b>	27	19	3	2	5	15
<b>Pretest alto</b>	22 (81%)	3 (16%)	2 (60%)	0	4 (80%)	5 (33%)
<b>Pretest Bajo</b>	5 (19%)	16 (84%)	1 (40%)	2 (100%)	1 (20%)	10 (67%)
<b>Respuesta a prueba terapéutica</b>	n=27 Buena=25 Mala=2	n=1 Buena=0 Mala=1	n=0 Buena=0 Mala=0	n=0 Buena=0 Mala=0	n=1 Buena=0 Mala=1	n=4* Buena=0 Mala=0

\*Los pacientes no acudieron a reevaluación y se desconoce su estado actual.

Tabla 4. Características clínicas según la etiología de los derrames pleurales.

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame para-neumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
<b>n</b>	27	19	3	2	5	15
<b>Fiebre</b>	24 (89%)	2 (11%)	2 (67%)	2 (100%)	5 (100%)	6 (40%)
<b>Sudoración nocturna</b>	20 (74%)	1 (5%)	0	0	2 (40%)	5 (33%)
<b>Tos</b>	26 (96%)	15 (79%)	3 (100%)	2 (100%)	5 (100%)	13 (87%)
<b>Debilidad</b>	1 (4%)	12 (63%)	1 (33%)	1 (50%)	3 (60%)	2 (13%)
<b>Pérdida de peso</b>	26 (96%)	17 (89%)	1 (33%)	2 (100%)	2 (40%)	13 (87%)
<b>Dolor pleurítico</b>	15 (56%)	6 (32%)	1 (33%)	0	4 (80%)	3 (20%)
<b>Disnea</b>	27 (100%)	18 (94%)	3 (100%)	2 (100%)	4 (80%)	15 (100%)

Tabla 5. Características radiológicas según la etiología del derrame

	Tuberculosis pleural	Neoplasias	Derrame para-neumónico	Lupus	Empiemas	Indeterminado
<b>n</b>	27	19	3	2	5	15
<b>Derrame Unilateral</b>	27 (100%)	17 (89%)	3 (100%)	0	5 (100%)	15 (100%)
<b>Derrame bilateral</b>	1 (4%)	3 (16%)	0	2 (100%)	0	0
<b>Caverna</b>	1 (4%)	0	0	0	0	0
<b>Adenopatía</b>	3 (11%)	10 (53%)	0	0	2 (40%)	2 (13%)
<b>Consolidación</b>	1 (4%)	1 (5%)	1 (33%)	0	2 (40%)	1 (7%)
<b>Infiltrado micronodular</b>	1 (4%)	3 (16%)	0	0	0	2 (13%)
<b>Bronquiectasias</b>	0	0	0	0	0	1 (7%)
<b>Atelectasias</b>	2 (7%)	2 (11%)	0	1 (50%)	2 (40%)	2 (13%)
<b>LOE+</b>	0	8 (42%)	0	0	0	0

+LOE: lesión ocupante de espacio.

Posteriormente, se tomaron todas las variables continuas con diferencias significativas entre los grupos de tuberculosis y no tuberculosis, realizando un análisis de regresión lineal entre ellas, obteniendo que la edad es el factor con mayor diferencia estadísticamente significativa ( $p=0,000$ ) entre el grupo de tuberculosis pleural y el grupo de derrames no tuberculosos. Tabla 7.

De igual modo, se tomaron las variables dicotómicas (ADA mayor o menor a 40U/L, fiebre, sudoración y debilidad) con diferencias significativas en el grupo de tuberculosis y, se realizó regresión logística, obteniendo que la sudoración persiste como variable estadísticamente significativa

( $p=0,004$ ) en este grupo. Tabla 8.

Se calculó la sensibilidad y especificidad del nivel de ADA mayor o igual a 40 UI/L para el diagnóstico de tuberculosis pleural, siendo 100 % y 57 % respectivamente. Así mismo, se obtuvo el valor predictivo positivo (67 %) y valor predictivo negativo (100 %) del ADA para el diagnóstico de tuberculosis pleural. La probabilidad posttest del ADA mayor o igual a 40 UI/L para el grupo de pacientes con pretest alto y diagnóstico final de tuberculosis, fue de 76 %; mientras que, la probabilidad posttest del ADA menor a 40 UI/L para el grupo de pacientes con pretest bajo pero con diagnóstico final de tuberculosis, fue de 100 %.

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

Tabla 6. Diferencias por Chi2 de variables clínicas y paraclínicas entre los grupos de tuberculosis y no tuberculosis. (n=58)

VARIABLE	Chi2 (P)+	Ttest	p
Edad	-----	3,81	0,0004
Sexo	0,22	-----	0,63
HIV	0,3	-----	0,58
Celularidad	-----	-0,79	0,43
Citomorfoloía	0,22		0,63
ADA	-----	-7,38	0
ADA2*	16,8	-----	0
LDH	-----	1,69	0,1
pH	-----	-0,68	0,49
Glucosa	-----	3,31	0,003
Fiebre	15,4	-----	0
Sudoración nocturna	26,45	-----	0
Tos	1,75	-----	0,18
Debilidad	19,3	-----	0
Pérdida de peso	5,91	-----	0,015
Dolor pleurítico	1,74	-----	0,18
Disnea	1,93	-----	0,16
Derrame unilateral	2,67	-----	0,1

\*ADA2: Los grupos de análisis fueron divididos en ADA mayor o igual a 40 U/L y menor a 40U/L. +P (Pearson Chi2)

Tabla 7. Análisis de regresión lineal: diferencias entre edad, ADA y glucosa en la presencia o no de tuberculosis pleural.

VARIABLE	T	Error Estándar	p
Edad	-3,95	0,002	0
ADA	-1,96	0,0001	0,05
Glucosa en LP*	-0,76	0,0001	0,45

\*LP: líquido pleural.

Luego, se procedió a calcular un punto de corte óptimo para ADA en líquido pleural en esta muestra. Primero, se calculó el Odds Ratio en una tabla de contingencia con Chi2, obteniendo un OR: 0,99 (Intervalo de confianza: 0,997 – 0,999). Luego, se procedió a calcular el índice de Youden para un corte dicotomizado de ADA = 90 UI/L, obteniendo un valor de 0,9. La sensibilidad diagnóstica del ADA con este valor, fue de 95 % y especificidad 93 %,

Tabla 8. Análisis de regresión logística: diferencias entre ADA y glucosa en la presencia o no de tuberculosis pleural.

VARIABLE	OR	Error Estándar	p
ADA*	0,997	0,0014	0,04
Fiebre	16,52	25,09	0,06
Sudoración	55,35	76,18	0,004
astenia	0,007	0,014	0,012

\*ADA: adenosindeaminasa. Se dicotomizó la muestra en mayor o igual a 40U/L o menor a 40U/L

con valores predictivo positivo y negativo de 95 % y 93 % respectivamente.

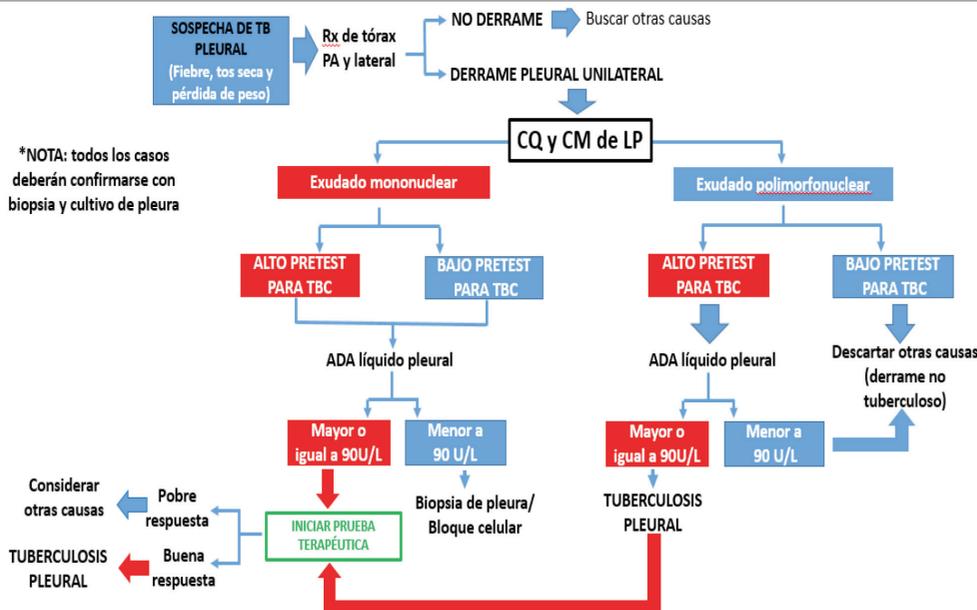
Se calculó la relación entre el pretest y el diagnóstico de tuberculosis mediante una prueba de chi2 de Pearson, evidenciando que los pacientes con alto pretest, tenían un mayor número de verdaderos positivos para tuberculosis (Pearson chi2=31,2; p=0,000) que el grupo de derrames no tuberculosos. A los casos sospechosos por pretest, que tuvieran valores de ADA en LP positivos (mayor o igual a 40UI/L), se les categorizó como positivos para TBP, obteniendo una sensibilidad del 100 % y especificidad del 81 % para ambos parámetros juntos (pretest + ADA positivo). Luego, al juntar el pretest con un valor de ADA mayor o igual a 90UI/L, se obtuvo una sensibilidad diagnóstica de 95% y especificidad de 96%.

A los 40 pacientes con pretest alto para TB pleural con inicio de prueba terapéutica (n=33), se procedió a calcular la sensibilidad, especificidad y valor predictivo positivo y negativo de esta conducta como una herramienta diagnóstica de TBP, obteniendo una sensibilidad de 100 %, especificidad de 68 %, valor predictivo positivo de 77 % y valor predictivo negativo de 100 %. La probabilidad postest de la prueba terapéutica fue 91 % para el diagnóstico de TBP. Con estos datos, se generó un modelo de algoritmo diagnóstico para TBP del Hospital Dr Domingo Luciani, basados en la clínica (pretest) y el valor de ADA óptimo (90 UI/L) obtenido en líquido pleural de esta muestra. Gráfico 1.

### Discusión

La mayoría de pacientes con derrame pleural de

Gráfico 1. Modelo de algoritmo diagnóstico para Tuberculosis Pleural en base a pretest clínico y ADA en Líquido Pleural. Hospital Dr Domingo Luciani.



muestra para el diagnóstico de TBP en vista de la característica típica paucibacilar de los derrames pleurales tuberculosos, tal y como lo expresan Victorino Farga y José Antonio Caminero en su tercera edición de Tuberculosis, así como también Porcel, Light y Ferrer y la Official American Thoracic Society/Infectious Diseases Society of America/Centers for Disease Control and Prevention Clinical Practice Guidelines, quienes reportan en

todas las etiologías, fueron hombres y, al comparar cada grupo por etiología también predominó el sexo masculino excepto en lupus. En cuanto a la media de edad, esta fue menor en el grupo de tuberculosis que en el grupo de neoplasias. No hubo diferencias significativas en cuanto a la edad en los otros grupos.

conjunto una sensibilidad del 0 al 40% para el ZN en líquido pleural.<sup>3, 20, 9, 21</sup>

Distinto a lo esperado a nivel mundial, donde los derrames pleurales son en su mayoría paraneumónicos, el 38% de esta muestra estuvo constituido por derrames de etiología tuberculosa, seguido en orden de frecuencia de neoplasias, empiemas, paraneumónicos y lupus. La tuberculosis pleural puede llegar a ser la primera causa de derrame pleural en países menos privilegiados como Venezuela, según The Global Tuberculosis Report, 2019.<sup>2</sup>

En cuanto a los métodos diagnósticos no convencionales, el ADA aumentó la probabilidad diagnóstica negativa (post test negativo) en el grupo de pacientes con tuberculosis cuyo pretest clínico fue bajo y, la mantuvo en aquellos con pretest alto. Esto quiere decir, que un valor de ADA por debajo de 40 UI/L en un paciente con bajo pretest clínico para tuberculosis, podría ser suficiente para descartar el diagnóstico de tuberculosis pleural.<sup>1</sup>

Al estudiar las características bioquímicas de los líquidos pleurales según cada etiología, se evidenció que la glucosa fue el único parámetro estadísticamente distintivo en el grupo de TBP, siendo menor que en el resto de los grupos ( $p=0.003$ ). Esto es lo esperado, aunque no se toma como un parámetro diagnóstico en la bibliografía revisada.<sup>7, 3</sup>

En esta muestra, el ADA fue un buen método diagnóstico cuando se combinó con valores altos de pretest clínico, similar a lo expuesto en el capítulo de Patología Pulmonar de Joseph Loscalzo. Sin embargo, a diferencia de un valor de ADA de 40 UI/L, se obtuvo un mayor índice de Youden para el diagnóstico de tuberculosis pleural con un valor de ADA igual o mayor a 90 UI/L, con una sensibilidad y especificidad diagnóstica mayor que el punto de corte de 40 UI/L reportado en la literatura.<sup>3, 7</sup>

En cuanto a los métodos diagnósticos directos, el ZN de líquido pleural, no se consideró útil en esta

Con esto pudiéramos apoyar las diversas observaciones que se han realizado acerca de obtener el mejor valor de ADA en líquido pleural en cada

---

## TUBERCULOSIS PLEURAL: PRETEST + ADA COMO INDICACIÓN DE PRUEBA TERAPÉUTICA

localidad de forma individual.<sup>12</sup>

La combinación del pretest con valores de ADA en LP altos, son datos prácticos que aplican Light y Ferrer para un diagnóstico rápido y presuntivo, así como le exponen: “un exudado mononuclear en paciente menor de 40 años, con ADA mayor a 40U/L y citología negativa, es tuberculosis”.<sup>9</sup>

La combinación de pretest clínico elevado más nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 40 UI/L, fueron suficientes para el inicio de tratamiento antituberculoso como prueba terapéutica en esta muestra. Sin embargo, la combinación de la probabilidad pretest + un valor de ADA mayor o igual a 90 U/L en líquido pleural, tuvo una mayor especificidad en el diagnóstico de TBP que utilizando valores de 40 UI/L. Estos datos son distintos a los evaluados en un estudio similar, pero retrospectivo, realizado en la misma institución en el año 2016.<sup>10</sup>

El cultivo de micobacterias aumentó la probabilidad postest de 1 solo paciente con TBP cuyo pretest era bajo; en el resto, la mantuvo igual. Es este entonces un estudio de alta especificidad, pero con similar probabilidad diagnóstica que el pretest en esta población, así como una baja sensibilidad. Al igual que lo expresa la guía de la American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America y Centers for Disease Control, donde no se recomienda realizar con prioridad el cultivo de líquido pleural debido a su baja sensibilidad de 23-58%.<sup>21</sup>

De igual modo, la biopsia de pleura no aumentó la probabilidad diagnóstica de tuberculosis pleural en esta muestra, por lo que su utilidad fue baja por su alto costo, característica invasiva y su capacidad de generar falsos negativos. La biopsia en esta muestra fue un estudio poco accesible y de baja sensibilidad, aunque altamente específico, tal como lo indican la American Thoracic Society, Infectious Diseases Society of America y Centers for Disease Control.<sup>21</sup>

En cuanto a los síntomas más distintivos de tuberculosis pleural en esta muestra fueron: fiebre, sudoración nocturna y debilidad, similar a lo encontrado en una población evaluada en el servicio de

Medicina Interna del Hospital Domingo Luciani en el año 2016.<sup>10</sup>

Para el diagnóstico de tuberculosis pleural en esta muestra, un valor de ADA mayor o igual a 90 UI/L mejora la probabilidad postest y ofrece menor cantidad de falsos negativos, así como mejor valor predictivo positivo que al utilizar un punto de corte de 40 U/L.

La combinación de valor de ADA en líquido pleural igual o mayor a 90 UI/L, con un pretest clínico elevado, tiene mayor especificidad que el uso de ADA o pretest individualmente, para el diagnóstico de tuberculosis pleural.

Se pudiera recomendar en zonas de alta prevalencia y bajos recursos económicos, como Venezuela, el uso del pretest clínico como una herramienta diagnóstica de alta sensibilidad y alto valor predictivo positivo, aumentando su probabilidad diagnóstica al combinarlo con niveles de ADA mayor o igual a 90 UI/L.

La combinación de pretest clínico elevado (sexo hombre, edad menor a 35 años y presencia de sudoración nocturna) más nivel de ADA en líquido pleural mayor o igual a 90 UI/L, pudiera ser suficiente para el inicio de tratamiento antituberculoso como prueba terapéutica y, constituir el estándar de oro en esta muestra, sin esperar el resultado un cultivo de tiempo prolongado y de baja sensibilidad.

La respuesta favorable al tratamiento aumenta la probabilidad postest de los pacientes con tuberculosis pleural, por lo cual puede ser considerado como otra herramienta diagnóstica en pacientes cuyos estudios paraclínicos no puedan obtenerse, especialmente en regiones no privilegiadas.

Estos datos permitirían el inicio de tratamiento como prueba terapéutica de forma precoz, sin retrasar la pronta recuperación de los pacientes, evitando todas las complicaciones que se pueden desarrollar al retrasar el mismo, como: fibrosis de la cavidad pleural, empiemas cavitados y fístulas broncopleurales de difícil manejo médico-quirúrgico.

**Referencias.**

1. Mario C. Raviglione, Richard J. O'Brien. Tuberculosis. En: Joseph Loscalzo editor. *Neumología y Cuidados Intensivos de Harrison*. México: Mc GrawHill; 2010. Cap 21. Pag: 115-138.
2. Global tuberculosis report 2019. Geneva: World Health Organization; 2019. Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO
3. Kan Zhai, Yong Lu, Huan-Zhong Shi. Tuberculous pleural effusion. *JTD*. China, Julio 2016; 8(7):486-494.
4. Idell S. The pathogenesis of pleural space loculation and fibrosis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(4):310-315.
5. Porcel Pérez, JM. ABC del líquido pleural. *Semin Fund Esp Reumatol*. 2010;11(2):77-82
6. Farga V, Caminero JA. Tuberculosis Extrapulmonar. En: *Tuberculosis*. 3era edición. Editorial Mediterráneo, Chile; 2011. Capítulo 23. Pag. 126-1432.
7. Cascone A, Velasco D, Franklin M. Características clínicas y epidemiológicas de los pacientes hospitalizados con derrame pleural. *Med Interna (Caracas)* 2016; 32 (2): 99-105.
8. Porcel J, Light R. Diagnostic Approach to Pleural Effusion in Adults. *Am Fam Physician*. 2006; 73(7):1211-1220.
9. Lewinsohn D, Leonard M, LoBue P, Cohn D, Daley C, Desmond et al. Diagnosis of Tuberculosis in Adults and Children. *Clin Infect Dis* 2017;64(2): e1-e33.
10. Grijalva CG, Zhu Y, Nuorti JP, Griffin MR. Emergence of parapneumonic empyema in the USA. *Thorax*. 2011; 66(8): 663-810.
11. Bejarano M. Derrames Pleurales en Urgencia: Revisión de la Literatura. *Revista Colombiana de Cirugía*. 2016; 14(4): 1-9.
12. Rodríguez P, Rivera Z, Blandenier L, Correa M, Rabucha A, Suárez C et al. Tuberculosis pleural. Utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa en muestras de tejido. *Gac Méd, Caracas* 2009; v.117 n.3: 1-8.
13. Ferreiro L, San José E, Valdés L. Derrame pleural tuberculoso. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(10):435-443
14. Light RW. Parapneumonic Effusions and Empyema. *Proc Am Thorac Soc*, 2006. Vol 3: 75-80.
15. Porcel JM. Serositis. Fernández I, Calvo J, Cuadrado M, Freire M, Martínez V, Muñoz S et al. En: *Manual SER de diagnóstico y tratamiento de las enfermedades reumáticas autoinmunes sistémicas*. 1era Edición. Sociedad Española de Reumatología (SER). España, 2014. Elsevier. Cap 11: 67-72.
16. Bello A, Cubillán G, Fuentes Z, Orozco L, De Waard J. Utilidad diagnóstica de la adenosin deaminasa (ADA) y sus isoenzimas 1 y 2 en la Tuberculosis Pleural. *Ac Bio Dig* 2013; ISSN 1317-987X: 1-10.
17. World Health Organization. Guidelines for treatment of drug-susceptible tuberculosis and patient care. April, 2017. WHO reference number: WHO/HTM/TB/2017.05.
18. Porcel-Pérez, JM. Manejo práctico del derrame pleural. *An Med Int*. 2002 (Madrid). Online: vol. 19, n. 4, pp. 58-64.
19. Light RW, Ferrer J. Diagnóstico de la pleuritis tuberculosa. *Arch Bronconeumol* 1999;35:105-7.
20. Oyonarte M. Patología Pleural. Pacheco D, Estévez A. Bases de la Medicina Clínica 2013. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. Auladigital. Disponible en: [http://www.basesmedicina.cl/respiratorio/116\\_patologia\\_pleural/contenidos.htm](http://www.basesmedicina.cl/respiratorio/116_patologia_pleural/contenidos.htm)
21. Fuentes, L. Methodology for the selection of optimal cutoff point to dichotomize continuous covariates. *Rev Cubana Genet Comunit*. 2013;7(3):36-42.
22. Jiménez D, Díaz G, Izquierdo JL, Pérez E. Valor del diagnóstico presuntivo en los derrames pleurales. *Rev. Patol. Repir*. 2001; 1:5-8.
23. Davies CW, Gleeson FV, Davies RJ. BTS guidelines for the management of pleural infection. *Thorax* 2003; 58 Suppl 2: 18-28.
24. Tuberculous Pleural Effusions. Light R. En: *Pleural Diseases*. Sixth Edition. Wolters Kluwer Health. USA, 2013. P 247-258.
25. Suárez L, Brito A, Canchica L. Estabilidad de la adenosina deaminasa en diferentes medios de transporte del líquido pleural. *Gac Med Caracas*. 2013; 121(2):149-155. 2013.
26. Morisson P, Duprat D. Evaluation of adenosine deaminase in the diagnosis of pleural tuberculosis: a Brazilian meta-analysis. *JBrasPneumol*. 2008; 34(4):217-224.
27. Ávila J, Montalvo C, Istúriz G, Adjounian H. Utilidad de la actividad de adenosina deaminasa en el diagnóstico de derrame pleural por tuberculosis. *Med. interna (Caracas)*. 1990; 6(1/2):44-56.
28. Rodríguez Panadero, R. Manejo del paciente con derrame pleural. *Neumosur*. 2009; 3-21: 239-246.

## Utilidad del Índice neutrófilo- linfocito para el Diagnóstico y Pronóstico de Neumonías SARS-CoV-2:

Arianny Álvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M\*

Recibido: noviembre 2021

Aceptado: Diciembre 2021

### Resumen

**Introducción:** El índice neutrófilo-linfocito (INL) ha sido empleado como marcador de respuesta inflamatoria sistémica en procesos inflamatorios, infecciosos, oncológicos y cardiovasculares; recientemente se determinó la utilidad como marcador pronóstico en COVID-19. **Objetivo:** Determinar la utilidad del INL para el diagnóstico y pronóstico en neumonías por SARS-CoV-2. **Métodos:** estudio retrospectivo, observacional analítico, de corte longitudinal. Se calculó el cociente del valor absoluto de neutrófilos/linfocitos (INL) al ingreso y durante la primera semana de hospitalización. Se calcularon media y desviación estándar. Se aplicaron la *t* de Student para relacionar el INL con severidad y mortalidad; la prueba Shapiro-Wilk, para distribución de probabilidad de variables cuantitativas; la prueba ROC para el punto de corte del INL como predictor de muerte o mejoría. Se consideró un valor estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ . Los datos fueron procesados con RStudio versión 1.4.1103/2021. **Resultados:** se estudiaron 140 pacientes, 81 RT-PCR positivos y 59 negativos, más del 60% ingresó como casos graves. No hubo diferencia estadísticamente significativa ( $p = 0,38$ ) entre el INL de ingreso de los casos confirmados y el grupo control. Si la hubo entre el INL de pacientes egresados vivos y fallecidos,  $6,33 \pm 5,77$  y  $11,73 \pm 8,87$  respectivamente ( $p=0,027$ ). Un valor

de INL al ingreso  $\geq 8$  mostró valor pronóstico entre evolución satisfactoria y muerte ( $p= 0,014$ ). **Conclusiones:** el INL no ofreció utilidad para el diagnóstico, sin embargo, resultó de gran utilidad para el pronóstico de mortalidad o mejoría, al ingreso y a la semana de hospitalización, de pacientes con infección por SARS-CoV-2.

**Palabras clave:** SARS-CoV-2; COVID-19; índice neutrófilo-linfocito; linfopenia; diagnóstico; pronóstico.

### The Utility of the neutrophil-lymphocyte index (INL) for the Diagnosis and Prognosis of SARS CoV 19 Pneumoniae

Arianny Álvarez, Saraid Riera, Carmen Yraima Zambrano M

### Abstract

**Background:**(INL) has been used as a marker of systemic inflammatory response in inflammatory, infectious, oncological and cardiovascular processes and was recently determined; as a prognostic marker in COVID-19. **Objective:** To determine the usefulness of INL for the diagnosis and prognosis in SARS-CoV-2 pneumonia. **Methods:** retrospective, analytical observational study, longitudinal section. The ratio of the absolute value of neutrophils / lymphocytes (INL) was calculated on admission and during the first week of hospitalization. Mean and standard deviation were calculated. Student's test was applied to relate INL with severity and mortality; the Shapiro-Wilk test, for probability distribution of quantitative variables; the ROC test for the INL cut-off point as a predictor of death or improvement. A statistically significant value was

\* Servicio de Medicina Interna. Hospital Dr. Domingo Luciani, Estado Miranda, Venezuela

\* Correo: Carmen Zambrano <cyzmdz@gmail.com>

considered if  $p < 0.05$ . The data was processed with RStudio version 1.4.1103 / 2021. Results: 140 patients were studied, 81 positive and 59 negative RT-PCR, more than 60% were admitted as severe cases. There was no statistically significant difference ( $p = 0.38$ ) between the INL at admission of the confirmed cases and the control group. If there INL was between of patients discharged alive and deceased,  $6.33 \pm 5.77$  and  $11.73 \pm 8.87$  respectively ( $p = 0.027$ ). An INL value at admission  $\geq 8$  showed a prognostic value between satisfactory evolution and death ( $p = 0.014$ ). **Conclusions:** the INL was not useful for the diagnosis, however, it was very useful for the prognosis of mortality or improvement, at admission and a week of hospitalization, of patients with SARS-CoV-2 infection.

**Key words:** SARS-CoV-2; COVID-19; neutrophil-lymphocyte index; lymphopenia; diagnosis; prognosis.

### Introducción

La pandemia por SARS-CoV-2 ha traído consigo una serie de interrogantes para los médicos encargados de su atención, conducta diagnóstica y principalmente en el abordaje terapéutico el cual debe ser individualizado en base al pronóstico de severidad de los pacientes afectados. Los primeros casos reportados de infección respiratoria por una nueva variante de coronavirus tienen su origen en la ciudad de Wuhan (provincia de Hubei), China en diciembre de 2019; desde ese momento el número de casos se ha multiplicado exponencialmente diseminándose por el mundo. Ya para el 11 de marzo de 2020, la Organización Mundial de Salud declaró el estado de pandemia mundial, con casos documentados en casi todos los países del mundo. Para el 28 de octubre del 2021, se han registrado en el mundo alrededor de 246,7 millones de casos de SARS-CoV-2 y más de 5 millones de muertes fueron contabilizadas.<sup>1</sup>

Se han publicado múltiples estudios en que se describieron una serie de marcadores de respuesta inflamatoria en los casos que ameritaban mayores requerimientos ventilatorios congruente con la fase pulmonar de la enfermedad.

Es por esto que el rastreo de marcadores de inflamación al inicio de la enfermedad determinó un rol en el triaje de los pacientes para decidir el sitio donde serán tratados, así como la modalidad de seguimiento. Algunos marcadores como el dímero D, la ferritina y la proteína C reactiva se asociaron a enfermedad grave por COVID-19, sin embargo, no se contaba con marcadores más sencillos para detectar tempranamente pacientes con mal pronóstico.

Por lo tanto, en esta investigación se intentó relacionar el pronóstico de gravedad, inclusive la aproximación diagnóstica con el índice neutrófilo-linfocito.

### Planteamiento y delimitación del problema

El actual SARS-CoV-2 guarda similitudes con los otros coronavirus conocidos, pero no es exactamente igual. Su hallazgo se suma a cuatro coronavirus endémicos, conocidos hace tiempo y causantes del 20 % de los Resfriados comunes, y a dos coronavirus epidémicos aparecidos en este siglo: el relacionado con el síndrome respiratorio severo agudo (SARS-CoV), descubierto en 2003, y el relacionado con el síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV), aparecido en 2012.<sup>2</sup>

La infección por SARS-CoV-2 determina un estado de supresión inmune funcional determinado por una linfopenia (cuenta absoluta de linfocitos  $< 1090$  células/ microlitro) en aproximadamente 83 % de todos los casos como consecuencia de la infección directa del virus dentro de los linfocitos TCD4+, con desregulación de la respuesta inmune innata y adaptativa, aumento de la apoptosis de los linfocitos y alteración de la linfopoyesis. Se ha evidenciado que este nuevo coronavirus actúa específicamente sobre linfocitos TCD4+, TCD8+, linfocitos B y linfocitos NK y en los casos graves el conteo es menor que en los moderados, en consecuencia, aumenta el índice neutrófilos linfocitos.<sup>2,3</sup>

En los estudios reportados sobre los primeros casos documentados en Wuhan la mayoría de los pacientes presentó linfopenia (83,6 %), mientras que 36,2 % de los casos se presentó trombocitopenia y

---

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

33,7 % de los casos presentó leucopenia. Estas anomalías hematológicas fueron mayores entre los casos graves que en los de menor gravedad.

Los primeros estudios que asociaron estas anomalías hematológicas con la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, concluyeron que en aquellos casos en los que la relación Neutrófilo Linfocito (RNL) o el Índice neutrófilos-linfocitos (INL) fue superior a 3,3 se asoció con un curso moderado a grave de la enfermedad, así como mayor necesidad de ingreso a unidad de cuidados intensivos (UCI). Existen reportes sobre el comportamiento de la linfopenia durante la evolución del paciente y su pronóstico. Se propuso un modelo bifásico con dos puntos de corte en el tiempo entre la linfopenia y el riesgo de gravedad, siendo aquellos con linfocitos menores a 20 % entre el día 10 - 12 de inicio de síntomas y menos del 5 % entre los días 17 y 19 los de peor pronóstico.<sup>3</sup>

Partiendo de estos hallazgos hematológicos precoces se pudo predecir la gravedad y el riesgo de mortalidad por COVID-19 de forma indirecta, resultando evidente que obtener al momento de ingreso del paciente a la sala de emergencia una hematología completa, puede ser útil para contribuir al diagnóstico etiológico de la infección por SARS-CoV-2 y para considerar la necesidad de una eventual admisión en la UCI, así como de soporte ventilatorio en aquellos pacientes que presentaran una linfopenia considerable, trombocitopenia,  $INL > 3,3$  y leucopenia.

Por ello, nos planteamos determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito para diagnóstico y pronóstico en neumonías por COVID-19. formulando la siguiente interrogante presentada como problema y objeto de investigación en respuesta a la rigurosidad metodológica del estudio que se propone; ¿el INL es un valor que predijo el diagnóstico de la infección por SARS-CoV-2 al ingreso del paciente en las áreas de aislamiento para COVID-19 en el Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo de tiempo de marzo de 2020 a marzo 2021?

¿Existió correlación entre un INL elevado y la presencia de comorbilidades al momento del

ingreso, con una evolución grave del SARS-CoV-2 en aquellos pacientes hospitalizados en las áreas de aislamiento para COVID-19 en el Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo de tiempo de marzo de 2020 a marzo 2021?

### Justificación e importancia

Con una enfermedad nueva como lo es la infección por SARS-CoV-2, en la que hasta el momento se cuenta con limitada información sobre su fisiopatología, evolución y comportamiento patógeno, aún no se ha logrado identificar de forma certera el paciente con riesgo de complicaciones ventilatorias, por lo cual en un intento de buscar marcadores de severidad se logró determinar algunos, entre los que están la Ferritina y dímero D.<sup>4</sup> Pero, ambas son pruebas que generan costo y tiempo lo cual es suma importancia para la atención oportuna de los pacientes que puedan desarrollar una evolución clínica de mal pronóstico, impidiendo anticipar el tratamiento correcto de los pacientes con severidad moderada a grave. Fue así como se empezaron a observar cambios hematológicos marcados que se repetían en pacientes graves.

En este estudio de investigación se intentó determinar, la efectividad del INL como herramienta diagnóstica y como marcador de gravedad y de pronóstico adverso (muerte) junto a otros criterios, buscando poder clasificar de forma más objetiva y temprana a los pacientes con este sencillo marcador. Igualmente determinar la utilidad del mismo, para el diagnóstico y pronóstico que permitiese predecir la evolución hacia la gravedad y mortalidad.

### Antecedentes

El INL se ha utilizado como marcador de respuesta inflamatoria descontrolada en conjunto con una respuesta antiinflamatoria en diferentes padecimientos, iniciando a finales del siglo pasado como predictor en apendicitis aguda. Pantaleón P. y Yuliza K. describieron la linfopenia con mayor frecuencia en complicaciones graves por apendicitis aguda.<sup>5</sup> Actualmente se ha correlacionado con otras entidades como marcador cardiovascular, Martínez y cols. concluyeron, que un  $INL > 3$  predisponía de forma estadísticamente significativa para daño vascular.<sup>6</sup> Por último, también ha sido utilizado en neumonías adquiridas en la comunidad por influenza, pero no

se ha descrito correlación entre la mortalidad y la elevación de INL en neumonías virales.<sup>7</sup>

En las infecciones por SARS-CoV-2, algunos investigadores, desde inicios de la pandemia, extrapolaron esta utilidad siendo los estudios más representativos los que a continuación se describen:

En un trabajo retrospectivo presentado por (2020) se evaluó el INL en conjunto con la hematología completa y otros reactantes de fase aguda Nalbant y cols como marcadores diagnósticos de infección por COVID-19. Se tomaron 80 casos, los cuales fueron clasificados en dos grupos: COVID-19 (+) y COVID-19 (-) basados en los resultados de reacción en cadena de polimerasas con transcriptasa inversa (RT-PCR) para SARS-CoV-2. COVID-19 fue determinado en 54 pacientes y de estos, se determinó que en aquellos casos con un  $\text{INL} \geq 2,4$  la sensibilidad fue de 69,01 % y la especificidad de 65,40 %. De la misma manera, se encontró que el riesgo de presentar COVID-19 fue 20,4 veces mayor en aquellos pacientes con  $\text{INL} \geq 2,4$ .<sup>2</sup>

Liu y cols evaluaron, en un estudio prospectivo de 61 pacientes con diagnóstico de neumonía por SARS-CoV-2, la utilidad del INL como predictor de gravedad en los casos ingresados en el Beijín Dital Hospital, durante un periodo de 18 días. Los pacientes se clasificaron de acuerdo con el cuadro clínico de gravedad según los parámetros establecidos por el Comité Nacional de Salud de la República China en casos leves, moderados y graves. Se estableció un punto de corte para gravedad basado en un  $\text{INL} \geq 3,13$  y edad  $\geq 50$  años. Se concluyó que los casos que cumplieron criterios de gravedad fue de 50 % en aquellos con un  $\text{INL} \geq 3,13$  y edad  $\geq 50$  años. Basado en estos resultados, este estudio recomendó que en aquellos pacientes  $< 50$  años e  $\text{INL} < 3,13$  podrían ser manejados de forma domiciliaria en vista de bajo riesgo de desarrollar una enfermedad grave, mientras que en aquellos con  $\text{INL} \geq 3,13$  y edad  $\geq 50$  años tenían alto riesgo de ingresar a UCI y necesidad de soporte ventilatorio avanzado. Este estudio además demostró que el INL contó con mayor sensibilidad y especificidad frente a scores como CURB-65 y MuLBSTA como predictor temprano de severidad

en neumonías por SARS-CoV-2.<sup>8</sup>

Ping-Yang y cols. (2020) realizaron un estudio retrospectivo basado en las características clínicas y paraclínicas de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 ingresados en un centro en la provincia de Zhejiang, China. Se tomaron en cuenta: hematología completa, química sérica, proteína C reactiva y criterios de severidad al momento del ingreso del paciente, se evaluó su comportamiento en comparación con estas variables y la necesidad de ingreso a UCI, mejoría o necesidad de ventilación mecánica. La proporción de casos severos fue de 25,8 %, con un promedio de edad de 58 años, mientras que en los casos no severos fue de 42 años. Cuando los pacientes eran mayores de 49,5 años y presentaban un  $\text{INL} \geq 3,3$ , de un cuadro de COVID-19 moderado, 46,1 % evolucionaron a severo en un tiempo promedio de 6,3 días. Por el contrario, aquellos menores de 49,5 años y con  $\text{INL} \leq 3,3$  con COVID-19 moderado, evolucionaron de forma satisfactoria y fueron egresados en un promedio de 13,2 días. Este estudio también concluye que no hubo diferencias significativas respecto al género y la gravedad y avala que el INL representa un fuerte factor independiente para predecir los casos severos de COVID-19.<sup>9</sup>

Wang y cols, en el año 2020, señalaron mediante un estudio retrospectivo en un centro de Suzhou (China), que en 75 pacientes ingresados con diagnóstico de COVID-19, se compararon aspectos demográficos y hematológicos al momento de la admisión de los casos moderados y graves. En comparación con los casos moderados el INL, los leucocitos, plaquetas, dímero D y fibrinógeno estuvieron significativamente más elevados en los casos graves, así como un recuento de linfocitos menor. El INL pudo distinguir los casos graves en los días 1,4 y 14 mientras que el dímero D fue útil en los días 1,7 y 14.<sup>10</sup>

En un estudio retrospectivo que se llevó a cabo por Shang y cols en el año 2020, se analizaron marcadores de gravedad en 443 pacientes ingresados por COVID-19 tomando en cuenta sexo, edad, enfermedades cardiovasculares, conteo de leucocitos, plaquetas, INL, proteína C reactiva (PCR),

---

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

LDH, Dímero D y albúmina al momento del ingreso. El punto de corte óptimo para el INL fue de 4,23 con una sensibilidad y especificidad para predecir COVID-19 severo de 56,3 % y 83,7 % respectivamente; también se concluyó que la PCR fue un factor de riesgo independiente para severidad en casos de COVID-19.<sup>11</sup>

En un estudio retrospectivo y multicéntrico realizado por Zhang y cols. donde se incluyeron 828 pacientes ingresados en Wuhan, China por COVID-19, se estudiaron variables demográficas, clínicas, paraclínicos, radiográficas, tratamientos suministrados y causas probables de muerte a los 14 y 28 días. De los 146 pacientes fallecidos se pudo concluir que la edad avanzada, LDH mayor a 360 UI/L, INL mayor a 8 y bilirrubina directa mayor a 5  $\mu\text{mol/L}$ , fueron factores independientes para predecir la mortalidad a los 28 días de hospitalización en aquellos pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2.<sup>12</sup>

También esos mismos autores; describieron algunas de alteraciones hematológicas significativas al momento del ingreso de los pacientes con COVID-19. La mayoría de los pacientes presentó linfopenia (83,2 %), trombocitopenia (36,2 %) y leucopenia (37 %); estos hallazgos fueron consistentes en los pacientes con cuadros graves en comparación con los no graves y de hecho, la linfopenia fue de 96,1 % en el primer grupo. Los autores también señalan una estrecha relación entre la incidencia de infarto agudo de miocardio en pacientes con COVID-19 relacionada estrechamente con la linfopenia.<sup>13</sup>

En España en un trabajo desarrollado por López-Escobar y cols, se evaluó el comportamiento de algunos índices hematológicos como predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19. Fue un estudio retrospectivo observacional en 2.088 pacientes, en donde se compararon los siguientes índices como predictores de mortalidad: INL, índice plaquetas-linfocitos (IPL) y el índice de inflamación sistémica inmune (ISI). 321 pacientes fallecieron y entre estos hubo mayores puntos de cortes para estos índices hematológicos en comparación con los pacientes egresados. Se enfatizó en este estudio que

existe interacción del INL con comorbilidades como la diabetes y la hipertensión, a diferencia del IPL el cual no tuvo interacción con estas condiciones.<sup>14</sup>

Jimeno y cols estudiaron el valor del INL como marcador de disfunción endotelial y evolución pronóstica en 119 pacientes ingresados por neumonías COVID-19. En ellos se determinó que el valor del INL al momento del ingreso fue superior en los no sobrevivientes<sup>7</sup> que en los sobrevivientes (4,4), pero, el incremento en las determinaciones posteriores de INL fue superior en aquellos con una evolución fatal. En conjunto con este marcador pronóstico, la edad, PCR, procalcitonina, LDH y la presencia de comorbilidades también fueron determinantes de un peor desenlace en los casos graves.<sup>15</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis Sarkar y cols analizaron 90 estudios, de los cuales 36 evaluaron el INL para determinar la mortalidad y 44 estudiaron la gravedad, para un total de 26.098 pacientes evaluados, encontrando que los pacientes fallecidos y los pacientes críticamente enfermos tenían un INL basal elevado a la admisión (desviación media estándar = 3.82; 95% IC: 2.79-4.85) con respecto a los sobrevivientes y pacientes no críticos (desviación media estándar = 1.42; 95% IC: 1.22-1.63).<sup>16</sup>

De igual forma Chatterjee y Cols. estudiaron un total de 1095 pacientes con COVID-19, correlacionando la gravedad del distrés respiratorio al ingreso con el desenlace clínico de los pacientes. En el 91% de los casos ingresaron con hipoxemia (Saturación de oxígeno menor al 91 %), asociándose entre ellos una tasa de mortalidad de 1,4 a 8 veces más en comparación con los no hipoxémicos, con una mayor mortalidad (42 %) en aquellos con una saturación menor de 80%. concluyeron que una Saturación de oxígeno inicial menor a 92% en conjunto con frecuencia respiratoria mayor a 22 respiraciones por minuto resultó ser un alto predictor de mortalidad en los pacientes ingresados por COVID-19.<sup>17</sup>

En Argentina el estudio desarrollado por Basbus y cols. evaluó la utilidad del INL como factor pronóstico para la COVID-19 en un estudio de cohorte retrospectivo en 131 pacientes con

infección confirmada por RT-PCR analizando las características basales de la población, INL y la tasa de mortalidad. Del total de la cohorte se presentaron 21 pacientes (16 %) con neumonías graves y de estos 17 tuvieron un INL  $\geq 3$ . La sensibilidad del INL  $\geq 3$  para predecir gravedad fue de 81 % y la especificidad de 67 %; mientras que también se observó que en 7 de los 9 pacientes fallecidos el INL era mayor a este punto de corte.<sup>18</sup>

En Venezuela hasta la fecha no se encontró ningún estudio publicado que trate la relación del INL con COVID-19; solo se registra un estudio desarrollado por Mayora y cols (2020), los cuales analizaron 18 casos de pacientes con infección confirmada por RT-PCR para SARS-CoV-2 de los cuales 6 casos cumplieron criterios de gravedad para COVID-19 y 12 como casos moderados; en ellos se evaluaron las diferentes poblaciones linfocitarias, analizaron los posibles marcadores pronósticos y los compararon con las descripciones de la literatura mundial. Se observó que en el grupo de pacientes jóvenes con síntomas moderados hubo una disminución de los linfocitos circulantes, mientras que los adultos mayores se observaron disminución de los linfocitos y leucocitos; en los casos graves hubo una marcada neutrofilia y linfopenia grave. El marcador de células de memoria de CD45R0 es un marcador clave de gravedad y riesgo de infección viral, por ello se recomienda su utilización como marcador pronóstico de gravedad a evaluar.<sup>19</sup>

### **Índice neutrófilo-linfocitos (INL)**

Consiste en el cociente entre el número absoluto de neutrófilos y el número absoluto de linfocitos. constituye un novedoso marcador pronóstico de gravedad en la COVID-19. Ha sido empleado previamente como predictor de riesgo en patología cardiovascular, oncológica, quirúrgica, infecciosa e incluso en la preeclampsia. Fue empleado por primera vez en el año 2001 por Zahorec., como marcador de inflamación en pacientes críticos. Desde entonces ha sido utilizada en distintos tipos de tumores, procesos infecciosos y patología coronaria. Es importante destacar que el mismo no puede ser usado de forma aislada como factor predictor sino en concomitante con otros marcadores,

en vista de la alta tasa de falsos positivos asociados a la variedad de procesos que pueden coexistir de forma simultánea en un mismo paciente y que determinen la positividad de este parámetro.<sup>20</sup>

Hasta ahora existen pocos estudios en cuanto a su utilidad como predictor de severidad en la COVID-19, sin embargo los mismos han sido retrospectivos. En ellos se ha utilizado el valor del INL en distintos puntos de cortes y en distintos estadios de la enfermedad como factor pronóstico de gravedad. Quedó demostrado mediante un estudio comparativo que en aquellos casos en los cuales el INL fue mayor o igual que 2,4 tenían 20,4 veces más probabilidades de tener COVID-19, en comparación con los que el índice fue menor a 2,4.<sup>21</sup>

Un estudio quiso establecer un punto de corte de INL en pacientes no hospitalizados, excluyendo a aquellos con patologías oncológicas, terapia inmunosupresora y corticoterapia; analizó 9427 pacientes durante 3 años, tomando en cuenta factores inflamatorios (cuenta de leucocitos, neutrófilos, INL), variables demográficas y otras comorbilidades. El valor promedio de INL fue de 2,15 considerando que en personas de raza negra y en hispanos este valor fue menor (1,71 y 2,08 respectivamente), en aquellos que eran fumadores, obesos o con enfermedad cardiovascular este índice fue mayor.<sup>22</sup>

Mientras que al sur de China también se determinó el valor promedio de INL en una población sana constituida por 5000 pacientes, observando determinando una media de INL para mujeres de 1,62 y 1,59 para hombres, con un rango de referencia para esta raza de 0,43 a 2,75; resaltando que en este grupo de estudio el INL fue mayor en las mujeres jóvenes.<sup>23</sup> De esta manera se pudo considerar que existe una variabilidad interracial de este indicador, asociándose con procesos inflamatorios crónicos. Por otro lado, se ha intentado establecer una relación entre el INL y el sexo. En Seúl, Corea del Norte se estudiaron 12.160 pacientes no hospitalizados, concluyendo que el INL promedio para todas las edades fue de 1,65; considerando que para las mujeres fue de 1,63 y en hombres de 1,66. En comparación con otros marcadores evaluados (Índice Linfocito/Monocitos; Índice Plaquetas/Monocitos y Volumen plaquetario medio)

---

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

el INL no fue mayor en las mujeres.<sup>24</sup>

### Objetivos

1. Determinar la utilidad del índice neutrófilo/linfocito para diagnóstico y pronóstico en neumonías por COVID-19.
2. Correlacionar el INL al ingreso con el diagnóstico confirmado de SARS CoV-2 por PCR-RT
3. Relacionar la evolución del INL en la primera semana de hospitalización con gravedad y mortalidad.
4. Establecer el punto de corte del INL al ingreso y a la semana como predictor de pronóstico satisfactorio o adverso en la evolución hospitalaria
5. Determinar otros factores que podrían influenciar el pronóstico adverso: edad, género, tiempo de consulta, comorbilidades y factores de riesgo, tratamiento recibido.

### Aspectos éticos

Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital "Dr. Domingo Luciani" así como la debida aprobación de las autoridades del centro con el fin de solicitar el acceso a las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio y del departamento de Epidemiología para el acceso a los resultados de RT-PCR. En vista de ser un estudio retrospectivo, donde los investigadores solo revisaron los registros clínicos de los pacientes, y observacional, no planteando la evaluación ni intervención directa a los pacientes, no fue necesaria la obtención de su consentimiento informado. En cumplimiento de principios éticos se salvaguarda y mantiene la confidencialidad de la información reflejada en las historias clínicas, cumpliendo así como es evidente en esta investigación, la garantía y el respeto a los cuatro principios bioéticos fundamentales: autonomía, beneficencia, no maleficencia y justicia social.

### Métodos

#### Tipo de Estudio

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional, Analítico y de corte longitudinal.

### Población y muestra

La población estuvo constituida por todos los pacientes ingresados como casos probables y confirmados para SARS-CoV-2 en la Unidad COVID-19 del hospital "Dr. Domingo Luciani", desde marzo del año 2020 hasta marzo del año 2021.

#### Criterios de inclusión:

- Pacientes mayores de 12 años.
- Pacientes que cuenten con reporte de RT-PCR.
- Todo paciente que cuente con reporte de hematología completa en el curso de la primera semana de hospitalización.

#### Procedimientos:

De las historias clínicas de los pacientes incluidos en el estudio, se tomó la información para la elaboración del instrumento de recolección de datos) el cual estuvo conformado por los siguientes apartados:

Datos relacionados con los paraclínicos: primera hematología completa y controles durante la primera semana de hospitalización, otros marcadores inflamatorios si estuvieron o no disponibles: ferritina, LDH, proteína C reactiva (PCR) y Dímero D.

Datos relacionados a la gravedad clínica: saturación de Oxígeno al ingreso y clasificación en la escala de severidad.

Datos relacionados con evolución intrahospitalaria: requerimiento de oxígeno, ingreso a UCI, VMNI O VMI, SHOCK y muerte.

#### Tratamiento estadístico adecuado

La información contenida en el instrumento fue vaciada a una tabla de Excel 10, de Microsoft Windows 10, diseñada para tal fin. Luego, el análisis estadístico se desarrolló con el programa RStudio versión 1.4.1103 de 2021. Desde el inicio los pacientes fueron separados en dos grupos de acuerdo al resultado de la RT-PCR. Los casos RT-PCR negativos constituyeron el grupo control para el análisis del objetivo utilidad diagnóstica. El grupo RT-PCR positivo

se analizó para los objetivos de utilidad pronóstica.

El primer paso fue determinar la distribución de probabilidad de las variables cuantitativas (INL, edad, etc.), para ello se utilizó la prueba no paramétrica Shapiro-Wilk, por ser de distribución Normal, los cálculos se hicieron usando los estadísticos de tendencia central media y desviación estándar. A las variables cualitativas se les calculó sus frecuencias y porcentajes. Para relacionar el INL con severidad y mortalidad, se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes, ya que ésta tuvo distribución de probabilidad normal. Para establecer el punto de corte del INL como predictor de pronóstico satisfactorio o adverso en la evolución hospitalaria, se aplicó la prueba no paramétrica de ROC. Por último, para relacionar si variables como edad, género, tiempo de consulta, comorbilidades y otros posibles factores de riesgo se asocian al pronóstico adverso, también se aplicó la prueba t de Student para muestras independientes (para variables cuantitativas) y la prueba de chi-cuadrado de Pearson, en el caso de las variables cualitativas. Se consideró un valor como estadísticamente significativo si  $p < 0,05$ .

### Resultados

La muestra estuvo constituida por 140 pacientes ingresados en las áreas de UTI y hospitalización COVID-19 del Hospital Dr. Domingo Luciani en el periodo comprendido entre marzo de 2019 a marzo de 2021, los cuales fueron agrupados de acuerdo a su resultado de RT-PCR SARS-CoV-2 en 81 pacientes positivos y 59 pacientes negativos que constituyeron el grupo control. El 95% de los pacientes presentaron al momento del ingreso, una IgM para SARS CoV-2 positiva evaluada a través de PDR por técnica de inmunocromatografía.

En la tabla 1 se describen las características demográficas y clínico-epidemiológicas de los pacientes RT-PCR positivos y del grupo control en estudio. El promedio de edad y el rango etario fueron similares en ambos grupos, predominando los pacientes mayores de 60 años. Con respecto al sexo, los pacientes masculinos ocuparon el 63 % en el grupo control y el sexo femenino el 53% en

el grupo RT-PCR positivo. Ambos grupos mostraron antecedentes personales comunes, siendo la hipertensión arterial, el tabaquismo y la diabetes mellitus tipo 2 los más frecuentes. La mayoría de los pacientes en ambos grupos tenían menos de 14 días de síntomas, en un 94 % para el grupo RT-PCR positivo y 86 % para el grupo control.

Durante la investigación se evaluaron además síntomas presentes al momento del ingreso en ambos grupos, evidenciando una frecuencia de

Tabla 1. Distribución de pacientes de acuerdo a RT-PCR según características demográficas y clínico-epidemiológicas

Variables	RT-PCR positiva		RT-PCR negativo	
N	81		59	
Edad años(*)	61 ± 13		61 ± 18	
Rango etario	25-86		17-95	
≥ 60 años	46	57%	38	64%
< 60 años	35	43%	21	36%
Sexo				
Masculino	38	47%	37	63%
Femenino	43	53%	22	37%
Antecedentes personales				
HTA	37	46%	37	63%
Tabaquismo	14	17%	17	29%
DM	9	11%	13	22%
EPOC	7	9%	11	19%
ERC	7	9%	8	14%
IC	4	5%	6	10%
Ictus	3	4%	6	10%
Obesidad	2	2%	5	8%
Alcohol	2	2%	2	3%
Otros	10	12%	5	8%
Días de síntomas				
< 7 días	46	57%	34	58%
7 -14 días	30	37%	17	28%
> 15 días	5	6%	8	14%
(*) media ± desviación estándar				

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

distribución similar en cuanto a fiebre, disnea y tos tanto para el grupo RT-PCR positivo como para el grupo control, existiendo una diferencia relevante siendo mayor la aparición de síntomas como las artralgias, mialgias, anosmia y disgeusia en el grupo de los pacientes RT-PCR positivos, como se describe en la tabla 2

Para el momento del ingreso más del 60% de los casos fueron clasificados como graves, siendo la saturación de oxígeno al ingreso promedio de 84% para ambos grupos, como se muestra en la tabla 3.

Tabla 2. Distribución de pacientes de acuerdo a síntomas al ingreso en pacientes con RT-PCR positivos y negativos

Signos y síntomas	RT-PCR negativo		RT-PCR positivo	
	N	%	N	%
Fiebre	55	93%	77	95%
Tos	50	85%	73	90%
Disnea	47	80%	74	91%
Artralgia/mialgia	15	25%	26	32%
Delirium/focalidad neurológica	6	10%	4	5%
Cefalea	3	5%	6	7%
Diarrea	2	3%	2	2%
Dolor abdominal	1	2%	2	2%
Lesiones cutáneas	1	2%	1	1%
Anosmia/Disgeusia	1	2%	6	7%
Rinorrea	0	0%	1	1%

El INL del ingreso fue realizado en el grupo RT-PCR positivo en promedio a 2,6 días del ingreso y su respectivo control a 7 días de éste, mientras que el del grupo RT-PCR negativo se realizó en promedio a 1,7 días del ingreso y su control a 6,6 días, como puede evaluarse en la tabla 4.

Solo 33,3 % de los pacientes RT-PCR positivos

Tabla 3. Características de pacientes de acuerdo a RT-PCR, saturación de oxígeno (SATO2) y severidad al ingreso

Variables	PCR-RT positivo	PCR- RT negativo
SATO2 al ingreso	83,7 ± 9,2	84,0 ± 11,5
Severidad al ingreso		
Leve	7	9%
Moderado	19	23%
Grave	55	68%

y 18,64 % del grupo RT PCR negativos, tuvieron control del INL El valor promedio del INL del ingreso, 7,5 para el grupo RT-PCR positivo y 8,6 para el grupo negativo, no mostró diferencia estadísticamente significativa (p= 0,38).

El INL de ingreso de los pacientes RT-PCR positivos con evolución satisfactoria, tuvo una media de 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media de 11,73, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con una p= 0,027, tal como se muestra en la tabla 5.

Esta diferencia se mantuvo, en el INL de control realizado al 33,3% de los pacientes RT-PCR positivos, cuyo valor promedio fue de 7,35 para los pacientes que evolucionaron a la mejoría y 15,71 para los que fallecieron (p= 0,014).

Como puede evidenciarse en el gráfico 1 correspondiente a la curva ROC del INL en los pacientes RT-PCR positivos y sus respectivos estadísticos, se estableció un punto de corte del INL de 8, como mejor predictor de la condición de muerte o mejoría, con un área bajo la curva de 0,68, estableciendo que un 68% de los pacientes fallecidos tienen un valor de corte del INL mayor a 8, con una sensibilidad de 65 % ( IC 95% 38-86) y una especificidad de 77 % ( IC 95 % 64-86) y un valor predictivo negativo para este análisis de 89 (IC 95 % IC 81-94).

En la tabla 6 se presentan otros factores predictores de mortalidad o mejoría estudiados para el grupo RT-PCR positivo. Las condiciones de edad,

Tabla 4. Índice INL al ingreso y control en pacientes de acuerdo a RT-PCR

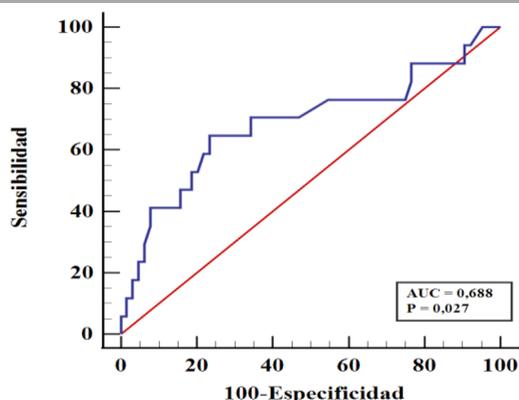
		N (%)	Día promedio	Rango	Media $\pm$ DE
RT-PCR positivos	Ingreso	81	2,6 $\pm$ 3,8	ene-31	7,5 $\pm$ 6,8 *
	Control	27 (33.3%)	7 $\pm$ 6,3	0,7 -27,1	10,1 $\pm$ 8,6
RT-PCR negativos	Ingreso	59	1,7 $\pm$ 2,0	1,6-48	8,6 $\pm$ 9,2 *
	Control	11 (18,64%)	6,6 $\pm$ 5,0	feb-50	16,1 $\pm$ 15,3

(\*) P = 0,388

Tabla 5. Comparación de media de índice INL de acuerdo a la condición de egreso en pacientes con PCR-RT positivo.

Variables	Mejoría	Muerte	P
n	64	17	-
Al ingreso	6,33 $\pm$ 5,77	11,73 $\pm$ 8,87	0,027
n	18	9	
Al control	7,35 $\pm$ 7,48	15,71 $\pm$ 8,42	0,014

Figura 1



días de hospitalización, sexo y número de antecedentes registrados, no mostraron ser determinantes por su significancia estadística, teniendo todos una p mayor a 0,05. La condición de severidad al ingreso mostró ser un factor predictor de mortalidad, evidenciando en pacientes fallecidos una saturación media de 79,8  $\pm$  8,3% , frente a 84,8  $\pm$  9,2% en los que evolucionaron a la mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,048).

## Discusión

El presente estudio fue realizado en una población de 140 pacientes adultos ingresados por neumonía probable o confirmada por SARS-CoV-2, a las áreas COVID-19 de un hospital tipo IV, cuyas características clínico-epidemiológicas son similares a las descritas en la literatura en lo que respecta a la edad, sexo, tríada sintomática de consulta, días de síntomas al momento de la consulta y antecedentes personales registrados a su ingreso. Resalta la predominancia del sexo femenino encontrada al discriminar el grupo de 81 pacientes con RT-PCR positivos, a diferencia de lo descrito para la muestra global estudiada y en otros estudios donde se reporta predominancia del sexo masculino para pacientes con esta patología: en el estudio de Basbus y cols.<sup>18</sup> del total de pacientes, 71 (54 %) fueron hombres, mientras en el caso de Jimeno<sup>15</sup> estos representaron un 59 %.

El INL de acuerdo a los resultados obtenidos en esta investigación, no pareciera constituir una herramienta diagnóstica útil para diferenciar un paciente infectado por SARS-CoV-2 de otras patologías infecciosas respiratorias, pues la comparación del INL del grupo RT-PCR positivo con el del grupo control, no mostró diferencia estadísticamente significativa, siendo las medias del INL al ingreso similares para ambos grupos con valores de 7,5 y 8,6 respectivamente (p= 0,38). Este resultado contrasta con lo descrito en el estudio de Nalbant y cols en 2020.<sup>2</sup> en el cual se reporta que la relación neutrófilo-linfocito (INL) es un predictor independiente para el diagnóstico de COVID-19 y que el riesgo de presentarlo fue 20,4 veces mayor en aquellos pacientes con INL  $\geq$  2,4.<sup>2</sup>

En lo que respecta a la utilidad pronóstica del INL, se pudo evidenciar que este índice pareciera poder predecir el pronóstico del paciente en cuanto a la gravedad y mortalidad, generando resultados alentadores dentro de la investigación. El valor promedio del primer INL (realizado a 2,6 días desde el ingreso) de los pacientes con infección por SARS-CoV-2 demostrada, con evolución

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

Estadísticos							
Egreso				Parámetros	Valores	IC - 95%	
Índice INL	Muerte	Mejoría	Total	Sensibilidad	65	38	86
> 8	11	15	26	Especificidad	77	64	86
≤ 8	6	49	55	Global	74	63	83
Total	17	64	81	VPP	42	29	56
p = 0,001				VPN	89	81	94
				RVP	2,76	1,57	4,86
					0,46	0,24	0,89
VPP: valor predictivo positivo				RVN			
VPN: valor predictivo negativo							
RVP: razón de verosimilitud positiva							
RVN: razón de verosimilitud negativa							

**Tabla 6. Predictores de mortalidad en pacientes con COVID-19 con PCR-RT positivo**

Variables	Muerte	Mejoría	p	
N	17	64	-	
Edad (años)(*)	65 ± 11	60 ± 13	0,111	
Días de hospitalización (*)	10 ± 9	14 ± 5	0,144	
Sexo				0,575
Masculino	9	53%	29	45%
Femenino	8	47%	35	55%
Antecedentes	12	71%	43	67%
SATO2 (*)	79,8 ± 8,3	84,8 ± 9,2	0,048	
Severidad				0,11
Leve	0	0%	7	11%
Moderado	2	12%	17	27%
Grave	15	88%	40	63%
Complicaciones	11	65%	16	25%
0,002				
(*) media ± desviación estándar				

satisfactoria alcanzó un valor 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media a su ingreso de 11,73 estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa (p= 0,014). Esta diferencia se mantuvo en el INL de control realizado en promedio a los 7 días del primero, al 33,3 % de los pacientes RT-PCR positivos, cuyo valor promedio fue de 7,35 para los pacientes que evolucionaron a la mejoría y 15,71 para los que fallecieron (p= 0,014). Este resultado es similar al de varios estudios revisados,<sup>18, 8, 9</sup> y Jimeno y cols. 2020. En el de Jimeno y cols, este último, se

reporta un INL al momento de la admisión al hospital (realizado en promedio entre 5 y 8 días desde el inicio de la enfermedad) más alto en los pacientes fallecidos que en los sobrevivientes, 7 y 4,4 respectivamente, no estadísticamente significativa (p=0,65); pero el pico de incremento fue significativamente mayor en las siguientes mediciones (15,4 de los fallecidos contra 9,4 de los sobrevi-

vientes p =0,001). Por lo tanto, la elevación del INL fue significativamente más rápida en los pacientes que fallecieron que en el resto (2,5 vs 1,0 p=0,007). Un estudio de revisión sistemática y metaanálisis publicado recientemente incluyó 90 estudios, de los cuales 36 evaluaron el INL para determinar la mortalidad y 44 estudiaron la gravedad, para un total de 26098 pacientes evaluados, encontrando que los pacientes fallecidos y los pacientes críticamente enfermos presentaban un INL basal a la admisión elevado, con respecto a los sobrevivientes y pacientes no críticos: MDS =3.82; 95% IC: 2.79-4.85; I2 = 100% y MDS=1.42; 95% IC : 1.22-1.63; I2=95%, respectivamente.<sup>15, 16</sup>

Es de señalar que los valores del INL obtenidos en el presente estudio, tanto para pacientes sobrevivientes como fallecidos, muestran en promedio un valor más alto con respecto a los estudios antes señalados. Probablemente esta diferencia obedece a que el INL del presente estudio, fue realizado a mayor tiempo de inicio de la enfermedad (sólo 57% de los pacientes tenían menos de 7 días de síntomas y el INL se realizó en promedio a 2,6 días del ingreso), reflejando posiblemente, un mayor y más sostenido daño endotelial que determinó este resultado.

Para los fines prácticos, estos resultados pudieran aportar una valiosa ayuda que permitiría discriminar y dirigir los esfuerzos de atención precoz a los pacientes cuyo INL predijera el desarrollo de una evolución adversa de la enfermedad, debiendo tener en cuenta que el valor absoluto pudiera estar condicionado al tiempo de enfermedad en que sea realizado el INL.

Como parte de los objetivos planteados, se intentó establecer un punto de corte para predecir mortalidad frente a mejoría, obteniendo un valor de  $> 8$  como mejor predictor, con un área bajo la curva de 0,68 y una sensibilidad y especificidad de 65 % y 77 % respectivamente. Es probable que el mayor punto de corte del INL en 8 descrito en el presente estudio obedezca, en parte, al mayor tiempo en el que fue realizado el INL con respecto al inicio de la enfermedad como se comentó antes.

El estudio de Ping-Yang y cols.<sup>9</sup> concluyó un punto de corte para gravedad basado en un  $\text{INL} \geq 3,3$  y una edad mayor de 49,5 años, resaltando que si un paciente contaba con estas dos características, el 46,1 % podría transformarse en un caso severo en un tiempo promedio de 6,3 días. Estos autores establecieron el INL y la edad como factores independientes de pobre pronóstico clínico en COVID-19, estableciendo para el INL un AUC de 0,84, con una sensibilidad de 88 % y una especificidad de 63,6 %. Este autor también estableció que el 77 % de los fallecidos tenían el INL mayor a 3,3. Sarkar y cols.<sup>16</sup> en su revisión sistemática y metaanálisis analizaron veintiún estudios con un total de 8431 pacientes que evaluaron ROC con corte óptimo de INL al ingreso (rango de 3,19-11,75) para la mortalidad con un significativo valor predictivo y un  $\text{AUC} = 0,87$ ; IC del 95 %: 0,84-0,91;  $I^2 = 83,2$  %. Reportan además, haber evaluado trece estudios con un total de 2160 pacientes con el índice de ROC y un corte óptimo de INL al ingreso (rango 2,3-10,1) para gravedad, sugiriendo un valor pronóstico significativo ( $\text{AUC} = 0,82$ ; IC del 95%: 0,80-0,84;  $I^2 = 79,7$ %).

Zhang y cols.<sup>12</sup> han informado que el  $\text{INL} \geq 8$  junto a otros factores estudiados, como edad avanzada, nivel elevado de LDH y bilirrubina, está asociada

con aumento de la mortalidad a los 28 días (HR 9,74, IC del 95%); este punto de corte es similar al reportado en esta investigación.

No hay consenso del valor del INL con respecto al punto de corte óptimo para determinar el nivel elevado, particularmente para pacientes con COVID-19. La amplia variación implica que los valores de corte óptimos pueden variar en diferentes poblaciones como anteriormente se ha encontrado que el INL varía con la etnia, la edad, y sexo.<sup>31, 32, 33</sup>

En el presente estudio, no se evaluó el INL como predictor de gravedad de la enfermedad, debido a que se conocía con anticipación la debilidad de registro en las historias clínicas que limitaría hacer una evaluación certera de la gravedad de los pacientes en términos de requerimientos de soporte ventilatorio, necesidad de ingreso a UTI y complicaciones.

Al estudiar otros factores predictores de mortalidad la condición de severidad grave al ingreso, como era de esperarse, resultó ser significativa. Expresada esta condición en términos de la medición de la saturación de oxígeno (pacientes fallecidos tuvieron una saturación media de 79,8 % contra 84,8 % de los que mejoraron) se obtuvo una diferencia estadísticamente significativa débil ( $p = 0,048$ ). En el estudio de Jimeno y cols.<sup>15</sup> se reporta una pulsioximetría significativamente menor del grupo fallecido (88 % contra 95 %,  $p = 0,019$ ) así como un tiempo menor desde el inicio de la enfermedad al ingreso hospitalario (promedio de 5, rango 3,5 a 8 días). Por otra parte, Chatterjee y cols.<sup>17</sup> concluyeron que aquellos pacientes en los cuales la saturación inicial de oxígeno fue menos de 80 % el riesgo de mortalidad fue 4,04 (IC 95 % 2,96-5,51), entre 80-84 % fue de 2,34 (IC 95 % 1,46- 3,76) y en aquellos con un rango de 85 % a 88 % fue 1,92 (IC 95 % 1,31-2,81); lo que se correlaciona con los resultados de la investigación en la que se obtuvo una mortalidad de 20 %.

Otro factor predictor de severidad fue la incidencia de complicaciones estimadas en 65 % en los pacientes fallecidos ( $p = 0,002$ ). En otra investigación, se analizaron varios factores pronósticos de

---

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

enfermedad grave y se incluyeron 26 variables por el método de regresión LASSO COX, los resultados mostraron que la edad, INL e hipertensión arterial obtenida de la cohorte de 61 casos, fueron factores predictivos.<sup>8</sup>

El presente estudio no analizó por separado los antecedentes como predictores de pronóstico adverso, debido a la poca confiabilidad de la información registrada en las historias clínicas; sin embargo para los pacientes que fallecieron se reportó un mayor porcentaje de pacientes con antecedentes registrados sin una diferencia estadísticamente significativa (71 % contra 67 % del grupo con mejoría).

### Conclusiones

1. En el grupo RT-PCR positivo predominó el sexo femenino a diferencia de lo reportado para esta enfermedad a nivel mundial, probablemente se deba al muestreo no probabilístico empleado.
2. El INL no mostró diferencia estadísticamente significativa, entre el grupo RT-PCR positivo y el negativo, por lo cual pareciera no ser de utilidad para diferenciar neumonía por SARS-CoV-2 de otras patologías respiratorias.
3. El tiempo prolongado desde la toma del INL con respecto al inicio de la enfermedad, podría explicar los mayores valores de INL promedio reportados en este estudio, a diferencia de los valores reportados en otros estudios con INL tomados más precozmente y probablemente reflejen un mayor grado de inflamación sistémica.
4. El INL de ingreso de los pacientes RT-PCR positivos con evolución satisfactoria, tuvo una media de 6,33 mientras los fallecidos presentaron una media de 11,73, estableciéndose una diferencia estadísticamente significativa con una  $p= 0,027$ , demostrando así su utilidad pronóstica como biomarcador de mortalidad.
5. El INL de control realizado a los 7 días del primero, solo a 30 % de los pacientes, mostró un valor absoluto más elevado tanto para los pacientes fallecidos como para los que mejoraron, sugiriendo esto que a mayor tiempo de evolución de la enfermedad mayores niveles de este biomarcador.
6. Se estableció un punto de corte del INL de 8, con un área bajo la curva de 0,68, con una sensibilidad de 65 % y una especificidad de 77 % como mejor predictor de la condición de muerte o mejoría.
7. Las condiciones de edad, días de hospitalización, sexo y número de antecedentes registrados no mostraron ser determinantes de pronóstico adverso por su significancia estadística, teniendo todos una  $p$  mayor a 0,05.
8. La condición de severidad al ingreso mostró ser un factor predictor de mortalidad, evidenciando una saturación media de  $79,8 \pm 8,3$  % en pacientes fallecidos, frente a  $84,8 \pm 9,2$  % en los que evolucionaron a la mejoría, con una diferencia estadísticamente significativa débil ( $p= 0,048$ ).
9. La prevalencia de mayores complicaciones (65 %) en los pacientes fallecidos frente al 25% ocurrido en los pacientes que mejoraron, reveló diferencia estadísticamente débil, aumentando la mortalidad de este grupo.

### Recomendaciones

1. Utilizar el INL para realizar el abordaje del paciente en el triaje respiratorio, no para diferenciar la neumonía por SARS-CoV-2 de otras patologías, pero sí como biomarcador predictor de la gravedad y la mortalidad. De este modo lograr establecer de forma anticipada la probabilidad de progresión adversa de estos pacientes.
2. Considerar junto al INL de ingreso, la saturación de oxígeno menor a 80 %, como un factor determinante de la evolución adversa hacia la muerte, estableciendo que pudieran ser dos herramientas pronósticas, sencillas y accesibles que en conjunto permitirían de entrada clasificar la gravedad y pronóstico adverso y así dirigir los recursos para el buen manejo clínico del paciente.
3. A pesar que no lo define el presente estudio, tener en cuenta el tiempo de evolución de la enfermedad para considerar el valor absoluto del INL, pues con los escasos controles realizados apenas a 1/3 de los pacientes pudo evidenciarse un valor promedio más

alto en la muestra control para ambas condiciones evaluadas: muerte y mejoría.

- Realizar estudios dirigidos a evaluar el comportamiento evolutivo del INL en varios momentos de la enfermedad, que permitan definir si el valor de corte de 8 encontrado en este estudio, es sólo el reflejo de una enfermedad más avanzada, ya que los menores valores de corte reportados en otros estudios internacionales, cuya mayoría no reportan el tiempo de evolución de la enfermedad, podrían explicar esta diferencia.

## Referencias

- Organización Mundial de la Salud. COVID-19: cronología de actuación de la OMS. OMS [en línea] 2020 Abr. [acceso 15 de Feb. 2021]. Disponible en : <https://www.who.int/es/news/item/27-04-2020-who-timeline---covid-19>
- Nalbant A, Kaya T, Varim C, Yaylaci S, Tamir A, Cinemre H. Can the neutrophil/lymphocyte ratio (NLR) have a role in the diagnosis of coronavirus 2019 disease (COVID-19)? *Rev. Assoc. Med. Bras.* [en línea] 2020 Jun[acceso el 15 de Febr. 2021]; 66(6):[746-751].Disponible en: <https://doi.org/10.1590/1806-9282.66.6.746>
- Zhou F, Yu T, Du R, Fan R, Liu Y, Liu Z et al. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet* [en línea] 2020 Mar. [acceso el 15 de Feb. 2021]; 395:[ 1054-62]. Disponible en: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30566-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30566-3)
- Zheng Y, Xu H, Yang M, Zeng Y, Chen H, Liu R, et al. Epidemiological characteristics and clinical features of 32 critical and 67 noncritical cases of COVID- 19 in Chengdu. *J. Clin. Virol* [en línea] 2020 Jun. [acceso 17 de Feb. 2021]; 127. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2020.104366>
- Buitrón Y. Índice neutrófilo/linfocito asociada a la apendicitis aguda complicada en los pacientes del servicio de cirugía del Hospital de Baja Complejidad De Vitarte. [Tesis de Médico Cirujano] Lima: Universidad Ricardo Palma, Facultad de Medicina Humana; 2016. Disponible en: <https://1library.co/document/y6erjw5z-indice-neutrofilo-linfocito-apendicitis-complicada-pacientes-hospital-complejidad.html>
- Martinez D, Beltrán A, Beloqui O, Huerta A. Índice neutrófilo/linfocito como marcador inflamatorio y de daño vascular subclínico en sujetos asintomáticos. *Rev Esp Cardiol.* [en línea] 2016 Ago. [acceso el 10 de May. 2021] 36(4) [397-403]. Disponible en: <https://dx.doi.org/10.1016/j.nefro.2015.10.018>
- Zamora L, Lozano, Benítez D, López I, Mendoza E, Rubio A, et al. El índice neutrófilo/linfocito como predictor de morbilidad y mortalidad en neumonía por influenza. *Med. interna Méx.* [en línea] 2019 May.[ acceso el 10 de May. 2021]; 35(3): [349-35]. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/mim.v35i3.2306>
- Liu J, Liu Y, Xiang P, Pu L, Xiong H, Li C, et al. Neutrophil-to-lymphocyte ratio predicts critical illness patients with 2019 coronavirus disease in the early stage. *J. Transl. Med.* [en línea] 2020 May. [acceso el 21 de Feb. 2021]; 18(206). Disponible en : <https://doi.org/10.1186/s12967-020-02374-0>
- Yang A, Liu J, Tao J, Li H. Diagnostic and predictive role of NLR, d-NLR and PLR in COVID-19 patients. *Int. Immunopharmacol.* [en línea] 2020 Jul. [acceso el 25 de Feb. 2021]; 84 [106504]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2020.106504>
- Wang S, Fu L, Huang K, Han J, Zhang R, Zhenming F. Neutrophil-to-lymphocyte ratio on admission is an independent risk factor for the severity and mortality in patients with coronavirus disease 2019. *J. Infect.* [en línea] 2021 Feb. [acceso el 21 de Feb. 2021]; 82(2): [e16–e18]. Disponible en <https://doi.org/10.1016/j.jinf.2020.09.022>
- Shang W, Dong J, Ren Y, Tian M, Hu J, Li Y. The value of clinical parameters in predicting the severity of COVID-19. *J. Med. Virol.* [en línea] 2020 Oct. [acceso el 26 de Feb. 2021]; 92(10): [2188-2192]. Disponible en: doi: 10.1002/jmv.26031
- Zhang S, Guo M, Duan L, Wu F, Hu G, Wang Z, et al. Development and validation of a risk factor-based system to predict short-term survival in adult hospitalized patients with COVID-19: a multicenter, retrospective, cohort study. *Crit Care* [en línea] 2020 Jul.[ acceso el 30 de Oct. 2021]; 24(438). Disponible en: DOI:10.1186/s12872-019- 1110-7
- Terpos E, Stathopoulos I, Elalamy I, Kastritis E, Sergentanis T, Politou M, et al. Hematological findings and complications of COVID-19. *Am. J. Hematol.* [en línea] 2020 Abr.[ acceso el 26 de Feb. 2021];95(7):[834–847].Disponible en : <https://doi.org/10.1002/ajh.25829>
- López A, Madurga R, Castellano JM, Ruiz de Aguiar S, Velázquez S, Bucar M, et al. Hemogram as marker of in-hospital mortality in COVID-19. *J Investig Med.* [en línea] 2021 Abr. [acceso el 24 de Abr. 2021]; 69(5): [962-969]. Disponible en: doi:10.1136/jim-2021-001810
- Jimeno S, Ventura P, Castellano J, Garcia S, Miranda M, Touza P, et al. Prognostic implications of neutrophil-lymphocyte ratio in COVID-19. *Eur. J. Clin. Invest.* [en línea] 2020 Jun. [acceso el 30 de Oct. 2021]; 51: e13404. Disponible en <https://doi.org/10.1111/eci.13404>
- Sarkar S, Khanna P, Khant A. The Impact of Neutrophil-Lymphocyte Count Ratio in COVID-19: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Intensive Care Med* [en línea] 2021 Ago. [ acceso el 1 de Nov. 2021]. Disponible en : DOI: 10.1177/08850666211045626
- Chatterjee N, Jensen P, Harris A, Nguyen D, Cheng R, Savla J, et al. Admission respiratory status predicts mortality in COVID-19. *Influenza Other Respir Viruses* [en línea] 2021 Sep. [acceso el 28 de Oct. 2021]; 15(5):569- 572. Disponible en: DOI: 10.1111/irv.12869.
- Basbuş L, Lapidus M, Martingano I, Puga M, Pollán J. Índice neutrófilo-linfocito como factor pronostico de COVID-19. *Medicina (B Aires)* [en línea] 2020 Abr. [acceso el 26 de Feb. 2021]; 80 (3): [31-36]. Disponible en: <https://www.medicinabuenosaires.com/revistas/vol80-20/s3/31.pdf>
- Mayora S, Zabaleta M, Martínez W, Toro F, De Sanctis J, García A. Subpoblaciones linfocitarias de pacientes venezolanos infectados con SARS-CoV-2. *Gac. Méd. Caracas* [en línea] 2020 Nov. [acceso 25 de Mar. 2021]; 128(1): [S74-S78]. Disponible en: DOI: 10.47307/GMC.2020.128.s1.8
- Vallejo C, Londoño H, Vargas D, Solano A, Tavera K, Maya L. Relacion neutrófilos-linfocitos en bacteriemia en pacientes adultos que ingresan al Servicio de Urgencias. *Reper. De Medicina y Cirugía* [en línea] 2017 Jul.-Sep.[ acceso el 10 de Mar. 2021]; 26(3): [138-143].Disponible en: DOI: 10.1016/j.reper.2017.08.003.
- Gandhi R, Lynch J, Del Rio C. Mild or moderate COVID-19. *N Engl J Med* [en línea] 2020 Oct. [acceso el 10 de Mar. 2021]; 383: [1757-66]. Disponible en: DOI: 10.1056/NEJMcp2009249
- Asab B, Camacho M, Taioli E. Average Values and Racial Differences of Neutrophil Lymphocyte Ratio among a Nationally Representative Sample of United States Subjects. *PLoS One* [en línea] 2014 Nov. [acceso el 1 de Nov. 2021]; 9(11): e112361. Disponible en: doi:10.1371/journal.pone.0112361
- Wu L, Zou S, Wang C, Tan X, Yu M. Neutrophil-to-lymphocyte and platelet-to- lymphocyte ratio in Chinese Han population from Chaoshan region in South China. *BMC Cardiovasc Disord* [en línea] 2019 May. [ acceso el 1 de Nov. 2021];19(1):125. Disponible

---

## UTILIDAD DEL ÍNDICE NEUTRÓFILO- LINFOCITO PARA EL DIAGNÓSTICO Y PRONÓSTICO DE NEUMONÍAS SARS-COV-2

en : doi: 10.1186/s12872-019-1110-7

24. Jeong L, Na K, Se Hee N, Young Y, Cheung S. Reference values of neutrophil- lymphocyte ratio, lymphocyte-monocyte ratio, platelet-lymphocyte ratio, and mean platelet volume in healthy adults in South Korea. *Medicine (Baltimore)* [ en línea] 2018 [ acceso el 1 de Nov. 2021] ; 97:26(e11138). Disponible en : doi: 10.1097/MD.00000000000011138

## Características de la Diabetes tipo 2 en el adulto mayor

Victoria J. Stepenka Álvarez

Recibido: 6 Febrero 2022

Aceptado: 12 Marzo 2022

### Resumen

**Objetivos:** evaluar las principales características de la diabetes tipo 2 (DM2) en adultos mayores, determinar sus manifestaciones clínicas, complicaciones y comorbilidades asociadas. **Métodos:** estudio de tipo descriptivo de corte transversal, comparativo, con una muestra constituida por todos los adultos mayores  $\geq 60$  años, diabéticos tipo 2, que ingresaron al registro del Programa de Diabetes del Instituto Zuliano de Diabetes en Maracaibo, estado Zulia, Venezuela, de febrero 2019 a febrero 2020. Se recolectaron datos sociodemográficos, antropométricos, clínicos, de laboratorio; por cada participante fue seleccionado un diabético tipo 2 de menor edad a fin de realizar análisis comparativo.

**Resultados:** Se evaluaron 230 sujetos con DM2: 115 adultos mayores,  $68,65 \pm 6,9$  años y 115 menores de 60 años cuyos datos sociodemográficos y antropométricos no mostraron diferencias significativas con excepción de menor actividad física en el grupo de mayor edad. La glucemia postprandial, colesterol, LDLc fue significativa en adultos mayores mientras los valores de triglicéridos lo fueron para los de menor edad, ( $p < 0,05$ ) La deshidratación y mareos fueron síntomas predominantes al momento del diagnóstico y neuropatía periférica la complicación más frecuente. Las comorbilidades más frecuentes fueron Hipertensión arterial, trastornos articulares y sarcopenia. La obesidad fue frecuente en ambos

grupos. La monoterapia fue la forma de tratamiento más usada en el grupo de mayor edad, así como la polifarmacia. **Conclusión:** la DM2 reúne características particulares en el adulto mayor que deben ser consideradas a fin de adecuar el tratamiento y metas evitando complicaciones en este grupo importante de pacientes.

**Palabras clave:** Diabetes tipo 2; adulto mayor

**Characteristics of type 2 Diabetes in the elderly. Victoria Stepenka Alvarez**

Victoria J. Stepenka Álvarez

### Abstract

**Objectives:** To evaluate the main characteristics of type 2 diabetes (DM2) in older adults, and determine its clinical manifestations, complications and associate comorbidities. **Methods:** descriptive cross – sectional study, comparative; the sample were all type 2 diabetics,  $\geq 60$  years who entered the Diabetes Program Registry of the Instituto of Diabetes in Zuliano, Venezuela. from February 2019 until February 2020. Sociodemographic, anthropometric, clinical and laboratory data were collected, and a younger type2 diabetic group was select for each participant in order to perform a comparative analysis **Results:** 230 subjects with DM2 were evaluated: 115 older adults,  $68,6 \pm 6,9$  years old and 115 under 60 years old, their sociodemographic and anthropometric data did not show significant differences except for less physical activity in the older group. Postprandial glycemia, cholesterol, LDLc were significant in older adults while triglyceride values were significant in younger adults, ( $p <$

---

\* Médico Internista, Hospital General del Sur, Maracaibo, Venezuela  
\* Correo: vstepenka@gmail.com

---

## CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL ADULTO MAYOR

0,05.) *Dehydration and dizziness were the predominant symptoms at the time of diagnosis and peripheral neuropathy the most frequent complication, Arterial hypertension, joint disorders and sarcopenia and obesity were the more frequent comorbidities. Monotherapy was the most used therapy in the older group, as well as polypharmacy. Conclusions: DM2 has particular characteristics in the elderly that must be considered in order to adapt the treatment and goals, avoiding complications in this important group of patients.*

**Keywords:** *type 2 diabetes; elderly patients*

### Introducción

La magnitud del problema de la Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), ha alcanzado proporciones consideradas epidémicas, contando actualmente con unas 537 millones de personas en el mundo, siendo la prevalencia para Suramérica de 8,5%; sin embargo se estima un importante subregistro como demuestran los datos del reciente Estudio Venezolano de la Salud Cardiometabólica (EVES-CAM) en el cual resultó en un 12,3%, para DM y de 34,9% para prediabetes y cerca del 30% de esas personas, son adultos mayores. Por otra parte en el mundo, 11% de la población corresponde a adultos mayores, considerados por la Organización Mundial de la salud (OMS) como la población mayor de 60 años y en la medida que se trabaja para incrementar la expectativa de vida, se espera que esta prevalencia prontamente se duplique, haciendo de la DM2 en el adulto mayor una relación frecuente y de mucho cuidado.<sup>1,2,3</sup>

En el adulto mayor con DM2, se conjugan las alteraciones funcionales propias del envejecimiento con las provocadas por la Diabetes, complicándose más la situación cuando se suman otras patologías. Dentro de las comorbilidades más frecuentes en ellos se encuentra la obesidad y el sobrepeso en un 50% de los casos, la hipertensión arterial, las alteraciones osteoarticulares y dentro de las complicaciones la enfermedad renal crónica y la hipoglucemia es de considerable frecuencia. La mayoría de estas personas cursa con algún grado de discapacidad y siguen siendo las enfermedades cardiovasculares la primera causa de muerte.<sup>4, 5, 6</sup>

Los denominados síndromes geriátricos acompañan a este grupo etario de diabéticos y constituyen un conjunto de signos y síntomas que incluyen el dolor crónico, las caídas graves, los trastornos cognitivos, incontinencia urinaria, depresión, sarcopenia y por supuesto ante múltiples patologías se hace necesario el uso de varios medicamentos en forma simultánea lo que se conoce como polifarmacia confiriéndole a estas personas mayor vulnerabilidad y fragilidad; El diagnóstico de la DM2, en el adulto mayor a veces se retrasa ante lo insidioso y atípico de las manifestaciones, es así como se convierte en un reto para el clínico su adecuado diagnóstico lo más precoz posible, utilizando las pautas internacionales recomendadas.<sup>8</sup>

La selección de fármacos debe ajustarse a cada caso en particular utilizando aquellos con comprobado beneficio y seguridad y que no interfiera con las comorbilidades existentes.<sup>9</sup>

En el 2005 se realizó un estudio multicéntrico en 7 países de América Latina y el Caribe, a través de una encuesta que evaluó el estado de la salud, bienestar y envejecimiento (SABE) dejando datos importantes de los problemas más prevalentes en el adulto mayor, sin embargo en éste no participó Venezuela.<sup>10</sup>

En el estado Zulia, la prevalencia de Diabetes es superior a la media nacional (14,2%) y es frecuente la asociación con patologías como la obesidad y la hipertensión arterial,<sup>11</sup> por lo que surge la interrogante, ante este escenario de una condición tan prevalente en este estado y en Venezuela, aunado al crecimiento mundial de la población de adultos mayores.

### ¿Cuáles serían las características más relevantes de esta presentación?

Los datos expuestos previamente, motivaron la realización de la presente investigación con los objetivos de evaluar las principales características de la Diabetes tipo 2 en el adulto mayor y si están diferentes de las presentadas en personas más jóvenes. También, determinar las comorbilidades asociadas, las manifestaciones clínicas más frecuentes y complicaciones presentes a fin de conocer mejor el comportamiento

de la DM2 en este grupo particular de sujetos y contar con datos que ayuden a proponer pautas de evaluación, tratamiento y mejorar la calidad de vida de este importante grupo poblacional.

### **Métodos**

**Diseño de estudio y selección de la muestra:** Se realizó un estudio clínico de tipo descriptivo, transversal, comparativo, con un diseño no experimental.

**Población:** constituida por todos los sujetos diabéticos tipo 2 que acudieron al registro del Programa de Diabetes, en el Instituto Zuliano de Diabetes, Hospital General del Sur, ubicado en el Municipio Maracaibo del Estado Zulia, Venezuela, en el período de febrero 2019 a febrero 2020.

**Muestra:** La selección de la muestra se realizó por un muestreo no probabilístico intencional, representada por todos los diabéticos tipo 2, registrados durante el período determinado que cumplieron los criterios de inclusión y exclusión establecidos. Por cada sujeto seleccionado se eligió un control con edad menor a 60 años, conformando dos grupos a fin de realizar análisis comparativos.

**Criterios de inclusión y exclusión:** Se incluyeron diabéticos tipo 2, de ambos géneros, recién diagnosticados, con edad  $\geq$  a 60 años. Fueron excluidos del estudio pacientes que presentaran algún impedimento para la evaluación clínica o que no desearan participar.

**Técnica de Recolección de datos:** se aplicó a cada paciente seleccionado un instrumento diseñado, que registró: 1. Datos demográficos relacionados con identificación: edad, género, procedencia, estatus educativo, hábitos psicobiológicos como tabaco, consumo de alcohol y actividad física. 2. Datos clínicos: antecedentes sobre la coexistencia de comorbilidades y estado clínico de la diabetes, síntomas al momento del diagnóstico, estado metabólico, tratamiento utilizado, complicaciones. 3. Datos de laboratorio: hematología completa, glicemia, glicemia postprandial, Hemoglobina glicada HBA1c, urea, creatinina, colesterol, Triglicéridos, HDLc, LDLc, uroanálisis.

**Métodos:** A cada paciente, para ser incluido en la investigación se le explicó en qué consistía la misma, solicitándole además su autorización a través de un consentimiento informado, para su participación en el estudio.

Los sujetos recién diagnosticados con DM2, según los criterios de la Asociación Americana de Diabetes (ADA),<sup>12</sup> luego de aceptar su participación y llenado sus datos demográficos y antecedentes fueron evaluados clínicamente mediante un examen físico completo incluyendo fondo de ojo, examen neurológico y cognitivo usando el mini mental test,<sup>13</sup> evaluando la presencia de complicaciones clínicas (retinopatía, neuropatía, pie diabético) y para evaluación de nefropatía se consideraron los lineamientos de la Organización Kidney Disease Improving Global Outcomes (KDIGO).<sup>14</sup> Se midió la presión arterial con esfigmomanómetro digital marca Omron y se tomaron medidas antropométricas como peso, talla, circunferencia abdominal, determinación del índice de masa corporal (IMC) mediante la fórmula (peso/talla<sup>2</sup>), la estatura se midió con un tallímetro y el peso con una balanza clínica Health con precisión de 5 gramos, sin calzado. Se midió la circunferencia de la pantorrilla (CP), la cual se tomó en la parte más prominente de esta, utilizando una cinta métrica de fibra de vidrio, la cual se colocó con suavidad y firmeza, evitando comprimir los tejidos blandos; el punto de corte fue de 31 cm, por debajo de esta medida se consideró la presencia de una masa muscular disminuida.<sup>15</sup> Por otra parte, se midió la fuerza muscular de presión manual con un dinamómetro hidráulico JAMAR®, (Lafayette Instrument Company, EE.UU.), se utilizaron los puntos de corte recomendados por el EWGSOP.<sup>16</sup> Se evaluó el rendimiento físico usando el test de velocidad de la marcha en una distancia de 6 metros, considerándose anormal si la velocidad era  $<0,8$ m/seg. Y así poder determinar presencia o no de Sarcopenia, usando los puntos de corte aceptados internacionalmente.<sup>17</sup>

### **Análisis Estadístico**

Una vez recolectada la información se diseñó una hoja de tabulación de datos, para facilitar el vaciado de los mismos. Los resultados fueron

## CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL ADULTO MAYOR

expresados como media  $\pm$  DE, otros en cifras absolutas y porcentajes, se utilizó la prueba de t de student, para establecer diferencias entre las variables continuas y la prueba Chi cuadrado de Pearson para evaluar asociación, fijando un nivel alfa menor de 0,05 ( $P < 0.05$ ) como significativo. Todos los análisis se realizaron mediante el uso del programa estadístico SPSS versión 20 para Windows (Chicago IL).

### Resultados

Se evaluaron 230 sujetos diabéticos tipo 2: 115 adultos mayores, con edades comprendidas entre 60 y 86 años;  $68,65 \pm 6,9$  ( $\bar{x} \pm DE$ ), los cuales fueron comparados con 115 sujetos diabéticos tipo 2 < de 60 años,  $47,85 \pm 5,75$  ( $\bar{x} \pm DE$ ). En la tabla 1 se muestran las características generales de la población estudiada, la mayoría de los evaluados fueron de procedencia urbana, con grado educativo de nivel primario y sin hábitos tabáquicos ni alcohólicos, y actividad física regular. Al realizar la com-

paración de los adultos mayores con DM2 con los de menor edad solo hubo diferencias significativas para la menor actividad física en el grupo de mayor edad ( $p < 0,05$ ).

En relación a las características clínicas, como variables antropométricas y de presión arterial, la población de diabéticos tipo 2 adultos mayores, resultó en promedio con sobrepeso sin embargo los promedios de circunferencia abdominal fueron de obesidad y la comparación de los promedios con el grupo de menor edad, no fue significativa. Tabla 2.

Los parámetros metabólicos se presentan en la Tabla 3, en la cual la comparación de los promedios entre diabéticos tipo 2 adultos mayores con los de edades menores mostró diferencias significativas para los valores de glucemia postprandial, colesterol y LDLc más elevados en los adultos mayores y de triglicéridos mayores en el grupo menor de 60 años.

* Diferencia estadísticamente significativa con $P < 0,05$							
		< 60 años		≥ 60 años			
Actividad física regular							
Analfabeta	2	0,8	3	1,3	5	2,1	0,60
	DM2		DM2		TOTAL		P
Educación 1ria	55	23,9	50	21,7	105	45,6	0,70
Educación 2ria	35	15,2	42	18,3	77	33,5	0,70
Educación Univ.	23	10,0	20	8,7	43	18,7	0,40
Femenino	71	30,8	71	30,8	142	61,6	0,90
Grado Educativo							
Hábito alcohólico							
Hábito tabáquico							
Masculino	44	19,1	44	19,1	88	38,2	0,90
No	67	29,1	86	37,4	153	66,5	0,04*
No	85	36,9	90	39,1	175	76,0	0,60
No	94	40,8	99	43,1	193	83,9	0,70
Procedencia							
Rural	10	4,3	12	5,2	22	9,5	0,60
Sexo	n	%	n	%	n	%	
Sí	21	9,1	16	6,9	37	16,0	0,70
Sí	30	13,0	25	10,8	55	23,8	0,60
Sí.	48	20,9	29	12,6	77	33,5	0,62
Urbana	105	45,6	103	44,7	208	90,3	0,60

Generales de la población estudiada. (n = 230)

Las manifestaciones clínicas clásicas al momento del diagnóstico como poliuria, polidipsia, polifagia y pérdida de peso no fueron las más frecuentes en adultos mayores; en ellos se registró mayormente deshidratación y mareos. Tabla 4

En la Tabla 5 se muestran las complicaciones relacionadas con la DM2 presentes en el momento del diagnóstico, la reportada con mayor frecuencia en los adultos mayores fue la Neuropatía periférica.

Dentro de las comorbilidades registradas en los diabéticos tipo 2 adultos mayores las más frecuentes fueron Hipertensión arterial, alteraciones articulares y sarcopenia, siendo significativa la

**Tabla 2. Características clínicas de la población estudiada. Promedios ± desviación estándar (n = 230)  $\bar{x} \pm DE$**

	DM2	DM2	P
	< 60 años	≥ 60años	
Peso (kg)	76,3 ± 7,2	75,8 ± 7,6	0,68
Talla (mt)	1,6 ± 0,2	1,5 ± 0,2	0,60
ÍMC (kg/ m <sup>2</sup> )	29,9 ± 2,2	28,7 ± 2,5	0,70
C.Cintura (cm)	97,9 ± 14,0	91,1 ± 12,0	0,58
PAS (mm Hg)	125,2 ± 25,3	127,4 ± 28,4	0,62
PAD (mm Hg)	78,8 ± 22,2	80,8 ± 21,2	0,60

**Tabla 3. Parámetros metabólicos en DM2 adultos mayores. Promedios ± desviación estándar (n = 230)  $\bar{x} \pm DE$**

	DM2	DM2	P
	< 60 años	≥ 60años	
Hb A1c %	8,6	8,2	0,56
Glucemia ayunas (mg/dl)	211,3 ± 52,3	182,2 ± 48,8	0,58
Glucemia postprandial	206,5 ± 42,2	246,4 ± 55,4	< 0,05*
Colesterol (mg/dl)	157,8 ± 35,5	188,6 ± 29,1	< 0,05
Triglicéridos (mg/dl)	175,5 ± 97,5	149,2 ± 2,8	< 0,05*
HDLc	39,7 ± 21,5	38,4 ± 20,8	0,70
LDLc	122,8 ± 49,4	140,5 ± 47,8	< 0,05

\*Diferencias de promedios estadísticamente significativas, P < 0,05

**Tabla 4. Manifestaciones clínicas al momento del diagnóstico en DM2 adultos mayores.**

	< 60 años		≥ 60años		Total		
	n	%	n	%	n	%	
Síntomas clásicos	78	33,9	32	13,9	110	47,8	0,001*
descompensación aguda							
Deshidratación	55	23,9	74	32,1	129	56,0	0,001*
Mareos	60	26,1	62	26,9	122	53,0	0,58
Crisis hiperglucémica severa	5	2,2	3	1,3	8	3,5	0,52
Infecciones	21	9,1	25	10,9	46	20,0	0,60

\* Comparación de los parámetros estadísticamente significativo

comparación con los diabéticos de menor edad. Tabla 6.

En cuanto al tratamiento utilizado, en la Tabla 7 se presentan las opciones más frecuentes; la monoterapia y la terapia dual fueron los más utilizados en los adultos mayores, siendo significativa la comparación con los de menor edad para el caso de la

monoterapia así como el uso de 3 o más fármacos en forma simultánea por comorbilidades presentes.

### Discusión

La Diabetes tipo 2, es más frecuente a medida que se envejece, pues la tolerancia a la glucosa disminuye con el envejecimiento, sin embargo no solo influye el factor siendo multifactorial. La existencia de múltiples factores puede darle características particulares a su aparición en este grupo de pacientes.<sup>17</sup> Este estudio evalúa precisamente estos aspectos en sujetos que acudieron a la consulta externa de INZUDIA-BETES, principal centro de atención de pacientes

diabéticos en la ciudad de Maracaibo, que atiende a la población no sólo del estado Zulia sino parte del occidente del país. Los datos sociodemográficos no mostraron diferencias significativas en relación a la edad y solo se observó mayor inactividad física en los adultos mayores de 60 años en 37,4% de los casos. Cifras similares reportan en un estudio colombiano que el 39,5 % de los adultos mayores con diabetes tipo 2 eran sedentarios, constituyendo uno de

los mayores factores de riesgo que predispone al desarrollo de la enfermedad y relacionado con otros, debido a que la inactividad física favorece la adiposidad visceral y la obesidad, así como está relacionado con factores psíquicos de ansiedad y depresión, de allí que es uno de los factores primordiales a considerar en el tratamiento de este grupo poblacional.<sup>18</sup>

## CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL ADULTO MAYOR

Tabla 5. Complicaciones presentes al momento del diagnóstico de DM2 en adultos mayores

	DM2		DM2		Total		P
	< 60 años		≥ 60 años				
	n	%	n	%	n	%	
Neuropatía periférica	10	4,3	25	10,8	35	15,2	0.01*
Retinopatía	4	1,7	6	2,6	10	4,3	0,18
Nefropatía	5	2,1	14	6,1	19	8,2	0.01*
Pie diabético	1	0,4	2	0,8	3	1,2	0,1

\*Diferencias significativas con  $p < 0,05$

Tabla 6. Comorbilidades presentes al momento del diagnóstico en DM2 adultos mayores.

	DM2		DM2		Total		P
	< 60 años		≥ 60 años				
	n	%	n	%	n	%	
Hipertensión arterial	43	16,7	78	33,9	121	52,6	0.01*
Obesidad	86	37,4	70	30,4	156	67,8	0,18
Trastornos articulares	8	3,5	42	18,2	50	21,7	0.01*
Fracturas	0	0	2	0,8	2	0,8	0.01*
Trastornos genitourinarios	1	0,4	12	5,2	13	5,6	0.01*
Deterioro Cognitivo	1	0,4	6	2,6	7	3,0	0.01*
Sarcopenia	8	3,4	20	8,7	28	12,1	0.01*

\*Diferencias significativas con  $P < 0,05$

Tabla 7 Tratamiento utilizado y número de fármacos en los pacientes

	DM2		DM2		TOTAL		P
	< 60 años		≥ 60 años				
	n	%	n	%	n	%	
Monoterapia	25	10.87	40	17.39	65	28.26	< 0.05*
Terapia dual	78	33.91	64	27.83	142	61.74	0.7
Triple terapia	5	2.17	2	0.87	7	3.04	0.90
Insulina	12	5.21	10	4.35	22	9.56	0.90
Más de 3 fármacos en forma simultánea	32	13.91	68	29.56	100	43.47	< 0.05*

La Obesidad ha acompañado a la Diabetes tipo 2 cerca del 80% de los casos y aun cuando no se mostraron diferencias entre los adultos mayores y los de menor edad, los promedios de CC fueron de obesidad para ambos. Estos resultados concuerdan con lo expuesto en otro estudio, donde evaluaron 7 ciudades latinoamericanas.<sup>10</sup> La prevalencia de sobrepeso

y obesidad es cada vez más elevada en la población en general y en particular en las personas adultas mayores con diabetes las cifras son muy altas. Es importante considerar ciertos cambios asociados al envejecimiento, entre ellos las modificaciones en la talla y el peso, las cuales están íntimamente relacionadas con el metabolismo y pueden favorecer la presencia de diabetes. En el adulto mayor la talla se va acortando, debido a la reducción en los espacios intervertebrales, siendo un elemento para obtener el IMC, sin tomar en cuenta los cambios en la talla se puede incurrir en la sobrestimación de la adiposidad y en cuanto al peso sucede lo opuesto, al no tomar en cuenta los cambios en la composición corporal se puede subestimar el grado de adiposidad, debido a que el proceso de envejecimiento va acompañado de una reducción de la masa magra y un aumento y redistribución de la masa grasa, por lo que la medida del CC, resultaría más útil en esta población para el criterio de obesidad.<sup>19</sup>

Los parámetros metabólicos en este estudio mostraron cambios significativos para los promedios de glucemia

postprandial y de colesterol superiores en los adultos mayores mientras que los triglicéridos lo fueron para diabéticos menores de 60 años. El estudio de diabetes español: Di@bet.es Study reportó un 23,1% de los mayores de 75 años evaluados con alteraciones postprandiales, señalando a la intolerancia a carbohidratos como un proceso muy ligado al envejecimiento. Así, mientras que los valores de

glucemia en ayunas se incrementan poco con los años (1mg/dL por década), las cifras de glucemia tras una sobrecarga oral o en el postprandial aumentan de manera mucho más marcada (>10mg/dL por década).<sup>20</sup> Esto pudiera relacionarse con el retardo en el diagnóstico en adultos mayores y lo insidioso de su presentación pues muchas veces el componente en ayunas puede encontrarse normal y constituyó una de las críticas cuando surgieron los nuevos criterios diagnósticos de diabetes propuestos por la ADA. El Diabetes Epidemiology Collaborative Analysis of Diagnostic Criteria in Europe (DECODE) y en Asia (DECODA), informaron que sólo el 29% de todos los sujetos diabéticos recién examinados calificó para diabetes en los criterios de glucosa en ayunas en poblaciones europeas y 37% en asiáticas pudiendo quedar un importante grupo de personas sin ser diagnosticadas, lo cual demuestra claramente que pacientes de edad avanzada y menos obesos tienen más probabilidades de tener valores diagnósticos de 2 horas mientras que la hiperglucemia en ayunas es más común entre los sujetos obesos. Los datos prospectivos de estos estudios y su análisis mostraron que la glucosa elevada a las 2 horas era un mejor predictor de mortalidad por todas las causas y por enfermedades cardiovasculares y no cardiovasculares que la glucosa elevada solo en ayunas.<sup>21, 22</sup>

La hiperglucemia postprandial, es una característica prominente de la DM 2 en personas mayores; cuando se utiliza glucemia en ayunas para detectar diabetes, se puede tener un subdiagnóstico del 30%, lo cual coincide con los datos de la Sociedad Canadiense de Diabetes y las investigaciones de Umpierrez y colaboradores. Esto se relaciona con la insulinoresistencia predominante en el músculo esquelético en este grupo de edad, con menor afectación de la producción hepática de glucosa.<sup>23, 24</sup>

En el diabético tipo 2, la dislipidemia presente, generalmente es mixta y podemos encontrar elevaciones de triglicéridos, LDLc y HDLc bajos dependiendo del grado de insulinoresistencia y de factores como la alimentación rica en carbohidratos y grasas, el sedentarismo y la obesidad.

Sin embargo dentro de las disfunciones corpora-

les múltiples y sistémicas asociadas al envejecimiento también se acompaña de alteraciones en el metabolismo lipídico y estados de inflamación crónica lo cual puede contribuir al desarrollo de aterosclerosis. Los niveles de colesterol se incrementan con la edad y los mecanismos pueden ser variados desde modificaciones en el endotelio sinusoidal hepático, cambios en la lipemia postprandial, déficit de hormona del crecimiento, descenso de niveles de andrógenos en hombres y por supuesto la resistencia insulínica,<sup>25</sup> como en el presente estudio donde hubo diferencia significativa en los promedios del colesterol siendo más altos en adultos mayores.

En el adulto mayor, la presencia de síntomas clásicos de hiperglucemia como polidipsia, polifagia, poliuria, no suelen presentarse de la misma forma que en el adulto joven. Los síntomas de la diabetes en los adultos mayores son inespecíficos y de aparición tardía, entre los cuales se han documentado: somnolencia, letargia, deshidratación, deterioro cognoscitivo, pérdida de peso, incontinencia urinaria, pérdidas del plano de sustentación, mareos, síntomas genitourinarios y alteraciones del estado conciencia, tal como en este estudio donde los síntomas clásicos no fueron los más frecuentes en adultos quienes presentaron mayormente deshidratación o mareos. Similares resultados han reportado los estudios de la Sociedad Argentina de Geriatria y Gerontología, considerando que la hiperglucemia persistentemente por encima del umbral renal para glucosuria mayor de 180 mg/dl favorece el riesgo de deshidratación, alteraciones electrolíticas y mareos asociado a alteraciones osmolares y mecanismos compensatorios como la sed.<sup>26,27</sup>

La presencia de complicaciones crónicas cuando se realiza el diagnóstico no es lo esperado puesto que es la consecuencia a largo plazo de la hiperglucemia crónica, sin embargo se reporta que generalmente hasta un 20% de los casos pueden estar presentes al momento del diagnóstico pues se conoce como específicamente para la DM2 puede pasar por un período de hasta 15 años previos a su diagnóstico de alteraciones metabólicas, de allí la importancia del diagnóstico precoz y sobre todo considerando que en el adulto mayor se puede presentar con manifestaciones atípicas o

## CARACTERÍSTICAS DE LA DIABETES TIPO 2 EN EL ADULTO MAYOR

de forma insidiosa retardando el diagnóstico. En el presente estudio complicaciones como la neuropatía periférica, nefropatía, retinopatía estuvieron presentes en pequeño porcentaje o debutando con una complicación como el pie diabético.<sup>28</sup>

Un aspecto claramente diferencial de la DM2 en el adulto mayor es la presencia frecuente de comorbilidades en la presente investigación las patologías más frecuentes fueron la HTA, obesidad, trastornos articulares, fracturas, trastornos genitourinarios, deterioro cognitivo y sarcopenia siendo con excepción de la obesidad significativa estadísticamente su presencia en el adulto mayor al compararse con sujetos más jóvenes. Similares resultados revelaron en un estudio suizo realizado en 932.612 personas que incluyó 50.751 diabéticos e identificaron comorbilidades frecuentes, 60% mayores de 64 años y de ellos 74,30% presentaron más de 2 comorbilidades, siendo las cardiovasculares como la hipertensión y las osteoarticulares las más frecuentes. En estos casos coinciden los cambios producto del envejecimiento normal con los ocasionados por la DM2.<sup>29,30</sup>

En cuanto al tratamiento, el grupo de adultos mayores comenzó la terapia mayormente con monoterapia, mientras que en los diabéticos tipo 2 más jóvenes predominó la terapia dual, probablemente relacionado a los promedios de glucemia en ayunas mucho más bajos, ciertas alteraciones renales y al seguir los algoritmos de tratamiento en este grupo poblacional donde las metas son mucho más flexibles, dependiendo del estado funcional de los diversos órganos y sistemas, del grado de dependencia del paciente y de la presencia de comorbilidades. Este último hecho conlleva al uso de múltiples fármacos en forma simultánea, que es lo que se conoce como polifarmacia con el consiguiente riesgo de interacción medicamentosa y de repercusión en la calidad de vida y constituye uno de los síndromes geriátricos conocidos.<sup>31,32</sup>

### Conclusiones

-La Diabetes tipo 2 en adultos mayores reúne ciertas características particulares donde se entremezclan los cambios propios del envejecimiento con los de la diabetes.

En este estudio pudo observarse un mayor componente postprandial, con glucemias en ayunas en menor promedio, lo cual puede retrasar el diagnóstico en ciertos casos, así como la relación con mayor riesgo cardiovascular. Promedios de Colesterol y LDLc más elevados en adultos mayores comparados con diabéticos tipo 2 de menor edad.

- Los síntomas clásicos de descompensación metabólica aguda no son tan frecuentes al momento del diagnóstico de la DM2 en el adulto mayor. Presentación insidiosa con deshidratación y mareos fue lo más común. -Complicaciones crónicas como la Neuropatía periférica y la nefropatía pueden estar presentes al momento del diagnóstico, aunque en bajo porcentaje traducen un tiempo previo al diagnóstico de alteraciones metabólicas.

-La presencia de comorbilidades es uno de los aspectos más resaltantes presentes en la diabetes tipo 2 en el adulto mayor: hipertensión arterial, sarcopenia y trastornos articulares dentro de los más frecuentes y la Obesidad tanto en adultos mayores como en los diabéticos de menor edad.

-El tratamiento dual y la monoterapia fue la forma de tratamientos más usada con poco porcentaje de personas tratadas con Insulina. Uso de tratamiento simultáneo para varias patologías también fue frecuente, conocido como polifarmacia.

Por tanto es recomendable estar atentos a este tipo de presentaciones insidiosas sin presencia muchas veces de síntomas clásicos y con la coexistencia de varias comorbilidades, realizar evaluación clínica multifuncional y realizar los test de laboratorio apropiados a fin de realizar el diagnóstico lo más precoz posible e instaurar el tratamiento y metas terapéuticas de acuerdo a cada caso en particular estableciendo programas educativos tanto individualizados como grupales incluyendo al cuidador manteniendo a los adultos mayores con diabetes tipo 2 activos y con la mejor calidad de vida.

### Referencias

1. Década del envejecimiento saludable. Informe de Referencia. Organización Mundial de la Salud; 2021. 1 – 28.

2. La Década del Envejecimiento Saludable en las Américas 2021 – 2030. Boletín Pan American Health Organization. Noviembre, 2021.
3. Nieto R, Marulanda M, González J, Ugel E, Durán M. Estudio Venezolano de Salud Cardiometabólica: EVESCAM, Resultados. *Revista de Medicina Interna*. 2018; Vol. 34. No. 1: 27 – 32.
4. Prado, Rito. Tópicos clínicos del adulto mayor. 2012; 1: 593 – 598.
5. Penny E., Melgar F. Geriatria y Gerontología para el Médico Internista. Editorial La Hoguera. 2012.
6. *Revista Multidisciplinar de Geriatria* 2018; 1: 8-11
7. Salinas A., De la Cruz V., Manrique B. Síndromes Geriátricos. *Salud Pública Méx.* 2020; 62: 777 – 785. <https://doi.org/10.21149/11840>
8. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2021; Vol. 44 (Supplement 1): S14 – 31.
9. LeRoith D., Biessels G., Braithwaite S. Treatment of diabetes in older adults. *J.Clin. Endocrin. Metab.* 2019; 104 (5): 1520 – 1574.
10. Morros E., Borda M., Reyes C., Chavarro D., Cano C. Anciano con Diabetes y factores asociados: Estudio SABE. *Acta Médica Colombiana*. 2017; Vol. 42: 230 – 236.
11. Stepenka V., Rivas Y., Zapata Y., Añez L., Casal J., Sindas M., Ugel E., Durán M., González J., Nieto R., Marulanda M. Prevalencia de Prediabetes y Diabetes Mellitus en la región de Zulia, Venezuela. Estudio EVESCAM. *Revista de Medicina Interna*. 2018; Vol. 34 No. 1: 179 – 183.
12. Standards of Medical Care in Diabetes. *Diabetes Care*. 2019. Vol. 42 (Supplement 1): S13 – 28.
13. Llamuca J., Macías Y., Miranda J. Test minimal para el diagnóstico temprano del deterioro cognitivo. *Innova Research Journal*. 2020. Vol 5. No. 3: 315 – 328.
14. <http://www.kdigo.org/>
15. Landi F, Onder G, Bernabei R. Sarcopenia and diabetes: two sides of the same coin. *J Am Med Dir Assoc*. 2013; 14: 540 – 541.
16. Cruz-Jentoft A., Baeyens J., Bauer J. Sarcopenia: European consensus on definition and diagnosis: Report of the European Working Group on Sarcopenia in Older People. *Age Ageing*. 2016; 39 (4): 412 – 23.
17. Cambios en la tolerancia a la glucosa en ancianos. *Rev Invest. Clin*: Julio-agosto 2010; 62(4):312-7
18. Factores asociados en el adulto mayor con Diabetes. *Diabetología*. 2018; 61:599 – 606.
19. Barceló A, Gregg EW, Pastor-Valero M, Robles SC. Waist circumference, BMI and the prevalence of self-reported diabetes among the elderly of the United States and six cities of Latin America and the Caribbean. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017; 78(3): 418-27.
20. F. Soriguer, A. Goday, A. Bosch-Comas, E. Bordiu, A. Calle-Pascual, R. Carmena, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*, 55 (2012), pp. 88-93 <http://dx.doi.org/10.1007/s00125-011-2336-9>
21. Balkau B. El estudio DECODE. Epidemiología de la diabetes: análisis colaborativo de criterios de diagnóstico en Europa. *Diabetes Metab*. 2000; 26 (4): 282 – 286.
22. Qiao Q., Tuomilehto J. Criterios diagnósticos de intolerancia a la glucosa y mortalidad. *Minerva Med*. 2017; 92 (2): 113 – 119.
23. Meneilly GS, Knip A, Tessier D. Diabetes in the Elderly. *Canadian Diabetes Association Clinical Practice Guidelines*. *Can J Diabetes*. 2013; 37 (1): 1 - 212.
24. Munshi MN, Pandya N, Umpierrez GE, et al. Contributions of basal and prandial hyperglycemia to total hyperglycemia in older and younger adults with type 2 diabetes mellitus. *J Am Geriatr Soc*. 2013; 61(4): 535 - 41.
25. Hiperlipidemias en el paciente mayor con Diabetes. *Sociedad Española de Geriatria y Gerontología*. 2017.
26. Kirkman MS, Briscoe VJ, Clark N et al. Diabetes in Older Adults-Consensus report. *Diabetes Care*. 2018; 35(12):2650-2664.
27. Diabetes en el adulto mayor. *Sociedad Argentina de Geriatria y gerontología* 2017.
28. HEARTS – Diagnosis and management of type 2 diabetes (HEARTS-D) © World Health Organization, Boletín; 2020.
29. Formiga F et al. Características diferenciales de la diabetes tipo 2 en el paciente anciano. *Rev. Esp. Geriatria Gerontología*. 2015. <http://dx.doi.org/10.1016/j.regg.2015.04.002>
30. Huber C., Diem P., Schwenklenks M., Reyold R., Reich O. Estimating the prevalence of comorbid condition and their effect on health care costs patients with diabetes mellitus in Switzerland. *Diabetes, Metabolic Syndrome and Obesity: Targets and Therapy*. 2014:455- 468.
31. Standards of Medical Care in Diabetes 2022. *Diabetes Care* 2022; 45 (Suppl1):S1 – S259. <https://doi.org/10.2337/dc22-SINT>
32. 2020 Expert Consensus Decision pathway on novel therapies for cardiovascular risk reduction in patients with type 2 Diabetes. *Journal of the American College of Cardiology* 2020; Vol. 76, No. 9: 1117 – 45.

## Complicaciones Pos COVID - 19: Encefalomiелitis Diseminada Aguda. A Propósito de un caso.

*Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López, Elizabeth Hernández Maurice*

Recibido: 17 de Marzo de 2022

Aceptado: 13 de abril de 2022

### Resumen

*La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), también conocida como encefalomiелitis posinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central poco común y su incidencia actualmente es poco precisa. Comúnmente provocada por infecciones virales entre los cuales destacan rubéola, parotiditis, varicela, sarampión, viruela, virus de Epstein-Barr, Virus del Herpes Simple, Virus del Herpes Humano-6, Influenza, VIH y Mycoplasma pneumoniae y la COVID-19 (SARS-CoV-2). Se presenta el caso de una mujer de 57 años de edad, con infección por el virus de SARS-CoV2, quien dos semanas después inicia clínica neurológica con disminución del estado de consciencia y disminución de la fuerza muscular global. En la RMN se mostraron placas que realzan con el uso de contraste localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales. En el estudio de LCR destaca hiperproteínoorraquia, con bandas oligoclonales, anticuerpos anti aquaporina 4 y anti MOG negativos, por lo que se concluyó en diagnóstico de ADEM, iniciándose tratamiento con antivirales y glucocorticoides a altas dosis con resolución de la clínica.*

**Palabras Clave:** COVID-19; SARS-CoV-2; enfermedad desmielinizante

### Complicaciones of SARS- Covid-19: Acute disseminated encephalitis

*Eglis María Pastrano Acosta, Victoria Basanta López, Elizabeth Hernández Maurice*

### Abstract

*Acute disseminated encephalomyelitis (ADEM), also known as postinfectious encephalomyelitis, is a rare autoimmune demyelinating disease and its incidence is currently imprecise. Commonly caused by viral infections, including rubella, mumps, chickenpox, measles, smallpox, Epstein-Barr virus, herpes simplex virus, human herpes virus-6, influenza, HIV and Mycoplasma pneumoniae and COVID-19 (SARS-CoV-2) The onset of encephalopathy occurs between a few days and 2 months after infection, with multifocal neurological deficits (motor in a sensory, and brainstem involvement) that occurs acutely, as well as encephalopathy, which sometimes it is often rapidly progressive, other signs and symptoms include headache, meningismus, ataxia, aphasia, optic neuritis (sometimes bilateral), nystagmus, movement disorders, urinary retention, seizures, and increased intracranial pressure. We present the case of a 57-year-old, female patient. with SARS-CoV2 virus infection, who two weeks later presented decreased consciousness, decreased overall muscle strength; on MRI, contrast-enhancing plaques located in the periventricular white matter and corona radiata of both cerebral hemispheres were seen. The CSF showed elevated levels of proteins, oligoclonal bands, negative anti-aquaporin and antiMOG antibodies. She received high doses of antivirals and glucocorticoids, with resolution of her symptoms.*

---

\* Residente del 2do año de Medicina Interna HUC/UCV  
\* Residente del tercer años de Medicina Interna HUC/UCV  
\* Especialista en medicina Interna . Coordinadora del postgrado medicina Interna HUC/UCV,

**Key Words:** *SARS-CoV2; Demyelinating disease;*

### **Introducción**

La encefalomiелitis diseminada aguda (ADEM, por sus siglas en inglés), también conocida como encefalomiелitis posinfecciosa, es una enfermedad desmielinizante autoinmune del sistema nervioso central, es poco común y su incidencia relacionada con la COVID-19 actualmente es poco precisa; así mismo se ha asociado con infecciones virales previas en un 50-75% de los casos,<sup>1,2</sup> y en pocos casos se ha asociado con la inmunización. Se ha evidenciado que la prevalencia en la ADEM tradicional es en la niñez, sin embargo, en la actualidad, se destacan casos en adultos entre los 18 a los 82 años, siendo más frecuente después de los 50 años.<sup>3</sup> Es comúnmente provocada por infecciones virales entre las cuales destacan rubéola, parotiditis, varicela, sarampión, viruela, virus de Epstein-Barr, virus del herpes simple, virus del herpes humano-6, influenza, VIH y *Mycoplasma pneumoniae* y la COVID-19 (SARS-CoV-2).<sup>4,5</sup> Tradicionalmente, el inicio de la encefalopatía ocurre entre pocos días hasta los 2 meses de la infección, con déficits neurológicos multifocales que ocurren de manera aguda, así también encefalopatía, que a menudo es rápidamente progresivo, otros signos y síntomas incluyen cefalea, malestar general, meningismo, ataxia, afasia, neuritis óptica (a veces bilateral), nistagmo, trastornos del movimiento, retención urinaria, convulsiones y aumento de la presión intracraneal.<sup>6</sup> La piedra angular para su tratamiento son los esteroides a altas dosis, con disminución gradual y algunos adultos con ADEM presentan fiebre, signos meníngeos, encefalopatía aguda y evidencia de inflamación en la sérico y el líquido cefalorraquídeo.<sup>7</sup>

En una revisión sistemática y metaanálisis publicados en noviembre del 2021, que reunió 46 pacientes, adultos y niños, con ADEM y leucoencefalopatía hemorrágica aguda desarrollada después de la infección por COVID-19, 31 de ellos tenía ADEM, el inicio de los síntomas varió de 15 a 30 días, los signos y síntomas predominantes fueron aquellos sugestivos de encefalopatía, seguido de déficits motores focales.<sup>3</sup>

Los mecanismos fisiopatológicos de la ADEM no están completamente descritos hasta ahora, impresiona ser un desorden autoinmune en donde debe estar presente un estímulo ambiental en un individuo genéticamente susceptible, en donde se forman autoantígenos de la mielina como la proteína básica de la mielina, proteínas proteolipídicas, y proteínas de la mielina del oligodendrocito en algunas oportunidades, que comparten antígenos con el patógeno infectante, por lo que ocurre una respuesta con antígenos antivirales o una respuesta de la inmunidad celular cruzada en donde va a ser atacada la mielina del sistema nervioso.<sup>4</sup>

### **Presentación del caso**

Se trata de paciente femenino de 57 años de edad, quien inicia con odinofagia, tos seca, rino-rrea hialina anterior escasa y astenia, por lo que a los 4 días de inicio de síntomas le realizan PCR-RT para SARS-CoV-2 resultando positiva, e inician tratamiento domiciliario con múltiples fármacos incluyendo esteroides, Remdesivir y antibióticos. Quince días después presenta disnea en reposo, iniciando oxigenoterapia en domicilio, con mejoría parcial de síntomas descritos; posteriormente fiebre de 40°C y movimientos tónico clónicos generalizados, con retroversión ocular, sin relajación de esfínteres, menor a 1 minuto de duración, con estado postictal, episodio que se repite en 5 oportunidades sin recuperación del estado de consciencia por lo que es trasladada a centro de salud aún en estatus convulsivo, iniciando tratamiento con fenitoína VEV, fenobarbital y ácido valproico, sin mejoría, por lo que instauran infusión de Midazolam, con cese de las mismas.

Al ingreso la paciente se encontraba con signos vitales estables, y al examen neurológico se encontraba somnolienta con alternancia a la vigilia, orientada en persona, desorientada en tiempo y espacio, bradilálica, no coherente, Nervios craneales estaban indemnes, había eutono y la fuerza muscular 3/4 global proximal y distal, ROT:++/++++ bicipital, tricipital, rotuliano y aquileano bilateral. Reflejo cutáneo-plantar presente bilateral. Sin signos de irritación meníngea.

Se realizaron laboratorios al ingreso en los

## COMPLICACIONES POS COVID - 19: ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

cuales se reportaron cifras de hemoglobina de 10,4 con VCM 89, HCM 29,3 y CHCM 33, plaquetas 151000, GB 5.000 neutrófilos en 91% y linfocitos 6%, urea en 38.7 y creatinina 1,2, LDH en 540, sodio 145, potasio 3,09, PCR 121. En el LCR se evidenciaron 4 células, a predominio de linfocitos 88%, hematíes 13,6, glucosa 90, cloro 702, pandy y nonne positivo, tomando muestra para otras pruebas como bandas oligoclonales, anticuerpos antiaquaporina 4, anti MOG, Takata Ara, tinta china, Ziehl Neelsen, Criptolates, VDRL en LCR, y multiplex viral. Bajo la presunción diagnóstica de ADEM se inicia tratamiento con pulsos de metilprednisolona a 500 mg VEV OD por 5 días, aciclovir 1 gramo cada 8 horas por 21 días.

En la RM con contraste se evidenciaron: Imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales, asimétricas, bilaterales (Figura 1).

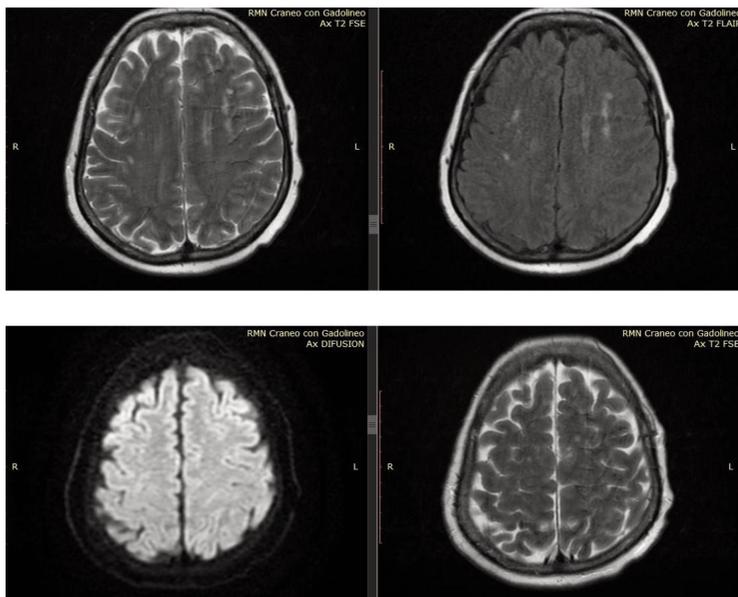
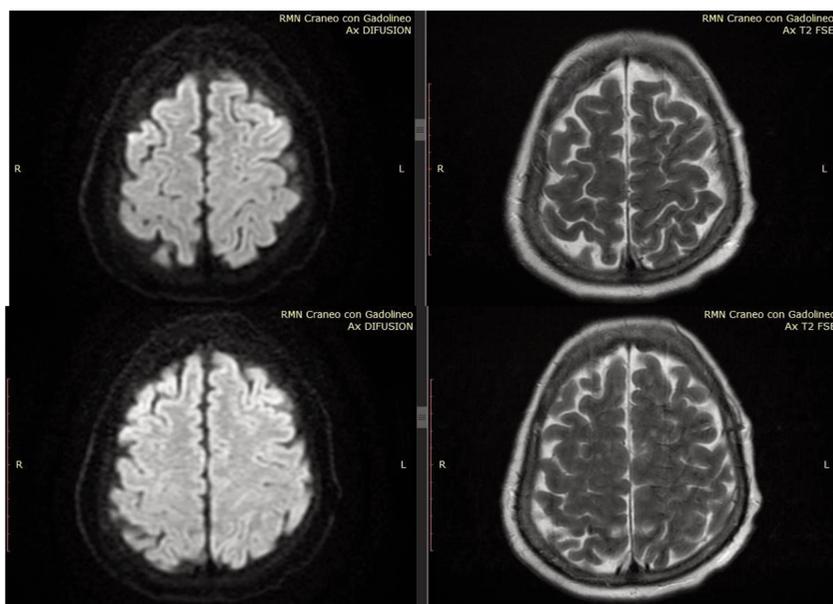


Figura 1. Imágenes hiperintensas en T2 y FLAIR localizadas en la sustancia blanca periventricular y corona radiada de ambos hemisferios cerebrales, asimétricas, bilaterales.



### Discusión

La encefalomyelitis diseminada aguda (ADEM) es una enfermedad desmielinizante, autoinmune del sistema nervioso central de progresión rápida, que se caracteriza por desarrollarse posterior a la vacunación o a un proceso infeccioso. Generalmente se desarrolla en edades pediátricas, aunque puede verse en cualquier grupo etario. Sin embargo, esta distribución es diferente en los casos precedidos por infección por SARS-COV-2 ya que se encuentra un predominio de casos adultos, lo que puede deberse al hecho de que los niños son generalmente menos propensos a la COVID-19.<sup>9</sup>

Existe un neurotropismo del coronavirus que se manifiesta en cefalea, náuseas, episodios eméticos, mialgia, mareos, hipogeusia, disgeusia, hiposmia, anosmia, y alteración de la conciencia. Aunque aún no se ha establecido el mecanismo exacto por el cual el SARS-CoV-2 penetra en el sistema nervioso central, puede explicarse por propagación hematológica, con la cual una vez en la

circulación cerebral, donde el flujo es más lento, es propicio para que lesione el endotelio capilar y obtenga acceso al cerebro, otras teorías son diseminación a través de la lámina cribiforme y el bulbo olfatorio.<sup>10</sup> El SARS-CoV-2 utiliza receptores de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2) en las células huésped para su internalización, la ACE2 está codificada en astrocitos, oligodendrocitos y neuronas. ACE2 se ha descubierto en la sustancia negra, los ventrículos, el giro temporal medio, la corteza cingulada posterior y el bulbo olfatorio.<sup>10</sup> La patogénesis propuesta para esta complicación se basa en que los autoantígenos de mielina como la proteína básica de mielina, la proteína proteolípida y la proteína de oligodendrocitos de mielina comparten determinantes antigénicos con los de un patógeno infeccioso.

Dentro de las complicaciones neurológicas e la COVID-19 se destacan, Guillain-Barré, esclerosis múltiple, polineuropatía, enfermedad cerebrovascular y ADEM, No se ha establecido la frecuencia de esta última, pero existen reportes de casos en uno de los cuales se estudiaron 43 pacientes con manifestaciones neurológicas, 12 de ellos presentaron síndromes inflamatorios del SNC (para/post-infecciosos), estos pacientes tenían una media de edad de 53 años, con un intervalo que iba desde los 27 a los 66 años; los días de aparición desde la clínica respiratoria a la neurológica fue 9 días, y reporta un rango de 6 a 27 días. Dentro de este grupo de personas 9 ellos fueron diagnosticados con ADEM.<sup>11</sup>

La clínica del ADEM se caracteriza por encefalopatía y afectación multifocal. En el caso que se presenta, se confirma el diagnóstico de enfermedad por virus SARS-CoV-2 por RT PCR, y al cabo de 3 semanas se asocian crisis sintomáticas agudas focales y generalizadas, al conseguir yugular las mismas se evidencia afectación importante de las funciones cerebrales superiores dadas por alteración de estado de consciencia caracterizado por estupor que alterna con somnolencia, y más tarde se pudo evidenciar desorientación temporoespacial y lenguaje incoherente, además de disminución de la fuerza muscular. Por otra parte, el hecho de que el ADEM se presente inicialmente como un síndro-

me convulsivo no es los más frecuente, las crisis se ven en esta enfermedad tan solo en un 17%.<sup>12</sup>

La imagenología no tiene cambios patognomónicos, si bien en tomografía computarizada no se aprecian cambios, en la resonancia magnética presenta lesiones características de afectación desmielinizante; las mismas son múltiples a predominio de sustancia blanca, subcortical y profunda periventricular, bilaterales asimétricas, de bordes difusos, > de 1 cm, se muestran hiperintensas en las secuencias T2 Y FLAIR, y restringen en difusión.

El diagnóstico diferencial se debe realizar especialmente con esclerosis múltiple, ya que ser del sexo femenino y estar en la quinta década de la vida, ubica esta paciente en grupo etario predominante de esta enfermedad desmielinizante. En la Esclerosis múltiple, no suele haber encefalopatía, y su curso es recurrente-intermitente, mientras que el ADEM se caracteriza más bien por ser monofásico. También es importante destacar que la primera manifestación de la esclerosis múltiple puede ser una encefalomielitis diseminada aguda, así un 35% de los casos de ADEM resultan en esclerosis múltiple generalmente dentro de los 38 meses posteriores.<sup>13</sup>

A nivel paraclínico en el LCR no existe un hallazgo definitorio para ADEM, el mismo puede estar normal o presentar ligera proteinorraquia o leve pleocitosis. El LCR de la paciente muestra estas discretas anormalidades. La ausencia de bandas oligoclonales, de anticuerpos anti MOG, y de antiacuaporina 4 descartan, por ahora, otra patología desmielinizante.

Tomando el antecedente de COVID-19, la clínica de encefalopatía y afectación multifocal, así como ausencia de hallazgo característicos de otra patología en estudios como el LCR normal, además de imágenes en resonancia magnética propias de proceso desmielinizante, con ausencia de bandas oligoclonales, de anticuerpos anti MOG, y de antiacuaporina 4, se realiza el diagnóstico ADEM como complicación neurológica de la COVID-19. Finalmente, la mejoría con el pulso de esteroides indica solidez del diagnóstico.

---

## COMPLICACIONES POS COVID - 19: ENCEFALOMIELITIS DISEMINADA AGUDA. A PROPÓSITO DE UN CASO

### Conclusiones

Existen múltiples complicaciones neurológicas posteriores a la infección por SARS COV 2, entre las que se describen enfermedades inflamatorias desmielinizantes como la encefalomiелitis diseminada aguda. El neurotropismo, puede explicarse por la presencia de enzima convertidora de angiotensina 2 en el sistema nervioso central, la cual sirve de anclaje para este coronavirus.

La clínica de la ADEM se caracteriza por afectación de funciones mentales superiores, y focalizaciones múltiples que de instauran de forma rápida, entre las manifestaciones menos frecuentes se encuentran las crisis sintomáticas, no se descarta que posterior a COVID-19 la clínica tenga tendencia a presentarse como síndrome convulsivo agudo, siendo este posible enfoque para futuras investigaciones.

El diagnóstico de esta entidad patológica se logra mediante la exclusión de otras enfermedades, y las características imagenológicas que se definen como lesiones múltiples a predominio de sustancia blanca, subcortical y profunda periventricular, bilaterales asimétricas, de bordes difusos, > de 1 cm, hiperintensas en las secuencias T2 Y FLAIR. El uso de corticosteroides parece tener excelente respuesta en la ADEM posterior a la COVID-19.

### Referencias

1. Ketelslegers I., et al. Disease course and outcome of acute disseminated encephalomyelitis is more severe in adults than in children. *Mult Scler* 2011; 17:441.
2. López-Chiriboga A., Majed M., Fryer J. Association of MOG-IgG Serostatus With Relapse After Acute Disseminated Encephalomyelitis and Proposed Diagnostic Criteria for MOG-IgG-Associated Disorders. *JAMA Neurol* 2018; 75:1355.
3. Manzano G., McEntire C., Lage M., Mateen F., Hutto E. Acute Disseminated Encephalomyelitis and Acute Hemorrhagic Leukoencephalitis Following COVID-19. *Neurol Neuroimmunol Neuroinflamm*. 2021 noviembre; 8(6): e1080.
4. Hart MN, Earle KM. Haemorrhagic and perivenous encephalitis: a clinical-pathological review of 38 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1975; 38:585.
5. Van der Knaap MS, Valk J. Acute disseminated encephalomyelitis and acute hemorrhagic encephalomyelitis. In: *Magnetic Resonance of Myelination and Myelin Disorders*, 3rd edition, Springer, New York 2005. p.604.
6. De Seze J., Debouverie M., Zephir H. Acute fulminant demyelinating disease: a descriptive study of 60 patients. *Arch Neurol* 2007; 64:1426.
7. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, et al. Acute disseminated encephalomyelitis: a follow-up study of 40 adult patients. *Neurology* 2001; 56:1313.
8. Koelman D., Chahin S., Mar S. Acute disseminated encephalomyelitis in 228 patients: A retrospective, multicenter US study. *Neurology* 2016; 86:2085.
9. Ríos L, Barrios K, Galecio-Castillo M, Yamunaqué C, Álvarez K, Otiniano R, "Encefalomiелitis aguda diseminada y COVID-19: Una síntesis sistemática de casos en todo el mundo". *Revista de neuroinmunología* vol. 359. 2021; 577674.
10. Divani, A.A., Andalib, S., Biller, J. et al. Manifestaciones del sistema nervioso central asociadas con COVID-19. *Curr Neurol Neurosci Rep* 20, 60. 2020;
11. Paterson RW, Brown RL, Benjamin L, et al. El espectro emergente de la neurología COVID-19: hallazgos clínicos, radiológicos y de laboratorio. *Cerebro*. 2020;143(10):3104-3120.
12. Dale R, de Sousa C, Chong W, Cox T, Harding B., Neville B. Encefalomiелitis diseminada aguda, encefalomiелitis diseminada multifásica y esclerosis múltiple en niños. *Cerebro*. 2000; 123:2407-2422.
13. Schwarz S, Mohr A, Knauth M, Wildemann B, Storch-Hagenlocher B. Encefalomiелitis diseminada aguda: un estudio de seguimiento de 40 pacientes adultos. *Neurología*. 2001; Mayo 22;56(10):1313-8.