

Medicencias UTA

REVISTA UNIVERSITARIA CON PROYECCIÓN
CIENTÍFICA, ACADÉMICA Y SOCIAL

Vol. 5 No.4



e ISSN 2602-814X
Octubre /2021



Carrera de Medicina

Av. Colombia y Chile. Campus Ingahurco
Telf. 593 03 373 0266 Ext. 5218
Ambato - Ecuador





Volumen 5. Número 4

Octubre 2021

<https://medicenciasuta.uta.edu.ec/>

e-mail: medicenciasuta@uta.edu.ec



CARRERA MEDICINA - UTA

MEDICIENCIAS UTA: Revista Universitaria con proyección científica, académica y social

Mediciencias UTA es una publicación universitaria, propiedad de la Carrera de Medicina de la Facultad de Ciencias de la Salud, de la UTA; dirigida a estudiantes, docentes y profesionales de las Ciencias de la Salud, donde complementan su acervo intelectual desde fundamentos teóricos que sustentan las disciplinas médicas, divulgando los resultados de investigaciones científicas mediante la presentación de diferentes modalidades de artículos científicos, en los que se exprese no sólo adelantos o experiencias médicas, sino además contribuciones académicas y aportes pedagógicos en función de las ciencias de la salud y temas de repercusión social relacionados con la salud pública en el mundo contemporáneo.

CUERPO DE DIRECCIÓN UNIVERSIDAD TÉCNICA DE AMBATO

Rector

Dr. MSc. Galo Naranjo López

Vicerrector Académico

Dra. Mary Cruz Ph.D.

Vicerrector Investigación

Dra. Elsa Hernández Ph.D.

Vicerrector Administrativo

Ing. MBA. Edison Viera.

Decano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dr. Jesús Onorato Chicaiza Tayupanta

Subdecano de la Facultad de Ciencias de la Salud

Dra. Esp. Sandra Villacís Valencia

Dirección: Carrera de Medicina. Universidad Técnica de Ambato. Av. Colombia y Chile, Campus Ingahurco
Ambato – Ecuador. CP: 180150

Teléfono. 593-03-373-0268 ext 5236

Periodicidad: Trimestral

Dirección electrónica: <https://medicienciasuta.uta.edu.ec/index.php/MedicienciasUTA>

Email: medicienciauta@uta.edu.ec

Institución Editora: Carrera de Medicina. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Técnica de Ambato.
e-ISSN: 2602-814X

Cuerpo editorial (responsables editoriales)

Dirección General

Dr. Ricardo Javier Recalde. Esp. Medicina Familiar y Comunitaria. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Editor Responsable (Responsable Académico y Científico)

PhD. Andrea Zurita Leal.

Doctor of Philosophy Infection and Immunity. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Editor Técnico

MSc. Xavier Proaño.

Magíster en Interconectividad de Redes. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Editor de Sección

PhD. Elena Vicenta Hernández Navarro

Doctora en Ciencias Pedagógicas. Esp. Embriología Humana. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Secretaria de Redacción y Traducción

PhD. Alicia Mariferanda Zavala Calahorrano.

Doctor Filosofía. Magister en Gerencia en Salud Para el Desarrollo Local. Pontificia Universidad católica del Ecuador. Sede Ambato.

Diagramador

PhD. Alberto Bustillos.

Doctor del Programa Oficial en Biotecnología. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador

Secretaria de Gestión

Dra. Esmeralda Maricela Estrada Zamora. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Magíster en Gerencia de la Salud. Universidad Técnica de Ambato

Consejo Editorial Externo

PhD. María Alexandra Cañas.

PhD en Biotecnología. IDIBAPS/Fundación Clinic per/la recerca biomédica. Servicio de Enfermedades Infecciosas. Laboratorio de Endocarditis Experimental. Barcelona, España.

PhD. Karla Ramírez Estrada.

Posgrado en Farmacia. Universidad Autónoma de Nuevo León. México.

PhD. Natalia Mallo.

Doctora en Ingeniería Biotecnológica. Universidad Santiago de Compostela. España.

MSc. Mario Igor del Rosario Minina.

Maestría en Biomedicina. Candidato a Doctor en Ciencias en Infecciones e Inmunología. Universidad de Glasgow. Escocia, Reino Unido.

MSc. Helena Maritza de la Torre Olvera.

Maestría en Infecciones e Inmunología. Candidato a Doctor en Ciencias en Infecciones e Inmunología. Universidad de Glasgow. Escocia, Reino Unido.

PhD. José Alejandro Concepción Pacheco.

Doctor en Ciencias Pedagógicas. Licenciado en Lengua. Universidad de Ciencias Médicas Sancti Spiritus. Cuba.

Dr. Esp. Bolívar Eduardo Serrano Pazmiño.

Especialista de Medicina Interna. Especialista de Gastroenterología y Endoscopia Digestiva. Diplomado en Enfermedades Infecciosas. Hospital Provincial General Latacunga. Ecuador.

PhD. Jorge Luis Losada Guerra.

Doctor en Ciencias Pedagógicas. Especialista en Urología. Universidad de Ciencias Médicas de Sancti Spiritus. Cuba.

PhD. Ana María Nazario Dolz.

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Cirugía General. Profesora Titular e Investigador Titular. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba. Cuba.

PhD. Mayerlin Yanes Guzmán.

Doctor en Ciencias de la Salud. Especialista en Gerencia Hospitalaria. Magister en Salud Pública. Universidad Experimental Francisco de Miranda. Venezuela.

PhD. Eduardo Lino Bascó Fuentes.

Doctor en Ciencias Médicas. Especialista en Histología. Profesor Consultante y Emérito. ESPOCH Riobamba. Ecuador.

PhD. Haydeé Aurora del Pozo Jeréz.

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna. Profesor Consultante. Universidad de Ciencias Médicas de la Habana. Cuba.

PhD. Juana María Remedios.

Doctora en Ciencias Pedagógicas. Universidad Pedagógica de Sancti Spiritus. Cuba.

Consejo Editorial Interno

PhD. Lizette Elena Leiva Suero.

Doctora en Ciencias Médicas. Especialista de Medicina Interna. Profesor e Investigador Titular. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

PhD. Elena Vicenta Hernández Navarro.

Doctora en Ciencias Pedagógicas. Especialista de Embriología Humana. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

PhD. Yenddy Carrero Castillo.

Doctora en Medicina Clínica. Lic. Bioanálisis. MSc. Inmunología. Investigador Titular. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

Mg. Patricia Lorena Paredes Lascano.

Magíster en Pedagogía en Ciencias de la Salud. Especialista en Pediatría. Hospital IESS Ambato. Universidad Técnica de Ambato. Ecuador.

CONTENIDO Y AUTORES

EDITORIAL

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y COVID - 19: Más allá del diagnóstico

Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COVID - 19: Beyond Diagnosis

Edgar León Segovia 1-2

ARTICULOS DE REVISIÓN

La interacción de patógenos con el sistema fibrinolítico facilita la invasión tisular y la evasión de la respuesta inmune.

The interaction of pathogens with the fibrinolytic system facilitates tissue invasion and the evasion of the immune response.

Gabriela Echeverría-Valencia 3 - 13

Afectación Respiratoria y Sistémica producida por el Virus SARS-Cov-2.

Respiratory and Systemic Affection Produced by the SARS-CoV-2 Virus

González Aguilar Vivian, Yenddy Carrero Castillo, Lisette Mendoza, Chiquinquirá Silva de Méndez, Batista Castro Zenia..... 14 - 28

ARTICULOS PRESENTACIÓN DE CASOS CLÍNICOS

Síndrome de disfunción multiorgánica en paciente con infección por COVID-19

Multi-organ dysfunction syndrome in a patient with COVID-19 infection.

Salinas Velastegui Verónica Gabriela, Solís Serrano María Augusta, Solis Ruiz Raúl Israel, Deisy Dayana García Gancino, Juan Sebastián Guacho Guacho 29 - 34

Diagnóstico y tratamiento del tumor de glomus carotídeo, a propósito de un caso

Diagnosis and treatment of carotid glomus tumor, purpose of a case

Víctor Hugo Asquel Cadena, Cristian García, Ana Belén Vargas Brazales, Marco Alfonso Díaz Piedrahita..... 35 - 41

Liquen Plano Ampollar: Reporte de Caso clínico

Bullous Lichen Planus: Clinical Case Report

Jenny Belén Altamirano Jara, Lizeth Verónica Lafuente Cevallos, Nathalie Paola Lascano Gallegos, Jaime David Acosta España, Santiago Alberto Palacios Alvarez 42 - 46

Neumotórax bilateral, en un paciente convaleciente de infección por Covid-19. A propósito de un caso

Bilateral pneumothorax, in a convalescing patient of Covid-19 infection. About a case

Angela Lissette Guevara, Katherine Solange Moya, Pablo Ernesto Pino, Marilyn Denise Guevara 47 - 51

Quiste ovárico congénito: Reporte de caso

Congenital ovarian cyst: Case report.

José A. Durán-Chávez, Andrea R. Pérez-Castillo, Denys A. Quispe-Alcocer, Mónica A. Mullo-Cajamarca 52 - 56

Síndrome de Janz: Reporte de un Caso Clínico en Ecuador

Janz Syndrome: Clinical Case Report in Ecuador.

Juan Fernando Pupiales Paucar, Susana Margoth López Chipantasi, Maiwa Jessica Chela Tualombo, Víctor Manuel Pérez Rumipamba 57 - 63

Aneurisma y disección de aorta torácica secundario a aortitis sifilítica

Aneurysm and dissection of thoracic aorta secondary to syphilitic aortitis

Joshua Israel Culcay Delgado, Milton Ricardo Vásquez Rivadeneira, Jaime Ricardo Trujillo Parada, Marcela Nathalia Montalvo Córdova, Rene Orlando Chunllo Quishpi 64 - 69

ARTICULOS ORIGINALES DE INVESTIGACIÓN

Vivencias del cuidador informal del paciente con Covid-19 en la instancia domiciliaria en la parroquia de Quisapincha cantón Ambato

Experiences of the informal caregiver of the patient with Covid-19 in the domiciliary instance in Quisapincha - Ambato.

Guarate Coronado Yeisy C, Freire Coronado Jennifer K .. 70 - 79

Editorial

Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica y COVID - 19: Más allá del diagnóstico
Chronic Obstructive Pulmonary Disease and COVID - 19: Beyond Diagnosis

Edgar León Segovia*

*Pontificia Universidad Católica del Ecuador, Universidad de Sao Paulo, Sociedad Ecuatoriana de Medicina Familiar. ORCID: 0000-0003-2313-5234

evls135@hotmail.com – evleon@usp.br

Recibido: 6 de septiembre del 2021

Revisado: 13 de septiembre del 2021

Aceptado: 27 de septiembre del 2021

En el último año, la pandemia conocida como COVID-19 se ha propagado por todo el mundo, según datos de la OPS para Junio 2021 ha afectado ya a más de 200 millones de personas alrededor del mundo, causando cerca de 4 millones de muertos. Entre los factores de riesgo para presentaciones graves de la enfermedad tenemos: enfermedades crónicas no transmisibles como Diabetes, Hipertensión, Enfermedad Pulmonar obstructiva Crónica (EPOC), entre otras.

El COVID-19 se presenta como múltiples síndromes que pueden afectar a varios órganos o sistemas, sin embargo; la presentación más común sigue siendo la afectación pulmonar, siendo el fallo respiratorio agudo severo el más importante. Este síndrome caracterizado por severa hipoxemia con afectación del parénquima pulmonar tiene como fisiopatología común la afectación microvascular, microangiopatía trombótica y activación de los sistemas inflamatorios sistémicos mediados por la unión de la proteína spike del virus a los receptores ACE2 y facilitados por la TMPRSS2. Las diferencias en la expresión de estas proteínas serían responsables de modular la respuesta individual y el curso clínico de la infección por SARS-CoV-2 en estos pacientes.

La EPOC es una enfermedad que comprende dos espectros de presentación que es la bronquitis crónica y el enfisema, sus síntomas más importantes son la tos y la disnea de diferente intensidad y evolución, a medida que la enfermedad progresa los pacientes pueden ser más susceptibles a problemas psicológicos como ansiedad o aislamiento, todos estos factores la hacen progresivamente incapacitante.

La cronicidad de la EPOC se caracteriza además por períodos de exacerbaciones causadas por diversos disparadores o factores de riesgo, entre los que tenemos a las infecciones virales. El Picornavirus, influenza, para influenza estaban entre los más frecuentes que causaban exacerbaciones, pero hoy se añade al espectro al Coronavirus causante de la infección de COVID-19.

Si bien la Enfermedad Obstructiva crónica (EPOC) se encuentra entre los factores de riesgo, la etiopatogenia de la enfermedad pulmonar previa caracterizada por exposición a elementos nocivos como tabaco, gases, partículas dañinas y su consecuente lesión tanto en la estructura del parénquima pulmonar como en la disfunción del sistema inmune, hace difícil atribuir como un factor de riesgo único.

Debemos considerar además que el factor de riesgo de lesión pulmonar previa es compartido con varias enfermedades como asma, enfermedad pulmonar intersticial, apnea obstructiva del sueño, incluso cáncer y tuberculosis; es por esto que en la bibliografía muchas veces se sugiere como factor de riesgo a enfermedades Pulmonares crónicas, y no a EPOC propiamente dicho.

En otras patologías pulmonares como aquellas causadas por agentes externos se ha encontrado un riesgo mayor de daño cuando se infectan por COVID-19, ejemplo en pacientes con neumoconiosis, silicosis, asbestosis. Si a estas características añadimos el factor de edad tenemos varios síntomas añadidos como alteraciones cognitivas de diferente grado, delirio, y otros.

Exacerbaciones de problemas pulmonares han sido un tema analizado en diferentes estudios como el estudio ECLIPSE para intentar determinar marcadores que permitan predecir o definir adecuadamente las exacerbaciones, este estudio define algunos antecedentes importantes para predecir futuras crisis, entre estos factores están: número previo de exacerbaciones, reflujo, FEV1, y calidad de vida. Hasta el momento algunos biomarcadores como proteína C, fibrinógeno, surfactante, citoquinas, fórmula leucocitaria no constituyeron un buen factor predictor; en relación a la presencia de sobreinfección con COVID -19, hay bibliografía en la que no se presenta un incremento en la exacerbación de síntomas en pacientes EPOC que se contagian de COVID-19.

La forma de atender estos pacientes cambio?

En esta época de pandemia la cantidad de pacientes con diagnósticos evidentes de EPOC o exacerbaciones disminuyó o incluso desapareció de las estadísticas, en las características de la enfermedad pulmonar crónica, sea cual fuera la causa se evidencia un cortejo sintomático respiratorio diverso que actualmente se sobrepone o se oculta en la presentación de COVID -19.

Las pautas de atención de pacientes con ECNT se han sobrepuesto e incluso minimizado, toda vez que aun los exámenes utilizados para su control son los mismos que para SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2) he igual de inespecíficos, estas intervenciones comunes incluyen a la rehabilitación pulmonar necesaria y el seguimiento de las secuelas, seguimiento en imagen (a pesar de un patrón más o menos típico en los pacientes con COVID, pero que en etapas crónicas tenía similitud con patrones radiológicos presentes en EPOC.

En un sistema de por sí saturado, sin resolutiveidad ni continuidad para atención de pacientes crónicos y con una nueva enfermedad que demandó uso de más recursos de los que se podía asignar, el resultado final está aún lejos de preverse; ahora son dos enfermedades con síntomas crónicos que se sobrepone. Dada esta sobrexposición, para el abordaje integral de estos pacientes se implementaron varias estrategias como cuidados y hospitalización domiciliaria, uso de medicación IV con algoritmos de manejo para escalar y desescalar analgesia, antibióticos, oxigenoterapia, etc.

La adherencia al tratamiento en ambas entidades es fundamental para el desenlace y para la calidad de vida, algo que antes solo era considerado importante en problemas crónicos como EPOC.

Quizá la única arma que nos quede es mantener la continuidad e integralidad de la atención pues la clínica sigue siendo un mejor predictor de EPOC y de exacerbaciones. En esta “nueva realidad” la medicina clásica mantiene su relevancia, y el médico de cabecera deberá retomar su importancia en este discernimiento recordando que siempre se antepone “*primun non nocere*” a cualquier tratamiento o intervención.

Artículo de Revisión

La interacción de patógenos con el sistema fibrinolítico facilita la invasión tisular y la evasión de la respuesta inmune.

The interaction of pathogens with the fibrinolytic system facilitates tissue invasion and the evasion of the immune response.

Gabriela Echeverría-Valencia*

*Universidad Técnica de Ambato, Carrera de Medicina. ORCID 0000-0003-3742-7254

gecheverria@uta.edu.ec.

Recibido: 2 de mayo del 2021

Revisado: 10 de agosto del 2021

Aceptado: 19 de agosto del 2021

Resumen.

Introducción: El correcto funcionamiento del sistema fibrinolítico en los mamíferos es fundamental para la homeostasis, la expresión de sus componentes y su funcionamiento es altamente controlado debido a ello. La función principal del sistema fibrinolítico constituye el control y regulación de la formación de coágulos de fibrina para restablecer el flujo sanguíneo, sin embargo, su intervención en los procesos diversos como la inflamación, la migración celular, la activación de metaloproteasas entre otros es de relevancia en la fisiología humana. La presencia de las proteínas que forman parte de dicho sistema en una alta concentración en sangre y varios fluidos biológicos incrementa la probabilidad del contacto e interacción con patógenos. Es así que: bacterias, virus y hongos al adherir plasminógeno o plasmina adquieren características que principalmente se ven reflejadas en la evasión a la respuesta inmune y la migración a través de los tejidos

Objetivo: Revisar de manera sistemática en la literatura científica sobre la interacción de los patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico y los efectos durante el proceso de infección.

Material y métodos. Este trabajo se enmarca en la investigación documental cualitativa, exploratoria y descriptiva. Para ello se efectuó la búsqueda documental de artículos en PubMed del National Center for Biotechnology Information; y se incluyen publicaciones científicas que describan los hallazgos y fenómenos producto de la interacción estudiada.

Resultados: La interacción patógena con los componentes del sistema fibrinolítico brindan a estos organismos de características novedosas que favorecen la evasión de la respuesta inmune, la invasión a localizaciones diferentes al sitio de inoculación y el estudio de los efectos de ellos son un campo investigativo en expansión.

Conclusiones: la interacción de patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico brinda a los patógenos diversos con ventajas durante la infección, ellas incluyen ruptura de moléculas importantes en la respuesta inmune, invasión de tejidos.

Palabras Clave: Plasmina, patógenos, metástasis bacteriana, invasión, evasión.

Abstract

The correct performance of the mammal fibrinolytic system is basic for the homeostasis, their compounds expression and operation is highly controlled because of it. The essential function of the fibrinolytic system is the regulation and control of the fibrin clot to reestablish blood flow, however his intervention in inflammation, cellular migration, metaloproteases activation among others is of relevance in human physiology. The high amount of the proteins of the fibrinolytic system in blood and other body fluids increases the probability of their interaction with bacteria and pathogens. Virus, bacteria, parasites adhere plasminogen and plasmin, this phenomena confers microorganisms with new characteristics, focused principally in immune response evasion and migration across the tissues.

Materials and methods: This review is defined as a qualitative, documentary, exploratory and descriptive research. The documental scientific papers research was made in PubMed at National Center for Biotechnology Information, the scientific publications included are those who describe the phenomena of the interaction studied at this work.

Results: Fibrinolytic interaction with pathogens confers the microorganisms with new characteristics that favor immune response evasion, and migration to new tissue locations, the comprehension of this events are a scientific field on expansion.

Conclusions: The fibrinolytic system compounds interaction with pathogens confers the microorganisms with a diversity of advantages during infection; those are principally immune response molecules break down, and tissue invasion.

Keywords: Plasmin, pathogens, bacterial metástasis, invasion, evasión.

Introducción.

El sistema fibrinolítico también denominado plasminógeno-plasmina, contribuye al equilibrio homeostático en el humano al regular la ruptura de los coágulos de fibrina como su función fundamental. Está formado por un sistema altamente controlado en el que el componente principal es el zimógeno plasminógeno (Plg), zimógeno presente en alta concentración en el plasma sanguíneo, que por la acción de los activadores: activador tisular de Plg o tPA y urokinasa o uPA; da origen a la serina proteasa plasmina (Plm) (1).

El sistema fibrinolítico es altamente controlado y entre sus componentes se encuentran mecanismos que regulan los activadores uPA y tPA, además de la actividad de la enzima Plm. La regulación de los activadores se lleva a cabo por la acción de las moléculas PAI-1, PAI-2 y PAI-3; mientras que, la actividad de la enzima Plm es regulada de manera directa por la presencia e intervención de la α 2-antiplasmina (2).

El sistema Plg/Plm interviene además a la ruptura de los componentes de la matriz extracelular, evento que contribuye con la migración celular; e inclusive la intervención del sistema en diversas funciones ha sido descrito en la literatura por lo que, hasta el momento se ha afirmado la participación del sistema fibrinolítico al favorecer a la activación de las enzimas metaloproteasas, participa en la inflamación, angiogénesis, embriogénesis y la cicatrización. Por lo que su desequilibrio y mal funcionamiento puede conducir a patologías de consideración en el humano e inclusive la muerte (1).

Los microorganismos durante los procesos infecciosos están en directo contacto con los componentes del sistema, por lo que hasta el momento la interacción de bacterias, virus, parásitos y hongos con las moléculas del sistema fibrinolítico ha sido descrita, brindando a dichos

organismos características novedosas y diversas que favorecen al causar infecciones (3). Específicamente, la presencia de la serina proteasa plasmina y su zimógeno plasminógeno, en la superficie de bacterias y otros microorganismos patógenos ha demostrado brindar una actividad proteolítica de novo que se ve reflejada en la capacidad de atravesar componentes de la matriz extracelular, de la membrana basal e inclusive la invasión de tejidos como monocapas y endotelio en ensayos de laboratorio, además se ha observado la ruptura de la cadherina por los microorganismos que poseen Plg o Plm en sus superficie, dicha molécula está presente en las uniones celulares por lo que lo anteriormente descrito es otro de los mecanismos de invasión hasta el momento descritos. Entre los procesos de evasión de la respuesta inmune fundamentados en la interacción con el sistema fibrinolítico con patógenos, el mayormente citado corresponde a la ruptura de inmunoglobulinas y el complemento lo que reduce la eficiencia de la opsonización inhibiendo la fagocitosis de dichos organismos, además ello conduce a la inhabilitación del efecto lítico del complemento (3).

Esta revisión tiene como objetivo compilar los datos y resultados científicos obtenidos y publicados en el contexto de la interacción del patógeno con las proteínas del sistema fibrinolítico del humano, como mecanismo que favorece la invasión y evasión en bacterias, parásitos y hongos.

Objetivos

Efectuar una revisión sistemática de la literatura científica para comprender la interacción de los patógenos con los componentes del sistema fibrinolítico y de esta manera comprender los efectos que ello produce en las infecciones, analizando resultados cualitativos y los efectos observados en las distintas especies y localizaciones tisulares.

Materiales y métodos

La búsqueda documental de artículos científicos se efectuó a través de la plataforma PubMed del National Center for Biotechnology Information, en ella se incluyó como criterio los artículos publicados contextualizados estudio de la interacción patógeno hospedador de microorganismos con los componentes del sistema fibrinolítico, con principal referencia plasminógeno y plasmina. Ello a través de palabras clave en la plataforma digital, los artículos elegidos fueron principalmente de bacterias y hongos. Además, se incluyó la búsqueda de información sobre el sistema fibrinolítico como fundamentación e introducción para este artículo, de la misma manera la búsqueda y selección se llevo a cabo en la misma plataforma, PubMed. De la búsqueda se obtuvo un número elevado de publicaciones, de las cuales este trabajo incluyó 54 solamente.

1. El sistema fibrinolítico

El sistema fibrinolítico es un complejo compuesto por un diverso conjunto de moléculas, cuya función conjunta es altamente regulada y controlada con el objeto de controlar de la formación y presencia de los coágulos de fibrina para restablecer el normal flujo sanguíneo y permitir la homeostasis. Entre los componentes podemos citar el precursor de la enzima Plm, el zimógeno Plg; los activadores proteicos tPA y uPA, debido a la importancia del sistema en la supervivencia, la presencia de los reguladores enzimáticos serpinas es fundamental.

1.1 Plasminógeno

El plasminógeno (Plg) es el zimógeno precursor de la serina proteasa Plm, enzima responsable de la ruptura de la fibrina. El Plg es una glicoproteína formada principalmente en el hígado del humano aunque se ha descrito la presencia de RNAm codificante para Plg en localizaciones como pulmón, riñón, cerebro, bazo entre otros. El Plg tiene un peso molecular de 90 kDa y pierde 19 aminoácidos por lo que en su forma madura de proteasa estará compuesta por 791 aminoácidos solamente. El Plg se encuentran en el plasma en alta concentración y se encuentra en fluidos diversos como el fluido broncoalveolar. En su estructura se

puede observar 5 dominios kringle que permiten la interacción del Plg con receptores celulares y la fibrina; además se puede identificar el dominio de la proteasa(1,4).

1.1.1 Receptores de Plg o Plm

La presencia de los dominios kringle en la estructura del Plg/Plm permite su adhesión a la superficie de células mediante la presencia de receptores. Específicamente, la presencia de los receptores en las células del humano han sido descritas en fibroblastos, células epiteliales, macrófagos, monocitos y células neoplásicas.

1.2 Activadores tPA y uPA

Los activadores tPA y uPA que permiten la conversión del Plg a Plm, cumplen su función mediante la actividad enzimática; es así que el activador tPA que es una serina proteasa producida de forma inactiva y se transforma en su forma activa luego del corte proteolítico por la acción de la Plm, tiene la capacidad de adherirse a la fibrina y a receptores presentes en la superficie de las células. En la superficie de la fibrina, el tPA incrementa su actividad asociada al Plg al igual que en la superficie de las células (5,6).

El activador uPA se produce en forma de precursor o pro-uPA que se adhiere a su receptor uPAR, allí sufre el corte proteolítico por la Plm al formar dos cadenas proteicas unidas por un puente disulfuro (1,7).

La activación del Plg a la enzima Plm se fundamenta en la ruptura de la molécula gracias a la actividad del activador tisular (tPA) y la urokinasa (uPA) para dar origen a la enzima serina proteasa Plm. Sin embargo en la naturaleza se han descrito activadores de Plg de origen bacteriano, apartado que se desarrollará posteriormente con mayor detenimiento.

1.3 Regulación de la actividad de la Plm

El equilibrio del sistema fibrinolítico y la regulación de la actividad enzimática de la Plm son fundamentales para la homeostasis del humano; es así que el control se efectúa durante la activación del Plg a Plm y la regulación de la actividad de la serina proteasa plasmina.

Las principales moléculas que ejercen el control de la actividad enzimática de la plasmina a los niveles descritos corresponden a las proteínas denominadas serpinas, que interactúan con las enzimas y forman un complejo covalente 1:1 cuyo efecto es la inactivación (8,9).

La regulación a nivel de la acción de los activadores tPA y uPA se lleva a cabo por las serpinas PAI-1 y PAI-2 cuyo origen en el humano es diverso y entre las células productoras más importantes de ellos se describen las epiteliales y células de la placenta humana respectivamente.

Mientras que la actividad de la Plm es regulada por la serpina $\alpha 2$ -antiplasmina mediante la formación de un complejo de elevado peso molecular (25). Además del dímero $\alpha 2$ -macroglobulina, no serpina que inactiva la Plm mediante la formación de un complejo no covalente al interactuar con ella (6,8).

2. Funciones del sistema fibrinolítico en el humano

La función más estudiada sobre los componentes del sistema fibrinolítico constituye la ruptura de los coágulos de fibrina proceso denominado fibrinólisis, sin embargo la intervención de sus componentes en diversos procesos fisiológicos ha sido hasta el momento documentada en la ruptura y degradación de los componentes de la matriz extracelular (ECM), en la embriogénesis, la cicatrización, la activación de las metaloproteasas, la angiogénesis y la inflamación, remodelación de tejido y metástasis (1).

2.1 Fibrinólisis

Se describe como fibrinólisis el proceso fisiológico mediado por la actividad de la Plm, cuyo fin es la ruptura y regulación de los coágulos de fibrina con el objeto de re establecer el flujo sanguíneo normal. La fibrinólisis es un evento altamente controlado y para su funcionamiento es necesaria la adhesión del tPA y el Plg a fibrina que forma parte de los coágulos, en esa localización el tPA activa el Plg a Plm (10).

2.2 Activación de las metaloproteasas de matriz extracelular por la Plm

Las metaloproteasas son enzimas endopeptidasas que requieren Zinc para romper los componentes

de la matriz extracelular y la membrana basal. Se encuentran en el humano en forma de prometaloproteasas o zimógenos en forma inactiva, y para que puedan ejercer su función es necesaria su activación gracias a la presencia y actividad enzimática de la Plm sobre ellas. De acuerdo a los sustratos en los que actúan son agrupadas, por ejemplo: colagenasas, gelatinasas, estromielisinas, metaloproteasas de tipo de membrana son las más estudiadas (11).

2.3 El sistema fibrinolítico y la inflamación

Entre los procesos fisiológicos en los cuales se ha descrito la intervención de los componentes del sistema Plg/Plm se describen la aterosclerosis (12), inflamación crónica (13), artritis (14), remodelación tisular (15) y la migración celular y metástasis inclusive.

Los mecanismos involucrados en dichos eventos son diversos, entre ellos la degradación de la matriz extracelular, la señalización por moléculas receptoras presentes en la superficie de las células ha descrito ser la responsable del incremento de la producción de citocinas pro-inflamatorias (16,17).

Una de las particularidades en el sistema fibrinolítico constituye la interacción de sus componentes con proteínas de bacterias, hongos y parásitos por lo que les confiere a estos microorganismos con nuevas características en cuanto a la invasión y migración a localizaciones tisulares además de efectos en la evasión de la respuesta inmune.

3. Interacción de microorganismos con los componentes del sistema fibrinolítico

Los microorganismos poseen mecanismos diversos que favorecen su presencia y supervivencia en los organismos huésped. Es así que entre los componentes del sistema fibrinolítico de los que se ha documentado la interacción y adhesión a microorganismos se citan el Plg y uPA. La conservación a lo largo del tiempo y la evolución de dichas características, sugiere su intervención y favorecimiento en el contexto de la infección ya que beneficia al microorganismo en la interacción y migración a localizaciones distantes, además de brindarle mecanismos novedosos para la evasión de la respuesta inmune. Los procesos infecciosos producen cambios en la expresión de los

componentes del sistema fibrinolítico. Además, ha sido descrita la capacidad de ciertos microorganismos de activar el Plg a Plm gracias a la actividad enzimática o al cambio de la estructura de la molécula que permite la actividad de la serina proteasa. La comprensión de la interacción de microorganismos patógenos con el sistema fibrinolítico es un campo en expansión por lo que es necesario mayor trabajo que contribuya a la conocimiento de dicho fenómeno.

La adhesión del Plg en las diversas moléculas en la superficie de las células y microorganismos es dependiente de la presencia de lisinas carboxilo terminal e intermedias en las proteínas de organismos favorecen a la interacción con los dominios kringle del Plg. El Plg exterior de los microorganismos sufre el efecto del uPA y tPA ejercen su acción, dando como resultado la serina proteasa Plm, confiriéndole una actividad enzimática adquirida que en el contexto de cada microorganismo y el proceso infeccioso con diversos efectos. La Plm presente en la superficie de los microorganismos no puede ser regulada por los inhibidores del humano, lo cual se sugiere representa una probable ventaja del patógeno (3).

Las proteínas responsables de la adhesión del Plg/Plm a la superficie de los microorganismos corresponden a moléculas identificadas como enzimas fundamentales del metabolismo, antígenos de importancia entre las más usuales, aunque en la literatura se ha descrito que los lípidos también pueden ligar Plg inclusive, sin embargo no existe mayor detalle sobre ello.

3.1 Proteínas que adhieren Plg en bacterias

Especies bacterianas gram positivas, negativas e inclusive los bacilos alcohol ácido resistentes poseen proteínas con capacidad de adherir Plg a su estructura. Es así que entre las moléculas descritas con mayor frecuencia como receptoras del zimógeno se describen la enolasa enzima fundamental de la glucólisis que no solamente se encuentra en los procariotes sino también en las células eucariotes, y que une Plg en estafilococos, estreptococos entre otros (18,19). La enzima gliceraldehído-3-fosfato deshidrogenasa cuyas siglas son GA3PDH une Plg en *Bacillus anthracis* y estreptococos del grupo A, B y C (20,21). El flagelo presente en *Escherichia coli* une Plg en su

superficie, proteínas pertenecientes a *Borrelia burgdorferi* adhieren Plg brindándole a este microorganismo ventajas para diseminarse y migrar (22,23); y finalmente la fimbria de *Salmonella enteritidis* une componentes de la matriz extracelular además de Plg (24,25). En *Mycobacterium tuberculosis* proteínas provenientes del extracto soluble y filtrado del cultivo de la bacteria tienen capacidad de unir Plg, entre ellas se describen las micolil transferasas enzimas fundamentales en el metabolismo de los lípidos de pared micobacteriana, la heat shock protein 70 y la glutamina sintasa (26,27).

3.2 Activadores bacterianos del Plg

Pocas especies bacterianas expresan moléculas que permiten la activación del Plg a Plm, entre los mecanismos responsables de tal evento se describen la formación de un complejo que facilita la exposición del sitio y la proteólisis para la activación.

Entre las moléculas que activan el Plg a Plm mediante la formación de un complejo se pueden citar la estreptokinasa (Sk) y la staphylokinasa (SAK); mientras que la activación por medio de proteólisis ha sido descrita en la proteína Pla.

La proteína estreptoquinasa se expresa en cepas de estreptococos y al entrar en contacto con el Plg forma un complejo 1:1 estequiométrico, esta molécula tiene la capacidad de activar el Plg a Plm mediante un mecanismo no enzimático que produce un cambio en la estructura de la proteína cuyo efecto es la exposición del sitio activo (28).

La proteína estafilokinasa es producida en cepas de estafilococos lisogénicos que la expresan, y dicha molécula tiene la capacidad de activar el Plg a Plm mediante un proceso similar al de la estreptoquinasa, ello en un entorno de Plg adherido a fibrina o células endoteliales, donde el producto final es decir la Plm adherida no puede ser regulada (29).

En otros microorganismos han sido descritas moléculas que activan Plg a Plm como son PauA de *Streptococcus uberis* y PadA de *Streptococcus dysgalactiae*; además en el filtrado de cultivo y extracto total de *Mycobacterium tuberculosis* se ha descrito la capacidad de activar Plg a Plm, sin embargo se desconoce la identidad de las

moléculas probables involucradas en el proceso(30–35).

Invasión bacteriana o metástasis bacteriana mediada y componentes del sistema fibrinolítico

Entre las ventajas de la adquisición de la Plm en la superficie de los microorganismos, es de importancia la capacidad de romper los componentes de la matriz extracelular y la membrana basal de los tejidos del hospedador, facilitando la capacidad del patógeno de movilizarse e invadir a localizaciones nuevas, proceso que ha sido denominado por Lahteenmaki y colaboradores en el año 2005 como metástasis bacteriana.

La invasión a través de monocapas de células ha sido documentada en microorganismos recubiertos por Plg y la enzima Plm, entre los patógenos incluidos en este grupo se encuentran *S. pneumoniae* cubierto por Plm que le permite romper VE-cadherina y migrar a través de las uniones intercelulares (36); los estreptococos del grupo B recubiertos por Plg que luego de adherirse a células de endotelio microvascular de cerebro lo invaden (36), el estreptococo grupo A al poseer Plm en su superficie atraviesa células faríngeas.

Entre las especies que aprovechan el Plm como enzima que media la invasión a otras localizaciones tisulares y anatómicas, se han descrito aquellas que a través de este evento se sugiere pueden alcanzar e invadir localizaciones en el sistema nervioso central, es así que entre ellas se destacan *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* que ha sido descrita por medio de este evento con capacidad de romper los componentes de la membrana basal y la matriz extracelular (37,38); además la migración a través de la barrera hematoencefálica por medio de la presencia de Plm en la superficie bacteriana ha sido documentada en el género *Borrelia* (39,40). La Plm en la superficie de *B. burgdorferi*, *F. tularensis*, *B. anthracis*, *L. Interrogans*, *S. pneumoniae*, *Streptococcus mutans* y estreptococos pertenecientes al grupo B y C favorece a la degradación de la fibronectina (41–47). Finalmente, *H. influenzae* y *Y. pestis* al estar recubiertas por Plm degradan componentes del heparansulfato y laminina (48,49).

Contribución de la presencia y recubrimiento por Plg y Plm a la superficie de patógenos, a la evasión de la respuesta inmune

La presencia del Plg y la actividad enzimática de la Plm tiene efectos también en los componentes y mediadores de la respuesta inmune del hospedador. El efecto proteolítico de la serina proteasa Plm en la superficie de los microorganismos, ha sido descrito sobre los componentes de la cascada de complemento y degradar anticuerpos. Entre las especies donde este ha sido descrito se pueden citar *L. interrogans* que al poseer Plm en su superficie es capaz de romper C3b e IgG disminuyendo la actividad bactericida del complemento (50). De igual forma *S. aureus* que al poseer Plm activada a través de la estafilokinasa, degrada el C3b e IgG que lo opsoniza, de manera que reduce la fagocitosis por los granulocitos neutrófilos (51). La remoción y ruptura del C3b e IgG ha sido documentada también en especies de género *Borrelia* (52,53), *S. pneumoniae* (43,54), *Salmonella enterica* (24)

Discusión

La interacción de los microorganismos patógenos con el hospedador incluye eventos en los que intervienen moléculas del huésped, es así que la presencia de plasminógeno y plasmina en sangre y en varios fluidos hace posible que microorganismos diversos tengan la capacidad de adherir dichas moléculas a su superficie. La conservación a lo largo del tiempo de características en un organismo se relaciona con la ventaja que ella representa al ser vivo, por lo que este mecanismo y su presencia en diversos géneros y especies bacterianas y hongos forma parte de ventajas al momento de infectar. El plasminógeno y la plasmina se adhieren a moléculas de los patógenos gracias a la presencia de lisinas en las moléculas del huésped (1).

Las principales moléculas con capacidad de adherir Plg y Plm corresponden a proteínas, entre ellas se pueden citar enzimas fundamentales en el metabolismo de los seres vivos como la enolasa (18,19), y que no solamente se encuentra presente en los procariotes sino también en los eucariotes, la glutamina sintasa y proteínas heat shock (26, 27) ello en especies de estreptococos, estafilococos y micobacterias. La adhesión de Plg y Plm en la

superficie de los patógenos les ha conferido la capacidad de invadir monocapas, la membrana basal y matriz extracelular (37-40). Además la ruptura de moléculas fundamentales en el desarrollo de la respuesta inmune como el C3b, IgG reduciendo la actividad del complemento y la fagocitosis por granulocitos en borelia, salmonela y estafilococos (50-53). Además, en la naturaleza han sido identificadas proteínas y proteasas con la capacidad de activar el Plg a Plm y evitar el control de la serina proteasa por los inhibidores producidos por el humano, ello en bacterias del género *Streptococcus* spp, *Staphylococcus* spp, *Yersinia* spp e inclusive *Mycobacterium* spp (28-35).

Por lo que la contribución a la comprensión de la interacción de los patógenos con diversos patógenos permite ampliar el panorama de cómo los microorganismos invaden, evaden, colonizan y producen infección, siendo un aporte fundamental de las ciencias básicas a la profundización y conocimiento de las relaciones del patógeno con su hospedero

Conclusiones

El sistema fibrinolítico corresponde a conjunto de moléculas altamente controlado, fundamental para mantener la homeostasis en el humano y los mamíferos, por ello y por la presencia de sus componentes en alta concentración, la probabilidad de interacción con los microorganismos es un evento altamente probable.

Los patógenos han demostrado la presencia de moléculas que adhieren y activan el plasminógeno a plasmína de esta forma adquiriendo nuevas características proteolíticas que les brindan nuevas características importantes dentro de el desarrollo de la infección.

La presencia de moléculas que adhieren plasminógeno en la superficie de los microorganismos es un evento altamente conservado en los microorganismos incluidos en esta revisión, y la conservación de su presencia se sugiere se relaciona con ventajas en la supervivencia del patógeno en el hospedero.

Las ventajas mayormente observadas en las publicaciones incluidas en el presente trabajo son principalmente la activación del Plg a Plm, la invasión de monocapas, matriz extracelular y

lámينا basal; además de la ruptura de moléculas requeridas para la fagocitosis y la respuesta inmune como son IgG y C3b del complemento.

Bibliografía

1. Castellino F, Ploplis V. Structure and function of the plasminogen/plasmin system. *Thromb Haemost* [Internet]. 2005 Dec 14 [cited 2019 Sep 4];93(04):647–54. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15841308>
2. Sun H. The Interaction Between Pathogens and the Host Coagulation System. *Physiology* [Internet]. 2006 Aug [cited 2019 Sep 4];21(4):281–8. Available from: <http://www.physiology.org/doi/10.1152/physiol.00059.2005>
3. Bhattacharya S, Ploplis VA, Castellino FJ. Bacterial Plasminogen Receptors Utilize Host Plasminogen System for Effective Invasion and Dissemination. *J Biomed Biotechnol* [Internet]. 2012 [cited 2019 Sep 5];2012. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3477821/>
4. Law RHP, Caradoc-Davies T, Cowieson N, Horvath AJ, Quek AJ, Encarnacao JA, et al. The X-ray Crystal Structure of Full-Length Human Plasminogen. *Cell Rep* [Internet]. 2012 Mar 29 [cited 2019 Sep 4];1(3):185–90. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22832192>
5. Lähteenmäki K, Kuusela P, Korhonen TK. Bacterial plasminogen activators and receptors. *FEMS Microbiol Rev* [Internet]. 2001 Dec [cited 2019 Sep 4];25(5):531–52. Available from: <https://academic.oup.com/femsre/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6976.2001.tb00590.x>
6. Cesarman-Maus G, Hajjar KA. Molecular mechanisms of fibrinolysis. *Br J Haematol* [Internet]. 2005 May [cited 2019 Sep 4];129(3):307–21. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15842654>
7. Markus G. Conformational changes in plasminogen, their effect on activation, and the agents that modulate activation rates — a review. *Fibrinolysis* [Internet]. 1996 Mar 1 [cited 2019 Sep 4];10(2):75–85. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0268949996800828>

8. Law RHP, Sofian T, Kan W-T, Horvath AJ, Hitchen CR, Langendorf CG, et al. X-ray crystal structure of the fibrinolysis inhibitor alpha2-antiplasmin. *Blood* [Internet]. 2008 Feb 15 [cited 2019 Sep 4];111(4):2049–52. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2007-09-114215>
9. Declerck PJ, Gils A. Three decades of research on plasminogen activator inhibitor-1: a multifaceted serpin. *Semin Thromb Hemost* [Internet]. 2013 Jun 16 [cited 2019 Sep 4];39(4):356–64. Available from: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0033-1334487>
10. Hoylaerts M, Rijken DC, Lijnen HR, Collen D. Kinetics of the activation of plasminogen by human tissue plasminogen activator. Role of fibrin. *J Biol Chem* [Internet]. 1982 Mar 25 [cited 2019 Sep 4];257(6):2912–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7199524>
11. Jabłońska-Trypuć A, Matejczyk M, Rosochacki S. Matrix metalloproteinases (MMPs), the main extracellular matrix (ECM) enzymes in collagen degradation, as a target for anticancer drugs. *J Enzyme Inhib Med Chem* [Internet]. 2016 Nov 30 [cited 2019 Nov 22];31(sup1):177–83. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27028474>
12. Kremen M, Krishnan R, Emery I, Hu JH, Sleziński KI, Wu A, et al. Plasminogen mediates the atherogenic effects of macrophage-expressed urokinase and accelerates atherosclerosis in apoE-knockout mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2008 Nov 4 [cited 2019 Sep 4];105(44):17109–14. Available from: <http://www.pnas.org/cgi/doi/10.1073/pnas.0808650105>
13. Rosso M DeL, Fibbi G, Pucci M, Margheri F, Serrati S. The plasminogen activation system in inflammation. *Front Biosci* [Internet]. 2008 May 1 [cited 2019 Sep 4];Volume(13):4667. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18508538>
14. Li J, Ny A, Leonardsson G, Nandakumar KS, Holmdahl R, Ny T. The plasminogen activator/plasmin system is essential for development of the joint inflammatory phase of collagen type II-induced arthritis. *Am J Pathol* [Internet]. 2005 Mar [cited 2019 Sep 4];166(3):783–92. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0002944010622997>
15. Yuasa M, Mignemi NA, Nyman JS, Duvall CL, Schwartz HS, Okawa A, et al. Fibrinolysis is essential for fracture repair and prevention of heterotopic ossification. *J Clin Invest* [Internet]. 2015 Aug 3 [cited 2019 Sep 4];125(8):3117–31. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/80313>
16. Laumonier Y, Syrovets T, Burysek L, Simmet T. Identification of the annexin A2 heterotetramer as a receptor for the plasmin-induced signaling in human peripheral monocytes. *Blood* [Internet]. 2006 Apr 15 [cited 2019 Sep 4];107(8):3342–9. Available from: <http://www.bloodjournal.org/cgi/doi/10.1182/blood-2005-07-2840>
17. Li Q, Laumonier Y, Syrovets T, Simmet T. Plasmin Triggers Cytokine Induction in Human Monocyte-Derived Macrophages. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* [Internet]. 2007 Jun [cited 2019 Sep 4];27(6):1383–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17413040>
18. Agarwal S, Kulshreshtha P, Bambah Mukku D, Bhatnagar R. α -Enolase binds to human plasminogen on the surface of *Bacillus anthracis*. *Biochim Biophys Acta - Proteins Proteomics* [Internet]. 2008 Jul [cited 2019 Sep 4];1784(7–8):986–94. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18456007>
19. Pancholi V, Fischetti VA. α -Enolase, a Novel Strong Plasmin (ogen) Binding Protein on the Surface of Pathogenic *Streptococci* *. *J Biol Chem* [Internet]. 1998;273(23):14503–15.
20. Bergmann S, Rohde M, Hammerschmidt S. Glyceraldehyde-3-Phosphate Dehydrogenase of *Streptococcus pneumoniae* Is a Surface-Displayed Plasminogen-Binding Protein. *Infect Immun* [Internet]. 2004 Apr 1 [cited 2019 Sep 4];72(4):2416–9. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.72.4.2416-2419.2004>

21. Matta SK, Agarwal S, Bhatnagar R. Surface localized and extracellular Glyceraldehyde-3-phosphate dehydrogenase of *Bacillus anthracis* is a plasminogen binding protein. *Biochim Biophys Acta - Proteomics* [Internet]. 2010 Nov [cited 2019 Sep 4];1804(11):2111–20. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1570963910002190>
22. Önder Ö, Humphrey PT, McOmber B, Korobova F, Francella N, Greenbaum DC, et al. OspC Is Potent Plasminogen Receptor on Surface of *Borrelia burgdorferi*. *J Biol Chem* [Internet]. 2012 May 11 [cited 2019 Sep 4];287(20):16860–8. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M111.290775>
23. Fuchs H, Wallich R, Simon MM, Kramer MD. The outer surface protein A of the spirochete *Borrelia burgdorferi* is a plasmin(ogen) receptor. *Proc Natl Acad Sci* [Internet]. 1994 Dec 20 [cited 2019 Sep 4];91(26):12594–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7809084>
24. Ramu P, Tanskanen R, Holmberg M, Lähteenmäki K, Korhonen TK, Meri S. The surface protease PgtE of *Salmonella enterica* affects complement activity by proteolytically cleaving C3b, C4b and C5. *FEBS Lett* [Internet]. 2007 May 1 [cited 2019 Sep 4];581(9):1716–20. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/j.febslet.2007.03.049>
25. Sjöbring U, Pohl G, Olsén A. Plasminogen, absorbed by *Escherichia coli* expressing curli or by *Salmonella enteritidis* expressing thin aggregative fimbriae, can be activated by simultaneously captured tissue-type plasminogen activator (t-PA). *Mol Microbiol* [Internet]. 1994 Nov [cited 2019 Sep 4];14(3):443–52. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2958.1994.tb02179.x>
26. Monroy V, Amador A, Ruiz B, Espinoza-Cueto P, Xolalpa W, Mancilla R, et al. Binding and activation of human plasminogen by *Mycobacterium tuberculosis*. *Infect Immun* [Internet]. 2000 Jul [cited 2019 Sep 4];68(7):4327–
30. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10858253>
27. Xolalpa W, Vallecillo AJ, Lara M, Mendoza-Hernandez G, Comini M, Spallek R, et al. Identification of novel bacterial plasminogen-binding proteins in the human pathogen *Mycobacterium tuberculosis*. *Proteomics* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Sep 4];7(18):3332–41. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pmic.200600876>
28. Schick LA, Castellino FJ. Direct evidence for the generation of an active site in the plasminogen moiety of the streptokinase-human plasminogen activator complex. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1974 Mar [cited 2019 Sep 4];57(1):47–54. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X74803554>
29. Sakai M, Watanuki M, Matsuo O. Mechanism of fibrin-specific fibrinolysis by staphylokinase: Participation of α 2-plasmin inhibitor. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 1989 Jul [cited 2019 Sep 4];162(2):830–7. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0006291X89923851>
30. Lähteenmäki K, Kukkonen M, Korhonen TK. The Pla surface protease/adhesin of *Yersinia pestis* mediates bacterial invasion into human endothelial cells. *FEBS Lett* [Internet]. 2001 Aug 24 [cited 2019 Sep 4];504(1–2):69–72. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1016/S0014-5793%2801%2902775-2>
31. Lijnen HR, Van Hoef B, De Cock F, Okada K, Ueshima S, Matsuo O, et al. On the mechanism of fibrin-specific plasminogen activation by staphylokinase. *J Biol Chem* [Internet]. 1991 Jun 25 [cited 2019 Sep 4];266(18):11826–32. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2050679>
32. Wang X. Crystal Structure of the Catalytic Domain of Human Plasmin Complexed with Streptokinase. *Science* (80-) [Internet]. 1998 Sep 11 [cited 2019 Sep 4];281(5383):1662–5. Available from: <http://www.sciencemag.org/cgi/doi/10.1126/science.281.5383.1662>

33. Dentovskaya S V, Platonov ME, Svetoch TE, Kopylov PK, Kombarova TI, Ivanov SA, et al. Two Isoforms of *Yersinia pestis* Plasminogen Activator Pla: Intraspecies Distribution, Intrinsic Disorder Propensity, and Contribution to Virulence. Wooten RM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2016 Dec 9 [cited 2019 Sep 4];11(12):e0168089. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0168089>
34. Rosey EL, Lincoln RA, Ward PN, Yancey RJ, Leigh JA. PauA: a novel plasminogen activator from *Streptococcus uberis*. *FEMS Microbiol Lett* [Internet]. 1999 Sep [cited 2019 Sep 4];178(1):27–33. Available from: <https://academic.oup.com/femsle/article-lookup/doi/10.1111/j.1574-6968.1999.tb13755.x>
35. Singh S, Bhandu T, Dikshit KL. Fibrin-targeted plasminogen activation by plasminogen activator, PadA, from *Streptococcus dysgalactiae*. *Protein Sci* [Internet]. 2014 Jun [cited 2019 Sep 4];23(6):714–22. Available from: <http://doi.wiley.com/10.1002/pro.2455>
36. Attali C, Frolet C, Durmort C, Offant J, Vernet T, Di Guilmi AM. *Streptococcus pneumoniae* Choline-Binding Protein E Interaction with Plasminogen/Plasmin Stimulates Migration across the Extracellular Matrix. *Infect Immun* [Internet]. 2008 Feb 1 [cited 2019 Sep 4];76(2):466–76. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.01261-07>
37. Ullberg M, Kuusela P, Kristiansen B-E, Kronvall G. Binding of Plasminogen to *Neisseria meningitidis* and *Neisseria gonorrhoeae* and Formation of Surface-Associated Plasmin. *J Infect Dis* [Internet]. 1992 Dec 1 [cited 2019 Sep 4];166(6):1329–34. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/166.6.1329>
38. Knaust A, Weber MVR, Hammerschmidt S, Bergmann S, Frosch M, Kurzai O. Cytosolic Proteins Contribute to Surface Plasminogen Recruitment of *Neisseria meningitidis*. *J Bacteriol* [Internet]. 2007 Apr 15 [cited 2019 Sep 4];189(8):3246–55. Available from: <http://jb.asm.org/cgi/doi/10.1128/JB.01966-06>
39. Gebbia JA, Monco JC, Degen JL, Bugge TH, Benach JL. The plasminogen activation system enhances brain and heart invasion in murine relapsing fever borreliosis. *J Clin Invest* [Internet]. 1999 Jan 1 [cited 2019 Sep 4];103(1):81–7. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/5171>
40. Nordstrand A, Shamaei-Tousi A, Ny A, Bergstrom S. Delayed Invasion of the Kidney and Brain by *Borrelia crocidurae* in Plasminogen-Deficient Mice. *Infect Immun* [Internet]. 2001 Sep 1 [cited 2019 Sep 4];69(9):5832–9. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.69.9.5832-5839.2001>
41. Magalhães V, Veiga-Malta I, Almeida MR, Baptista M, Ribeiro A, Trieu-Cuot P, et al. Interaction with human plasminogen system turns on proteolytic activity in *Streptococcus agalactiae* and enhances its virulence in a mouse model. *Microbes Infect* [Internet]. 2007 Sep [cited 2019 Sep 4];9(11):1276–84. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1286457907002134>
42. Bergmann R, Dinkla K, Nitsche-Schmitz DP, Graham RMA, Lüttge M, Sanderson-Smith ML, et al. Biological functions of GCS3, a novel plasminogen-binding protein of *Streptococcus dysgalactiae* ssp. *equisimilis*. *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2011 Feb [cited 2019 Sep 4];301(2):157–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1438422110000779>
43. Agarwal V, Kuchipudi A, Fulde M, Riesbeck K, Bergmann S, Blom AM. *Streptococcus pneumoniae* Endopeptidase O (PepO) Is a Multifunctional Plasminogen- and Fibronectin-binding Protein, Facilitating Evasion of Innate Immunity and Invasion of Host Cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2013 Mar 8 [cited 2019 Sep 4];288(10):6849–63. Available from: <http://www.jbc.org/lookup/doi/10.1074/jbc.M112.405530>
44. Jones MN, Holt RG. Activation of plasminogen by *Streptococcus mutans*. *Biochem Biophys Res Commun* [Internet]. 2004 Sep 10 [cited 2019 Sep 5];322(1):37–41. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0006291X04015785>

45. Coleman JL, Roemer EJ, Benach JL. Plasmin-coated borrelia Burgdorferi degrades soluble and insoluble components of the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* [Internet]. 1999 Aug [cited 2019 Sep 4];67(8):3929–36. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10417158>
46. Vieira ML, Vasconcellos SA, Goncales AP, de Morais ZM, Nascimento ALTO. Plasminogen Acquisition and Activation at the Surface of *Leptospira* Species Lead to Fibronectin Degradation. *Infect Immun* [Internet]. 2009 Sep 1 [cited 2019 Sep 4];77(9):4092–101. Available from: <http://iai.asm.org/cgi/doi/10.1128/IAI.00353-09>
47. Clinton SR, Bina JE, Hatch TP, Whitt MA, Miller MA. Binding and activation of host plasminogen on the surface of *Francisella tularensis*. *BMC Microbiol* [Internet]. 2010 Mar 12 [cited 2019 Sep 4];10(1):76. Available from: <http://bmcmicrobiol.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-2180-10-76>
48. Lähteenmäki K, Virkola R, Sarén A, Emödy L, Korhonen TK. Expression of plasminogen activator pla of *Yersinia pestis* enhances bacterial attachment to the mammalian extracellular matrix. *Infect Immun* [Internet]. 1998 Dec [cited 2019 Sep 4];66(12):5755–62. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9826351>
49. Virkola R, Lahteenmaki K, Eberhard T, Kuusela P, van Alphen L, Ullberg M, et al. Interaction of *Haemophilus influenzae* with the Mammalian Extracellular Matrix. *J Infect Dis* [Internet]. 1996 May 1 [cited 2019 Sep 4];173(5):1137–47. Available from: <https://academic.oup.com/jid/article-lookup/doi/10.1093/infdis/173.5.1137>
50. Vieira ML, de Morais ZM, Vasconcellos SA, Romero EC, Nascimento ALTO. In vitro evidence for immune evasion activity by human plasmin associated to pathogenic *Leptospira interrogans*. *Microb Pathog* [Internet]. 2011 Nov [cited 2019 Sep 4];51(5):360–5. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0882401011001215>
51. Rooijackers SHM, Wamel WJB Van, Ruyken M, Kessel KPM Van, Strijp JAG Van. Anti-opsonic properties of staphylokinase. 2005;7:476–84.
52. Hammerschmidt C, Koenigs A, Siegel C, Hallström T, Skerka C, Wallich R, et al. Versatile Roles of CspA Orthologs in Complement Inactivation of Serum-Resistant Lyme Disease Spirochetes. Bäumler AJ, editor. *Infect Immun* [Internet]. 2014 Jan [cited 2019 Sep 4];82(1):380–92. Available from: <http://iai.asm.org/lookup/doi/10.1128/IAI.01094-13>
53. Grosskinsky S, Schott M, Brenner C, Cutler SJ, Kraiczky P, Zipfel PF, et al. *Borrelia recurrentis* employs a novel multifunctional surface protein with anti-complement, anti-opsonic and invasive potential to escape innate immunity. Ojcius DM, editor. *PLoS One* [Internet]. 2009 Mar 24 [cited 2019 Sep 4];4(3):e4858. Available from: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0004858>
54. Mohan S, Hertweck C, Dudda A, Hammerschmidt S, Skerka C, Hallström T, et al. Tuf of *Streptococcus pneumoniae* is a surface displayed human complement regulator binding protein. *Mol Immunol* [Internet]. 2014 Nov [cited 2019 Sep 4];62(1):249–64. Available from: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0161589014001606>

Artículo de Revisión

**Afectación Respiratoria y Sistémica producida por el Virus SARS-Cov-2.
Respiratory and Systemic Affection Produced by the SARS-CoV-2 Virus.**

González Aguilar Vivian*, Yenddy Carrero Castillo**, Lisette Mendoza***, Chiquinquirá Silva de Méndez****, Batista Castro Zenia*****

* Universidad Técnica de Ambato Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina Ambato- Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0002-9953-4464>

**Universidad Técnica de Ambato. Facultad Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato- Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-4050-4468>

*** Hospital Sur de Quito. Quito-Ecuador

****Universidad Técnica de Ambato Facultad Ciencias de la Salud Medicina Ambato Ecuador.
<https://orcid.org/0000-0003-2013-8907>

***** Universidad Técnica de Ambato. Facultad. Ciencias de la Salud. Carrera de Medicina. Ambato - Ecuador <https://orcid.org/0000-0002-8083-2805>
yenddy carrero@yahoo.es

Recibido: 28 de mayo del 2021

Revisado: 12 de julio del 2021

Aceptado: 10 de agosto del 2021

Resumen.

Introducción: En el año 2019 surge un brote en Wuhan cuyo agente etiológico fue identificado como un virus de ARN monocatenario perteneciente a la familia Coronaviridae con algunas características atípicas al ya conocido SARS por lo cual se denominó SARS-CoV-2, con una alta capacidad mutagénica que afecta a los neumocitos II y células bronquiales epiteliales ciliadas. Existen ciertas patologías asociadas con la severidad de la presentación clínica, tales como: enfermedades cardiovasculares concomitantes, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal, cáncer y otras condiciones relacionadas con la inmunodeficiencia. Datos recientes también describen síntomas gastrointestinales, daño cardíaco, vasculitis, disfunción renal y trombocitopenia en pacientes con SARS-CoV-2 positivo.

Objetivo: Conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan ampliar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda sistemática de estudios realizados durante el año 2020, en buscadores científicos utilizando los operadores booleanos relacionados con la afectación respiratoria y sistémica de SARS-CoV-2.

Resultados: La revisión de las alteraciones morfofuncionales que produce el virus SARS CoV 2, establecen como afectación fundamental lesiones en endotelio vascular de varios órganos como pulmón, hígado, riñón e intestino, lo que se acompaña de edema tisular e hipercoagulabilidad, debido a tormenta de citoquinas, activación del complemento y presencia de factores protrombóticos, lo que provoca sepsis, inflamación e hipoxia. Clínica y morfológicamente el pulmón es el órgano más afectado en todos los casos revisados, se identifica en la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, infecciones secundarias, transformaciones desde la inflamación a la fibrosis. En el riñón, el ACE2 se expresa específicamente en túbulos provocando tubulitis, aún no se evidencia alteración glomerular a pesar de la endotelitis de los capilares glomerulares.

Conclusiones: El SARS-CoV-2 es un virus nuevo, el cual ha sido ampliamente estudiado durante este año, sin embargo, aun existen divergencias relacionadas directamente a la biología del virus, amplia capacidad mutagénica, severidad y diferencias en la presentación clínica de la enfermedad, respuesta inmunitaria, letalidad

y afectación sistémica; de allí la importancia de realizar constantes actualizaciones que permitan comprender la fisiopatología viral, en pro de optimizar el manejo de los pacientes.

Palabras Claves: SARS-CoV-2, Coronavirus, Pandemia, Sistémico, endotelio

Abstract

Introduction: In 2019 an outbreak arises in Wuhan whose etiological agent was identified as a single-stranded RNA virus belonging to the Coronaviridae family with some atypical characteristics to the already known SARS, for which it was called SARS-CoV-2, with a high capacity mutagenic affecting pneumocytes II and ciliated epithelial bronchial cells. There are certain pathologies associated with the severity of the clinical presentation, such as: concomitant cardiovascular diseases, hypertension, diabetes, obesity, kidney disease, cancer and other conditions related to immunodeficiency. Recent data also describe gastrointestinal symptoms, heart damage, vasculitis, kidney dysfunction, and thrombocytopenia. in patients with positive SARS-CoV-2.

Objective: To know the pathophysiology and histological changes observed during the infection by SARS-CoV-2, which allow to expand the knowledge of the pathogenesis of the disease.

Materials and Methods: A systematic search of studies carried out during 2020 was carried out in scientific search engines using the Boolean operators related to the respiratory and systemic involvement of SARS-CoV-2.

Results: The review of the morphofunctional alterations produced by the SARS CoV 2 virus establishes as a fundamental affection lesion in the vascular endothelium of several organs such as the lung, liver, kidney, and intestine, which is accompanied by tissue edema and hypercoagulability, due to storm of cytokines, complement activation, and the presence of prothrombotic factors, leading to sepsis, inflammation, and hypoxia. Clinically and morphologically, the lung is the most affected organ in all the cases reviewed, it is identified in the exudative and proliferative phase of diffuse alveolar disease, secondary infections, transformations from inflammation to fibrosis. In the kidney, ACE2 is expressed specifically in tubules, causing tubulitis. Glomerular alteration has not yet been evidenced despite endothelitis of the glomerular capillaries.

Conclusions: SARS-CoV-2 is a new virus, which has been extensively studied during this year, however, there are still divergences directly related to the biology of the virus, wide mutagenic capacity, severity, and differences in the clinical presentation of the virus. disease, immune response, lethality, and systemic involvement; hence the importance of making constant updates to understand viral pathophysiology, to optimize patient management.

Key Words: SARS-CoV-2, Coronavirus, Pandemic, Systemic, endothelium.

Introducción.

En la actualidad, en tiempos en que los seres humanos enfrentan problemas económicos, sociales y políticos en el mundo, se origina una pandemia que en poco tiempo ha puesto a la humanidad en riesgo, sin excluir raza, cultura, economía ni posición social. A finales del año 2019 surge la COVID-19, enfermedad de naturaleza infecciosa, producida por el nuevo coronavirus SARS-CoV-2; que desde su aparición ha registrado 200 millones de casos y casi 4,25 millones de muertes en el mundo (1). Una pandemia sin precedentes que inicia cuando las enfermedades infecciosas dejaban de ser la primera causa de muerte en muchos países, siendo el envejecimiento poblacional el asociado al incremento de las enfermedades crónicas y al cáncer (1).

El virus del síndrome respiratorio agudo severo tipo-2 (SARS-CoV-2), causante de COVID-19, se

ubica taxonómicamente en la familia Coronaviridae con una alta capacidad mutagénica que afecta a los neumocitos II y células bronquiales epiteliales ciliadas. Desde el punto de vista ecoepidemiológico, los miembros de esta familia se pueden clasificar en dos grupos: coronavirus adquiridos en la comunidad (o coronavirus humanos, HCoV) y coronavirus zoonóticos (2).

Los coronavirus humanos circulan libremente en la población de todos los continentes, suelen causar enfermedad respiratoria leve. Se estima que producen entre el 10% y el 30% de los casos de resfriado común. Por el contrario, los coronavirus zoonóticos circulan transitoriamente, pero pueden generar grandes epidemias de enfermedad respiratoria grave (2).

Los coronavirus de importancia médica, incluidos los coronavirus humanos, parecen ser de origen zoonótico. En particular el SARS-CoV-2, es un

Betacoronavirus que está filogenéticamente relacionado con los coronavirus de murciélagos; sugiriendo que de estos se originó el SARS-CoV-2 humano (2). Aún no está claro el proceso de transmisión del virus, pudiendo este haber utilizado un hospedero intermediario o pasar directamente del murciélago al humano (2).

El SARS-CoV-2 invade principalmente las células al unirse al receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2), que provoca lesiones en el sistema respiratorio, cardiovascular, digestivo y urinario; incluso es secundario al síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) y respuesta inflamatoria sistémica, lo que resulta en insuficiencia orgánica múltiple (3); se ha descrito también una afectación en la vida sexual y reproductiva (4).

Datos recientes describen síntomas gastrointestinales, daño cardíaco, vasculitis, disfunción renal y trombocitopenia en pacientes con SARS-CoV-2 positivo (5-7). De allí la importancia de conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan aumentar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

De igual manera, existen ciertas patologías asociadas con la severidad de la presentación clínica de la COVID-19, tales como: enfermedades cardiovasculares, hipertensión, diabetes, obesidad, enfermedad renal, cáncer y otras condiciones relacionadas con la inmunodeficiencia (5).

Ha sido muy diversa la información generada y publicada con respecto a la emergencia sanitaria y a la enfermedad, su patogenia, clínica y las propuestas de estrategia terapéutica. Esta revisión pretende exponer los mecanismos fisiopatológicos por los que el virus SARS-CoV-2 produce afectación orgánica, su penetración a las células a través del receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 y su papel en el sistema RAA (ECA2), la disfunción endotelial, la tormenta de citocinas en el síndrome de activación de macrófago (SAM) secundaria a la infección por SARS-COV-2, así como los principales hallazgos anatómicos patológicos encontrados en pulmón, riñón, corazón, hígado, bazo y tracto gastrointestinal. La identificación de características

específicas de las enfermedades relacionadas con el SARS-CoV-2, incluida la expresión de biomarcadores, junto con las alteraciones morfológicas y moleculares específicas detectadas por diversos métodos, contribuirán a un diagnóstico precoz y, por tanto, a establecer los protocolos terapéuticos más adecuados; previniendo las complicaciones frecuentes causadas por este virus (8).

Objetivo: Conocer la fisiopatología y los cambios histológicos observados durante la infección por SARS-CoV-2, que permitan ampliar el conocimiento de la patogenia de la enfermedad.

Materiales y Métodos: Se realizó una búsqueda exhaustiva de información en las bases de datos de Pubmed, Cochrane, Medline, Web of Science (WoS), PsycInfo, SciELO, Journal of Clinical Nursing (JCN) y GALE power search, posteriormente se filtraron los artículos de acuerdo con los criterios de inclusión, y se realizó una revisión sistemática a través de los operadores booleanos relacionados con la afectación respiratoria y sistémica de SARS-CoV-2.

Resultados

Una vez analizada la relación causal entre la afectación respiratoria del SARS-CoV 2 y los procesos inflamatorios, disfunción endotelial, eventos trombóticos y fisiológicos, además, de la respuesta inmunitaria y la correlación de la tormenta de citoquinas con la presentación clínica, se encontró:

COVID Y ENDOTELIO

Fisiología del endotelio:

El endotelio vascular se considera un órgano metabólicamente activo, las células endoteliales sintetizan y liberan una gran variedad de sustancias, que participan en el control de la presión arterial, la inflamación y la hemostasia entre otras (9).

Con relación a la hemostasia, un endotelio sano posee acción anticoagulante a través de la inhibición de la vía intrínseca y extrínseca de manera independiente, o de ambos sistemas de manera conjunta, (trombomodulina y proteína S) o sencillamente potencializando la acción inhibitoria

de algunos anticoagulantes (glucosaminoglicanos componentes moleculares de la membrana endotelial). Además, desarrolla una acción antiplaquetaria a través de la síntesis y liberación de prostaciclina, óxido nítrico y el ácido 13-hidroxioctadecadienoico, activador tisular de plasminógeno (t-PA) y activador de la uroquinasa (u-PA). Por todo lo anterior el endotelio vascular es una superficie no trombogénica, sin embargo, en otros casos favorece la trombosis. La actividad protrombótica del endotelio vascular se desarrolla mediante la puesta en acción del sistema de la coagulación, las plaquetas, el tono vascular y por inhibición de la acción activadora de los glucosaminoglicanos, así como por la decisiva participación de las proteínas adhesivas. Se consideran protrombóticos: el factor tisular, el factor VIII, factor de activación plaquetaria, las proteínas adhesivas (fibronectina, laminina, entactina, tenascina), el factor de Von-Willebrand, vitronectina, la endotelina y los inhibidores de los activadores del plasminógeno (10).

Participación del endotelio en la inflamación.

En el proceso inflamatorio se producen cambios vasculares del flujo sanguíneo y el diámetro vascular, así como incremento de la permeabilidad de los vasos (11). Inicialmente la respuesta local al daño endotelial produce un reflejo miógeno que desencadena vasoconstricción transitoria por efecto de la 5-HT (5-Hidroxitriptamina) y endotelina posteriormente, luego de forma inmediata se produce vasodilatación por efecto de la histamina liberada por mastocitos lo que se potencia por la acción de las prostaglandinas (PG) y del óxido nítrico (NO); se enlentece la circulación, hay estasis sanguínea y migración leucocitaria, también se producen cambios celulares: los leucocitos se adhieren, marginan, atraviesan el endotelio, migran y fagocitan.

Las células endoteliales a nivel de glicocáliz expresan dos tipos de selectinas: P (GMP140) y E (ELAM-1). La selectina P se redistribuye rápidamente en la superficie en respuesta a productos microbianos, citocinas, histamina y trombina generada durante la coagulación de la sangre. La selectina E se sintetiza y expresa en la superficie de la célula endotelial al cabo de 1 a 2 horas en respuesta a las citocinas IL-1, TNF y

productos microbianos como lipopolisacáridos. Los ligandos presentes en el leucocito son grupos glucídicos complejos sialilados relacionados con la familia Lewis X o Lewis A. Son glucoproteínas que se unen a las selectinas presentes en el endotelio capilar y son para SELECTINA P / PSGL - 1 y para SELECTINA E / ESGL (12).

Otras moléculas como las P2 - integrinas y sus moléculas de adhesión intercelular ICAM - 1 (CD54) y ICAM - 2 (CD102) favorecen la unión del neutrófilo al endotelio, la IL - 8 producida por los neutrófilos atrae más leucocitos, y expresa mayor cantidad de ligandos que lo fijan al endotelio (12, 13).

Las moléculas SIRPA alfa o proteínas reguladoras de señal, antes de su fosforilación, facilitan la diapédesis, después de haber alcanzado el otro lado y haber atravesado la unión intercelular, los neutrófilos liberan elastasas y gelatinasas para degradar los componentes de la matriz extracelular y la fibronectina. Estas células siguen un gradiente quimiotáctico que los hace migrar, el agente quimiotáctico es inducido por bacterias, endotoxinas o por el mismo endotelio (14).

Del Conde Pozzi, médico cardiólogo y director de Medicina Vascular de Miami Cardiac & Vascular Institute, Baptist Health South Florida (2020) comentó que “La COVID-19 no es solamente una enfermedad respiratoria, también invade las células endoteliales que recubren los vasos sanguíneos, causando daño e inflamación” (15).

El virus SARS-CoV-2 puede infectar las células endoteliales.

El virus provoca tanto la infección viral directa como la inflamación endotelial difusa. Las vías de entrada del virus al endotelio vascular, es mediante la unión de la glicoproteína S, a distintos receptores celulares. El que mejor se ha descrito es el receptor de la enzima convertidora de angiotensina II presente en una mayor concentración en el epitelio respiratorio y en los monocitos alveolares, de ahí que la mayor parte afectación en los pacientes esté relacionada al sistema respiratorio. Este receptor también se expresa en corazón, intestino, riñones, hígado y tejido adiposo, lo que pudiera dar respuesta a la gran diversidad de afectaciones a otros niveles que se observan en los pacientes infectados con COVID 19. Existen otros receptores de membrana que se han asociado al virus, como son el receptor transmembrana serina proteasa,

receptores de ácido siálico y receptores inductores de las metaloproteinasas (16).

El receptor celular que se ha identificado para la glicoproteína espiga S de SARS-CoV-2 es la enzima convertidora de angiotensina 2 (ECA2). La infección por el coronavirus SARS-CoV-2 de monocitos, macrófagos y células dendríticas, da como resultado la activación y secreción de citoquina IL-6 considerada como biomarcador de infección severa (17). Un estudio retrospectivo de pacientes con COVID-19, encontró que la ferritina sérica elevada y la IL-6 se correlacionaban con los no sobrevivientes (18).

La IL-6 puede generar este proceso a través de dos vías de señalización conocidas como cis o clásica y trans. En la vía cis la IL-6 se une al receptor de membrana (mIL-6R) en un complejo gp130. La transducción posterior de la señal está mediada por JAK (Janus cinasas) y STAT3 (transductor de señal y activador de la transcripción 3), dicha activación cis produce efectos pleiotrópicos en el sistema inmunitario adquirido e innato, que pueden contribuir a la tormenta de citocinas. En la señalización trans, las altas concentraciones circulantes de IL-6 se unen a la forma soluble de IL-6R (sIL-6R), lo que resulta en la formación del complejo IL-6-sIL-6R-JAK-STAT3 y la activación de células que no expresan mIL-6R. Las células endoteliales, lo que desencadenan es una “tormenta de citocinas” sistémica, que implica la secreción del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF), proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP1), IL-8 e incremento de IL-6, así como reducida expresión de E-cadherina en células endoteliales; lo que explica la permeabilidad vascular y la fuga de líquido, que determinan entre otros factores la hipotensión y la disfunción pulmonar en el síndrome de dificultad respiratoria aguda (19).

Disfunción endotelial y SARS-CoV-2

Se ha propuesto que el aumento en la secreción de citocinas proinflamatorias, el estado de hipoxia, la activación del complemento y la NETosis (aumento en la concentración de neutrófilos unidos a la superficie endotelial), son fenómenos que favorecen la activación de las células endoteliales. Las que a través de mecanismos de exocitosis favorecen la salida de los cuerpos de Weibel Palade (vesículas en forma de rodillo que contienen el

factor de Von Willebrand (VWF)), con la correspondiente liberación al torrente sanguíneo de multímeros ultra largos del VWF; debido a que también ocurre la exocitosis de la P selectina, receptor que mantiene unido el VWF a la superficie endotelial. Los multímeros se unen a las plaquetas, neutrófilos y monocitos, lo que conduce a fenómenos de trombosis microvascular (20).

Adicionalmente se produce el desprendimiento de la trombomodulina (glucoproteína transmembranosa con actividad anticoagulante y antifibrinolítica) de la superficie de las células endoteliales activadas, a causa del aumento en la concentración de citocinas proinflamatorias, histonas extracelulares y proteasas de neutrófilos, lo que crea un ambiente que favorece un medio local procoagulante y proinflamatorio favoreciendo mayor cantidad de fenómenos de trombosis microvascular. Estos fenómenos de trombosis microvascular provocan la separación de la membrana basal del endotelio y pérdida de las uniones estrechas, lo que induce a un aumento en la permeabilidad capilar y edema tisular. Se plantea que el aumento en la concentración de la trombomodulina, el factor de Von Willebrand y la P-selectina son factores de mal pronóstico (20).

- En autopsias realizadas a 7 pacientes que murieron por infección por SARS CoV 2, se describen los cambios que sufre el endotelio, al penetrar el virus a la célula endotelial vulnerando e interrumpiendo la membrana citoplasmática, provocando hinchazón celular y pérdida de contacto con la membrana basal, por otra parte, en los pulmones se encontraron estructuras vasculares distintivas con trombosis, microangiopatía y oclusión de capilares alveolares así como un crecimiento significativo de nuevos vasos a través de un mecanismo de angiogénesis (21) .

- Varga y colaboradores, identificaron en estudios histológicos de autopsias acúmulos de células inflamatorias y cuerpos apoptóticos en células endoteliales de corazón, pulmón, hígado, riñón e intestino, compatibles con disfunción endotelial, que explicaría la isquemia orgánica, el edema tisular y estados procoagulantes. Los hallazgos sugieren que la infección por SARS-CoV-2 induce endotelitis en varios órganos como consecuencia directa de la agresión viral (presencia de cuerpos virales) y de la respuesta inflamatoria del huésped. Los estudios con microscopio

electrónico de transmisión mostraron daño ultraestructural del endotelio, así como la presencia SARS-CoV-2 intracelular, el que también se identificó en el intersticio alveolar de los pulmones examinados. La tinción inmunohistoquímica de caspasa 3 en cortes histológicos de pulmón, e intestino delgado de fallecidos producto de infección por SARS-CoV-2 demostró patrones de tinción compatibles con apoptosis de células endoteliales y mononucleares (22).

- El COVID-19 se asocia con un estado de hipercoagulabilidad en relación con el daño endotelial debido al virus SARS-Cov2, a la tormenta de citoquinas y a la activación del complemento, a esto se añade la presencia de factores protrombóticos en asociación a los tres elementos fundamentales: sepsis, inflamación e hipoxia (23).

- La elevación del dímero-D, la ligera trombocitopenia y el ascenso leve pero progresivo del tiempo de protrombina en pacientes COVID-19 graves, apuntan hacia la activación de la coagulación semejante a la coagulación intravascular diseminada, pero en esta última, lo característico es el sangrado mientras que en el COVID-19, lo que prevalecen son: eventos trombóticos venosos y arteriales, de los cuales se ha descrito que el 69% son de origen venoso, trastornos de la coagulación (hipercoagulabilidad) y trombosis microvascular pulmonar (24).

- Otros hallazgos típicos encontrados incluyen la elevación del fibrinógeno y de la actividad del factor VIII, lo que sugiere que no se está produciendo un consumo importante de factores de coagulación (25). Sáenz-López y sus colaboradores reflexionaron en un editorial sobre los parámetros hematológicos predictores de mortalidad como la linfopenia, la trombocitopenia, elevación del dímero-D, observaciones que han sido comprobadas en otros estudios (26).

- En pacientes infectados, se ha comprobado también la activación patológica de la trombina; lo que explica múltiples episodios trombóticos que van desde isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar hasta coagulación intravascular diseminada (CID). Podría estar asociada además con una microtrombosis pulmonar extensa en lugar de la CID que, generalmente, ocurre con el síndrome de activación de macrófago activado. (27). Investigadores en revisión de 68 autopsias identificaron, trombos

grandes en pulmones, de manera focal o difusa, en el 42% de los casos, se detectaron micro trombos en arterias pequeñas y capilares alveolares, presencia de fibrina y plaquetas, en algunos casos mezclados con células inflamatorias que no obstruyen por completo la luz vascular. Ultraestructuralmente, los vasos pequeños mostraron reduplicación de la membrana basal e inflamación endotelial significativa con vacuolización citoplasmática. Otro hallazgo encontrado por Fox y colaboradores fue la presencia de numerosos megacariocitos intravasculares (CD61+) hipercromáticos y con atipia nuclear que podían estar asociados a la producción de los trombos (28).

La enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19) es una enfermedad viral inducida por el síndrome respiratorio agudo grave-coronavirus-2 (SARS-CoV-2), que puede manifestar un síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Los primeros informes han demostrado que los niveles elevados de citocinas inflamatorias podrían estar involucrados en el desarrollo de disfunción orgánica en COVID-19 (29)

Aquí, se pueden describir casos en los cuales se produce el síndrome de liberación de citocinas inducido por SARS-CoV-2 que causa falla multiorgánica y muerte. Es importante destacar que además se puede describir trombosis de las venas pulmonares como fuente potencial de eventos embólicos cerebrovasculares. Además, de una forma específica de miocardiopatía auricular inflamatoria aislada que engloba el miocardio auricular, la matriz perivascular, así como los ganglios del nervio autónomo auricular, causando fibrilación auricular, parada del nódulo sinusal, así como la formación de un coágulo auricular en el apéndice auricular derecho. Una glomerulonefritis aguda asociada causó insuficiencia renal aguda. Además, todas las patologías descritas de órganos y vasos se asociaron con una mayor expresión local de la interleucina-6 y la proteína quimioatrayente de monocitos-1 (MCP-1). Este informe proporciona nueva evidencia sobre patologías fatales y resume el conocimiento actual sobre las manifestaciones orgánicas observadas en COVID-19 (29).

El SARS-CoV-2 infecta al huésped utilizando el receptor de la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE2).

¿Qué repercusión tendrá la interacción del virus con el sistema renina-angiotensina-aldosterona? El SARS-CoV-2 penetra en la célula empleando como receptor a la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE-2), una exopeptidasa de membrana presente fundamentalmente en el riñón, los pulmones y el corazón. La función de la ACE2 es la transformación de la Angiotensina I en Angiotensina 1-9 y de la Angiotensina II en Angiotensina 1-7. Estos productos finales tienen efectos vasodilatadores, anti fibróticos, antiinflamatorios y natriuréticos. Estos efectos favorecen la hipotensión por antagonismo de la Angiotensina II. La ACE2 se ha relacionado con la protección frente a la hipertensión, la arteriosclerosis y otros procesos vasculares y pulmonares. Por el contrario, la enzima convertidora de la Angiotensina (ACE), que transforma la Angiotensina I en Angiotensina II, favorece la generación de péptidos secundarios con efecto vasoconstrictor, proinflamatorio y de retención de sodio, que se relacionan con la fisiopatología de la hipertensión arterial. Se ha observado que los casos graves de COVID-19 presentan niveles de Angiotensina II muy elevados, correlacionado con la carga viral de SARS-CoV-2 y el daño pulmonar (30).

Tormenta de citocinas en el síndrome de activación de macrófago (SAM) secundaria a la infección por SARS-CoV-2.

El SARS- SARS CoV 2 es un tipo de virus citopático que induce lesiones y muerte celular y de tejidos como parte de su ciclo replicativo causa alta actividad de piroptosis con fuga vascular asociada. El síndrome de activación de macrófago, también llamado linfocitosis hemofagocítica. Es un síndrome inflamatorio poco reconocido que se caracteriza por una hipercitocinemia fulminante y mortal con insuficiencia multiorgánica. Clínicamente el paciente presenta fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia. La afectación pulmonar (incluido el síndrome de dificultad respiratoria aguda o SDRA) ocurre, aproximadamente, en 50% y conduce a edema pulmonar, daños en el hígado, corazón y riñones (31).

Anatomopatológicamente el órgano más afectado en la infección por SARS CoV 2 es el pulmón, por

lo que se le ha considerado como el órgano diana, siendo las células ciliadas del epitelio de las vías respiratorias el blanco de esta infección. El sello distintivo de la fase temprana del SDRA es un daño alveolar difuso con edema, hemorragia y depósito de fibrina intraalveolar (25).

Estudios realizados en autopsias de fallecidos por infección por SARS CoV 2 permitió demostrar las alteraciones morfológicas de los pulmones, observándose características de la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa. En etapas tempranas se identificó congestión capilar, edema, exudado proteináceo intraalveolar, neumonitis intersticial, presencia de macrófagos, células gigantes multinucleadas y algunos fibroblastos. Los tabiques interalveolares con frecuencia presentan infiltrado inflamatorio linfocitario de variable intensidad (27,32-37). En fase avanzada, como en otros coronavirus, el SARS-CoV-2 produce un daño alveolar difuso caracterizado por la presencia de membranas hialinas, depósito de fibrina, proliferación y descamación de neumocitos tipo II (27,32-34, 38-39).

Estas células epiteliales pulmonares presentan atipias reactivas por efecto citopático viral consistente en citomegalia, núcleos grandes con nucleolos eosinofílicos brillantes, algunos presentes en espacios alveolares. La mayoría de estos neumocitos contenían un halo claro excéntrico del citoplasma con pequeñas vesículas compatibles con inclusiones virales (34-36, 40). La pared alveolar presentó un aumento de células estromales, fibrina e infiltración de células inflamatorias mononucleares e hiperplasia de neumocitos tipo II, todo lo que provocó engrosamiento o fibrosis intersticial (27,32,35,38,39,41,42), además se identificaron vasos sanguíneos congestionados a nivel del tabique interalveolar, edema circundante e infiltración ligera de monocitos y linfocitos (32-34,36-37). así como micro trombos de fibrina y plaquetas en pequeños vasos arteriales distribuidos de manera focal y a menudo difusa (27). Se encontraron en menor cantidad trombos hialinos en pequeños vasos, hemorragia focal del tejido pulmonar y exudados en algunas cavidades alveolares. Los neumocitos alveolares de tipo II muestran una respuesta inflamatoria inespecífica que juega un papel importante a lo largo del curso de la enfermedad. El incremento del grosor de la

barrera de intercambio de gases a expensas de los tabiques interalveolares disminuye la difusión comprometiendo en mayor medida al oxígeno que es por demás es menos difusible, reduce la presión de oxígeno arterial y tisular, excitando los quimiorreceptores periféricos, lo que estimula al centro respiratorio aumentando la frecuencia y la expresión manifiesta de dificultad respiratoria (43). Así mismo, el pulmón es más vulnerable a las infecciones secundarias y sufre transformaciones que van desde la inflamación a la fibrosis. La fibrosis es el depósito desorganizado de matriz extracelular con un elevado contenido de proteína colágena. Las moléculas que participan en la fibrosis son factores de crecimiento básicamente. Las más importantes son citoquinas del tipo IL1, TNF α , PDGF, TGF- β y Factor de Crecimiento de Fibroblastos (FGFs). El factor de crecimiento transformante - β es un factor que regula procesos celulares como la regeneración tisular, respuesta inmune, organogénesis pulmonar, homeostasis y la producción de neoplasias sin embargo sus efectos son opuestos según el entorno molecular de ahí que no actué aislado. El factor TGF-beta induce la maduración de neumocitos tipo II en tipo I el remodelado de la matriz extracelular y transformación de fibroblastos en miofibroblastos con lo que la síntesis de matriz extracelular sufre un estímulo poderoso (44).

Riñón y COVID-19

El ACE2 humano se expresa altamente en múltiples órganos, incluido el riñón. Aunque la infección por COVID-19 se manifiesta principalmente como enfermedad respiratoria aguda, también se ha detectado en muestras de orina. En el riñón, el ACE2 humano se expresa específicamente en túbulo en lugar de glomérulos, lo que sugiere una lesión tubular. Una reciente publicación mostró los datos histológicos renales de 26 pacientes fallecidos por Infección por SARS CoV 2, la historia clínica de 9 enfermos reportó signos clínicos de lesión renal que incluyó un aumento de la creatinina sérica y/o proteinuria. Lo más destacado anatomopatológicamente, además de la necrosis tubular, fue la ausencia de vasculitis, nefritis intersticial y hemorragia. Se identificaron algunos agregados de eritrocitos que obstruyeron la luz de los capilares, sin plaquetas o material fibrinoide. El examen por microscopía electrónica mostró partículas de coronavirus en el epitelio

tubular y en los podocitos, así como cuerpos de inclusión virales en el espacio peritubular y en células endoteliales de las asas capilares glomerulares (22), además se encontró aumento del receptor de COVID-19, el ACE2. La inmunotinción con el anticuerpo de nucleoproteína SARS fue positiva en túbulo, lo que ratificó la invasión de COVID-19 en el tejido renal (45).

Otros estudios de microscopía del tejido renal en 62 pacientes reportaron como hallazgo más frecuente grados variables de lesión tubular aguda en los túbulo proximales, con frecuencia en asociación a condición preexistente tales como arteriosclerosis en 39 casos, glomeruloesclerosis benigna focal en cinco casos, glomeruloesclerosis segmentaria en tres pacientes, además en 6 pacientes se reportó como hallazgo infiltrado inflamatorio linfocitario intersticial sin tubulitis. (41).

La demostración de la endotelitis linfocítica en el riñón, además de las partículas de inclusión viral en las células endoteliales capilares glomerulares, sugiere que la disfunción microvascular es secundaria al daño endotelial (45), en otros estudios realizados a nivel renal, se han documentado glomérulos intactos y daño tubular renal agudo, con anticuerpos anti-COVID-19 localizados solo en las células tubulares renales de los tejidos infectados por tinción inmunohistoquímica (46).

Corazón y COVID 19

La lesión miocárdica es poco prevalente, entre los pacientes con COVID-19 agudo y se asocia con peores resultados. El antecedente de ECV se asoció con lesión del miocardio en el contexto de la infección por COVID-19. Estos resultados sugieren que las concentraciones anormales de troponina al ingreso pueden ser útiles para la toma de decisiones de clasificación. Sin embargo, sigue siendo una hipótesis comprobable si se espera que las estrategias de tratamiento basadas en las concentraciones de troponina mejoren los resultados (47).

Las alteraciones microscópicas han sido mínimas, entre ellas se describen necrosis dispersa, linfocitos intersticiales aislados y pequeños áreas de fibrosis, así como ligera infiltración intersticial de células mononucleares, en pocos casos se notificaron signos de miocarditis linfocítica. En ningún caso se diagnosticó la miocarditis viral (35-37,39,41,48).

La histopatología de miocitos mostró células individuales dispersas y necróticas con linfocitos adyacentes de causa aún desconocida, una hipótesis reciente involucra al virus como agente responsable de lesión de los pericitos provocando disfunción microvascular de las células endoteliales capilares que puede causar necrosis celular (35-36).

La disfunción cardíaca puede ser por miocarditis lo que pudiera estar relacionado con la carga viral, sin embargo, el aislamiento del virus en tejido miocárdico no ha sido evidenciado en todos los casos, otros informes patológicos han descrito infiltrados inflamatorios sin evidencia miocárdica de SARS-CoV-2 (49).

Hígado y COVID 19

Durante el curso clínico de la enfermedad por COVID 19, se ha observado que la lesión hepática ocurre en gran cantidad de pacientes, básicamente en aquellos con enfermedad grave (50).

En 41 casos estudiados se identificaron hallazgos microscópicos del tracto hepatobiliar. como esteatosis leve, áreas de necrosis hepática, hiperplasia de células de Kupffer y dilatación leve de los capilares sinusoidales de la zona 3 (22,41). En el 15% de los casos se observó incremento de linfocitos, en la vena porta y/o en las sinusoides (51). En dos casos se reportó endotelitis hepática (22). No hubo evidencias de cambios tromboticos en el hígado (41), además se ha descrito infiltración por células plasmáticas en regiones peri-portales y áreas de fibrosis hepática. Otros hallazgos patológicos demostraron cambios crónicos en relación a daño hepático preexistentes (38).

El SARS-CoV-2 puede dañar directamente los conductos biliares al unirse a ACE2 en los colangiocitos. La inflamación observada debido a la tormenta de citoquinas y los trastornos metabólicos asociados a la hipoxia son otros mecanismos potenciales de daño hepático. También puede producirse una lesión hepática inducida por fármacos, particularmente secundaria a agentes en investigación como remdesivir, lopinavir y tocilizumab (22).

Las causas y los mecanismos subyacentes de las lesiones hepáticas identificadas no han sido resueltos aún, pero probablemente estén presentes múltiples factores como el daño viral directo, la hepatotoxicidad de los fármacos terapéuticos, las

reacciones inflamatorias, la enfermedad hepática crónica preexistente y la hipoxemia (50).

Tracto gastrointestinal y COVID 19

Los hallazgos histológicos reportados por Fei Xiao y colaboradores evidenciaron escasa infiltración linfocitaria en el epitelio escamoso esofágico. En la lámina propia del estómago, duodeno y recto, se observó infiltrado inflamatorio de numerosas células plasmáticas y linfocitos con edema intersticial. Se ha demostrado la infección gastrointestinal por SARS-CoV-2 y posiblemente la vía de transmisión sea oral fecal. (52). los hallazgos encontrados reportaron daño epitelio intestinal en 4 casos, marcada endotelitis en 3 casos y enterocolitis isquémica en 3 casos (41).

Datos de inmunofluorescencia mostraron la presencia de proteína ACE2 en el epitelio glandular gástrico, duodenal y rectal, lo que evidencia el rol del receptor ACE2 utilizado por el SARS-CoV-2, para su penetración en las células del epitelio gastro-intestinal del huésped. En la mucosa esofágica, existe pobre expresión de ACE2, probablemente porque el epitelio esofágico está compuesto básicamente por células epiteliales escamosas (52). La detección positiva del virus, así como su ARN en las heces sugiere la secreción de viriones infecciosos por el sistema gastrointestinal infectado como respuesta defensiva.

Una paciente con diagnóstico de SARS CoV 2 y antecedentes de diabetes, hipertensión y obesidad, desarrolló insuficiencia respiratoria y falla multiorgánica, e isquemia mesentérica, lo que condujo a la extirpación del intestino delgado necrótico (22).

Bazo y COVID 19

En hallazgos necrópsicos de estudios de 11 casos se confirmó necrosis y disminución de linfocitos. del total en 9 casos se reportó atrofia, congestión, hemorragia e infarto esplénico (41), otros casos mostraron atrofia en la pulpa blanca con ausencia de folículos linfoides (46). Otros estudios arrojaron degeneración y necrosis de células parenquimatosas, trombos hialinos en vasos pequeños (39). La apoptosis celular y la expresión de citocinas proinflamatorias se han evidenciado en el bazo y ganglios linfáticos de autopsias de sujetos infectados (48).

Encéfalo y COVID 19

El encéfalo se estudió en pocos casos, incluso se reportan casos de autopsias en los cuales no se abrió la cavidad craneana. (46). La enzima

convertidora de angiotensina (ECA2), se expresa en las células epiteliales de todo el cuerpo, incluido el sistema nervioso central, lo que refuerza el papel de esta enzima y su receptor en la fisiopatología de dicha enfermedad. Los informes de autopsias han revelado edema del tejido cerebral y degeneración neuronal parcial en pacientes fallecidos (53,54).

De 21 encéfalos estudiados, solo se reportaron hallazgos histopatológicos en 5 casos. Un caso reportó hemorragia subaracnoidea, dos casos presentaron signos de hidrocefalia, uno con encefalopatía isquémica hipóxica aguda del hipocampo y en el otro mostró edema cerebral. Se detectó bajos niveles de ARN viral en 17 casos, con predominio a nivel del bulbo olfatorio, lo que pudiera estar en relación con la anosmia que presentan estos pacientes. (41, 54).

CONCLUSIONES.

La revisión de las alteraciones morfofuncionales que produce el virus SARS-CoV-2, establecen como lesión fundamental lesiones en endotelio vascular de varios órganos como pulmón, hígado, riñón e intestino, lo que se acompaña de edema tisular e hipercoagulabilidad, debido a tormenta de citoquinas, activación del complemento y presencia de factores protrombóticos, lo que provoca sepsis, inflamación e hipoxia.

Clínica y morfológicamente el pulmón es el órgano más afectado en todos los casos revisados, se identifica en la fase exudativa y proliferativa de la enfermedad alveolar difusa, infecciones secundarias, transformaciones desde la inflamación a la fibrosis.

En el hígado se identificó esteatosis leve, áreas de necrosis hepática, hiperplasia de células de Kupffer y dilatación leve de los capilares sinusoidales de la zona 3, sin evidencias de cambios trombóticos.

Un estudio realizado por Roden et al, 2021 (55) evidenciaron mediante hibridación in situ, inmunohistoquímica y reacción en cadena de la polimerasa de transcripción inversa para el diagnóstico del síndrome respiratorio agudo severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) vs pruebas en tejido, reportando que la reacción en cadena de la polimerasa tuvo la mayor sensibilidad para el SARS-CoV-2 (96%) en comparación con IHC (31%) y RNAish (36%). Las 3 pruebas tuvieron una especificidad del 100%. Los tejidos pulmonares de pacientes que murieron antes de la aparición de los síntomas revelaron un mayor

número de copias por la reacción en cadena de la polimerasa digital de gotitas ($p = 0,03$, correlación de Pearson = $-0,65$) y tenían más probabilidades de ser positivos por RNAish ($p = 0,02$) que los pulmones de pacientes que murieron más tarde. Así mismo Identificaron SARS-CoV-2 en membranas hialinas, en neumocitos, y raramente en el epitelio respiratorio.

Por su parte un estudio realizado por Xiao et al, 2021 (56) mostró que los pacientes con COVID-19 y cirrosis presentaban una mayor proporción de enfermedad grave y mayor mortalidad, así mismo concluyeron que la puntuación MELD y CRUB65 en el momento del ingreso hospitalario puede predecir la gravedad de COVID-19, mientras que la puntuación Child-Pugh y CRUB65 se asociaron en gran medida con la falta de supervivencia entre esos pacientes.

En el riñón, el ACE2 se expresa específicamente en túbulo, evidenciándose tubulitis, aún no se evidencia alteración glomerular a pesar de la endotelitis de los capilares glomerulares. La activación del complemento a nivel renal podría jugar un papel importante en pacientes con COVID, Pfister et al, 2021 (57) determinaron que varias vías del complemento se activaron en los riñones de pacientes COVID-19, la vía de la lectina principalmente en los capilares peritubulares y la vía clásica en las arterias renales, mientras que la vía alternativa pareciera ser crucial para la activación del complemento tubular. Por lo tanto, La activación del sistema del complemento podría estar involucrada en el empeoramiento de la lesión renal y la inhibición del complemento podría ser una opción de tratamiento prometedora para prevenir la activación desregulada y la posterior lesión tisular colateral.

Un estudio multicéntrico realizado por Zhong et al, 2021 (58) reportaron las tasas de mortalidad a los 28 días y a los 60 días de los pacientes hipertensos (edad ≥ 70) con COVID-19, los cuales fueron significativamente elevadas en comparación con el grupo de supervivientes, los pacientes hipertensos con COVID-19 no supervivientes eran mayores, tenía enfermedades más básicas y tenía una condición clínica más grave.

De igual manera se establece que la alteración de algunos parámetros en la orina podría predecir la severidad del COVID-19. Sudaram et al, 2021 (59) observaron anomalías en la orina en el 71% de los

pacientes. Se observó proteinuria en el 58,2%, hematuria en el 17,3%, piuria en el 8,2% de los pacientes y proteinuria y hematuria concurrentes en el 13,6% de los pacientes. La LRA se observó en el 28,2% de los pacientes y la mortalidad hospitalaria fue del 24,5%. La LRA se asoció fuertemente con la mortalidad. La proteinuria y la hematuria fueron buenos predictores del desarrollo de LRA, más fuertemente cuando ocurrieron al mismo tiempo ($p < 0.01$). por lo cual sugieren que el análisis de orina es una prueba simple, que puede usarse para predecir el desarrollo de LRA y la mortalidad y puede usarse para la estratificación del riesgo de pacientes con COVID-19.

Las autopsias revelan que las alteraciones del corazón han sido mínimas, no demostrándose evidencias de miocarditis viral. La investigación de Roden et al 2021(55) mostró que la reacción en cadena de la polimerasa digital de gotitas mostró un bajo número de copias en 7 corazones de autopsia de ProteoGenex Inc. Todos los demás tejidos extrapulmonares fueron negativos.

En el estómago, duodeno y recto se identificó en la lámina propia infiltrado inflamatorio de numerosas células plasmáticas y linfocitos con edema intersticial., pocos casos presentaron daño epitelio intestinal, marcada endotelitis y enterocolitis isquémica.

Existen datos interesantes de los efectos antioxidantes, antiinflamatorios e inmunomoduladores potenciales de la grelina, un péptido endógeno del estómago en la infección por SARS-CoV2, Jafari et al, 2021(60) señalan que la grelina ejerce una amplia gama de efectos inmunomoduladores y antiinflamatorios y puede mitigar la producción descontrolada de citocinas responsables de la lesión pulmonar aguda regulando positivamente PPAR γ y regulando negativamente la expresión de NF- κ B. También indican que la grelina mejora la expresión de Nrf2 en condiciones inflamatorias que conducen a la supresión del estrés oxidativo. La opinión actual resume la evidencia de los posibles beneficios farmacológicos de la grelina en el manejo terapéutico de la infección por SARS-CoV-2.

En el encéfalo se detectaron bajos niveles de ARN viral, con predominio a nivel del bulbo olfatorio, lo que pudiera estar en relación con la anosmia.

Así mismo algunas patologías pudiese estar relacionadas con la morbimortalidad por COVID-

19 Un estudio publicado en 2020 (61) mostró los datos de mortalidad intrahospitalaria de la primera ola de COVID -19 en el cual los pacientes con esquizofrenia tenían una tasa de mortalidad del 26% en comparación con el 21% en individuos sin enfermedad mental, y esta diferencia fue particularmente significativa en el Grupo de 65 a 80 años. También encontraron diferencias en los ingresos a la UCI, ya que los pacientes con esquizofrenia menores de 55 años ingresaron en la UCI con más frecuencia que sus controles sin enfermedad mental, lo que sugiere que incluso los pacientes más jóvenes con esquizofrenia tienen un mayor riesgo de complicaciones relacionadas con COVID-19, así mismo reportaron un aumento de mortalidad en pacientes con trastorno bipolar (62) Cada día la información científica relacionada con el virus y la afectación sistémica u órgano específica esta en constante actualización, si bien en este último año se han establecido los mecanismos mediante los cuales el virus puede resultar letal e inclusive dejar secuelas a corto o largo plazo en pacientes que se recuperaron de la enfermedad, aún existen brechas que se irán reportando con el transcurso del tiempo, tomando en consideración algunos aspectos vitales como la relación entre la biología viral ante la constante mutación del virus y la aparición de variantes, la vacunación masiva, las características de la respuesta inmunitaria y diferentes patologías que juegan un papel crucial en el tratamiento y seguimiento de pacientes.

Conflictos de Interés

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Referencias Bibliográficas

- 1.- World Health Organization. Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV) 2020. Disponible: <https://www.who.int/emergencies/mers-cov/en/>.
- 2.- Díaz-Castrillón Francisco Javier, Toro-Montoya Ana Isabel. SARS-CoV-2/COVID-19: el virus, la enfermedad y la pandemia.2020; 24 (3) Disponible en: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2020/05/1096519/covid-19.pdf>
- 3.- Zhu C, Sun B, Zhang X, Zhang B. Research Progress of Genetic Structure, Pathogenic Mechanism, Clinical Characteristics, and Potential Treatments of Coronavirus Disease 2019. Front

- Pharmacol. 2020 27;11:1327. DOI: 10.3389/fphar.2020.01327. PMID: 32973534; PMCID: PMC7482523
- 4.- Abbas AM, Fathy SK, Khamees AA, Salem AS, Ahmed L. A focused review on the genital and sexual affection of COVID-19 patients. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2020 30;49(8):101848. DOI: 10.1016/j.jogoh.2020.101848. Epub ahead of print. PMID: 32619728; PMCID: PMC7326390
- 5.- Park, S.E. Epidemiology, virology, and clinical features of severe acute respiratory syndrome - coronavirus-2(SARS-CoV-2); *Coronavirus Disease-19.* *Clin. Exp. Pediatr.* 2020;63(5):119–124.
(PDF) *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.*
- 6.- Li, M.Y.; Li, L.; Zhang, Y.; Wang, X.S. Expression of the SARS-CoV-2 cell receptor gene ACE2 in a wide variety of human tissues. *Infect. Dis Poverty.* 2020; 9(45).
- 7.- Zhao, X.Y.; Xu, X.X.; Yin, H.S.; Hu, Q.M.; Xiong, T.; Tang, Y.Y.; Yang, A.Y.; Yu, B.P.; Huang, Z.P. Clinical characteristics of patients with 2019 coronavirus disease in a non-Wuhan area of Hubei Province, China: A retrospective study. *BMC Infect. Dis.* 2020;. 311 (PDF) *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.*
- 8.- Scimeca M, Urbano N, Bonfiglio R, Montanaro M, Bonanno E, Schillaci O, Mauriello A. *Imaging Diagnostics and Pathology in SARS-CoV-2-Related Diseases.* *Int J Mol Sci.* 2020 22;21(18):E6960. DOI: 10.3390/ijms21186960. PMID: 32971906.
- 9.- Carvajal Carvajal, Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Medicina Legal de Costa Rica*, 2017: 34 (2), 90-100. Obtenido el 4 de septiembre de 2020 de http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152017000200090&lng=en&tlng=es. Servicio de Hematología y Hemoterapia. *Endotelio vascular. Hematología, extraordinario 2017.* (21); 19-30.
- 10.- Duboscq C. *Endotelio Vascular. HEMATOLOGÍA . N° Extraordinario Fisiología de la hemostasia normal.* 2027; 21: 19-30
- 11.- Carvajal Carvajal, Carlos. El endotelio: estructura, función y disfunción endotelial. *Med. leg. Costa Rica.* 2017.34; (2):90-100.
- 12.- León-Regal M, Alvarado-Borges A, de Armas-García J, Miranda-Alvarado L, Varens-Cedeño J, Cuesta-del-Sol J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares. *Revista Finlay.* 2015 Disponible en: <http://www.revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/articloe/view/329>
- 13.- Adrielle Lima Vieira R, Nascimento de Freitas R, Volp AC. Adhesion molecules and chemokines; relation to anthropometric, body composition, biochemical and dietary variables. *Nutr Hosp.* 2014 1;30(2):223-36. DOI: 10.3305/nh.2014.30.2.7416. PMID: 25208773.
- 14.- Gutierrez Choque, Bismar Jorge. *La Respuesta del Endotelio Vascular a la Inflamación, Hipoxia y Sepsis.* SCIENTIFICA. 2016.14;(1):44-48. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S181300542016000100006&lng=es&nrm=iso. ISSN 1813-0054.
15. Baptist health institute. 2020. Tag: COVID-19 Disponible; - <https://baptisthealth.net/baptist-health-news/es/tag/covid-19-2/>
- 16.- Zsuzsanna Varga, Andreas J Flammer, Peter Steiger, Martina Haberecker, Rea Andermatt, Annelies S Zinkernagel, Mandeep R Mehra, Reto A Schuepbach, *Frank Ruschitzka, Holger Moc. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The lancet* 2020. DOI:10.1016/S0140-6736(20)30937-5
- 17.- Oliva Marín JE. SARS-CoV-2 origen, estructura, replicación y patogénesis. *Alerta.. Departamento de Gobernanza y Gestión del Conocimiento del Instituto Nacional de Salud, San Salvador, El Salvador.* 2020;3(2):79-86. DOI: <https://doi.org/10.5377/alerta.v3i2.9619>.
- 18.- Ruan Q, Yang K, Wang W, et al. Clinical predictors of mortality due to COVID 19 based on an analysis of data of 150 patients from Wuhan, China. *Intensive Care Med.* Published online . 2020. DOI: 10.1007/s00134-020-05991-x.
- 19.- Parra Izquierdo, V., Florez-Sarmiento, C., & Romero-Sanchez, M. C.. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS-CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad?. *Revista Colombiana De Gastroenterología*, 2020. 35;(1):21-29. DOI; 10.22516/25007440.539
- 20.- Goshua, G; Pine, AB; Meizlish, ML; Chang, CH; Zhang, H; Bahel, P; al, et. *Endotheliopathy in COVID-19-associated coagulopathy: evidence*

- from a single-centre, cross-sectional study. *Lancet Haematol* ; 2020.DOI: 10.1016/S2352-3026(20)30216-7
- 21.- Maximilian Ackermann, M.D., Stijn E. Verleden, Ph.D., Mark Kuehnel, Ph.D., Axel Haverich, M.D., Tobias Welte, M.D., Florian Laenger, M.D., Arno Vanstapel, Ph.D., Christopher Werlein, M.D., Helge Stark, Ph.D., Alexandar Tzankov, M.D., William W. Li, M.D., Vincent W. Li, M.D., et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19 *N Engl J Med* 2020; 383:120-128 DOI: 10.1056/NEJMoa2015432
- 22.- Varga Z., Flammer A.J., Steiger P., Haberecker M., Andermatt R., Zinkernagel A.S. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020;395:1417–1418.
- 23.- Fernando Esteban Jara González^{2,3}, Glenda de Fátima Jimenez Alulima⁴, Erika Lizeth Sananay Auquilla⁴, José Carlo Murillo Sanclemente¹, Pedro Augusto Molina Vasquez², Jorge Luis Vélez Páez^{1,2} Hipercoagulabilidad, trombosis intravascular y trombocitosis asociada al COVID-19. Reporte de un caso. 2020. 5;(2) • <http://www.revistabionatura.com>. DOI: 10.21931/RB/2020.05.02.11
- 24.- Favalaro E.J., Lippi G., Recommendations for Minimal Laboratory Testing Panels in Patients With COVID-19: Potential for Prognostic Monitoring, *Semin. Thromb. Hemost.*, 2020; 46: 379–382
- 25.- Moreno G, Carbonell R, Bodí M, Rodríguez A. Systematic review of the prognostic utility of D-dimer, disseminated intravascular coagulation, and anticoagulant therapy in COVID-19 critically ill patients [published online ahead of print, 2020 Jun 17]. Revisión sistemática sobre la utilidad pronóstica del dímero-D, coagulación intravascular diseminada y tratamiento anticoagulante en pacientes graves con COVID-19. *Med Intensiva*. 2020;S0210-5691(20)30187-X. doi:10.1016/j.medin.2020.06.006
- 26.- José David Sáenz-López¹, María Camila Sierra Rodríguez¹ and Juan José García Salcedo² Predictores de Mortalidad en Pacientes con COVID-19 ARCHIVOS DE MEDICINA. 2020. 16;(2):6 DOI: 10.3823/1429
- 27.- Borczuk, A.C., Salvatore, S.P., Seshan, S.V. et al. COVID-19 pulmonary pathology: a multi-institutional autopsy cohort from Italy and New York City. *Mod Pathol* 2020. DOI:10.1038/s41379-020-00661-1
- 28.- Sharon E. Fox, Aibek Akmatbekov, Jack L. Harbert, Guang Li, J. Quincy Brown, Richard S. Vander Heide and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series from New Orleans *medRxiv* 2020.04.06.20050575; DOI: DOI:10.1101/2020.04.06.20050575
- 29.- Goette A, Patscheke M, Henschke F, Hammwöhner M. COVID-19-Induced Cytokine Release Syndrome Associated with Pulmonary Vein Thromboses, Atrial Cardiomyopathy, and Arterial Intima Inflammation. *TH Open*. 2020 Sep 26;4(3):e271-e279. DOI: 10.1055/s-0040-1716717. PMID: 32995705; PMCID: PMC7519876.
- 30.-- Centro de control y alerta de Emergencia Sanitaria. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. 2020. Obtenido de https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf.
31. López-Pérez Gerardo Tiburcio, R.-S. M.-A. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-CoV-2. *Acta Pediatr*. 2020. Mex, 27-4
- 32.- Carsana L, Sonzogni A, Nasr A, Rossi R, Pellegrinelli A, Zerbi P, et al. Pulmonary post-mortem findings in a large series of COVID19 cases from Northern Italy. *medRxiv* 2020;2020.04.19.20054262.
- 33.- Coteló Javier, Autopsias en COVID-19: daño alveolar difuso y tromboembolismo subclínicos, *25 Medscape*
- 34.-Schaller T, Hirschtühl K, Burkhardt K, Braun G, Trepel M, Märkl B, Claus R, Postmortem Examination of Patients With COVID-19 *JAMA*. 2020; 323(24): 2518–2520. DOI: 10.1001/jama.2020.8907
- 35- Fox S, Akmatbekov A, Vander Heide R, Harbert J, Li G, J. Brown Q. Pulmonary and Cardiac Pathology in Covid-19: The First Autopsy Series, from New Orleans *medRxiv* -

- Pathology.2020-04-10, DOI: 10.1101/2020.04.06.20050575.
- 36.-Barton LM, Duval EJ, Stroberg E, Ghosh S, Mukhopadhyay S.COVID-19 autopsies, Oklahoma, USA. *Am J Clin Pathol.* 2020; 153:725–33.
- 37.-A. Fitzek, J. Spermhake, C. Edler, A. S. Schröder, A. Heinemann, F. Heinrich, A. Ron, H. Mushumba, M. Lütgehetmann, K. Püschel. Evidence for systematic autopsies in COVID-19 positive deceased Case report of the first German investigated COVID-19 death, *Rechtsmedizin* 2020 · 30:184–189. DOI: 10.1007/s00194-020-00401-4
- 38.- Sufang Tian, Yong Xiong , Huan Liu , Li Niu , Jianchun Guo , Meiyan Liao , y Shu-Yuan Xiao, Pathological study of the 2019 novel coronavirus disease (COVID-19) through post-mortem core biopsies *Mod Pathol .* 2020 14: (1–8). DOI: 10.1038 / s41379-020-0536-x [Publicación electrónica antes de la impresión]
39. Bañon-Gonzalez R, Carnicero-Caceres S, Suarez-Mier MP, Diaz FJ. Autopsias en casos sospechosos de SARS-CoV-2 [Autopsies of suspected SARS-CoV-2 cases]. *Revista Espan~ola De Medicina Legal.* 2020;46(3):93-100. DOI:10.1016/j.reml.2020.05.002
- 40.- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med [Internet]* 2020. DOI: 10.1016/S22132600(20)30076-X.
- 41 Polak S, Van Gool C, Cohen D, Jan H, Von der Thüsen ,Van Paassen Judith,, systematic review of pathological findings in COVID-19: a pathophysiological timeline and possible mechanisms of disease progression. *Modern Pathology* 2020. DOI: 10.1038/s41379-020-0603-3.
- 42.-Hanley B, Lucas SB, Youd E, Swift B, Osborn M. Autopsy in suspected COVID-19 cases. *J Clin Pathol.* 2020;73:239–42.
- 43.- Fernández Fernández, R. Fisiopatología del intercambio gaseoso en el SDRA. *Medicina Intensiva,* 2006.30;(8):374-378. http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0210-56912006000800003&lng=es&tlng=es.
- 44.- Gómez Román, j. De la fase inflamatoria a la fibrótica. ¿Qué sabemos? La visión del anatomopatólogo. *Medicina respiratoria.*2020. 51-56.Disponible: <http://www.neumologiaysalud.es/descargas/R13/Vol13-n2.pdf>
45. Francisco; JL Perez Canga, Coronavirus y Riñón. ALM de Francisco; JL Perez Canga Servicio de Nefrología Hospital Universitario Valdecilla Santander. Actualización completa 09 de Junio de 2020
- 46.- George-Calin Oprinca,, Lilioara-Alexandra Muja, Postmortem examination of three SARS-CoV-2 positive autopsies including histopathologic and Immunohistochemical, *Int J Legal Med* 2020 27;1-11. DOI: 10.1007/s00414-020-02406-w. Online ahead of print
- 47.- E. Bono Julio O, B. R.. Lesión miocárdica en el paciente con COVID-19. Sus implicancias clínicas.REVISTA ARGENTINA TERAPIA INTENSIVA.2020; 18-23.
48. Essa F, Cantatore S, Bertozzi G, Cipolloni L, Baldari B, Castorina S, D’Errico E, Di Mizio G, Asmundo A, Salerno M, omara C S. Clinical-Forensic Autopsy Findings to Defeat COVID-19 Disease: A Literature Review. *J Clin Med.* 2020 ; 9(7): 2026.DOI:10.3390/jcm9072026
- 49.- Gupta, A., Madhavan, M.V., Sehgal, K. et al. Extrapulmonary manifestations of COVID-19.2020.*Nat Med* 26, 1017–1032 . DOI: 10.1038/s41591-020-0968-3
- 50.-Li Y, Xiao SY. Hepatic involvement in COVID-19 patients: pathology, pathogenesis, and clinical implications. *J Med Virol.* 2020;92:1491–4.
- 51.- Bradley BT, Maioli H, Johnston R, Chaudhry I, Fink SL, Xu H et al. Histopathology and ultrastructural findings of fatal COVID-19 infections in Washington State: a case series. *The Lancet.* 2020 1;396(10247). DOI:10.1016/S0140-6736(20)31305-2
- 52.-Fei Xiao, Meiwen Tang, Xiaobin Zheng, Ye Liu, Xiaofeng Li, and Hong Sh. Evidence for Gastrointestinal Infection of SARS-CoV, *Gastroenterology.* 2020 May; 158(6): 1831–1833.e3.Published online 2020; 3. DOI: 10.1053/j.gastro.2020.02.055
- 53.- Xu Z, Shi L, Wang Y, et al. Pathological findings of COVID-19 associated with acute respiratory distress syndrome. *Lancet Respir Med [Internet]* 2020. DOI: 10.1016/S22132600(20)30076-X.
- 54.- Juan Enrique Bender del Busto, Roberto León Castellón, Marcel D. Mendieta Pedroso,

- Cerebrovascular disease and COVID-19.2020; 10:(2).
55. Roden AC, Vrana JA, Koeplin JW, Hudson AE, Norgan AP, Jenkinson G, Yamaoka S, Ebihara H, Monroe R, Szabolcs MJ, Majumdar R, Moyer AM, García JJ, Kipp BR. Comparison of In Situ Hybridization, Immunohistochemistry, and Reverse Transcription-Droplet Digital Polymerase Chain Reaction for Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) Testing in Tissue. *Arch Pathol Lab Med.* 2021 Jul 1;145(7):785-796. DOI: 10.5858/arpa.2021-0008-SA. PMID: 33720333.
- 56.- Xiao Y, Wu D, Shi X, Liu S, Hu X, Zhou C, Tian X, Liu H, Long H, Li Z, Wang J, Tan T, Xu Y, Chen B, Liu T, Zhang H, Zheng S, Hu S, Song J, Tang J, Song J, Cheng Z, Xu W, Shen Y, Yu W, Xu Y, Li J, Zhou J, Wang F, Chen M. High Child-Pugh and CRUB65 scores predict mortality of decompensated cirrhosis patients with COVID-19: A 23-center, retrospective study. *Virulence.* 2021 Dec;12(1):1199-1208. DOI: 10.1080/21505594.2021.1909894. PMID: 33870852; PMCID: PMC8078510.
- 57.-Pfister F, Vonbrunn E, Ries T, Jäck HM, Überla K, Lochnit G, Sheriff A, Herrmann M, Büttner-Herold M, Amann K, Daniel C. Complement Activation in Kidneys of Patients With COVID-19. *Front Immunol.* 2021 Jan 29;11:594849. DOI: 10.3389/fimmu.2020.594849. PMID: 33584662; PMCID: PMC7878379.
- 58.- Zhong L, Wu Y, Gao J, Zhang J, Xie Q, He H, Ji J, Liu Z, Wang C, Liu Z. Effects of hypertension on the outcomes of COVID-19: a multicentre retrospective cohort study. *Ann Med.* 2021 Dec;53(1):770-776. DOI: 10.1080/07853890.2021.1931957. PMID: 34080499; PMCID: PMC8183539.
- 59.- Sundaram S, Soni M, Annigeri R. Urine abnormalities predict acute kidney injury in COVID-19 patients: An analysis of 110 cases in Chennai, South India. *Diabetes Metab Syndr.* 2021 Jan-Feb;15(1):187-191. DOI: 10.1016/j.dsx.2020.12.021. Epub 2020 Dec 19. PMID: 33383438; PMCID: PMC7832278.
- 60.- Jafari A, Sadeghpour S, Ghasemnejad-Berenji H, Pashapour S, Ghasemnejad-Berenji M. Potential Antioxidative, Anti-inflammatory and Immunomodulatory Effects of Ghrelin, an Endogenous Peptide from the Stomach in SARS-CoV2 Infection. *Int J Pept Res Ther.* 2021 Apr 16:1-9. DOI: 10.1007/s10989-021-10217-9. Epub ahead of print. PMID: 33880115; PMCID: PMC8050636.
- 61.- Fond G., Pauly V., Orleans V. Aumento de la mortalidad hospitalaria por COVID-19 en pacientes con esquizofrenia. *Encephale.*2020 DOI: 10.1016 / j.encep.2020.07.003.
- 62.- Fond G., Salas S., Pauly V. Atención al final de la vida entre pacientes con esquizofrenia y cáncer: un estudio de cohorte basado en la población de la base de datos del hospital nacional francés.*Lancet Public Health.*2019; 4: e583 – e591.DOI: 10.1016 / S2468-2667 (19) 30187-2.

Síndrome de disfunción multiorgánica en paciente con infección por COVID-19
Multi-organ dysfunction syndrome in a patient with COVID-19 infection.

Salinas Velastegui Verónica Gabriela*, Solís Serrano María Augusta**, Solis Ruiz Raúl Israel***, Deisy Dayana García Gancino****, Juan Sebastián Guacho Guacho*****.

*Universidad Internacional de la Rioja. <https://orcid.org/0000-0002-6907-9840>

**Hospital General Docente Ambato. <https://orcid.org/0000-0002-5959-7935>

***Universidad Internacional de la Rioja. <https://orcid.org/0000-0002-4036-1738>

**** Municipio Metropolitano de Quito. <https://orcid.org/0000-0002-4220-3645>

*****Universidad Técnica de Ambato Facultad de Ciencias de la Salud, Hospital General Docente Ambato, Clínica de riñones Menydia. <https://orcid.org/0000-0002-8502-3249>
gabysalinasvelastegui@hotmail.com

Recibido: 14 de julio del 2021

Revisado: 24 de agosto del 2021

Aceptado: 21 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: En los pacientes con cuadros graves de COVID-19, se asocia el síndrome de disfunción multiorgánica. El mecanismo principal para desencadenar esta patología es la liberación de citoquinas y la unión que el virus (COVID-19) realiza con la carboxipeptidasa de la enzima convertidora de angiotensina. Mediante este mecanismo se produce la introducción a nivel celular, generando actividad por parte de las células inmunitarias; dando como resultado la activación y secreción de la citoquina IL-6. La cascada inflamatoria se da mediante 2 vías, la primera (CIS) es la diferenciación de los linfocitos T Helper y la segunda vía (TRANS) el cambio en las células endoteliales, principalmente de los vasos sanguíneos. La consecuencia es la denominada tormenta de citoquinas. Esta tormenta ocasiona daño en la permeabilidad de los vasos sanguíneos, disfunción pulmonar e hipotensión.

Objetivo: Describir el fallo multiorgánico en un paciente con infección por COVID-19.

Material y métodos: Estudio retrospectivo presentación de caso clínico.

Resultados: Se presenta el caso de un paciente masculino de 59 años, sin antecedentes de importancia. Presentó cuadro de tos, malestar general, cefalea pulsátil, alza térmica y disnea de pequeños esfuerzos; por lo cual es ingresado al Hospital General Docente Ambato, en donde mediante el estudio de la clínica del paciente y exámenes complementarios orientaron al diagnóstico de infección por COVID-19 + Síndrome de disfunción multiorgánica.

Conclusiones: La infección grave por COVID-19 puede desencadenar daño orgánico múltiple, su alta mortalidad se ve evidenciada en pacientes con enfermedades asociadas. La detección con prontitud y el tratamiento adecuado son claves para disminuir la mortalidad en el Servicio de Terapia Intensiva. El Síndrome de disfunción multiorgánica es causado por una infección severa en el organismo. La IL-6 tiene importantes propiedades que estimulan la actividad inflamatoria, ya que actúa directamente en el hígado.

Palabras clave: Orgánico, síndrome, inflamatorio.

Abstract.

Introduction: In patients with severe symptoms of COVID-19, multi-organ dysfunction syndrome is associated. The main mechanism to trigger this pathology is the release of cytokines and the binding that the virus (COVID-19) makes with the carboxypeptidase of the angiotensin converting enzyme. Through this mechanism, an introduction occurs at the cellular level, generating activity by the immune cells, resulting in the activation and secretion of the cytokine IL-6. The inflammatory cascade occurs through 2 routes, the first (CIS) is the differentiation of T Helper lymphocytes and the second (TRANS) the change in endothelial cells, mainly blood

vessels. The consequence is the so-called cytokine storm. This storm causes damage to the patency of blood vessels, pulmonary dysfunction, and hypotension.

Objective: To describe multi-organ failure in a patient with COVID-19 infection.

Material and methods: Retrospective study presentation of a clinical case.

Results: The case of a 59-year-old male patient with no significant history is presented. He presented symptoms of cough, general malaise, throbbing headache, thermal rise, and dyspnea on small efforts; For this reason, he was admitted to the Ambato General Teaching Hospital, where, through the study of the patient's clinic and complementary tests, they guided the diagnosis of COVID-19 infection + Multi-organ dysfunction syndrome.

Conclusions: Severe infection by COVID-19 can trigger multiple organ damage, its high mortality is evidenced in patients with associated diseases. Prompt detection and adequate treatment are key to reducing mortality in the Intensive Care Service. Multi-organ dysfunction syndrome is caused by a severe infection in the body. IL-6 has important properties that stimulate inflammatory activity, since it acts directly on the liver.

Keywords: Organic, syndrome, inflammatory.

Introducción.

El virus del SARS-COV2 pertenece a un grupo de virus de ARN, conocidos como coronavirus; estos pueden causar infecciones tanto en humanos como en otros mamíferos. (1) Las patologías más frecuentes conocidas son rinofaringitis, síndrome respiratorio de Oriente Medio y actualmente el SARS-COV2, que afecta directamente a los humanos.(1)

La infección por SARS-COV2 fue registrada en el año 2019 en el continente asiático, específicamente en la ciudad de Wuhan perteneciente a China. El brote se dispersó rápidamente ocasionando infecciones de gravedad a nivel pulmonar, especialmente neumonías con características virales. Actualmente ha ocasionado una pandemia con altos índices de morbi-mortalidad a nivel mundial.(1),(2)

El COVID-19 y su tasa de infección representa un problema de salud pública a nivel mundial. (1) Debiéndose a la falta de conocimiento del mecanismo patogénico del virus y la ausencia de un tratamiento específico que demuestre eficacia. Se han identificado contagios y afectaciones en todos los grupos etarios, además de altos índices de complicaciones en pacientes que presentan comorbilidades. (1)

El COVID-19 ocasiona infección de rápida evolución, en donde las comorbilidades contribuyen a un mal pronóstico. Se ha evidenciado que la hipertensión arterial es la patología más común, seguida de la diabetes mellitus y las enfermedades coronarias.² La edad avanzada ha demostrado aumentar las probabilidades de muertes intrahospitalarias en 1x10. Una puntuación SOFA alta y un dímero D mayor de 1 µg/ml ayudan

a identificar a pacientes con mal pronóstico desde una etapa temprana. Otro factor de riesgo evidenciado en los últimos meses es el sexo masculino, quienes predisponen a poseer mayores complicaciones.³ Por lo cual, la infección causada por el SARS-COV2 ha mostrado una diferencia en la tasa de mortalidad entre hombres (2.8%) y mujeres (1.7%) (3,4).

Los síntomas comunes al inicio de la enfermedad son: fiebre, mialgias, artralgias, disnea y tos seca. (2) Los síntomas menos comunes son: diarreas, conjuntivitis, cefalea, anosmia, disgusia y opresión en el pecho.(4)

De igual manera, la infección puede desencadenar una patología a nivel sanguíneo como es la coagulación intravascular diseminada, con alto riesgo de tromboembolismo venoso. (8) La respuesta inflamatoria severa a nivel sistémico produce una disfunción progresiva y secuencial; desencadenando la pérdida de la función en uno o varios órganos, resultando en una alta probabilidad de muerte. En la tabla N: 1 se exponen los factores pronósticos de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19.³

El SARS-COV2 es un virus citopático por lo que genera lesiones, muerte celular y de tejidos, como parte de su ciclo replicativo. (2,3)

La fisiopatología está dada por la liberación de mediadores inflamatorios, intentando defender las células de manera temprana. Sin embargo, se ha descrito una posible falla en la respuesta inmunológica; que ocasiona la pérdida de control viral en fase temprana de la infección, durante las primeras 48 horas. (3)

El origen de todas las alteraciones manifestadas en los pacientes con infección por SARS-COV2, inicia con la unión de la glucoproteína S al receptor

de la célula huésped (enzima convertidora de angiotensina 2). (2) La enzima convertidora de angiotensina 2 se encuentra en el riñón, hígado, sistema cardiovascular, tubo digestivo, sistema nervioso central, testículos y placenta. (2,4)

Las hormonas liberadas son: GH, ACTH, noradrenalina, adrenalina y endorfinas. Las infecciones de origen vírico inducen una respuesta inflamatoria sistémica, que viene acompañada de una tormenta de citoquinas (incluidas IL-6, IP-10, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α (MIP1 α), MIP1 β y MCP1). (5) Estas proteínas liberadas provocan una atracción de monocitos, macrófagos y células T, al sitio de la infección; promoviendo una mayor inflamación. (4,5) De igual manera existe la liberación de IFN γ , estableciendo un circuito de retroalimentación proinflamatoria, lo que eventualmente daña el parénquima pulmonar. La tormenta de citocinas posteriormente circula a otros órganos, generando daño múltiple. (1)

Dicha alteración inmunológica, provoca cambios endoteliales y con ello elevación del factor Von Willebrand y del factor tisular; promoviendo aparición de episodios de afección tromboticos que van desde una isquemia periférica, tromboembolismo pulmonar, pudiendo llegar hasta coagulación intravascular diseminada (CID).(5,6,7,8)

Tabla 1. Factores pronósticos de gravedad y mortalidad en pacientes con COVID-19.

Factor pronóstico	Detalle
Demográficos	Edad, sexo masculino, tabaquismo.
Comorbilidad	Enfermedades crónicas, ACV, EPOC, IRC, HTA, arritmias cardíacas, diabetes, demencia, obesidad, cáncer.
Exámen físico	Insuficiencia respiratoria, hipoxemia, taquicardia disnea, anorexia, taquipnea.
Pruebas de laboratorio	Procalcitonina elevada, marcadores de lesión miocárdica, leucocitosis, lactato elevado, plaquetas elevadas, dímero D elevado, LDH elevada, PCR elevada, linfopenia, AST elevada, hipoalbuminemia, creatinina elevada.
Otros factores	Puntuación SOFA >2

Fuente: Elaboración propia de los autores.

Asimismo, como parte de la infección se ha descrito el síndrome de activación de macrófago, también llamado linfocitosis hemofagocítica secundaria (sHLH). (4) Siendo un síndrome inflamatorio caracterizado por una hiperferritinemia fulminante y mortal, con la presencia de insuficiencia multiorgánica. Este síndrome se presenta con fiebre constante, citopenias e hiperferritinemia (tabla 1). (1)

La infección es leve en la mayoría de los pacientes, los que presentan complicaciones son aquellos con factores de riesgo añadidos. (1) Un gran número de pacientes han sufrido infección por covid 19 y no han desarrollado síntomas cursando como asintomáticos. (9,10)

Objetivo

Describir un caso clínico enfocado en un paciente con infección por COVID-19 quien luego a realizar falla orgánica múltiple.

Material y métodos

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados.

Se trató de un paciente masculino de 59 años sin antecedentes patológicos; quien presentó fiebre, cefalea y mialgias de 9 días de evolución, para lo cual se administró ibuprofeno y azitromicina. El cuadro se exacerba con tos productiva, disnea de medianos esfuerzos; la cual progresa rápidamente a disnea de pequeños esfuerzos. Acude al servicio de emergencias en donde es valorado, decidiendo su ingreso a aislamiento respiratorio. Se inicia protocolo de manejo sospechando infección por COVID-19. El paciente no mejora con la administración de oxígeno por mascarilla de alto flujo; por lo cual es admitido en el servicio de terapia intensiva. En donde presenta los signos vitales: tensión arterial 90/60 mmhg, frecuencia cardíaca 64 lpm, FIO2 97%, frecuencia respiratoria 27 rpm y saturación 68% pronado con mascarilla de alto flujo. Paciente al empeorar cuadro respiratorio, se decide manejo por ventilación mecánica y se realiza orintubación; cuadro con el cual se diagnostica: insuficiencia respiratoria aguda + neumonía viral no especificada + infección por sospecha de COVID-19

Exámenes complementarios

Biometría hemática: leucocitos 18.910 k/ul elevación significativa, hemoglobina 14.4 g/dl,

hematocrito 44.6 %, plaquetas 270.000 en rangos normales y neutrófilos 91.5.

Hisopado Nasofaríngeo: positivo para COVID-19. (Virus identificado).

Gasometría arterial: pH 7.16, PAO₂ 48.7, PCO₂ 57.8, HCO₃ 20.2, BE -3, SPO₂ 69.5%.

Química Sanguínea: glucosa 341.9 mg/dl, 68.7 mg/dl, creatinina 1,47 mg/dl, valores claramente elevados.

Tomografía Computada de tórax: Se puede evidenciar en la Figura 1 y 2 el parénquima pulmonar presenta áreas de densidad incrementada con aspecto de empedrado y consolidaciones, de contornos irregulares y ubicación multifocal bilateral, CO-RADS 5, con afectación de un 85% en evolución intermedia.

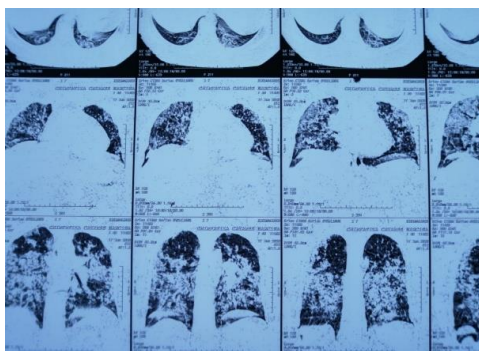


Figura 1. TAC de tórax, infiltrado bilateral en vidrio esmerilado.

Fuente: Hospital General Docente Ambato.



Figura 2. TAC de tórax, compromiso pulmonar del 85%, consolidaciones.

Fuente: Hospital General Docente Ambato.

Los exámenes de laboratorio confirman que es un paciente positivo para COVID-19; presentando glicemias elevadas, marcadores renales alterados, biometría hemática con leucocitosis marcada, gasometría arterial anormal, valores de tensión

arterial afectados; por lo cual necesitó ayuda de vasopresor. A la auscultación murmullo vesicular en ambos campos pulmonares disminuido y presencia de múltiples crepitantes diseminados. En la cuantificación de ingesta y excreta, la diuresis va disminuyendo hasta encontrarse en valores de 200ml en 22 horas; con un gasto urinario de 0,09 ml/kg/hora, CKD EPI: 12 ml/min/1,73m².

El paciente no mejoró a pesar de medicamentos y ayuda con ventilación mecánica. Al cumplirse el octavo día de hospitalización en el servicio de terapia intensiva, paciente con mal pronóstico, inestable, con tendencia a la bradicardia, realiza paro cardíaco y fallece.

Discusión.

Actualmente el mundo entero se enfrenta a una desolación y devastación de un virus altamente infeccioso, la enfermedad conocida como COVID-19; provocada por el nuevo coronavirus SARS-COV2. El cual se ha propagado a nivel mundial, infectando a miles de personas, con cifras de morbimortalidad elevadas.(2)

Como es de conocimiento el cuadro clínico que se presenta en pacientes con COVID-19, tiene un patrón predominante respiratorio. Tiendo el virus un tropismo, afectando los órganos que presentan el receptor ACE2.(1)

En el contexto de la pandemia, toda neumonía debe considerarse como caso probable de COVID-19; por lo que quien la padezca debe aislarse y manejarse por el personal de salud adecuado. En la mayoría de los pacientes la enfermedad puede resolverse de manera ambulatoria (80%). Únicamente los casos graves requieren hospitalización y un porcentaje aun menor aproximadamente 5%, necesitan tratamiento en áreas críticas por presentar insuficiencia respiratoria.(1)

Se han identificado niveles altos de citoquinas y quimiocinas en la sangre de pacientes con COVID-19, lo cual explica el deterioro progresivo y grave de la infección ocasionada SARS-COV2; provocando el síndrome de liberación de citoquinas.(5)

En un estudio retrospectivo con 21 pacientes, realizado por Chen y colaboradores, se evidenció que en casos graves de neumonía por SARS-COV2 se da una disminución de los linfocitos T CD4+ y CD8+ y una sobreexpresión de de IFN- γ por las células T CD4. (1) Los pacientes graves, que requieren cuidados intensivos, tienen una

concentración plasmática más alta de IL-2, IL-7, IL-10, factor estimulante de colonias de granulocitos, IP-10, MCP1, proteína inflamatoria de macrófagos 1 α y factor de necrosis tumoral. Una elevación sostenida de IL-6 e IL-1, proteína C reactiva e hiperferritinemia, es decisiva para el diagnóstico del síndrome de activación de macrófago. (1)

Todos estos factores contribuyen en una respuesta inmunológica alterada, que se prolonga y provoca daño tisular en diferentes órganos. Generando una mayor probabilidad de muerte por una falla multiorgánica.

Se ha logrado identificar otros parámetros de laboratorio que pueden ser predictores de la progresión negativa de la enfermedad, tales como: leucocitosis con linfopenia, aumento de valores de dímero D, trombocitopenia, biomarcadores cardíacos, procalcitonina, citocinas proinflamatorias y ferritina. (2)

Estudio prospectivo de cohorte con una muestra de 179 pacientes infectados por SARS-COV2, realizado por Du y colaboradores, evidenció que la edad \geq 65 años, presencia de hipertensión, enfermedades cerebrovasculares y cardiovasculares, presentaron un cuadro clínico caracterizado por disnea, fatiga, producción de esputo y dolor de cabeza. (1,6,8)

Definiendo que las comorbilidades y otros factores del paciente, pueden empeorar el pronóstico de la enfermedad. Siendo algunas de estas: sexo masculino, edad avanzada, diabetes, enfermedades cardiovasculares preexistentes, trastornos respiratorios, cáncer y demencia. (5)

Debido al problema de salud pública mundial generado por el SARS-COV2, es necesario implementar en el sistema de salud herramientas de diagnóstico accesibles y eficaces; que ayuden a la detección de pacientes infectados y portadores asintomáticos, así evitando la propagación. La baja disponibilidad de camas en las unidades de cuidados intensivos hace que sea importante identificar aquellos pacientes con estados de gravedad que necesiten hospitalización.

De este modo, ayudando a optimizar el uso de recursos. (7,8)

Es de conocimiento general que aun no existe un protocolo de tratamiento eficaz en el manejo de pacientes COVID-19; a esto se le suma la escasez

de: insumos hospitalarios, reactivos para pruebas de laboratorio, exámenes de imagen y medicamentos. Todo esto acarrea un retraso en la detección oportuna de complicaciones, que podría desencadenar una falla multiorgánica del paciente y como consecuencia provocar la muerte. (16)

En la población existe temor de acudir a recibir atención en los servicios de salud y más aún el ingreso a la unidad de cuidados intensivos; debido a que esto se asocia a un mayor riesgo de muerte.

Se ha reportado que el 40 a 50% de los pacientes con síndrome de distres respiratorio grave y falla multiorgánica, mueren debido a la persistente insuficiencia respiratoria progresiva, a pesar de estar conectados al ventilador mecánico. (2,11,15)

Por lo antes mencionado, es de gran importancia mantener las medidas de bioseguridad, tales como el aislamiento y protección personal; de este modo evitando la infección con el virus.

Conclusiones

La infección por SARS-COV2 puede ocasionar daño en todos los grupos etarios, siendo los adultos masculinos los que tienen mayor riesgo de contraer la enfermedad. La infección severa que se produce en el organismo es causada por la liberación de mediadores inflamatorios, secretados en respuesta al estímulo obtenido. Los pacientes con factores de riesgo o comorbilidades son los más afectados. El fallo orgánico múltiple lleva al fallecimiento del paciente, ya que es una patología grave. El tratamiento oportuno y el conocimiento de la población sobre signos y síntomas de la enfermedad, ayuda a reducir los casos graves y en ocasiones la mortalidad de los pacientes.

La ventilación mecánica es un procedimiento que ha sido manejado para situaciones complejas, que no responden a la oxigenoterapia convencional o con mascarillas a alto flujo.

Conflicto de interés. Ninguno.

Bibliografía

1. Medigraphic.com. [citado el 1 de octubre de 2021]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/actpedmex/apm-2020/apms201f.pdf>
2. Soler MJ, Lloveras J, Batlle D. Enzima convertidora de angiotensina 2 y su papel

- emergente en la regulación del sistema renina-angiotensina. *Med Clin (Barc)*. 2008; 131 (6): 230–6.
3. Rodríguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Características clínicas, de laboratorio y de imágenes de COVID-19: una revisión sistemática y un metanálisis. *Travel Med Infect Dis*. 2020; 34 (101623): 101623.
 4. López Pérez GT, Ramírez Sandoval M de LP, Torres Altamirano MS. Fisiopatología del daño multiorgánico en la infección por SARS-Cov2. *Acta pediátr Méx*. 2020; 41 (4S1): 27.
 5. Alhazzani W, Møller MH, Arabi YM, Loeb M, Gong MN, Fan E, et al. Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med*. 2020;46(5):854–87.
 6. Researchgate.net. [cited 2021 Oct 1]. Available from: https://www.researchgate.net/publication/340432697_Interleukin-6_use_in_COVID-19_pneumonia_related_macrophage_activation_syndrome
 7. Metlay JP, Waterer GW, Long AC, Anzueto A, Brozek J, Crothers K, et al. Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An official clinical practice guideline of the American thoracic society and infectious diseases society of America. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(7):e45–67.
 8. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497–506.
 9. Lai C-C, Shih T-P, Ko W-C, Tang H-J, Hsueh P-R. Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2) and coronavirus disease-2019 (COVID-19): The epidemic and the challenges. *Int J Antimicrob Agents*. 2020;55(3):105924.
 10. Tang N, Li D, Wang X, Sun Z. Abnormal coagulation parameters are associated with poor prognosis in patients with novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(4):844–7.
 11. Kollias A, Kyriakoulis KG, Dimakakos E, Poulakou G, Stergiou GS, Syrigos K. Thromboembolic risk and anticoagulant therapy in COVID-19 patients: emerging evidence and call for action. *Br J Haematol*. 2020;189(5):846–7
 12. Zhou P, Yang X-L, Wang X-G, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature*. 2020;579(7798):270–3
 13. Abreu MRP, Tejeda JGG, Guach RAD. Características clínico-epidemiológicas de la COVID-19. *Rev habanera cienc médicas*. 2020;19(2):1–15.
 14. Cui S, Chen S, Li X, Liu S, Wang F. Prevalence of venous thromboembolism in patients with severe novel coronavirus pneumonia. *J Thromb Haemost*. 2020;18(6):1421–4.
 15. de la Matta M, Delgado-Sánchez JM, Gutiérrez GM, López Romero JL, Del Mar Martínez Gómez M, Domínguez Blanco A. Utility of preoperative polymerase chain reaction testing during SARS-CoV-2 pandemic: The challenge of evolving incidence. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2021;68(6):346–52.
 16. Asensio-Samper JM, Quesada-Carrascosa M, Fabregat-Cid G, López-Alarcón MD, de Andrés J. Recomendaciones Prácticas Para El Manejo Del Paciente Con Dolor Crónico Durante La Pandemia De COVID-19. *Rev Esp Anestesiología Reanim (Engl Ed)* [Internet]. 2020 [cited 2021 Oct 1]; Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-espanola-anestesiologia-reanimacion-344-avance-resumen-recomendaciones-practicas-el-manejo-del-S003493562030205X?newsletter=true&coronavirus>

Artículo de presentación de casos clínicos

Diagnóstico y tratamiento del tumor de glomus carotídeo, a propósito de un caso

Diagnosis and treatment of carotid glomus tumor, purpose of a case

Dr. Víctor Hugo Asquel Cadena*, Dr. Cristian García**, Dra. Ana Belén Vargas Brazales***, Md. Marco Alfonso Díaz Piedrahita

*Hospital Del Día Neuro Salud, ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5929-5286>

**Instituto de Tiroides y Enfermedades de Cabeza y Cuello - ITECC, ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0203-9876>

***Hospital IESS Latacunga, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4857-1537>

****Consultorio Médico San Rafael, ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7233-4128>
victorasquel@gmail.com

Recibido: 20 de abril del 2021

Revisado: 11 de junio del 2021

Aceptado: 27 de junio del 2021

Resumen.

Introducción: Los paragangliomas son tumores benignos, altamente vascularizados; cuyas células se originan en la cresta neural embrionaria. El 90% de los paragangliomas se ubica en la glándula suprarrenal (feocromocitoma). Mientras que el 85% de los paragangliomas extra suprarrenales se localizan en el abdomen, 12% en el tórax y sólo un 3% en cabeza y cuello. El tumor del glomus carotídeo es un paraganglioma de crecimiento lento e infrecuente, representando 1 de cada 30.000 tumores de cabeza y cuello.

Objetivo: Describir caso clínico de una paciente con glomus carotídeo, que se atendió en el Hospital Del Día Neuro-Salud IESS de la ciudad de Latacunga en marzo del 2021.

Material y Métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso. Se obtuvieron datos del paciente al momento del ingreso, seguimiento hospitalario y hasta el alta. Se actualizaron conocimientos sobre esta patología, con artículos de las bases de datos PUBMED, Scielo, Wiley y Elsevier.

Resultados: Paciente femenina de 41 años de edad, acude por presentar masa en región cervical izquierda de crecimiento progresivo desde hace 2 años; indolora y acompañado por taquicardia. Al examen físico se encuentra tumoración en región cervical izquierda de aproximadamente 2 centímetros de diámetro, por lo que se realiza Angio-TAC de cuello; en donde se observa en la bifurcación de la carótida izquierda una lesión nodular de aproximadamente 16 x 14 x 12 milímetros.

Conclusión: Los tumores del glomus carotídeo son generalmente benignos y de diagnóstico tardío. Los estudios de imágenes son fundamentales para su diagnóstico y estadificación.

Palabras clave: glomus carotídeo, paraganglioma, cuerpo carotídeo

Abstract

Introduction: Paragangliomas are highly vascularized, benign tumors, which cells are originated in the embryonic neural crest. 90% of paragangliomas are in the adrenal gland (pheochromocytoma). 85% of extra adrenal paragangliomas are in the abdomen, 12% are located in the chest, and only 3% in head and neck. Carotid glomus Tumor has infrequent and slow growth and represents 1 of every 30.000 tumors of head and neck.

Objective: Describe clinical case of a patient with carotid glomus that was treated at Hospital Del Día Neuro-Salud IESS in Latacunga city at March 2021

Material and Methods: Retrospective and descriptive study. Patient data was obtained at the admission and followed until discharge, after that the knowledge of the pathology was based on journal papers founded at data bases like PUBMED, Scielo, Wiley and Elsevier.

Results: 41 years old female patient who consults for the presence of a mass in left cervical region that had 2 years progressive growth, it doesn't produce pain and it is accompanied by tachycardias. The physical examination found a tumor in left cervical region of about 2 centimeters of diameter, so an Angio-tac of neck is performed where it is observed at the left carotid bifurcation a nodular injury, hypervascularized, of 16 x 14 x 12 millimeters.

Conclusion: The tumors of carotid glomus are generally benign and has late diagnosis. The imaging studies are fundamental for its diagnosis and staging.

Key Words: Carotid Glomus, Paraganglioma, Carotid body.

Introducción

Los tumores de cuerpo carotídeo también se denominan quimiodectomas y paragangliomas; generalmente son neoplasias de carácter benigno y poseen un patrón histológico parecido a un paraganglión, originario de los quimiorreceptores del cuerpo carotídeo. Están localizados en la adventicia de los vasos; crecen usualmente rodeando las arterias de la bifurcación carotídea y los nervios que la rodean. Pueden surgir en cualquier área del cuerpo que contenga restos embrionarios celulares de la cresta neural y además forman parte de los tumores neuroendocrinos. Además, están asociados a hipoxia crónica, especialmente en pacientes que vivan por encima de los 1800 metros sobre el nivel del mar. (1, 3, 7, 11, 16)

Se ha encontrado una distribución epidemiológica en Ecuador, con prevalencia a los 55 años (rango, 40-59 años). Existiendo una mayor frecuencia de apareamiento en mujeres, con una relación hombre a mujer de 1 a 9. Dichos tumores se desarrollan en un 57% de los casos en el lado derecho de la carótida. Mientras que un 25% se localizan en el lado izquierdo y 17% suelen ser bilaterales. De todos los casos sólo 1% tendrán capacidad funcional y un promedio del 4,3% pueden presentar malignidad. Obteniendo similitud con los datos presentados a nivel mundial; aunque en Ecuador existe una mayor predisposición en el sexo femenino, hasta 3 veces más que en otros países. (2, 5, 6)

Los paraganglios son grupos de células derivadas a partir de la cresta neural, que se encuentran fuera de la glándula suprarrenal y están distribuidos ampliamente en el sistema nervioso autónomo. Se presentan en mayor volumen en el recién nacido y con el pasar del tiempo se degeneran en la niñez. Se encuentran también asociados a ganglios del sistema simpático, que se ubican lateralmente a las vértebras, su tamaño no suele exceder los 0.8 centímetros. Los paraganglios se subdividen en estructuras cromafines o no cromafines, en función de la presencia o no de la reacción cromafín en estudios histológicos. Esta reacción refleja la oxidación de las catecolaminas (adrenalina y noradrenalina), al reaccionar con las sales de

romo. Existen dos cuerpos carotídeos, uno por cada lado, son formaciones pequeñas, ovaladas, de color pardo rojizo y se encuentran por detrás de la bifurcación de la carótida primitiva. El glomus normal es un receptor neuromioarterial sensible a las variaciones de la temperatura, que regula el flujo arteriolar. (3, 4, 12, 13)

Los tumores de cuerpo carotídeo son de baja frecuencia, teniendo una incidencia de 1 cada 30.000 a 1 cada 100.000 personas. Representando el 0,6% de todos los tumores de cabeza y cuello, y el 50% a 60% de los paragangliomas de cabeza y cuello. Tienen una baja tasa de malignidad, sus complicaciones están relacionadas a compresión de estructuras vecinas durante su crecimiento. Los paragangliomas malignos son aquellos que presentan metástasis, invasión vascular y necrosis. (1, 3, 11, 17)

La aparición familiar de paragangliomas ha sido ampliamente documentada y representa el 10 a 40% de los casos; puede volverse clínicamente evidente a una edad más temprana. (2, 4, 6)

El glomus carotídeo fue descrito por primera vez en el año 1743 por VonHaller, pero no fue sino hasta 1880 donde Reigner realizó la primera resección de este tumor. Aunque no se logró que sobreviviera el paciente, en el año 1886 Maydl logró resecarlo exitosamente a pesar de las secuelas como afasia y hemiplejía del paciente. En EEUU en el año 1903, Scudder fue el primero en lograr su resección con una buena evolución, al conservar la arteria carótida interna. Finalmente, en el año 1940, Gordon-Taylor describió la disección subadventicial; siendo esta utilizada hasta la actualidad. (2, 6, 8)

OBJETIVOS

- Describir caso clínico de una paciente con glomus carotídeo, que se atendió en el Hospital Del Día Neuro-Salud de la ciudad de Latacunga en marzo del 2021.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo descriptivo, sobre un caso de tumor de glomus carotídeo de una paciente atendida en el Hospital Del Día Neuro-Salud IESS en marzo del año 2021. Se obtuvo el consentimiento informado y posterior recolección

de datos clínicos y exámenes complementarios. Se tomaron los datos en desde el ingreso del paciente; mediante la revisión de la historia clínica, periodo de estadía de 1 día y datos del alta. El tratamiento y estadificación fue dirigida por el médico tratante especialista en cirugía de cabeza y cuello.

El fundamento teórico fue revisado de la literatura encontrada en bases de datos en español e inglés como PubMed, Scielo, Elsevier y Wiley, usando las palabras claves: glomus carotídeo, paraganglioma, cuerpo carotídeo, carotid glomus, paraganglioma, carotid body.

Para la discriminación de la bibliografía se realizó un cruce de resultados entre los investigadores para disminuir la posibilidad de duplicados, además se excluyó todas las bibliografías que tuviesen otro idioma que no fuese inglés o español; junto a aquellas enfocadas a animales o a estudios puramente médicos sin abordaje quirúrgico. La búsqueda bibliográfica se amplió del año 2015, hasta el año 2021; debido a que al ser una patología poco común era necesario tener mayor cantidad de estudios disponibles.

Se encontró un total de 65 artículos, entre los cuales se priorizó la importancia de la patología de glomus carotídeo, así como su estadiaje y tratamiento quirúrgico. Después de la aplicación de los criterios de exclusión se obtuvieron 17 documentos, siendo estas 4 del 2015, 2 del 2016, 4 del 2017, 2 del 2018, 2 del 2019, 1 del 2020 y 2 del 2021; desde las cuales se fundamentó el conocimiento aplicado en el tratamiento de la paciente.

RESULTADOS

Paciente femenina de 41 años de edad, acude por presentar masa en región cervical izquierda de crecimiento progresivo desde hace 2 años, indolora y acompañado por taquicardia. Al examen físico se encuentra tumoración en región cervical izquierda de aproximadamente 2 centímetros de diámetro, por lo que se realiza Angio-TAC de cuello. En donde se observa en la bifurcación de la carótida izquierda una lesión nodular de aproximadamente 16 x 14 x 12 milímetros, que recibe ramas de la carótida externa, faríngea ascendente, de la arteria facial y occipital; por lo que es diagnosticado como tumor de glomus carotídeo ESTADIO II. Siendo necesaria la intervención quirúrgica, para poder dar resolución a la patología.

Es sometida a cirugía mediante un abordaje cervico-lateral izquierdo (Figura 1). Identificando

la masa tumoral vascular de 2 x 2 x 1,5 cm de diámetro, la cual se localizaba en la bifurcación carotídea. El diagnóstico post operatorio fue de glomus carotídeo Shamblin II. (Figura 2 y 3)

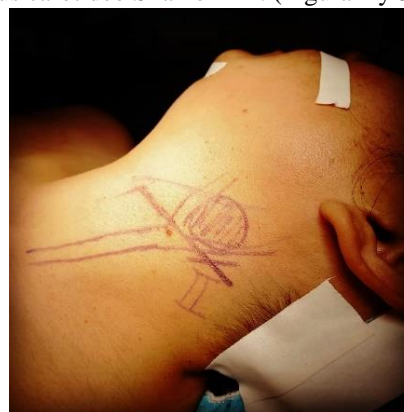


Figura 1. Esquema de abordaje, cervicotomía lateral izquierda

Fuente: foto del autor



Figura 2. Glomus Carotídeo

Fuente: foto del autor



Figura 3. Espécimen extraído

Fuente: foto del autor

El procedimiento se llevó a cabo en aproximadamente 1 hora 30 minutos, sin complicaciones. Posterior fue trasladada a la Unidad de Cuidado Post Anestésico (UCPA), donde permaneció 1 hora y luego a hospitalización por 24 horas. En los controles posquirúrgicos a los 7, 15 y 30 días no presentó ninguna complicación, por lo cual es dada de alta definitivamente con buen pronóstico.

DISCUSIÓN

CLASIFICACIÓN

En el año 2000 Zanaret y colaboradores establecen tres grados evolutivos del paraganglioma carotídeo, siendo esta una conjunción quirúrgica y clínica en la que se relaciona el tamaño del tumor con el tipo de resección que será necesaria para extirparlo.

Tabla 1. Clasificación

ESTADIO I	Pequeños, fácilmente extirpables
ESTADIO II	Envuelven la arteria carótida interna. Resecables mediante disección de la subadventicia
ESTADIO III	Envuelven el eje carotídeo. Precisan resección carotídea
	III a. No contactan con la base del cráneo
	III b. Contactan con la base del cráneo. No dejan ningún segmento accesible de carótida para una anastomosis

Fuente: Clasificación Zanaret y colaboradores obtenida de Maldonado Díaz HO y cols.10

Shamblin también ha planteado otra clasificación, que ha sido útil a través de los años y que aún continúa vigente; siendo esta basada en el tamaño del tumor:

Tabla 2. Estadificación de paragangliomas.

ESTADIO I	Tumor menor de 2 cm, desplazando arterias carotídeas sin comprometer su pared
ESTADIO II	Tumor de 2 a 5 cm, adherido a las paredes arteriales o rodeando carótidas, sin placa o estenosis arterial termodinámicamente significativas
ESTADIO III	Tumor mayor de 5 cm, con extensión a base de cráneo, infiltración de la pared arterial o de estructuras vecinas y/o presencia de placas o estenosis arterial termodinámicamente significativas

Fuente: Ramírez G. AH y cols.11

Tomando en cuenta dichas clasificaciones, el tumor de la paciente se encontraría en ESTADIO II según la estadificación de paragangliomas y ESTADIO I según la clasificación de Zanaret.

CLÍNICA

Esta patología se presenta generalmente en la adultez media, como masas no funcionantes asintomáticas. Sin embargo, en menos del 1% de los casos pueden presentar clínica, debido a la secreción de catecolaminas; manifestándose con hipertensión arterial constante o paroxística, palpitaciones, cefalea, palidez, taquicardia, diaforesis, pérdida de peso e hiperglicemia. En estudios previos describen que la primera manifestación clínica, suele ser el aumento de tamaño de la masa. Mientras que en otros casos, existe la presencia de una masa dolorosa y aumento lento del tamaño de la cara lateral del cuello. En el caso estudiado la paciente presentó sensación de masa en el lado izquierdo del cuello; a diferencia de los casos más frecuentes que se presentan en el lado derecho. 9, 5, 11, 16

Al examen físico se encuentra una masa ubicada bajo el ángulo mandibular, profundo al borde anterior del músculo esternocleidomastoideo; indoloro a la palpación en ciertos casos. Suele ser móvil en sentido lateral, pero fijo en sentido longitudinal; esta es una característica semiológica

que se conoce como signo de Fontaine y se debe a su localización al interior de la vaina carotídea. Generalmente son unilaterales, aunque un 4% de los casos esporádicos y hasta un 31% de los familiares, son bilaterales o se asocian a paragangliomas en otros sitios anatómicos; en estos casos se deben aplicar consideraciones especiales. Inicialmente es importante saber que existe una predisposición genética, lo que sitúa a estos pacientes en un mayor riesgo de desarrollar lesiones adicionales o multicéntricas. En el caso expuesto no hubo antecedentes familiares con la patología; la característica principal fue de origen funcional al debutar con taquicardia, que desapareció posterior a la resección quirúrgica.8, 9, 14, 15

DIAGNOSTICO

La tomografía computarizada y la resonancia magnética, permiten la aproximación diagnóstica y clasificación inicial. Mientras que la angiografía permite el uso de embolización selectiva, cuya técnica en estos tumores es controversial. La tomografía computarizada presenta una sensibilidad de 77–98% y una especificidad de 29–92% para detectar paragangliomas. Mientras que la resonancia magnética, presenta una mayor sensibilidad siendo esta de 90–100%, así como una especificidad de 50–100%. El signo imagenológico característico es el signo de la lira, que esta descrito inicialmente en el estudio con angiografía, en donde el tumor localizado en la bifurcación carotídea separa las arterias carótidas interna y externa. Lo cual se visualizó en la paciente, mediante TAC de cabeza y cuello, encontrando el tumor en la bifurcación carotídea.8, 9, 14, 15

El diagnóstico histopatológico en la mayoría de los casos se puede realizar sólo con hematoxilina y eosina; pocos necesitan de reacciones de inmunohistoquímica para confirmar diagnóstico.5, 6, 11, 12

Se puede utilizar la medición de metanefrinas libres séricas; esta técnica es considerada la mejor prueba para excluir o confirmar la presencia de un feocromocitoma o un paraganglioma funcional. Sin embargo, la cantidad de catecolaminas séricas no se correlaciona con la malignidad. Con microscopía electrónica se ha demostrado que los paragangliomas malignos, tienen ausencia o disminución de las células sustentaculares. Con inmunohistoquímica los paragangliomas malignos presentan expresión constante de hormona

adrenocorticotropa, enolasa neuronal específica y neuropéptido Y; también hay un decremento en la positividad de sinaptofisina, vimentina. Algunos paragangliomas malignos también muestran alteraciones cromosómicas en 8p y 11q13, así sugiriendo que estos pueden ser utilizados como indicadores de malignidad.10, 13

TRATAMIENTO

La cirugía es el único tratamiento curativo y se considera el tratamiento de elección en la mayoría de los casos. Mientras que la radioterapia se indica en aquellos casos de resecciones incompletas o cuando la cirugía está contraindicada ya sea por irresecabilidad, recurrencia o malignidad.1, 9

Dado que la morbilidad del tratamiento quirúrgico de los paragangliomas aumenta con su tamaño, se sugiere que los pacientes en riesgo deben ser evaluados mediante examen físico, análisis de catecolaminas urinarias y resonancia magnética de cabeza y cuello cada 1 o 2 años a partir de los 14-16 años; con el fin de detectar tumores en una etapa temprana. En el caso de la paciente no hay relación familiar, masa de tamaño mediano según la escala de paragangliomas y estadio I por Zanareth y no presentó otras masas en el estudio imagenológico; por lo cual se espera una buena evolución con buen pronóstico. A pesar de esto debe seguir un control anual, posterior a este no será necesario seguimiento a menos que presente otro hallazgo de masa.6, 10

ALTERNATIVAS A LA CIRUGÍA

La cirugía es sencilla y exenta de complicaciones, al existir un diagnóstico temprano. Es decir, en aquellos casos donde se presenta un tumor de tamaño pequeño.

En caso de adultos mayores, con corta expectativa de vida, que desarrollen tumores pequeños y asintomáticos, se puede optar por el manejo “wait-and-see”.

En situaciones de contraindicación quirúrgica, es aconsejable la conducta expectante según algunos autores, aunque el tema sigue siendo controvertido. Aun así, cada vez se contemplan otras posibilidades, tales como la radioterapia o el seguimiento sin tratamiento en casos específicos.2

CONCLUSIÓN

Los tumores del glomus carotídeo son generalmente benignos y de diagnóstico tardío. Los estudios de imágenes son fundamentales para su

diagnóstico y estadificación. Está bien establecido el tratamiento quirúrgico precoz de estos tumores.

APORTE DE LA INVESTIGACIÓN

a) Dr. Víctor Hugo Aquel Cadena: Médico Tratante de Cirugía general y líder de investigación aportó con la revisión del artículo, su coordinación y cumplimiento de normas en el tratamiento del paciente.

b) Dr. Cristian García: Médico Tratante de Especialista de Cirugía de Cabeza y Cuello, aportó con el tratamiento clínico y quirúrgico de la paciente, fuentes bibliográficas y revisión del artículo.

c) Dra. Ana Belén Vargas Brazales: Médico Residente del Hospital IESS Latacunga, aportó con los datos de ingreso del paciente, así como con el diseño del artículo, redacción y fuentes bibliográficas.

d) Md. Marco Alfonso Díaz Piedrahita: Médico General de consulta privada, aportó con redacción, aplicación de estilo, fuentes bibliográficas, metodología, correcciones, diseño de resumen y traducción al abstract.

BIBLIOGRAFIA

1. Pacheco Ojeda DL, Carpio Pullopasig MD, Moreno MJ, López Araujo MJ, Trelles Ordóñez MR. Diagnóstico por imagen del tumor de cuerpo carotídeo. CAMBIOS-HECAM [Internet]. 2019 [Consultado 22 Abr 2021]; 13(23):9-3. Disponible en: <https://revistahcam.iess.gob.ec/index.php/cambios/article/view/164>

2. Borroto González A, Ventura Taveras JG, Sevilla Salas ME, Paz Cordovéz AS. Epidemiología de los tumores glómicos de cabeza y cuello [Internet]. Rev Cubana Otorrinolaringol Cirug Cabeza Cuello. 2021 [Consultado 22 Abr 2021]; 5(2). Disponible en: <http://www.revotorrino.sld.cu/index.php/otl/article/view/186>

3. Ikram A, Rehman A. Paraganglioma. [Updated 2021 Jan 6]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2021 Ene [Consultado 22 Abr 2021]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK549834/>

4. Robertson V, Poli F, Hobson B, Saratzis A, Ross Naylor A. A Systematic Review and Meta-Analysis of the Presentation and Surgical Management of Patients with Carotid Body Tumours. Eur J Vasc Endovasc Surg [Internet]. 2019 [Consultado 22 Abr 2021];57(4):477-86. Disponible en: [https://www.ejves.com/article/S1078-5884\(18\)30851-7/fulltext](https://www.ejves.com/article/S1078-5884(18)30851-7/fulltext)

5. Mafla Herrería CA, Sidel Tambo JG. Caracterización De Los Pacientes Con Diagnóstico De Tumor Del Cuerpo Carotídeo Que Fueron Tratados En El Hospital Carlos Andrade Marín En El Periodo De Enero Del 2010 A Diciembre De 2018. [Internet] [Tesis]. Quito: Pontificia Universidad Católica Del Ecuador Facultad De Medicina; 2019 [Consultado 22 Abr 2021]. Disponible en: <http://repositorio.puce.edu.ec/handle/22000/17189>

6. Andrade P, Tabares O, Mora C, Álvarez M, Salcedo F. Tumor de Glomus Carotídeo, a propósito de dos casos diagnosticados y operados en el área de cirugía Hospital Clínica Moderna Ibarra. La U Investiga [Internet]. 2018 Dic 31 [Consultado 22 Abr 2021];5(2):35-44. Disponible en: <http://revistasoj.s.utn.edu.ec/index.php/lauinvestiga/article/view/422>

7. Jansen TTG, Marres HAM, Kaanders JHAM, Kunst HPM. A meta-analysis on the surgical management of paraganglioma of the carotid body per Shamblin class. Clin Otolaryngol [Internet]. 2018 Apr 15 [Consultado 22 Abr 2021]. 43(4):1104-16. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/action/showCitFormats?doi=10.1111%2Fcoa.13116>

8. Jiménez Abad JM, Jaramillo Cueva CL. Factores predisponentes para complicaciones quirúrgicas del tumor del cuerpo carotídeo, hospitales Carlos Andrade Marín y Eugenio

- Espejo, 2007– 2016. [Internet] [Tesis]. Quito: Universidad Central Del Ecuador Facultad De Ciencias Médicas; 2017 [Consultado 22 Abr 2021]. Disponible en: <http://www.dspace.uce.edu.ec/handle/25000/16125>
9. Lozano Sánchez FS. Indicaciones quirúrgicas en paragangliomas carotídeos. Cambio del paradigma y propuesta de algoritmos. *Angiología* [Internet]. 2017 Jan [Consultado 22 Abr 2021];69(1):41–7. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0003317016300335?via%3Dihub>
10. Maldonado Díaz HO, Espada R, Guzmán Ovalle JE, Sánchez JC, Ortíz Alvarado JF. Caracterización Epidemiológica de los Pacientes con Diagnóstico de Glomus Carotideo Somatos a Resección en la Unidad de Cirugía Cardiovascular de Guatemala. *Rev guatemalteca cir* [Internet]. 2017 [Consultado 22 Abr 2021];23(1):56-66. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-884888>
11. Rodríguez González GM, Valentín González F, Rodríguez Reyna JC, Artze Alderete M. Tumor del cuerpo carotídeo. A propósito de un caso. *Revista Médica Electrónica* [Internet]. 2017 Abr 1 [Consultado 22 Abr 2021];39(2):353–60. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242017000200021
12. Moore MG, Netterville JL, Mendenhall WM, Isaacson B, Nussenbaum B. Head and Neck Paragangliomas: An Update on Evaluation and Management. *Otolaryngol Head Neck Surg* [Internet]. 2016 Apr [Consultado 22 Abr 2021];154(4):597-605. doi: 10.1177/0194599815627667. Epub 2016 Feb 9. PMID: 26861230. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26861230/>
13. González- Orús Álvarez- Morujo RJ, Ruiz MA, Serafini DP, Delgado IL, Friedlander E, Yurrita BS. Management of multicentric paragangliomas: Review of 24 patients with 60 tumors. *Head & Neck* [Internet]. 2016 [Consultado 22 Abr 2021]; 38:267-76. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/hed.23894>
14. Ramírez G. AH, Zalapa Velázquez A, Gallegos Hernández F, Cendejas Molina JL, Rentería DA. Paraganglioma carotídeo, presentación de un caso Shamblin III operado en Uruapan, Michoacán. *Rev Mex Angiol* [Internet]; 2015 Ene [Consultado 22 Abr 2021]; 43(1):4-27. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revmexang/an-2015/an151d.pdf>
15. Alvo A, Sedano C, De Grazia JA, Soto F, Vergara JI. Paraganglioma del cuerpo carotídeo: Revisión bibliográfica. *Acta otorrinolaringol cir cabeza cuello* [Internet]. 2015 Mar 31 [Consultado 22 Abr 2021];43(1):43–9. Disponible en: <https://revista.acorl.org.co/index.php/acorl/article/view/15>
16. Szymanska A, Szymanski M, Czekajaska-Chehab E, Gołabek W, Szczerbo-Trojanowska M. Diagnosis and management of multiple paragangliomas of the head and neck. *Eur Arch Otorhinolaryngol* [Internet]. 2015 [Consultado 22 Abr 2021]; 272:1991-9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24920325/>
17. González- Orús Álvarez- Morujo RJ, Arístegui Ruiz MÁ, da Costa Belisario J, Martínez Guirado T, Scola Yurrita B. Paragangliomas de cabeza y cuello: experiencia en 126 pacientes con 162 tumores. *Acta Otorrinolaringológica Española* [Internet]. 2015 Nov 1 [Consultado 22 Abr 2021];66(6):332–41. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S000165191400209X>.

Artículo de presentación de casos clínicos

Liquen Plano Ampollar: Reporte de Caso clínico
Bullous Lichen Planus: Clinical Case Report

Jenny Belén Altamirano Jara *, Lizeth Verónica Lafuente Cevallos **, Nathalie Paola Lascano Gallegos ***,
Jaime David Acosta España ****, Santiago Alberto Palacios Alvarez *****,
Departamento de Dermatología Centro de la Piel (CEPI), Orcid 0000-0001-5743-5900.
Universidad UTE, Centro de la Piel (CEPI), Orcid 0000-0001-7979-4787.
Departamento de Dermatopatología, Centro de la Piel (CEPI), Orcid 0000-0001-8380-9275.
Hospital Vozandes Quito, Orcid 0000-0001-5299-2732.
Centro de la Piel (CEPI), Orcid 0000-0001-8232-7645.
belen.medaltamirano93@gmail.com

Recibido: 26 de agosto del 2021

Revisado: 30 de agosto del 2021

Aceptado: 21 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: El liquen plano es una enfermedad inflamatoria inmuno-mediada, con una afección directa a los queratinocitos basales, se ha relatado una prevalencia estimada mundial menor al 1%, se han descrito catorce variedades de esta enfermedad y de estas el liquen plano ampollar es una variante rara que se caracteriza por la aparición de vesículas o ampollas sobre las típicas lesiones. Estos pacientes son diagnosticados por la presentación clínica e histopatología, una vez confirmado el diagnóstico son tratados principalmente con corticoides tópicos o sistémicos en función de respuesta clínica. En casos con inadecuada respuesta clínica otros fármacos pueden ser usados.

Objetivo: Describir el abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento de un paciente con liquen plano ampollar.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de un caso clínico de liquen plano ampollar, en el Centro de la Piel, Quito –Ecuador.

Resultados: Se reporta el caso de un hombre de 37 años de edad que durante 10 meses presenta placas, purpúricas, pruriginosas en espalda. Que presentó ampollas tensas que se extendieron hacia extremidades, cabeza y mucosa oral. En las lesiones de mucosa oral se observó estrías de Wickham lo que llevó a la sospecha de Liquen plano ampollar o penfigoide, se confirmó el diagnóstico mediante examen histopatológico donde se evidenció ampolla subepidérmica sobre la inflamación liquenoide e la inmunohistoquímica fue negativa. El paciente fue tratado con corticoides sistémicos por vía oral y terapia tópica en las lesiones, así como con metotrexate con resultado favorable.

Conclusiones:

El liquen plano ampollar es una enfermedad cutánea inmuno-mediada rara, en pacientes con esta patología debe hacerse el diagnóstico diferencial con penfigoide por histopatología. Esta condición es muy infrecuente por lo cual debe ser tomado en cuenta al momento de realizar diagnóstico diferencial con otras condiciones de la piel que se acompañan de ampollas o vesículas.

Abstract

Introduction: Lichen planus is an immuno-mediated inflammatory disease with a direct affection to basal keratinocytes and an estimated worldwide prevalence of around 1% has been reported, fourteen varieties of this disease have been described. The bullous lichen planus is a rare variant characterized by the appearance of vesicles or blisters on the typical lesions. These patients are diagnosed by the clinical presentation and histopathology; once the diagnosis is confirmed, they are treated mainly with topical or systemic corticosteroids depending on the clinical response. In cases with an inadequate clinical response, other drugs can be used.

Objective: Describe the clinical approach, diagnosis and treatment of a patient with bullous lichen planus.

Material and methods: Retrospective descriptive study, presentation of a clinical case of bullous lichen planus, in the Skin Center, Quito –Ecuador.

Results: The case of a 37-year-old man who presented purple, itchy plaques on the back for 10 months was reported. That he presented tense blisters that spread to the extremities, head and oral mucosa. In the oral mucosa

lesions, Wickham streaks were observed, which led to the suspicion of bullous lichen planus or pemphigoid, the diagnosis was confirmed by histopathological examination where subepidermal blister was evidenced on the lichenoid inflammation and the immunohistochemistry was negative. The patient was treated with oral systemic corticosteroids and topical therapy for the lesions, as well as methotrexate with favorable results.

Conclusions: Bullous lichen planus is a rare immuno-mediated cutaneous disease; in patients with this pathology, a differential diagnosis with pemphigoid should be made by histopathology. This condition is very rare, which is why it should be taken into account when making a differential diagnosis with other skin conditions that are accompanied by blisters or vesicles.

Palabras clave

Liquen Plano, Liquen Plano Ampollar, Vesículas, Ampollas, enfermedades de la piel, Reaccion liquenoide.

Key Words

Lichen Planus, Bullous Lichen Planus, Vesicle, Blister, skin diseases, Lichenoid reaction.

Introducción.

El término liquen plano (LP) fue introducido por primera vez por Erasmus Wilson en 1869 y se deriva de la palabra griega "leichen" musgo de árbol y palabra latina "planus" plano (1). El liquen plano es una enfermedad inflamatoria, multifactorial, de etiología no conocida exactamente, con fisiopatología autoinmune a expensas de los Linfocitos T, que afecta la piel, las uñas, el cabello y las membranas mucosas. Se han descrito 14 variantes, entre ellas el liquen plano ampollar (LPA), esta variante fue descrita por primera vez en 1892 por Kaposi (2,3).

LPA se caracteriza clínicamente por lesiones vesiculares y/o ampollas que se desarrollan en lesiones de LP preexistentes o en la piel perilesional por efecto de la degeneración licuefactiva severa de las células que forman la capa basal, es decir, inflamación extensa. En los casos en que las ampollas se forman debido a los autoanticuerpos circulantes, la enfermedad se denomina liquen plano penfigoide (LPP) y este patrón puede ser detectado por inmunofluorescencia (4).

Es importante reportar estos casos por la baja frecuencia con la que esta variante se presenta, la misma debe ser tomada en cuenta al momento de realizar diagnósticos diferenciales de otras enfermedades cutáneas con patrones ampollares.

Objetivo:

Describir el abordaje clínico, diagnóstico y tratamiento de un paciente con liquen plano ampollar.

Materiales y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de un caso clínico de liquen plano ampollar, en el Centro de la Piel, Quito –Ecuador.

Materiales y Métodos:

Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de un caso clínico de liquen plano ampollar, en el Centro de la Piel, Quito –Ecuador.

Presentación del caso clínico

Hombre de 37 años, procedente de Quito, profesión comerciante, sin otros antecedentes patológicos personales. Durante 10 meses presentó placas, purpúricas, pruriginosas en espalda que posterior a varios días evolucionaron a ampollas tensas superficiales que se extienden desde espalda hacia extremidades y cabeza, las cuales en la consulta médica se observaron predominantemente escoriadas (Figura 1A y 1B). En cavidad oral se evidenció manchas hiperpigmentadas con líneas blancas centrales en cara interna de mejilla derecha con leve dolor (Figura 1C). No se evidenció lesiones en palmas y plantas de los pies, o toma del estado general.



Figura 1.- Presentación clínica paciente liquen plano ampollar.

1A.- Brazo derecho con manchas, placas purpúricas con escoriaciones. 1B.- Pierna derecha presencia de manchas y placas purpúricas con vesículas sobre y perilesionales acompañadas de escoriaciones. 1C.- Mancha hiperpigmentada con líneas blancas en su centro en la pared interna del carillo en mejilla derecha.

Inicialmente, se pensó en una dermatosis de tipo ampollar como penfigoide ampollar o penfigo vulgar, sin embargo, el signo de Nikolsky fue negativo y además se observó lesiones en mucosa oral con el signo característico de estrías de Wickham, lo que llevó a pensar en liquen plano variante ampollar versus penfigoide.

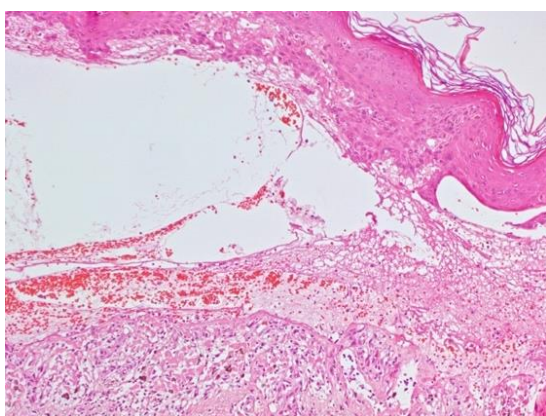


Figura 2.- Patrón histológico paciente liquen plano ampollar.

Histología mostró formación ampollar subepidérmica, bajo la cual se observa dermatitis de interfase liquenoide caracterizada por la presencia de un denso infiltrado inflamatorio en banda compuesto por linfocitos con melanófagos y plasmocitos.

Por lo cual se solicitó un estudio histológico de un fragmento de tejido cutáneo en el que se observó formación ampollar subepidérmica unilocular, bajo la cual se identificó una dermatitis de interfase liquenoide caracterizada por la presencia de un denso infiltrado inflamatorio en banda compuesto por linfocitos acompañados de melanófagos y plasmocitos (Figura 2).

Además, el estudio histológico evidenció a la epidermis suprayacente a la ampolla con áreas de hiperqueratosis, hipergranulosis focal, acantosis irregular de las redes de cresta y con la presencia de queratinocitos degenerados y cuerpos apoptóticos. La dermis profunda mostró un leve infiltrado inflamatorio perivascular

linfoplasmocitario (Figura 2). La inmunofluorescencia indirecta fue negativa descartando la variedad penfigoide de la enfermedad.

En base al estudio histológico se definió como un liquen plano ampollar, una vez confirmado el diagnóstico el paciente fue tratado con pulsos de prednisona a 1mg /kg de peso disminuyendo 10mg cada semana hasta terminar en 5mg durante un mes más, metotrexate se aplicó 25mg semanales periumbilicales durante 12 semanas, previa revisión de función hepática y renal, acompañado de clobetasol tópico en las lesiones dos veces al día, lo que permitió la remisión de su condición.

Discusión

EL LPA ha sido asociado con múltiples enfermedades y factores etiológicos, incluyendo infecciones virales, enfermedades autoinmunes, medicamentos y vacunas, entre otros (7). Se ha reportado que LPA reapareció poco después del inicio de radioterapia como un fenómeno de Koebner y en reacciones medicamentosas como el nivolumab (8, 9). Sin embargo, en este caso no se logró identificar un causante que pudo haber detonado la enfermedad.

El liquen plano variedad ampollar es un trastorno mediado inmunológicamente por la activación de las células T mediante citoquinas producidas como respuesta a los antígenos basales de los queratinocitos, que desencadena un extenso infiltrado linfocítico constituido principalmente por células T CD4 + y CD8 +. La activación de las células CD8 + juega un papel fundamental en el proceso de la enfermedad, mediante la unión de antígenos al MHC de clase I en los queratinocitos lesionados o mediante la activación de las células CD4 +. Esto induce la producción de VCAM-1 e ICAM-1 por los queratinocitos y las células dendríticas, lo que facilita la adhesión de los linfocitos a los queratinocitos y que resulta en apoptosis de los queratinocitos (1,6).

Los hallazgos clínicos típicos del liquen plano consisten en pequeñas pápulas poligonales violáceas, aplanadas, con estrías blancas reticulares en su superficie conocida como estrías de Wickham, en LPA las lesiones se caracterizan por la presencia de ampollas en la superficie (7). En este caso se logró identificar los dos tipos de lesiones, es decir las ampollas sobre las lesiones liquenoides en la piel y estrías en las lesiones de la mucosa oral.

Para el diagnóstico por anatomopatología, la lesión se caracterizó por una ampolla subepidérmica acompañada de cambios clásicos de liquen plano. La prueba de inmunofluorescencia directa e

indirecta en búsqueda de anticuerpos contra BP180 fue negativa (3). Este examen nos sirve para diferenciar de otras enfermedades liquenoides o ampollas del liquen plano como el liquen plano penfigoide, especialmente cuando no se obtienen los hallazgos histopatológicos e inmunopatológicos esperados o clásicos (8).

En estos casos el principal diagnóstico diferencial es el liquen plano penfigoide, sin embargo, existe una hipótesis que indica que posterior al estrés mecánico debido al comportamiento de rascado fuerte, una reacción inflamatoria persistente de LP en la unión dermoepidérmica y conduce a la producción de anticuerpos contra BP180. Esto genera la formación de ampollas en pacientes con LP preexistente, desencadenando la elevación del anticuerpo sérico anti-BP180 sugiriendo una etapa intermedia entre LPA y LPP (9).

No existe un tratamiento establecido para el LPA. Teniendo en cuenta que LPA es una forma hiperreactiva de LP, se ha utilizado empíricamente corticosteroides tópicos potentes. Se ha demostrado que el uso de acitretina es muy eficaz en LP a una dosis de 0.5 - 0,7 mg/kg hasta lograr la remisión, y posteriormente a una dosis de 0,3 a 0,5 mg/kg, ya sea en monoterapia o en combinación con corticoides tópicos o sistémicos. Los corticosteroides sistémicos se consideran una terapia de segunda línea para la LP, indicada para el manejo de formas graves o generalizadas. Otra opción descrita en la literatura científica es terapia con minipulso oral con betametasona para el tratamiento de LP generalizado y ampollado (10).

En nuestro medio el costo de la medicación influye de forma considerable para la adherencia del paciente por lo cual el metotrexate se consideró una opción asequible y con buenos resultados, se describe una eficacia similar a los corticoides orales de aproximadamente 69,6% para curación total de la enfermedad y permite usarlos por mas tiempo a diferencia del corticoide (10,11).

Conclusiones

Liquen plano variedad ampollar es una enfermedad extremadamente infrecuente mediada por la respuesta inmune, el diagnóstico es clínico e histopatológico y el manejo farmacológico no está estandarizado. En el caso descrito se usó una asociación de corticoide más metotrexato en dosis que llevaron a una evolución favorable. Es recomendable un adecuado entrenamiento clínico y un soporte histopatológico debido al amplio diagnóstico diferencial, así como un manejo temprano para disminuir el daño inmunológico.

Conflicto de interés:

Los autores declaran no tener conflicto de interés.

Referencias Bibliográficas

1. Maloth KN, Sunitha K, Boyapati R, Shravan Kumar DR. Bullous lichen planus treated with oral minipulse therapy: A rare case report. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*. 2014 Dec 5;8(12):ZD17–9.
2. Gerlicz-Kowalczyk ZA, Torzecka JD, Kot M, Dziankowska-Bartkowiak B. Atypical clinical presentation of lichen planus bullous in a systemic sclerosis patient. *Advances in Dermatology and Allergology/Postępy Dermatologii i Alergologii* [Internet]. 2016 Oct 1 [cited 2021 Aug 24];33(5):389. Disponible en: [/pmc/articles/PMC5110630/](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35110630/)
3. Rallis E, Liakopoulou A, Christodoulouopoulos C, Katoulis A. Successful treatment of bullous lichen planus with acitretin monotherapy. Review of treatment options for bullous lichen planus and case report. *Journal of Dermatological Case Reports* [Internet]. 2016 Dec 31 [cited 2021 Apr 28];10(4):62–4. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28435476/>
4. Camisa C, Olsen RG, Yohn JJ. Differentiating bullous lichen planus and lichen planus pemphigoides. *Journal of the American Academy of Dermatology*. 1984;11(6):1164–6.
5. Andrea S, María MA, María CC, Dermatológico Federico Lleras Acosta ESE Bogotá C, Dermatóloga pediatra P. LIQUEN PLANO AMPOLLOSO EN LA EDAD PEDIÁTRICA, UNA ADECUADA RESPUESTA AL TRATAMIENTO CON ESTEROIDE ORAL. *Revista Med REVISTA*. 2014;22(1):58–61.
6. Biolo G, Caroppo F, Salmaso R, Alaibac M. Linear bullous lichen planus associated with nivolumab. Vol. 44, *Clinical and Experimental Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2019. p. 67–8.
7. Liakopoulou A, Rallis E. Bullous lichen planus-a review. *J Dermatol Case Rep* [Internet]. 2017 [cited 2021 Apr 14];11(1):1–4. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3315/jdcr.2017.1239>
8. Camisa C, Neff JC, Rossana C, Barrett JL. Bullous lichen planus: diagnosis by indirect immunofluorescence and treatment with dapsone. *Journal of the American Academy of Dermatology* [Internet]. 1986 [cited 2021 Aug 4];14(3):464–9. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3514699/>
9. Fujii M, Takahashi I, Honma M, Ishida-Yamamoto A. Bullous lichen planus accompanied by elevation of serum anti-BP180 autoantibody: A possible transitional mechanism to lichen planus pemphigoides [Internet]. Vol. 44, *Journal of Dermatology*. Blackwell Publishing Ltd; 2017

[cited 2021 Apr 28]. p. e124–5. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28105695/>

10. Hazra SC, Choudhury AM, Khondker L, Khan SI. Comparative efficacy of methotrexate and mini pulse betamethasone in the treatment of lichen planus. *Mymensingh medical journal: MMJ*. 2013;22(4):787–97.

11. Atzmony L, Reiter O, Hodak E, Gdalevich M, Mimouni D. Treatments for Cutaneous Lichen Planus: A Systematic Review and Meta-Analysis. *American journal of clinical dermatology* [Internet]. 2016 Feb 1 [cited 2021 Aug 25];17(1):11–22. Disponible en:
<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26507510/>

Artículo de presentación de casos clínicos

Neumotórax bilateral, en un paciente convaleciente de infección por Covid-19. A propósito de un caso
Bilateral pneumothorax, in a convalescing patient of Covid-19 infection. About a case

Angela Lissette Guevara A*, Katherine Solange Moya R**, Pablo Ernesto Pino F***, Marilyn Denise Guevara A****

*Unidad Anidada Pelileo / ORCID: 0000-0003-3968-2515

**Puesto de salud Mamayak-Taisha,

***Hospital Básico Pelileo / ORCID: 0000-0001-7446-0462

****Universidad Politécnica de Chimborazo.

angelalissetteguevaraacurio@gmail.com

Recibido: 28 de julio del 2021

Revisado: 15 de septiembre del 2021

Aceptado: 29 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: Las alteraciones fisiopatológicas que ocurren a nivel pulmonar en la infección por COVID 19 pueden generar una serie de complicaciones infrecuentes como el neumotórax que se desarrolla tanto en las etapas agudas como durante la recuperación de esta enfermedad.

Objetivo: Proporcionar información acerca de las complicaciones tardías de la neumonía por COVID 19 mediante la descripción de un caso clínico.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, descripción de un caso clínico. Resultados: Se presenta el caso de un paciente de 51 años con neumonía por COVID 19 en etapa de convalecencia que acude por un control médico y seguimiento presentando dificultad respiratoria. Paciente taquipneico, hipoxémico, auscultación pulmonar alterada.

Conclusión: La infección por COVID 19 es un factor de riesgo per se de neumotórax aun en etapas tardías de la enfermedad por lo que es importante continuar con el seguimiento médico de estos pacientes.

Palabras clave: neumotórax, pulmonar, COVID 19, convalecencia, complicaciones

Abstract

Introduction: The pathophysiological alterations that occur at the pulmonary level in COVID 19 infection can generate a series of infrequent complications such as pneumothorax that develops both in the acute stages and during recovery from this disease.

Objective: To provide information about the late complications of Pneumonia due to COVID 19 by describing a clinical case.

Material and methods: Retrospective descriptive study, description of a clinical case.

Results: The case of a 51-year-old patient with COVID-19 pneumonia in convalescence who comes for a medical check-up and follow-up presenting respiratory distress is presented. Tachypneic, hypoxemic patient, altered pulmonary auscultation.

Conclusion: COVID 19 infection is a risk factor per se for pneumothorax even in late stages of the disease, so it is important to continue with the medical follow-up of these patients.

Key words: pneumothorax, pulmonary, COVID 19, convalescence, complications.

Introducción.

Se ha reportado un sinnúmero de secuelas y complicaciones pulmonares agudas, subagudas y crónicas asociadas a la infección por COVID 19 que tiene que ver sobre todo con las alteraciones fisiopatológicas subyacentes propias de esta nueva

enfermedad (1). Dentro de este contexto se encuentra el neumotórax, definido como la presencia de aire libre en la cavidad pleural (2)(3). Su origen generalmente es espontáneo y puede ser primario o secundario, dependiendo de la ausencia

o presencia de una enfermedad pulmonar subyacente (4).

El neumotórax puede ser una complicación rara en pacientes con enfermedad por COVID-19, se han reportado en aproximadamente en el 1 % en pacientes internados en áreas de hospitalización general, en el 2% de pacientes internados en unidades de cuidados intensivos, y en el 1% en los pacientes que fallecen por esta enfermedad, y no hay datos estadísticos actuales de esta complicación en fases tardías de la infección (3) (4) (6) (7) (8) (18).

Aunque la mayoría de reportes de caso hablan de esta complicación en el periodo agudo también se ha reportado que durante la posinfección o convaleciente es decir como complicación pulmonar tardía del COVID-19 (6) (9). Es importante destacar importancia que desempeñan las imágenes diagnósticas no solo en el curso de la enfermedad, sino también durante su seguimiento para valorar la aparición de las complicaciones descritas (4) (9). Las características conocidas de COVID-19 en la TC inicial incluyen opacificación en vidrio esmerilado de presentación multilobar bilateral con una distribución periférica o posterior, principalmente en el lóbulos inferiores, otras imágenes atípicas son opacidades consolidativas, engrosamiento septal, bronquiectasias, engrosamiento pleural, sin embargo también se ha reportado casos de derrame pleural, derrame pericárdico, linfadenopatía, y neumotórax, que son infrecuentes, pero pueden observarse con la progresión de la enfermedad (5). Patrones de imagen correspondientes a la mejoría clínica ocurren después de la semana 2 de la enfermedad e incluyen resolución gradual de la consolidación y opacidades y disminución del número de lesiones y lóbulos afectados (5).

El neumotórax se ha asociado sobre todo a la ventilación mecánica como complicación propia del procedimiento, sin embargo se ha reportado también en pacientes sin ventilación invasiva como las que requirieron cánula nasal de alto flujo o simplemente oxígeno por mascarilla o cánula nasal simple durante la fase aguda (6). Esto se debe a que en la fisiopatología de la neumonía por el SARS-CoV-2 se ha observado daño alveolar difuso con edema, hemorragia alveolar y depósito de fibrina que provoca cambios microangiopáticos

como trombosis, necrosis y angiogénesis anormal (1).

Esta complicación al ser infrecuente en la fase de recuperación de la infección por COVID 19, sin reportes de casos a nivel nacional, está sujeto a un constante subdiagnóstico, por lo que se destaca la importancia de describir el presente trabajo, haciendo énfasis en el seguimiento de esta patología una vez superado el periodo agudo.

OBJETIVO

Proporcionar información acerca de las complicaciones tardías de la neumonía por COVID 10 mediante la descripción de un caso clínico, con sustentación bibliográfica actualizada del tema.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio descriptivo retrospectivo, descripción de un caso clínico de Neumotórax bilateral como complicación tardía de la infección por COVID 19; diagnosticado durante el seguimiento tras el alta hospitalaria del paciente. El paciente firmo el respectivo consentimiento informado para la publicación del caso clínico.

RESULTADOS

Paciente masculino de 51 años, sin antecedentes patológicos personales. Con historial de infección por COVID 19 manejado a nivel hospitalario durante 8 días con oxigenoterapia por mascarilla a un flujo de 8 litros/min, dado de alta hace 15 días, acude al área de atención de pacientes con síntomas respiratorios para seguimiento y control médico. Durante la anamnesis paciente refiere que desde hace 1 día presenta disnea de pequeños esfuerzos acompañado de expectoración hemoptoica y malestar general.

Al examen físico TA: 140/ 80, FC: 130 lpm, FR: 30 rpm, T°: 36.5, SatO₂: 80% aire ambiente, Glasgow 15/15. Se observa un paciente con palidez generalizada y dificultad respiratoria marcada que se exacerba al hablar. A nivel del tórax se observa retracciones intercostales y uso de musculatura respiratoria accesorias, en la auscultación Murmullo Vesicular disminuido en campo pulmonar izquierdo y abolido en base pulmonar derecha, y estertores crepitantes en ambos campos pulmonares.

Se solicita exámenes complementarios con los siguientes resultados.

LABORATORIO:

Hematocrito: 34%

Hemoglobina: 10,62 gr/dl

Leucocitos: 10400 mmc

Segmentados: 74%

Linfocitos: 24%

Urea: 31.4 mg/dl

Creatinina: 0.89 mg/dl

PCR: 96 mg/dl

TOMOGRAFÍA AXIAL COMPUTARIZADA SIMPLE DE TÓRAX:

Infiltrado en Vidrio deslustrado y retículo acinar subpleural bilateral con tendencia a la consolidación. Moderado neumotórax bilateral, bullas enfisematosas. Engrosamiento de la trama broncovascular difusa, mínimo derrame pleural bilateral.

Como conclusión del estudio tomográficos neumonía viral en fase de resolución, CORADS 6, Neumotórax bilateral (Figura. 1).

Paciente es transferido a segundo nivel de atención de salud en donde se le coloco tubo torácico bilateral, hospitalizado por 8 días con resolución favorable del cuadro, acude a control con SatO₂ de 91% aire ambiente en mejores condiciones clínicas, con disnea de medianos y grandes esfuerzos de curso crónico por los daños fibróticos pulmonares como secuela de la infección.

DISCUSIÓN

Es bien conocido que el barotrauma en pacientes con asistencia ventilatoria mecánica puede ser una explicación etiológica de neumotórax, sin embargo ante el reporte de casos no relacionados con este procedimiento se planteó que en el curso del COVID 19 la enfermedad propia puede estar causando una vulnerabilidad a los neumotórax aun en etapas postinfecciosas (2) (4) (6) (9) (8) (10).

Es así en los pacientes con infección por COVID 19 el origen de esta complicación en este caso en específico estaría relacionada al desarrollo de enfermedad bullosa debido a los procesos fisiopatológicos que ocurren durante la enfermedad, que si bien aún no se conocen en su totalidad tienen que ver con cambios quísticos y fibróticos, mecanismos que promueve una destrucción del tejido alveolar que da como resultado la formación de bullas, lo que aumenta el riesgo de neumotórax. Las bullas pulmonares se definen como espacios aéreos > de 1 cm de diámetro que carecen de pared epitelial, formadas a partir de tejido pulmonar dañado. Algunos autores consideran que la ruptura de una bulla para ser la causa de neumotórax espontáneo sobre todo en la fase de convalecencia (4) (6) (9).

En este proceso se cree que la tormenta inflamatoria también desempeña un papel importante que provocaría la ruptura espontánea de pequeñas vías respiratorias frágiles infectadas por el virus, se ha asociado además que este daño está relacionado con la tos persistente que estos pacientes presentan. En la etapa de convalecencia se ha visto que los pacientes con esta complicación presentan hemoptisis lo que sustenta dicha teoría fisiopatológica (4) (6) (9) (8) (11). También se ha planteado que los tapones de moco pueden estar facilitando el aumento local de la presión intraalveolar favoreciendo la destrucción alveolar (2). Es posible que el proceso de destrucción pulmonar continúe con una duración más prolongada de la enfermedad aguda lo que explica la aparición de esta complicación en una etapa más tardía (12).

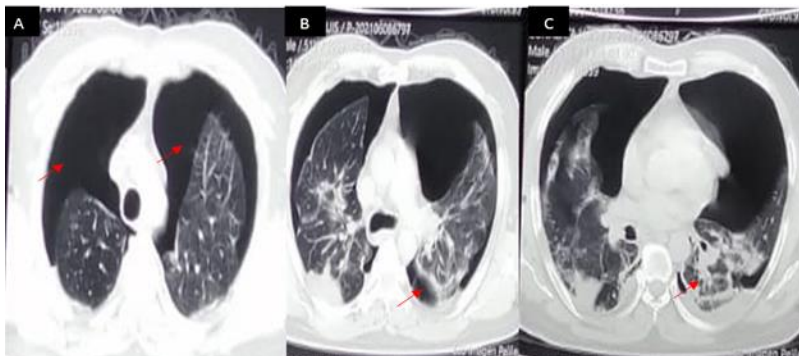


Figura 1: A- Neumotórax bilateral en bases pulmonares, B- Bulla enfisematosas, C- Neumonía en fase de resolución con cambios fibróticos

De igual forma se ha asociado el desarrollo de neumotórax con la presencia de alguna enfermedad pulmonar crónica como enfermedad pulmonar obstructiva crónica y enfermedad pulmonar intersticial o tabaquismo sin embargo puede presentarse también aun en su ausencia en el contexto de este nuevo virus (4) (5) (6) (9) (13) (14).

Algunos factores que se han asociado con aumento del riesgo de formación de neumotórax son neutrofilia, daño pulmonar grave y evolución clínica prolongada, también se ha reportado mayor frecuencia en hombres y aumento riesgo de padecer neumotórax con la edad ya que se ha visto mayor porcentaje de morbilidad y mortalidad en mayores de 70 años (4) (6).

En lo que respecta a las manifestaciones clínicas el dolor torácico y la disnea son los más síntomas comunes. En pacientes COVID 19 que tienen un compromiso respiratorio de base el deterioro agudo, con baja rápida de la saturación de oxígeno haría sospechar del diagnóstico, incluso después de la resolución de la inicial síntomas, por lo que se debe dar una vigilancia estrecha sobre todo en presencia de evidencia radiológica de neumatoceles o bullas (10) (12) (13) (15) (16). El tiempo medio desde la aparición de los síntomas de COVID-19 hasta desarrollo de neumotórax en casos no mecánicos pacientes ventilados fue de 19 días (10) (16) (17).

La aparición de neumotórax puede aumentar las tasas de mortalidad y morbilidad en un paciente con infección por COVID 19 (13) (15) (18).

En general, los pacientes críticamente enfermos con neumotórax experimentaron un aumento de 2 veces en el riesgo de ingreso a UCI y mortalidad hospitalaria que aquellos sin esta complicación. La tasa de mortalidad general de los pacientes con COVID-19 diagnosticados con neumotórax fue de hasta 74,2% (14) (18).

De lo expuesto anteriormente estamos ante un caso clínico en que el paciente desarrollo neumotórax bilateral durante el periodo de recuperación de la infección por COVID 19 a pesar de a ver tenido un curso de la enfermedad aguda que no requirió ventilación mecánica, además paciente no presentaba alguna enfermedad pulmonar subyacente, no era fumador, el único factor se riesgo asociado fue el ser de sexo masculino, lo que contribuye a apoyar lo expuesto por la literatura y

los distintos reportes de casos clínicos del tema, que hablan de que los distintos mecanismos de daños del parénquima pulmonar durante la infección y la tos condicionan la ruptura de los alveolos generando el desarrollo de bullas enfisematosas cuya ruptura conlleva el desarrollo de un neumotórax.

CONCLUSIONES

- La neumonía por COVID 19 en etapas tardías debe ser considerado como factor de riesgo independiente para desarrollo de neumotórax, aun en ausencia de otra enfermedad concomitante, por lo que este aspecto se debe tomar ante la sospecha diagnóstica de esta complicación.
- Durante la convalecencia de una neumonía por COVID 19 debería continuarse con seguimiento de estos pacientes, ya que en general en esta etapa el personal médico no toma en cuenta que se podrían presentarse estas complicaciones.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses

BIBLIOGRAFIA

1. Evaluation R, Pulmonary of. valoración radiológica de las secuelas pulmonares en la COVID-19. 2020;137(03):298–304. https://analesranm.es/revista/2020/137_03/13703_doc01
2. Id LT, Şaşal FG. COVID-19 pneumonia and pneumothorax : case series. 2020;68(4):437–43. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33448741/>
3. Ahmed I, Shahab H, Ahmed MA, Sohaib M. COVID-19 Presenting with Spontaneous Pneumothorax. 2021;31:2020–2. https://ecommons.aku.edu/cgi/viewcontent.cgi?article=1157&context=pakistan_fhs_mc_med_cardio
4. Quincho-lopez A, Quincho-lopez DL, Hurtado-medina FD. Case Report : Pneumothorax and Pneumomediastinum as Uncommon Complications of COVID-19 Pneumonia — Literature Review. 2020;103(3):1170–6. <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/3/article-p1170.xml>
5. Salehi S, Abedi A, Balakrishnan S, Gholamrezanezhad A. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Systematic Review of Imaging

- Findings in 919 Patients. *AJR Am J Roentgenol.* 2020 Jul;215(1):87-93. doi: 10.2214/AJR.20.23034. Epub 2020 Mar 14. PMID: 32174129.
6. Marciniak SJ, covid-19 y neumotorax. 2021;19–20. *European Respiratory Journal*, <https://erj.ersjournals.com/content/56/5/2002697.a> bstract
7. Sato L, Kinoshita N, Nakamoto T, Ohmagari N. Hemoptysis and a Newly Formed Lung Bulla in a Case of Convalescent COVID-19 Pneumonia. 2021;803–5. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33456035/>
8. Marzocchi G, Vassallo A, Monteduro F. Spontaneous pneumothorax as a delayed complication after recovery from COVID-19. 2021;1–2. Marzocchi G, Vassallo A, Monteduro F. Spontaneous pneumothorax as a delayed
9. Antonio J, Blanco R, Daniel J, Blanco R, Rodríguez JJ. Enfermedad bullosa como complicación pulmonar en la convalecencia de COVID-19 Bullous disease as a pulmonary complication in the convalescence of COVID-19. 2020;32:66–71. <https://revistas.asoneumocito.org/index.php/rcneumologia/article/view/536>
10. Nunna K, Braun AB. Development of a large spontaneous pneumothorax after recovery from mild COVID-19 infection. 2021; <https://casereports.bmj.com/content/bmjcr/14/1/e238863.full.pdf>
11. Sun R, Liu H, Wang X. Mediastinal Emphysema , Giant Bulla , and Pneumothorax Developed during the Course of COVID-19 Pneumonia. 2020;21(5):541–4. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7183834/>
12. Shah V, Brill K, Dhingra G, Kannan S. Delayed recurrent spontaneous pneumothorax in a patient recovering from COVID-19 pneumonia. 2021;183–5. <https://covid19.elsevierpure.com/en/publications/delayed-recurrent-spontaneous-pneumothorax-in-a-patient-recoverin>
13. Weiyi Wang, MD, Rundi Gao, MD, Yulu Zheng, MD, Libin Jiang, MD, COVID-19 with spontaneous pneumothorax, pneumomediastinum and subcutaneous emphysema, *Journal of Travel Medicine*, Volume 27, Issue 5, July 2020, taaa062, <https://doi.org/10.1093/jtm/taaa062>
14. Chong WH, Saha BK, Hu K, Chopra A. The incidence , clinical characteristics , and outcomes of pneumothorax in hospitalized COVID-19 patients : A systematic review. *Hear Lung [Internet].* 2021;50(5):599–608. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.hrtlng.2021.04.005>
15. Yasukawa K, Vamadevan A, Rollins R. Images in Clinical Tropical Medicine Bulla Formation and Tension Pneumothorax in a Patient with COVID-19. 2020;103(3):943–4. <https://www.ajtmh.org/view/journals/tpmd/103/3/article-p943.xml>
16. Ferreira, João Guimarães et al. Pneumothorax as a late complication of COVID-19. *Revista do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo [online].* 2020, v. 62 [Accessed 16 September 2021] , e61. Available from: <<https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062061>>. Epub 31 Aug 2020. ISSN 1678-9946. <https://doi.org/10.1590/S1678-9946202062061>.
17. Marza, Adina M., Alina Petrica, Florina N. Buleu, and Ovidiu A. Mederle 2021. "Case Report: Massive Spontaneous Pneumothorax—A Rare Form of Presentation for Severe COVID-19 Pneumonia" *Medicina* 57, no. 2: 82. <https://doi.org/10.3390/medicina57020082>
18. Suphi Aydın, Gürhan Öz, Ahmet Dumanlı, Aydın Balcı, Adem Gencer. A Case of Spontaneous Pneumothorax in Covid-19 Pneumonia. *Journal of Surgery and Research* 3 (2020): 096-101.

Quiste ovárico congénito: Reporte de caso
Congenital ovarian cyst: Case report

José A. Durán-Chávez *, Andrea R. Pérez-Castillo **, Denys A. Quispe-Alcocer ***, Mónica A. Mullo-Cajamarca****.

*Centro de Investigación Médica Provida - CIM Provida, Hospital Provida, Latacunga-Ecuador / ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6570-2092>

**Hospital Provida, Latacunga-Ecuador / ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-2016-6158>

***Hospital Provida, Latacunga-Ecuador / ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7330-9031>

jaduran_1975@yahoo.com

Recibido: 26 de junio del 2021

Revisado: 2 de agosto del 2021

Aceptado: 6 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: Los quistes ováricos son la tercera causa más importante de masas intraabdominales después de los sistemas renal y gastrointestinal. La principal preocupación ante este diagnóstico son las posibles complicaciones (torsión, rotura, hemorragia y compresión de otras vísceras) que podrían poner en riesgo la vida del feto o recién nacido.

Objetivo: Describir caso clínico de un quiste ovárico congénito, encontrado en el feto a las 33.4 semanas de gestación en una paciente del Hospital PROVIDA - Latacunga.

Resultados: Se presenta un caso de una paciente de 37 años, que bajo técnicas de reproducción logra embarazo. A las 33.4 semanas de gestación, se evidencia imagen hipocóica de 46*39*46 mm de bordes regulares en fosa ovárica izquierda, se realiza seguimiento ecográfico durante período prenatal sin visualizar alteraciones en el sistema renal. Se decide terminar embarazo por vía alta a las 38.4 semanas por cicatriz uterina previa, se obtiene recién nacido vivo a término, femenino, en buenas condiciones generales. En ecografía postnatal se reporta quiste dependiente del parénquima ovárico izquierdo de 17*12*11 mm.

Conclusión: Ante el diagnóstico de quiste ovárico congénito se debe tener una actitud conservadora, es decir, observar y dar seguimiento debido a que la mayoría pueden involucionar o reaparecer tras una intervención quirúrgica.

Palabras clave: Quiste Ovárico, Diagnóstico, Feto, Ultrasonografía.

Abstract

Introduction: Ovarian cysts are the third most important cause of intra-abdominal masses after the renal and gastrointestinal systems. The main concern with this diagnosis is the possible complications (torsion, rupture, hemorrhage and compression of other viscera) that could put the life of the fetus or newborn at risk.

Objective: To describe a clinical case of a congenital ovarian cyst found in the fetus at 33.4 weeks of gestation in a patient at Hospital PROVIDA - Latacunga.

Results: We present a case of a 37 years old female patient, who achieved pregnancy under reproductive techniques. At 33.4 weeks of gestation, a hypoechoic image of 46*39*46 mm with regular borders is evidenced in the left ovarian fossa, ultrasound follow-up is performed during the prenatal period without visualizing alterations in the renal system. It was decided to terminate the pregnancy at 38.4 weeks due to previous uterine scarring, a live newborn was obtained at term, female, in good general condition. Postnatal ultrasound reports a cyst dependent on the left ovarian parenchyma of 17*12*11 mm.

Conclusion: When diagnosed with a congenital ovarian cyst, a conservative attitude should be adopted, that is., observation and follow-up, since most of them may involute or reappear after surgery.

Key words: Ovarian cyst, Diagnosis, Fetus, Ultrasonography.

Introducción.

Los quistes ováricos son la tercera causa más importante de masas intraabdominales después de los sistemas renal y gastrointestinales, podrían confundirse con quistes genitourinarios, quistes gastrointestinales y linfangiomas (1) (2)(3). La prevalencia de quistes ováricos en recién nacidos es de 1 en 1000 nacidos vivos (4). La incidencia real no está determinada, pero puede observarse en 30 – 70 % de fetos, mediante la ecografía prenatal de rutina. Estudios previos en donde se practicó autopsias en neonatos, reportan la presencia de quistes foliculares hasta en 34% de casos (5). Los quistes ováricos foliculares aumentan en frecuencia con el avance de la edad gestacional, estando también relacionados con ciertas condiciones maternas tales como diabetes mellitus, preeclampsia e isoimmunización contra Rhesus (2). La etiología no está claramente definida, se cree que los quistes ováricos fetales se derivan de la estimulación excesiva del ovario fetal por la gonadotropina coriónica placentaria y el estrógeno materno, que al ceder dicho estímulo tienden a desaparecer (6). El diagnóstico se establece con cuatro criterios ecográficos: sexo femenino, estructura quística regular, no de línea media, tracto urinario y tracto gastrointestinal de apariencia normal (7)(8). Los estudios complementarios son ecografías de detalle y seguimiento cada 4 semanas para observar la evolución (8)(9). En la ecografía, un quiste ovárico fetal se manifiesta como un quiste anecoico de paredes delgadas superiores y parasagital a la vejiga. Pueden ser simples o complicados y unilaterales o bilaterales, y pueden enmascararse como una masa sólida cuando ocurre una hemorragia o una torsión (10)(11). El tratamiento ha sido motivo de controversia, desde aspiración intrauterina, cirugía posnatal y manejo conservador; este último viable hasta en el 85% de casos (12–14).

Objetivo: Describir caso clínico de un quiste ovárico congénito encontrado en el feto a las 33.4 semanas de gestación en una paciente del Hospital PROVIDA - Latacunga.

Materiales y Métodos: Estudio observacional retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados: Se trata de una paciente de 37 años, con antecedente de infertilidad primaria, al realizar

estudios correspondientes se halló mioma uterino de 66*69*72mm. De igual manera se encontró pólipo endometrial de 15*14mm, por lo que fue sometida a miomectomía más polipectomía. Transcurridos 10 meses del procedimiento quirúrgico, previa comprobación de permeabilidad tubárica acude en su tercer día del ciclo y se procedió a inducción de la ovulación con citrato de clomifeno, 100 mg diario por 5 días. Se logra embarazo, con controles prenatales normales, eco cromosómico y eco de detalle anatómico dentro de la normalidad. A las 33.4 semanas se evidencia presencia de imagen hipoecoica de 46*39*46 mm, de bordes regulares, sin vascularidad periférica a nivel de pelvis fetal, específicamente en fosa ovárica izquierda; siendo compatible con quiste ovárico fetal izquierdo. En el protocolo de seguimiento ecográfico persiste la presencia de la imagen descrita, con mínima modificación en su tamaño; no se visualizaron alteraciones a nivel del sistema renal. Al finalizar la gestación, el quiste midió 38*35*36mm (Figura 1).



Figura 1. Quiste ovárico fetal izquierdo

Fuente: Servicio de Ginecología-Obstetricia, Hospital PROVIDA

La madre fue ingresada a las 38.4 semanas con pródomos de trabajo de parto, debido a cicatriz uterina previa se decidió terminar embarazo por vía alta. Se obtuvo recién nacido vivo femenino, de 3.030 gr, APGAR: 8-9 al minuto y a los 5 minutos respectivamente.

A la exploración física el recién nacido, no presentó malformaciones. En ecografía postnatal se describe

a nivel de fosa ilíaca izquierda un quiste dependiente del parénquima ovárico ipsilateral, con un tamaño de 17*12*11mm y volumen de 1.42ml (Figura 2).

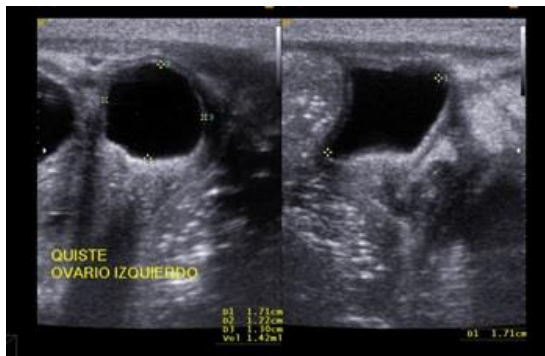


Figura 2. Quiste ovárico izquierdo postnatal

Fuente: Servicio de Ginecología-Obstetricia, Hospital PROVIDA



Figura 3. Vista ecográfica de vejiga, útero y quiste postnatal

Fuente: Servicio de Ginecología-Obstetricia, Hospital PROVIDA

Durante la evolución no presentó complicaciones, mantuvo adecuada tolerancia a la alimentación con leche materna, sin distensión abdominal y eliminaciones presentes. Los signos vitales se mantuvieron estables, no presentó sepsis. Tomando en cuenta lo antes mencionado, el médico tratante de neonatología decide alta y control ecográfico de quiste ovárico fetal izquierdo en seis meses por consulta externa.

Al cuarto día de nacida, neonata fue reingresada a neonatología para fototerapia por diagnóstico de ictericia neonatal, con evolución favorable.

Discusión

La principal preocupación que surge ante el diagnóstico de quiste ovárico congénito son las posibles complicaciones, como torsión con pérdida de ovario, rotura, hemorragia y compresión de otras vísceras; de las cuales la torsión quística de ovario es una de las más graves debido a que puede causar pérdida del ovario (2).

A pesar del riesgo de complicaciones se recomienda que el quiste ovárico fetal debe darse seguimiento ecográfico y que la mayoría de ellos retrocederán espontáneamente en un período de 12 meses después del nacimiento, independientemente de sus hallazgos ecográficos. Además, recalcan que solo debe tratarse los quistes sintomáticos o aquellos con un diámetro mayor de 5 cm que no disminuyen de tamaño (15).

Estudios previos realizados por Nakamura y su equipo, demuestran que del total de la población de estudio, el 42% presentó remisión espontánea del quiste ovárico bajo tratamiento conservador después del nacimiento; de las cuales el 85% preservó sus ovarios (12).

Esto concuerda con los hallazgos descritos en un estudio multicéntrico donde el 32% de los quistes ováricos se resolvieron espontáneamente prenatalmente, el 38% postnatalmente, el 14% se sometieron a cirugía postnatal y 16% casos presentó torsión. Concluyendo que los quistes > 40 mm tienen una probabilidad significativamente menor de resolverse espontáneamente (16).

La aspiración in útero del quiste es controversial, a pesar de ello existe evidencia a favor de esta técnica; recomendándola si el diámetro del quiste prenatal es mayor de 5 cm o si el diámetro aumenta en más de 1 cm por semana (17). Noia y colaboradores, han demostrado que la realización de una aspiración temprana evita torsión, necrosis tisular y cirugía posnatal invasiva; protegiendo la capacidad gestacional de la recién nacida (18). Diguisto y su equipo, comparó la técnica invasiva frente al manejo expectante en quistes ováricos fetales anecoicos; observando que no existe una reducción en las intervenciones neonatales

generales, pero se asoció con una menor tasa de ooforectomía (13).

La escisión quirúrgica generalmente está indicada para los quistes que son complejos, sintomáticos, que aumentan de tamaño y persisten por más de 6 meses (19)(20). En el caso que exista torsión ovárica que ponga a la paciente en riesgo de sepsis o inestabilidad hemodinámica, recomienda ooforectomía y salpingooforectomía (21).

Conclusión

Ante el diagnóstico de quiste ovárico congénito se debe tener una actitud conservadora, es decir, observar y dar seguimiento debido a que la mayoría pueden involucionar o reaparecer tras una intervención quirúrgica. El diagnóstico prenatal permite establecer una posible causa de abdomen agudo en el periodo perinatal, en pacientes sintomáticas.

Contribución de los autores

Los autores declaran haber contribuido de manera similar en la elaboración del presente manuscrito.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de intereses

Aspectos bioéticos

Se obtuvo el consentimiento informado para la publicación del presente caso.

Financiamiento

Autofinanciado

Referencias Bibliográficas

1. Acar B. A Case Report: Neonatal Torsional Ovarian Cyst. *Med Bull Sisli Hosp* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 24];53(4). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32377121/>
2. Heling KS, Chaoui R, Kirchmair F, Stadie S, Bollmann R. Fetal ovarian cysts: Prenatal diagnosis, management and postnatal outcome. *Ultrasound Obstet Gynecol*. 2002;20(1):47–50.
3. Strickland JL. Ovarian cysts in neonates, children and adolescents. Vol. 14, *Current Opinion*

in *Obstetrics and Gynecology*. *Curr Opin Obstet Gynecol*; 2002. p. 459–65.

4. Chen L, Hu Y, Hu C, Wen H. Prenatal evaluation and postnatal outcomes of fetal ovarian cysts. *Prenat Diagn* [Internet]. 2020 Sep 1 [cited 2021 Aug 24];40(10):1258–64. Available from: <https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/pd.5754>
5. F B, M L, L M, A K, G P, S G, et al. Outcome of fetal ovarian cysts diagnosed on prenatal ultrasound examination: systematic review and meta-analysis. *Ultrasound Obstet Gynecol* [Internet]. 2017 Jul 1 [cited 2021 Aug 24];50(1):20–31. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27325566/>
6. Brandt ML, Helmrath MA. Ovarian cysts in infants and children. *Semin Pediatr Surg*. 2005;14(2):78–85.
7. Kim HS, Yoo SY, Cha MJ, Kim JH, Jeon TY, Kim WK. Diagnosis of neonatal ovarian torsion: Emphasis on prenatal and postnatal sonographic findings. *J Clin Ultrasound*. 2016 Jun;44(5):290–7.
8. The Fetal Medicine Foundation. Fetal abnormalities. Genital tract. Ovarian cyst.
9. Signorelli M, Gregorini M, Platto C, Orabona R, Zambelloni C, Torri F, et al. The prognostic value of antenatal ultrasound in cases complicated by fetal ovarian cysts. *J Neonatal Perinatal Med* [Internet]. 2019 [cited 2021 Aug 24];12(3):339–43. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30883366/>
10. Trinh TW, Kennedy AM. Fetal ovarian cysts: Review of imaging spectrum, differential diagnosis, management, and outcome. *Radiographics*. 2015;35(2):621–35.
11. Chiarenza S, Conighi M, Conforti A, Bleve C, Esposito C, Escolino M, et al. Guidelines of the Italian Society of Videosurgery in Infancy (SIVI) for the minimally invasive treatment of fetal and neonatal ovarian cysts. *Pediatr Med Chir* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 24];42(1):10–5. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33140631/>

12. Nakamura M, Ishii K, Murata M, Sasahara J, Mitsuda N. Postnatal outcome in cases of prenatally diagnosed fetal ovarian cysts under conservative prenatal management. *Fetal Diagn Ther.* 2014;37(2):129–34.
13. Diguisto C, Winer N, Benoist G, Laurichesse-Delmas H, Potin J, Binet A, et al. In-utero aspiration vs expectant management of anechoic fetal ovarian cysts: open randomized controlled trial. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2018 Aug;52(2):159–64.
14. Perrotin DF, Potin J, Haddad G, Sembely-Taveau C, Lansac J, Body G. Fetal ovarian cysts: A report of three cases managed by intrauterine aspiration. *Ultrasound Obstet Gynecol.* 2000;16(7):655–9.
15. Dimitraki M, Koutlaki N, Nikas I, Mandratzi T, Gourovaniadis V, Kontomanolis E, et al. Fetal ovarian cysts. Our clinical experience over 16 cases and review of the literature. Vol. 25, *Journal of Maternal-Fetal and Neonatal Medicine.* *J Matern Fetal Neonatal Med;* 2012. p. 222–5.
16. Tyraskis A, Bakalis S, Scala C, Syngelaki A, Giuliani S, Davenport M, et al. A retrospective multicenter study of the natural history of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg* [Internet]. 2018 Oct 1 [cited 2021 Aug 24];53(10):2019–22. Available from: <http://www.jpedsurg.org/article/S0022346818301039/fulltext>
17. Bagolan P, Giorlandino C, Nahom A, Bilancioni E, Trucchi A, Gatti C, et al. The management of fetal ovarian cysts. *J Pediatr Surg.* 2002;37(1):25–30.
18. Noia G, Riccardi M, Visconti D, Pellegrino M, Quattrocchi T, Tintoni M, et al. Invasive fetal therapies: Approach and results in treating fetal ovarian cysts. *J Matern Neonatal Med.* 2012 Mar;25(3):299–303.
19. Zampieri N, Borruto F, Zamboni C, Camoglio FS. Foetal and neonatal ovarian cysts: A 5-year experience. *Arch Gynecol Obstet.* 2008 Apr;277(4):303–6.
20. Somalika P, Priti K, Ashish J, Kumar S. Fetal Ovarian Cyst Managed Laparoscopically in the Neonatal Period - PubMed. *Indian Pediatr* [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 24];866–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32999123/>
21. Galinier P, Carfagna L, Juricic M, Lemasson F, Moscovici J, Guitard J, et al. Fetal ovarian cysts management and ovarian prognosis: a report of 82 cases. *J Pediatr Surg.* 2008 Nov;43(11):2004–9.

Artículo de presentación de casos clínicos

Síndrome de Janz: Reporte de un Caso Clínico en Ecuador
Janz Syndrome: Clinical Case Report in Ecuador.

Juan Fernando Pupiales Paucar* Susana Margoth López Chipantasi** Maiwa Jessica Chela Tualombo***
Víctor Manuel Pérez Rumipamba****

*Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-1822-9271>

**Universidad Central del Ecuador. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-7945-8772>

***Escuela Superior Politécnica de Chimborazo. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0003-0651-8751>

****Universidad Nacional de Chimborazo. Quito, Ecuador / <http://orcid.org/0000-0002-7176-4038>

juanpupiales20@gmail.com

Recibido: 15 de septiembre del 2021

Revisado: 22 de septiembre del 2021

Aceptado: 30 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: El Síndrome de Janz o Epilepsia Mioclónica Juvenil se inicia generalmente en la pubertad o adolescencia, tiene una etiología idiopática-hereditaria que presenta sacudidas mioclónicas, crisis generalizadas tónico-clónicas que se producen por la privación del sueño, la ingesta de alcohol entre otras. Se han reportado pocos casos a nivel internacional dando un estimado de 1 caso por cada 1000-2000 personas, actualmente no hay casos reportados en Ecuador, esto debido a que en muchos casos esta enfermedad es infra diagnosticada. El tratamiento de elección es el Ácido Valprórico aunque se ha evidenciado que el tratamiento con Levetiracetam ha dado buenos resultados.

Objetivo: Describir un caso clínico de una paciente joven, que presenta Epilepsia Mioclónica Juvenil analizando las características clínico-electroencefalográficas y enfatizar en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados: Se presenta un caso clínico de una paciente femenina de 24 años con antecedentes patológicos de Mioclonias esenciales de los brazos desde los 16 años de aparición esporádica la cual acude a médico particular quien prescribe Ácido Valprórico 500 mg vía oral 2 veces al día con aparente mejoría, a los 4 años posteriores, aparece un episodio de convulsión tónico clónica generalizada, este mismo episodio se repite por 9 ocasiones durante 2 años, actualmente en tratamiento con Levetiracetam 2000 mg vía oral cada día.

Conclusiones: Se puede concluir que el Síndrome de Janz es una patología de difícil diagnóstico, que es importante realizar una adecuada historia clínica que permita orientar un tratamiento adecuado logrando una adecuada calidad de vida y evitando complicaciones innecesarias en los pacientes.

Palabras clave: Síndrome, Epilepsia, Convulsiones, Mioclonía, Diagnóstico, Adolescente.

Abstract

Introduction: Janz Syndrome or Juvenile Myoclonic Epilepsy generally begins in puberty or adolescence, it has an idiopathic-hereditary etiology that presents myoclonic jerks, generalized tonic-clonic seizures that are produced by sleep deprivation, alcohol intake, among others. Few cases have been reported internationally, giving an estimated 1 case per 1000-2000 people, currently there are no cases reported in Ecuador, this because in many cases this disease is underdiagnosed. The treatment of choice is Valproic Acid, although it has been shown that treatment with Levetiracetam has given good results.

Objective: Describe a clinical case of a young patient who presents Juvenile Myoclonic Epilepsy, analyzing the clinical-electroencephalographic characteristics and emphasize the need for an adequate diagnosis and treatment.

Material and methods: Retrospective descriptive study, clinical case presentation.

Results: A clinical case of a 24-year-old female patient with a pathological history of essential myoclonus of the arms from the age of 16 with sporadic appearance is presented, who visits a private doctor who prescribes Valproic Acid 500 mg orally 2 times a day with apparent improvement, 4 years later, an episode of generalized tonic clonic seizure appears, this same episode is repeated 9 times during 2 years, currently being treated with Levetiracetam 2000 mg orally every day.

Conclusions: It can be concluded that Janz Syndrome is a pathology that is difficult to diagnose and that with proper treatment there is a favorable response to the different anticonvulsants, achieving an adequate quality of life

Key words: Syndrome, Epilepsy, Seizures, Myoclonus, Diagnosis, Adolescent

Introducción.

De acuerdo a la International Ligue Against Epilepsy se define a los síndromes epilépticos como un conjunto de uno o más tipos de epilepsias que comparten tanto signos, síntomas y alteración en exámenes complementarios, dentro de los síndromes epilépticos del escolar y adolescente se encuentra la epilepsia mioclónica juvenil, que fue descrita desde 1957 por el profesor Janz el mismo que lo denominó “el pequeño mal impulsivo” debido a las sacudidas mioclónicas que presentaban los pacientes (1), además la Epilepsia Mioclónica Juvenil forma parte de las epilepsias generalizadas idiopáticas (2) (3).

Llama la atención la baja incidencia en la población, siendo probable la presencia de 1 caso por cada 1000 – 2000 personas por año, sin embargo, no resulta del todo certero debido al infra diagnóstico de dicho síndrome asociado a su difícil diagnóstico; de allí la importancia del reporte de caso clínico y la necesidad de mayor investigación, ya que una inadecuada terapéutica puede desencadenar en complicaciones (4), esta enfermedad comprende del 5 al 10% de todos los tipos de epilepsias (3) (5).

A nivel de América Latina se ha encontrado que la mutación de la mioclonina (EFHC1) “relacionado con EMJ” se ha encontrado en el 9-20% de las familias México - Americanas, pero solo en el 3% de las familias japonesas con este trastorno, esto podría orientar hacia un componente de raza y etnias en donde la Epilepsia Mioclónica Juvenil es más frecuente dentro de la población americana (6). Genéticamente, la EMJ tiene una herencia poligénica o monogénica autosómica dominante, hasta el momento se han relacionado 29 loci cromosómicos y se han identificado variaciones en varios genes (CACNB4, CASR, GABRA1, GABRD, CLCN2, SLC2A1 y EFHC1), además de microdeleciones cromosómicas en 15q13.3,

15q11.2 y 16p13.11 que se asocian a EMJ, la región 22q11.22 también se ha relacionado con alteraciones neurológicas y neuropsiquiátricas, que van desde la epilepsia hasta la esquizofrenia las mismas que comparten alteraciones de la conducta, déficit de atención, hiperactividad (7) (8) . Sin embargo, la mayoría de pacientes con epilepsia mioclónica juvenil tienen mutaciones en EFHC1 la misma que codifica una proteína que participa en la corticogénesis durante el desarrollo cerebral (9). Los familiares de primer grado tienen un mayor riesgo de epilepsia con hasta un 6% de ser afectados que otros familiares de segundo o tercer grado (10) (11).

La Epilepsia Mioclónica Juvenil es un síndrome que aparece en la pubertad, y se caracteriza por crisis con sacudidas mioclónicas irregulares, arrítmicas, únicas o repetidas, bilaterales, de predominio en miembros superiores, y que pueden determinar una caída brusca en algunos pacientes, con frecuencia se agregan crisis mioclónicas generalizadas y, en menor proporción ausencias esporádicas (12).

Las crisis ocurren habitualmente poco después del despertar, y son desencadenadas por la privación del sueño (13). El EEG muestra complejos de punta – onda y polipunta – onda generalizada, rápida, frecuentemente irregular; no existe una correlación de fase entre las puntas electroencefalografías y las sacudidas, además frecuentemente los pacientes son fotosensibles (12). Aunque los hallazgos de las neuroimágenes pueden ayudar a dilucidar algún tipo de trastorno cerebral relacionado a EMJ, se necesita una relación con las manifestaciones clínicas del paciente para tener un diagnóstico definitivo (14). Se comunica el caso de una paciente adulta joven sin hijos con crisis epilépticas tónico clónicas generalizadas con diagnóstico de Síndrome de Janz con deseo genésico por lo que se decidió administrar Levetiracetam; ya que en

relación al tratamiento hay varios medicamentos antiepilépticos que se usan como por ejemplo, Carbamazepina, Ácido Valproico, Lamotrigina, Levetiracetam, la Agencia Reguladora de Medicamentos y Productos Sanitarios (MRHA) indicó que el valproato no debe ser prescrito a niñas, adolescentes, mujeres en edad fértil o mujeres embarazadas a menos que otros tratamientos sean ineficaces o no se toleren, debido a sus efectos adversos teratogénicos (15) (16).

En el Ecuador, no hay registro estadístico de la Epilepsia Mioclónica Juvenil, tampoco hay estudios o revisiones bibliográficas donde se dé a conocer esta enfermedad.

En América Latina son escasos los estudios sobre la EMJ, sin embargo en el año 2002 se realizó un seguimiento a 13 pacientes venezolanos cuya edad promedio fue de 14 años y el tiempo de seguimiento fue de 9 años que reunían todos los criterios diagnósticos de esta enfermedad en donde el cuadro clínico se caracterizaba por sacudidas mioclónicas matutinas, convulsiones tónico-clónicas generalizadas, las mismas que se presentaron en vigilia, especialmente al despertar que iniciaron tratamiento con Ácido Valpróico demostrando mejoría de los síntomas (17) (18), este estudio demuestra la importancia de un diagnóstico adecuado ya que el desconocimiento o infravaloración del cuadro clínico, puede generar dudas diagnósticas y tratamientos inapropiados para este síndrome.

La importancia de esta infra diagnosticada y poco comprendida enfermedad radica en que tanto los pacientes como su entorno familiar y social conozcan que con un tratamiento adecuado pueden lograr una buena calidad de vida, teniendo en cuenta que en la revisión de varios estudios a largo plazo que examinan los resultados farmacológicos, indican la necesidad de iniciar el tratamiento farmacológico de manera oportuna (14,15).

Existen pocos datos estadísticos reportados de este síndrome en Ecuador y Latinoamérica, por esto la importancia de iniciar publicaciones y estudios que ayuden con el avance etiológico y genético que permitan un diagnóstico y tratamiento precoz.

Objetivo: Describir un caso clínico de una paciente joven, que presenta Epilepsia Mioclónica Juvenil analizando las características clínico-electroencefalográficas y enfatizar en la necesidad de un diagnóstico y tratamiento adecuado.

Material y métodos: Estudio descriptivo retrospectivo, presentación de caso clínico.

Resultados

Se trata de una paciente femenina de 24 años de edad, mestiza, no refiere antecedentes patológicos

familiares, alergias no refiere, antecedentes patológicos personales refirió, desde los 17 años, presencia de mioclonías de las extremidades superiores, sobre todo de la extremidad superior derecha de etiología idiopática, acompañadas de cefaleas de gran intensidad, de carácter frecuente, que se presentaban con mayor frecuencia cuando existía privación del sueño; por lo que en esa ocasión acudió a facultativo quien indico realización de electroencefalograma el mismo que reporto anormalidad epileptiforme focal frontal izquierdo, por lo que inició tratamiento con Ácido Valpróico en dosis de 500 mg vía oral 2 veces al día, durante 3 años, con lo que se obtuvo adecuada respuesta con cese de mioclonías durante un año por lo que se decide suspender toma de ácido valpróico.

Sin embargo cuatro años más tarde, la paciente acude al servicio de emergencia de un establecimiento de salud en compañía de familiar quien refiere como motivo de consulta pérdida de conocimiento relacionada a aparente crisis tónico clónico generalizada sin causa aparente, dicha crisis se acompañó de revulsión ocular, hipersalivación, movimientos involuntarios y espasmódicos que tuvo una duración de 1 a 2 minutos con posterior pérdida de conciencia, al recuperar la conciencia el familiar de la paciente refirió que se encontraba desorientada y con cefalea de gran intensidad, por lo que decidieron acudir a dicho establecimiento de salud, en el cual se le práctico exámenes de laboratorio los cuales fueron normales, se realizó una Resonancia Magnética con contraste (figura 1 y 2).

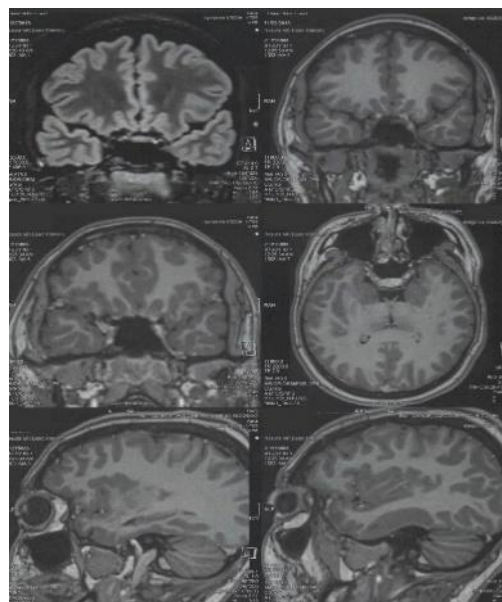


Figura 1. Resonancia Magnética de Cerebro Simple/Contrastado

Fuente: Historia Clínica de la Paciente

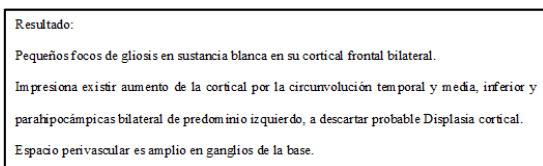


Figura 2. Informe de Resonancia Magnética

Fuente: Historia Clínica de la Paciente

El tratamiento administrado fue hidratación por vía intravenosa más analgesia con paracetamol para posterior valoración por el servicio de neurología, quien solicitó un Electroencefalograma en donde se pudo apreciar un patrón de poli-puntas casi simétricas y de alta frecuencia seguidas de ondas lentas de baja frecuencia sobre todo en la región frontal izquierda (figura 3).

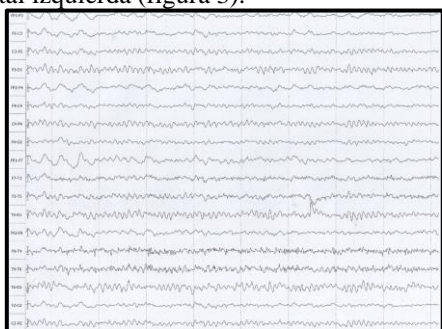


Figura 3. Electroencefalograma

Fuente: Historia Clínica de la Paciente

Se da seguimiento a la paciente por 3 meses durante los cuales vuelve a presentar una nueva crisis tónico-clónica generalizada por lo que se inicia levetiracetam 500 mg vía oral cada día, evitando el uso de ácido valpróico debido a su efecto teratogénico se continuó seguimiento durante 2 años en los cuales han aparecido nuevas crisis tónico-clónicas generalizadas sumando un total de 9 hasta la actualidad, además de intensos dolores de cabeza y de privación del sueño.

Se llega al diagnóstico definitivo de Síndrome de Janz, tomando en cuenta los antecedentes patológicos personales de mioclonías de la extremidad superior derecha además de las crisis tónico-clónicas, de los intensos dolores de cabeza y de los exámenes de imagen practicados, actualmente recibe tratamiento permanente con levetiracetam de 2000 mg vía oral cada día, dejando de presentar dichas crisis desde hace aproximadamente 7 meses, además de medidas no

farmacológicas como son; ejercicio físico mínimo 30 minutos diarios, dieta saludable a base de proteínas y vegetales, descanso nocturno adecuado de 7 a 8 horas.

Discusión

Pocos son los estudios que se conocen sobre esta enfermedad, a nivel mundial se ha ido descubriendo el componente genético es así que en México se identificó una mutación en el cromosoma 6p11-p12 y en el locus p-21 en las personas sujetas de estudio, en cambio en Londres se registró la mutación en el cromosoma 15 y en el gen de la subunidad 7 de la acetilcolina, posteriormente un estudio francocanadiense considera que la epilepsia mioclónica juvenil presenta mutación en el gen GABRA1 del cromosoma 5q34, esta diversidad de mutaciones genéticas según las poblaciones objeto de estudio hacen considerar la realización de más estudios que permitan aclarar la influencia genética que tiene esta enfermedad (2) (19).

En el presente caso, los hallazgos presentes en la Resonancia Magnética y en el electroencefalograma así como el antecedente patológico personal de mioclonías, además de la edad de la paciente, nos hacen pensar en el Síndrome de Janz ya que se diferencia de otros tipos de epilepsia que empiezan desde la infancia, dato característico ya que la paciente presentó su primera crisis tónico-clónica a la edad de 24 años de edad, ya que en la actualidad se conoce que la EMJ es un conjunto de trastornos caracterizados por una hiperexcitabilidad sincrónica anormalmente bilateral de las redes tálamo-corticales y transcorticales (7) (20), y el cuadro clínico es caracterizado por sacudidas mioclónicas de las extremidades superiores, que ocurren después del despertar, acompañado de crisis convulsivas de tipo tónico-clónicas (21) (22), como es el caso de la paciente del presente caso clínico. En cuanto al diagnóstico según Aydin Z. y col., los hallazgos de la resonancia magnética han demostrado evidencias de disfunción talámica y cortical frontal, que se extiende hacia la región occipital (23), esta disfunción talámica ocasiona una hiperexcitabilidad que ayuda a la cortical a mantener la susceptibilidad epiléptica (24), como es el caso de la paciente quien en su resonancia magnética presentó aumento de la cortical sobretodo en la circunvolución temporal y media, inferior y parahipocámpicas bilateral de predominio izquierdo.

Caçõ G. y col. manifiesta que las crisis de ausencia y las convulsiones tónico-clónicas generalizadas pueden ocurrir en 50 a 80% de los

pacientes y se consideran relativamente fáciles de controlar (25), esto difiere de un metaanálisis realizado por Stevelink R. y col., en el cual se incluían 3311 pacientes con antecedentes de EMJ se demostró que cerca del 16-37% fueron refractarios al tratamiento esto tras evaluar las crisis convulsivas en un periodo de tiempo de entre 1 a 5 años, conllevando a individualizar el tratamiento a cada tipo de paciente según su edad, antecedentes patológicos y tolerabilidad al tratamiento farmacológico (26), en el caso de la paciente las convulsiones tónico-clónicas se han presentado por periodos relativamente cortos, por lo que ha sido necesario ir incrementando la dosis del levetiracetam.

Con respecto al tratamiento las guías del Instituto Nacional para la Salud y la Excelencia en la Atención (NICE) del Reino Unido sobre el diagnóstico y el tratamiento de las epilepsias incluyeron recomendaciones para el tratamiento farmacológico de la EMJ. Se recomendó el valproato de sodio como tratamiento de primera línea, y lamotrigina, levetiracetam y topiramato se consideraron de primera línea si el valproato de sodio no era adecuado o tolerable debido a sus efectos teratogénicos, sobretodo en mujeres con deseo genésico (27), en cambio un estudio realizado por Wilmshurst J. y col., se demostró que el levetiracetam, presenta amplias ventajas, especialmente en pacientes en edad fértil, en pacientes con epilepsia y espectro autista, la tasa de interrupción debido a eventos adversos fue baja (0-12%) (4). Por otro lado, hay que tomar en cuenta los efectos adversos que pueden ser, aumento de peso causado por el valproato, la irritabilidad y agresión causadas por el levetiracetam y el sarpullido causado por la lamotrigina. Además de los mareos, dolores de cabeza, náuseas, etc. que son efectos adversos frecuentes de los antiepilépticos (28), cabe mencionar que la paciente ha presentado varios efectos adversos los más frecuentes han sido mareos, náuseas, irritabilidad, depresión, los mismos que han ocasionado una disminución en la calidad de vida. El manejo de la EMJ en mujeres en edad fértil debe incluir intervenciones en el estilo de vida, evitando la falta de sueño y dar seguimiento a un embarazo planificado (16).

Actualmente hay evidencia de nuevos medicamentos como el brivaracetam que se ha convertido en un fármaco eficaz y bien tolerado en niños afectados por epilepsias farmacorresistentes y está aprobado para el tratamiento de las epilepsias focales pediátricas, se han reportado respuestas positivas en pacientes con epilepsia mioclónica juvenil lo que ha despertado el interés en el uso de

este fármaco, no solo como tratamiento adyuvante sino también en regímenes de monoterapia para algunos tipos de epilepsia, aunque hacen falta más estudios que indiquen la eficacia de este medicamento (29) (30).

Según Stevelink R. y col., la remisión a largo plazo de las crisis es más favorable de lo que se creía, pero depende de varios factores para conseguir una remisión completa entre los cuales se menciona que el paciente no tenga convulsiones de ausencia, comorbilidades psiquiátricas, antecedentes de epilepsia de ausencia infantil que progrese a EMJ, convulsiones y descargas electroencefalográficas epileptiformes precipitadas por tareas complejas guiadas por la cognición, como por ejemplo jugar al ajedrez, escribir o dibujar y la edad temprana al inicio de la epilepsia, estos factores son predisponentes de crisis refractarias (26) (31), una retirada tardía en la cuarta o quinta década de la vida, puede aumentar las posibilidades de suspensión exitosa del fármaco antiepiléptico sin la presencia de recaídas, sin embargo se necesita de más estudios que comparen el manejo del fármaco antiepiléptico en pacientes con EMJ (32).

Finalmente el manejo de estos pacientes debe ser individualizado y es importante realizar una historia clínica completa para lograr un diagnóstico adecuado que permita mejorar la calidad de vida de los pacientes y que no se les proporcione medicamentos innecesarios (33) (34), al ser una enfermedad poco común a nivel mundial es indispensable que los casos diagnosticados se publiquen científicamente lo cual permita conocer la incidencia de este raro síndrome tanto en Ecuador como a nivel mundial.

Conclusión

En conclusión las características observadas en la paciente así como su antecedente patológico personal dan como diagnóstico el Síndrome de Janz, siendo útil recordar que es un caso atípico que de acuerdo a la recopilación de información se puede determinar que es una patología de difícil diagnóstico, además que los estudios de neuroimagen no son indispensables y solo se deben realizar en aquellos en los que la enfermedad sea atípica como el caso clínico presentado y que con el tratamiento adecuado existe una respuesta favorable, siendo el de primera línea el ácido valproico; sin embargo, en pacientes con deseo genésico los diferentes estudios han demostrado que el levetiracetam resulta útil para el control de las convulsiones.

Consideraciones éticas

En el presente reporte de caso se contó con el consentimiento informado de la paciente, facilitando así la realización del mismo.

Conflicto de intereses

Ninguno declarado por los autores.

Financiación

Ninguno declarado por los autores.

Agradecimientos

Ninguno declarado por los autores

Referencias Bibliográficas

1. Amrutkar C, Riel-Romero RM. Juvenile Myoclonic Epilepsy. *Encyclopedia of Movement Disorders*. 2021 Aug 11;95–7.
2. Alva-Moncayo E. Síndromes epilépticos en la infancia. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2011;49(1):37–44.
3. Sánchez-Zapata P, Zapata-Berruecos JF. Clinical and psychosocial factors associated with seizure control in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Revista de Neurología*. 2019 Dec 1;69(11):453–60.
4. Caldera D, Burneo J. Epilepsia mioclónica juvenil. *Revista de Neuro-Psiquiatría*. 2018 Dec;
5. Uchida CGP, De Carvalho KC, Guaranha MSB, Guilhoto LMFF, De Araújo Filho GM, Wolf P, et al. Phenotyping juvenile myoclonic epilepsy. Praxis induction as a biomarker of unfavorable prognosis. *Seizure*. 2015 Nov 1;32:62–8.
6. Selph J, Sen S. Juvenile Myoclonic Epilepsy . *MedScape*. 2016 Jun 24;
7. Daghani M, Lahbib S, Fradj M, Sayeb M, Kelmami W, Kraoua L, et al. TOP3B: A Novel Candidate Gene in Juvenile Myoclonic Epilepsy? *Cytogenetic and Genome Research*. 2018 Apr 1;154(1):1–5.
8. Fanella M, Frascarelli M, Lambiase C, Morano A, Unolt M, Liberati N, et al. Myoclonic epilepsy, parkinsonism, schizophrenia and left-handedness as common neuropsychiatric features in 22q11.2 deletion syndrome. *Journal of Medical Genetics*. 2020 Mar 1;57(3):151–9.
9. Striano P, Nobile C. The genetic basis of juvenile myoclonic epilepsy. *The Lancet Neurology*. 2018 Jun 1;17(6):493–5.
10. Wandschneider B, Centeno M, Vollmar C, Symms M, Thompson PJ, Duncan JS, et al. Motor co-activation in siblings of patients with juvenile myoclonic epilepsy: an imaging endophenotype? *Brain*. 2014 Sep 1;137(9):2469–79.
11. Höfler J, Unterberger I, Dobsberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic

- epilepsy – A long-term observational study. *Epilepsy Research*. 2014 Dec 1;108(10):1817–24.
12. Braga P, Alexopoulos A. Epilepsia Mioclónica Juvenil. *Revista Chilena de Epilepsia*. 2013;13:5–12.
13. Xu L, Guo D, Liu Y yan, Qiao D dan, Ye J yi, Xue R. Juvenile myoclonic epilepsy and sleep. Vol. 80, *Epilepsy and Behavior*. Academic Press Inc.; 2018. p. 326–30.
14. Baykan B, Wolf P. Juvenile myoclonic epilepsy as a spectrum disorder: A focused review. Vol. 49, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 36–41.
15. Brodie MJ. Modern management of juvenile myoclonic epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*. 2016 Jun 2;16(6):681–8.
16. Serafini A, Gerard E, Genton P, Crespel A, Gelisse P. Treatment of Juvenile Myoclonic Epilepsy in Patients of Child-Bearing Potential. *CNS Drugs* 2019 33:3. 2019 Feb 11;33(3):195–208.
17. Peña J, Montiel Nava C, González S, Hernández F, Medrano E. Epilepsia mioclónica juvenil: estudio de 13 pacientes venezolanos. *Medula*. 2003;20–4.
18. Cao B, Tang YY, Li JP, Zhang X, Shang HF, Zhou D. A meta-analysis of voxel-based morphometry studies on gray matter volume alteration in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Research*. 2013 Oct 1;106(3):370–7.
19. Walsh J, Thomas RH, Church C, Rees MI, Marson AG, Baker GA. Executive functions and psychiatric symptoms in drug-refractory juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2014 Jun 1;35:72–7.
20. Wolf P, Yacubian EMT, Avanzini G, Sander T, Schmitz B, Wandschneider B, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: A system disorder of the brain. Vol. 114, *Epilepsy Research*. Elsevier; 2015. p. 2–12.
21. Uchida CG, de Carvalho KC, Guaranha MS, Guilhoto LM, de Araújo Filho GM, Yacubian EM. Prognosis of Juvenile myoclonic epilepsy with eye-closure sensitivity. *Seizure*. 2018 Nov 1;62:17–25.
22. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2019 Jan 1;90:122–8.
23. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: Challenges on its 60th anniversary. Vol. 44, *Seizure*. W.B. Saunders Ltd; 2017. p. 48–52.
24. Assenza G, Lanzone J, Dubbioso R, Coppola A, Boscarino M, Ricci L, et al. Thalamic and cortical hyperexcitability in juvenile

myoclonic epilepsy. *Clinical Neurophysiology*. 2020 Aug 1;131(8):2041–6.

25. Cação G, Parra J, Mannan S, Sisodiya SM, Sander JW. Juvenile myoclonic epilepsy refractory to treatment in a tertiary referral center. *Epilepsy and Behavior*. 2018 May 1;82:81–6.

26. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *European Journal of Neurology*. 2019 Jun 7;26(6):856–64.

27. National Institute for Health and Care Excellence. Overview | Epilepsies: diagnosis and management | Guidance | NICE. 2012 Jan 11;

28. Syvertsen M, Fløgstad I, Enger U, Landmark CJ, Koht J. Antiepileptic drug withdrawal in juvenile myoclonic epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2019 Feb 1;139(2):192–8.

29. Tulli E, Cara G Di, Iapadre G, Striano P, Verrotti A. An update on brivaracetam for the treatment of pediatric partial epilepsy. <https://doi.org/101080/1465656620211921151>. 2021;22(11):1387–95.

30. Verrotti A, Grasso EA, Cacciatore M, Matricardi S, Striano P. Potential role of brivaracetam in pediatric epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2021 Jan 1;143(1):19–26.

31. Smith A, Syvertsen M, Pal DK. Meta-analysis of response inhibition in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*. 2020 May 1;106.

32. Viloría Alebesque A, Bellosta Diago E, Santos Lasaosa S, Mauri Llerda JA, Viloría Alebesque A, Bellosta Diago E, et al. Epilepsia mioclónica juvenil: pronóstico a largo plazo y retirada de tratamiento. *Anales del Sistema Sanitario de Navarra*. 2020;43(1):43–9.

33. Greenberg DA, Stewart WL. Remind me again what disease we are studying? A population genetics, genetic analysis, and real data perspective on why progress on identifying genetic influences on common epilepsies has been so slow. *Progress in Brain Research*. 2014 Jan 1;213(C):199–221.

34. PM L, M M, SJ H, H Y, J J. Neurocognitive effects of adjunctive levetiracetam in children with partial-onset seizures: a randomized, double-blind, placebo-controlled, noninferiority trial. *Epilepsia*. 2009 Nov;50(11):2377–89.

Aneurisma y disección de aorta torácica secundario a aortitis sífilítica
Aneurysm and dissection of thoracic aorta secondary to syphilitic aortitis.

Joshua Israel Culcay Delgado*, Milton Ricardo Vásquez Rivadeneira**, Jaime Ricardo Trujillo Parada***, Marcela Nathalia Montalvo Córdova****, Rene Orlando Chunllo Quishpi*****
Cardioadvance, Centro de Especialidades Médicas. ORCID:0000-0002-8433-060X
Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General José María Velasco Ibarra.
Unidad de Cuidados Intensivos, Hospital General José María Velasco Ibarra.
Servicio de Ginecología y Obstetricia, Hospital General José María Velasco Ibarra.
Servicio de Cardiología, Hospital General José María Velasco Ibarra.
drjoshuaculcay@gmail.com

Recibido: 20 de septiembre del 2021

Revisado: 22 de septiembre del 2021

Aceptado: 30 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: La sífilis cardiovascular varía en su presentación a nivel cardíaco y ocurre como aortitis, aneurisma aórtico, insuficiencia aórtica. Se debuta entre 10 y 30 años después de la infección inicial, en pacientes que no fueron tratados y su diagnóstico es raro en la actualidad, debido a la amplia gama antibiótica disponible.

Objetivos: Reportar un caso de Aneurisma de aorta más disección aórtica secundaria a aortitis sífilítica.

Materiales y Métodos:

Se recabó los datos clínicos y paraclínicos de la paciente previo consentimiento informado, que reposaban en historia clínica física, realizando un análisis retrospectivo, observacional y cualitativo de los mismos, durante un periodo de tiempo de 2 semanas, adicional la búsqueda de artículos en base de datos de alto impacto

Resultados: Paciente mujer, 83 años, portadora de hipertensión arterial, hipotiroidismo, sífilis, aneurisma aórtico, fibrilación auricular paroxística, es ingresada al servicio de emergencia, debido a angina inestable acompañada de diaforesis y palpitaciones; constantes vitales, 90/60 mmHg, FC: 105, FR. 25, pulsioximetría del 92% al ambiente, afebril, corazón arrítmico audible soplo holodistólico II / VI en foco aórtico, lesión dérmica ulcerada en pie derecho de 10 cm de diámetro, prueba VDRL reactiva. EKG en fibrilación auricular. La TC de tórax de contraste mostró una disección de la aorta torácica aguda de Bakey III. Derivado para tratamiento endovascular.

Discusión y conclusiones: la aortitis sífilítica es la manifestación más común de sífilis cardiovascular y compromete la aorta ascendente en un 50%. La aortitis no complicada es asintomática, la ruptura de aneurismas y la insuficiencia cardíaca son las causas de muerte asociadas con la sífilis cardiovascular.

Palabras clave: aneurisma aórtico, aortitis sífilítica, disección de aorta, sífilis, sífilis cardiovascular, tratamiento endovascular.

Abstract

Introduction: Cardiovascular syphilis varies in its presentation at the cardiac level and occurs as aortitis, aortic aneurysm, aortic insufficiency. It is released between 10 and 30 years after the initial infection, in patients who were not treated and its diagnosis is rare today, due to the wide range of antibiotics available.

Objectives: To report a case of aortic aneurysm plus aortic dissection secondary to syphilitic aortitis.

Materials and methods:

The clinical and paraclinical data of the patient were collected with prior informed consent, which were based on the physical clinical history, performing a retrospective, observational and qualitative analysis of the same, during a period of time of 2 weeks.

Results: Female patient, 83 years old, with arterial hypertension, hypothyroidism, syphilis, aortic aneurysm, paroxysmal atrial fibrillation, was admitted to the emergency service due to unstable angina accompanied by

diaphoresis and palpitations; vital signs, BP: 90/60, HR: 105 bpm, RR: 25 bpm, SATO₂: 92%, audible arrhythmic heart, holodiastolic murmur II / VI in aortic focus, ulcerated dermal lesion on right foot, 10 cm in diameter, VDRL test reactive. EKG in atrial fibrillation. Contrast chest CT showed an acute Bakey III thoracic aortic dissection. Derived for endovascular treatment.

Discussion and conclusions: syphilitic aortitis is the most common manifestation of cardiovascular syphilis and compromises the ascending aorta by 50%. Uncomplicated aortitis is asymptomatic, aneurysm rupture and heart failure are the causes of death associated with cardiovascular syphilis.

Keywords: aortic aneurysm, syphilitic aortitis, aortic dissection, syphilis, cardiovascular syphilis, endovascular treatment.

Introducción.

En la era de los antibióticos, el aneurisma aórtico es una complicación rara de la sífilis, lo que convierte a la sola, hipótesis diagnóstica sea aún más difícil, sumando esto a la notable disminución de la prevalencia de sífilis a nivel mundial(1).

Así mismo la incidencia de sífilis cardiovascular (CVS) que se presenta en casos de sífilis tardía no tratada es del 10%, presentándose ésta en un intervalo de tiempo entre la infección y la afectación cardiovascular que varía de 10 a 40 años. Las tres categorías principales de CVS son, la sífilis del corazón, de los grandes vasos y las arterias medianas.(2) La afectación aórtica por sífilis puede presentarse como aortitis no complicada, estenosis de ostium coronario, regurgitación aórtica y aneurisma aórtico. La aorta ascendente es el segmento más común afectado (50%) seguido del arco (35%) y la aorta descendente (15%). Las regiones del mundo mayormente afectadas siguen siendo el continente africano, Asia meridional y países pobres de Centroamérica y el Caribe (2) La clínica que subyace a causa de sífilis cardiovascular, es muy rica y variada, van desde trastornos hemodinámicos y de distribución, secundarios a insuficiencia cardíaca de tipo estructural hasta los trastornos electrofisiológicos que afectan el iono y cronotropismo del corazón, ambos están presentes hasta en el 65% de pacientes con CVS(3). El aneurisma abdominal se debe principalmente a la etiología ateromatosa. Aunque se han notificado algunos casos de aneurisma sífilítico en países en desarrollo, el aneurisma descendente torácico y aórtico abdominal superior debido a la sífilis es muy raro y no se ha informado en la última década, hasta el presente caso, en Ecuador existe un solo reporte de casos similar, descrito por Silva y Tapia en 2017, y la base de datos del hospital, no reporta pacientes portadores de Sífilis cardiovascular(4).

OBJETIVOS: Reportar un caso de Aneurisma de aorta más disección aórtica secundaria a aortitis sífilítica.

Evaluar la epidemiología descrita en la actualidad a sífilis cardiovascular.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se recabó los datos clínicos y paraclínicos de la paciente previo consentimiento informado, que reposaban en historia clínica física, del Hospital José María Velasco Ibarra, realizando un análisis retrospectivo, observacional y cualitativo de los mismos, durante un periodo de tiempo de 2 semanas, además se realizó la búsqueda de artículos referentes al tema en base de datos de alto impacto PubMed y Web Of Science, utilizando los descriptores en inglés, “aortic aneurysm”, “syphilitic aortitis”, “aortic dissection”, “syphilis, cardiovascular”

RESULTADOS

N.B, femenina, 83 años, portadora de hipertensión arterial, tratada con valsartán 160mg + Amlodipina 5 mg + HTC 12.5mg, QD hipotiroidismo tratado con levotiroxina 50 mcg QD, fibrilación atrial paroxística en tratameinto con Davigatrán 110 mg BID y Amiodarona 200 mg TID, sífilis sin tratamiento previo, aneurisma de aorta y carcinoma basocelular de pie derecho sospechado aún en estudio y pendiente de tratamiento. Paciente ingresada en el servicio de emergencia por angina inestable irradiado a región cervical y brazo izquierdo acompañado de diaforesis y palpitations. En el examen físico presenta TA: 90/60 mmHg, FC: 105, FR. 25, pulsioximetría del 92% al ambiente, afebril y peso de 94 kg; hidratada, sin distención venosa yugular, corazón taquiarrítmico con soplo holodiastólico II/VI en foco aórtico; auscultación pulmonar normal, sin edemas, y examen neurológico sin alteración. En cuanto a exámenes paraclínicos, el hemograma, los electrolitos, la función renal y las pruebas hepáticas eran normales.

La paraclínica reportó:

BH: LEU 7.90k/uL, NEU 59.6%, LIN 26.5%, Hb 12.7g, HTO 29.4%, PLT 315.000k/uL, TP 11.0 seg, TTP 20 seg, INR 0.89%

QS: Glucosa 107.00 mg/dL, Urea 49.22 mg/dL, BUN 23.00 mg/dL, Creatinina 0.9 mg/dL CK 46 IU/I, Troponina Cuantitativa ≤ 0.20

NA 139 mmol/L, K 4.10 mmol/L, Cl 102.0 mmol/L, Ca T 8.5 mg/dL, Mg 2.3 mg/dL

Elemental y microscópico de orina: normal,

Se realizó una nueva prueba no treponémica (VDRL) que resultó reactiva. Se realizó electrocardiograma que evidenció ritmo de fibrilación atrial, no se pudo realizar ecocardiograma, debido a que el hospital se encontraba en repotenciación de su infraestructura y el servicio había sido suspendido, la toma de biopsia para filiar la etiología sifilítica fue gestionada por Trabajo Social y agendada la misma que fue realizada en el Hospital Eugenio Espejo, el resultado a las 8 semanas describió afección de la túnica media, áreas irregulares y deformación transmural, en el tejido miocárdico se vio infiltrado inflamatorio crónico del sub epitelio, describe finalmente perdida de la adventicia con fibrosis e infiltrados de elastina no se reportó la presencia de espiroquetas.

La tomografía axial computarizada contrastada de tórax muestra disección de aorta torácica tipo Bakey III aguda y aorta ateromatosa em todo su trayecto. Ver figura 1, 2 y 3.



Figura 1: La tomografía computarizada con contraste del tórax y el abdomen reveló una dilatación aneurismática de la aorta torácica descendente. Fuente: Departamento de Imagenología, Hospital José María Velasco Ibarra



Figura 2: La tomografía computarizada con contraste del tórax y el abdomen reveló disección de la aorta torácica descendente a nivel de D2 a D6 con falsa luz. Fuente: Departamento de Imagenología, Hospital José María Velasco Ibarra



Figura 3: Imagen axial de Tomografía computarizada con contraste que muestra dilatación e importante calcificación de las paredes de la aorta torácica descendente en su corte sagital. Fuente: Departamento de Imagenología, Hospital José María Velasco Ibarra

Fue tratada con soporte hemodinámico, antibiótico: penicilina benzatínica 2.400.000UI, y derivada para tratamiento endovascular a hospital de tercer nivel.

DISCUSIÓN

La afección cardiovascular terciaria sifilítica puede producir aortitis, aneurisma aórtico, estenosis de las coronarias, insuficiencia aórtica y rara vez miocarditis. En la actualidad, con la amplia disponibilidad de la penicilina, es lógico pensar que

la sífilis es un problema de salud pública resuelto. Sin embargo, en países en vía desarrollo se reportan todavía casos de sífilis, de los cuales el 10,6% correspondían a sífilis terciaria y de estos, 1,5% a sífilis cardiovascular.(5)

En Ecuador se sigue diagnosticando cuadros de sífilis sobre todo en regiones amazónicas, cuyas poblaciones quichua parlantes son renuentes a la utilización de métodos anticonceptivos y mantienen una hegemonía patriarcal al momento de la educación sexual(6).

Las presentaciones clínicas de este proceso, incluso las lesiones asintomáticas; deben ser tratadas, inicialmente con antibiótico terapia penicilina, doxiciclina u otros antibióticos, y considerar las posibles consecuencias de la enfermedad existentes, antes de recomendar el abordaje quirúrgico.(7)

La manifestación más común de sífilis cardiovascular es la aortitis sifilítica y compromete principalmente la aorta ascendente, aparentemente por su gran red linfática que es invadida por el *Treponema pallidum* en la infección primaria(5-7). Este comportamiento fisiopatológico resulta de vital importancia, pues epidemiológicamente hablando las poblaciones susceptibles de evolucionar a sífilis terciaria y desarrollar SCV, son de difícil acceso y gran dispersión territorial, sumado a esto vemos como en el Ecuador no se ha podido desarrollar un centro de derivación hemodinámica para diagnóstico y tratamiento, esto sin duda enlentece el diagnóstico de los pacientes. A nivel estructural, la aorta ascendente en el 50% de los casos, el arco aórtico en el 35% y la aorta descendente en 15%, con lo cual se favorece la formación de aneurismas e insuficiencia valvular aórtica. (7,8)

El *Treponema pallidum* tiene predilección por los vasa vasorum, lo que induce una endarteritis obliterante, que produce daño isquémico de la túnica media de la aorta, y lleva a pérdida del músculo. Con la destrucción de la túnica media se pierde la condición elástica de la aorta, la cual forma un aneurisma que induce insuficiencia aórtica que en estadios avanzados puede conducir a falla cardíaca. (9,10)

La aortitis no complicada es asintomática; sin embargo cuando no se trata, con el paso de los años

pueden desarrollarse aneurismas aórticos hasta en un 71% de los casos, la insuficiencia aórtica es otra complicación frecuente (47%), mientras que la estenosis ostial coronaria es rara. La ruptura de aneurismas no tratados y la insuficiencia cardíaca son las causas fatales más comunes asociada a sífilis cardiovascular(9).

La presentación clínica de la sífilis cardiovascular es variada y depende del grado de complicación de la aortitis sifilítica; así, entonces, puede haber angina en caso del aneurisma aórtico.

Cuando el clínico se enfrenta a un paciente con aneurisma de la aorta torácica, debe considerar varias etiologías, entre estas los cambios degenerativos del vaso, trastornos genéticos del tejido conectivo (Marfan y Ehlers-Danlos), aterosclerosis, disección aórtica aguda, válvula aórtica bicúspide, vasculitis (Takayasu, arteritis de células gigantes), procesos infecciosos (sífilis, tuberculosis) y eventos traumáticos. (10)

Fenómenos de regurgitación aórtica y compromiso cardíaco son secundarios a la dilatación aórtica y no a daño directo de las valvas por el proceso sifilítico

El proceso sifilítico parte de la unión sinotubular y respeta la porción sinusal de la aorta, la cual sí se ve comprometida en los síndromes de Marfan y Ehlers-Danlos. Otra condición asociada al compromiso cardíaco secundario de la sífilis es la estenosis de los ostiae de las arterias coronarias dentro del fenómeno de la aortitis sifilítica(7), y no por daño directo, lo que puede conducir a infarto del miocardio(10).

El paciente reportado tenía compromiso de una arteria epicárdica (circunfleja), lo cual no se explica por la sífilis, pero sí por fenómenos ateroscleróticos (edad, extabaquismo, hipertensión arterial). Respecto al diagnóstico de la sífilis cardiovascular, siempre se debe sospechar esta entidad en mayores de 40 años, con dilatación aneurismática de la aorta ascendente, con o sin regurgitación aórtica, y con factores de riesgo para infecciones de transmisión sexual (promiscuidad, drogadicción)

La prueba inicial debe ser no treponémica, como el VDRL o RPR, sin embargo, hay limitaciones en cuanto a la sensibilidad para estadios tempranos y tardíos de la infección. Otra condición que debe tenerse en cuenta es la neurosífilis, la cual se llegó a reportar hasta en un 43% de pacientes con sífilis cardiovascular. (12)

En el caso de la sífilis cardiovascular, se recomiendan 2,4 millones de unidades de penicilina benzatínica intramuscular semanal por tres dosis, mientras que para la neurosífilis, penicilina cristalina intravenosa entre 10 a 14 días.

Acerca del manejo quirúrgico, la sífilis cardiovascular cumple con las mismas indicaciones para intervenir un aneurisma de la aorta ascendente con base en los síntomas, el diámetro aórtico máximo, las condiciones asociadas (elastopatías, válvula aórtica bivalva), la progresión del aneurisma y el grado de insuficiencia aórtica(12).

Debe realizarse cirugía cuando el diámetro en la aorta ascendente sea ≥ 55 mm, aunque pueden considerarse 50 mm como indicación de cirugía en pacientes con antecedentes familiares de aneurisma, hipertensión arterial, coartación de aorta, o incremento en el diámetro del aneurisma > 3 mm/año, ~ aplicables de igual forma para la dilatación aórtica asociada a válvula aórtica bivalva(13).

En los casos de intervención cardiaca por compromiso de otra estructura, el valor disminuye a 45 mm. Una vez tratada la sífilis terciaria el seguimiento es clínico y por medio de títulos de VDRL, que deberán disminuir cuatro veces respecto al valor inicial, si bien, en fases tardías de la infección este descenso puede ser más lento.

CONCLUSIONES

La mayoría de los casos de aortitis tienen un origen no infeccioso, siempre hay que considerar la posibilidad de una infección porque el tratamiento es muy distinto. En condiciones normales, la aorta es muy resistente a la infección. Las aortitis bacterianas afectan habitualmente a un segmento aórtico ya lesionado con placas de arterioesclerosis o un aneurisma que puede determinar la disección aórtica.

Los síntomas inespecíficos hacen que la aortitis no suela sospecharse. El diagnóstico etiológico debe realizarse teniendo en cuenta otros datos como la edad y sexo del paciente, los antecedentes patológicos y los hallazgos clínicos, pues muchas de ellas forman parte de enfermedades sistémicas. Es esencial los exámenes de imagen tomográfico y reconocer una enfermedad aórtica inflamatoria a través de la técnica como: engrosamiento de la pared, captación mural de contraste, aire intramural, aneurismas y calcificaciones.

Referencias

1. Pivatto Júnior F, Finkler B, Torres F, Schaefer P, Sprinz E. Aneurysm and dissection in a patient with syphilitic aortitis. *The Brazilian Journal of Infectious Diseases*. 2017;21(3):349-352.
2. Kalaivani S, Gayathri K, Shankar S, Venkatesan S. Cardiovascular syphilis complicated by Lower thoracic and upper abdominal aneurysm – A rare case report. *Indian Journal of Sexually Transmitted Diseases and AIDS*. 2016;37(1):75.
3. Stansal A, Mirault T, Rossi A, Dupin N, Bruneval P, Bel A et al. Recurrent Tamponade and Aortic Dissection in Syphilis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2013;96(5):e111-e113.
4. Acar Z, Ağaç M, Demirbaş M, Kurt D. Giant Syphilitic Aortic Aneurysm Presenting With Pericardial Tamponade as an Initial Sign. *Journal of the American College of Cardiology*. 2012;59(1):e1.
5. Kobayashi T, Yagi T, Murakami M, Jinbo M, Saito S, Takahashi T et al. Staged Surgical Repair for Extensive Cardiovascular Damage by Syphilis. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2011;92(4):1503-1506.
6. Cruz R, Marrone L, Marrone A. Chronic syphilitic aortic aneurysm complicated with chronic aortic dissection. *The American Journal of Surgery*. 2010;200(5):e64-e66.
7. Roberts W, Lensing F, Kourlis H, Ko J, Newberry J, Smerud M et al. Full Blown Cardiovascular Syphilis with Aneurysm of the Innominate Artery. *The American Journal of Cardiology*. 2009;104(11):1595-1600.
8. Pacini D, Leone O, Turci S, Camurri N, Giunchi F, Martinelli G et al. Incidence, Etiology, Histologic Findings, and Course of Thoracic Inflammatory Aortopathies. *The Annals of Thoracic Surgery*. 2008;86(5):1518-1523.

9. Mohamed Sarjun Basha K, Raman K, Ahmed S, Latchumanadoss K, Rajan S. A case of syphilitic aortic aneurysm with sternal erosion and impending rupture. *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. 2014;24(2):198-200.
10. Yasuda S, Imoto K, Uchida K, Kawaguchi S, Yokoi Y, Shigematsu H et al. Stent-graft Implantation for Clinically Diagnosed Syphilitic Aortic Aneurysm in an HIV-infected Patient. *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2014;20(Supplement):862-866.
11. Murphy E, Szeto W, Herdrich B, Jackson B, Wang G, Bavaria J et al. The management of endograft infections following endovascular thoracic and abdominal aneurysm repair. *Journal of Vascular Surgery*. 2013;58(5):1179-1185.
12. Kondo N, Tamura K, Sakaguchi T, Chikazawa G, Yoshitaka H. Replacement of the Thoracoabdominal Aorta after Endovascular Abdominal Aneurysm Repair for Ruptured Infected Aneurysm: A Case Report. *Annals of Vascular Diseases*. 2017;10(1):63-65.
13. Moulakakis K, Sfyroeras G, Mylonas S, Mantas G, Papapetrou A, Antonopoulos C et al. Outcome After Preservation of Infected Abdominal Aortic Endografts. *Journal of Endovascular Therapy*. 2014;21(3):448-455.
14. Canaud L, Ozdemir B, Bee W, Bahia S, Holt P, Thompson M. Thoracic endovascular aortic repair in management of aorto-esophageal fistulas. *Journal of Vascular Surgery*. 2014;59(1):248-254.
15. Antoniou G, Georgiadis G, Antoniou S, Neequaye S, Brennan J, Torella F et al. Late Rupture of Abdominal Aortic Aneurysm After Previous Endovascular Repair. *Journal of Endovascular Therapy*. 2015;22(5):734-744.

Artículo original de Investigación

Vivencias del cuidador informal del paciente con Covid-19 en la instancia domiciliaria en la parroquia de Quisapincha cantón Ambato
Experiences of the informal caregiver of the patient with Covid-19 in the domiciliary instance in Quisapincha - Ambato.

Guarate Coronado Yeisy C. * Freire Coronado Jennifer K. **

** Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Enfermería, Ambato – Ecuador. ORCID ID: <http://orcid.org/0000-0003-1526-4693>

*Universidad Técnica de Ambato, Facultad de Ciencias de la Salud, Carrera de Enfermería, Ambato – Ecuador. ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-8422-5674>

yc.guarate@uta.edu.ec

Recibido: 30 de junio del 2021

Revisado: 17 de agosto del 2021

Aceptado: 28 de septiembre del 2021

Resumen.

Introducción: El SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente a la familia Coronaviridae que se relaciona con animales salvajes como el murciélago y reservorios intermediarios como el pangolín, serpientes y visones. Este virus produce la enfermedad COVID-19 la cual ha sido declarada como pandemia a nivel mundial y que ha requerido de cuidados tanto por parte del personal médico como por cuidadores informales.

Objetivo: Analizar las vivencias del cuidador informal del paciente con COVID-19 para determinar el nivel sobrecarga, así como también las formas de afrontamiento hacia el problema de tal manera de implementar estrategias en el cuidado de pacientes por COVID-19 por parte del cuidador informal.

Material y métodos: Se realizó una investigación cualitativa, descriptiva, con diseño de campo, donde la población objeto de estudio fueron los familiares de pacientes con COVID-19 de la Parroquia de Quisapincha, los cuales habían cumplido la función de cuidador informal. La recolección de la información se realizó a través de entrevistas semiestructuradas realizadas a 10 participantes, considerándose los criterios de pertinencia relacionados con la calidad y suficiencia de la información, así como la saturación en los datos. El análisis de la información recopilada se efectuó siguiendo los lineamientos de la teoría fundamentada en los datos de donde emergieron categorías y subcategorías del discurso de los participantes del estudio. Así mismo, se cuidaron los principios éticos de autonomía, respeto y confidencialidad de la información.

Resultados: La sobrecarga de los cuidadores de pacientes con COVID-19 fue baja, debido a que ellos no se focalizaron en aspectos negativos del problema, más bien se basaron en el amor que le tienen a sus familiares utilizando diferentes estrategias de afrontamiento como la fe para que el estrés no afectara su calidad de vida. **Conclusiones:** Se pudo evidenciar que los cuidadores no presentaron sobrecarga en la atención de sus familiares con COVID-19, al contrario, afloraron sentimientos como el afecto, la comunicación y la unión familiar.

Palabras clave: COVID-19, cuidadores, adaptación psicológica

Abstract:

Introduction: SARS-CoV-2 is an RNA virus that is part of the coronaviridae family that is related to wild animals such as bats and intermediary reservoirs such as the pangolin, snakes and minks. This virus produces the illness better known as COVID-19, which has been declared a global pandemic and has required care from both medical personnel and informal caregivers.

Objective: Analyse of the informal caregiver's experiences handling a patient positive for COVID-19 and its work overload, also the methods used to face the issue in such a way as to implement strategies in the care of patients due to COVID -19 by the informal caregiver.

Materials and methods: A thorough qualitative, description investigation was conducted, with a proper field design. The research focus were the family members of COVID-19 patients from the parish of Quisapincha, whom were also the informal caregivers. The research data was obtained via semi-structured interviews done

to ten participants; the pertinent criteria related to the quality and data adequacy, also the overflow of unnecessary information. The analysis was performed following the rules of the fundamental theory of data from which categories and subcategories of the discourse of the study participants emerged. Likewise, the ethical principles of autonomy were protected, respect and confidentiality of the information given.

Results: In this study, the overload of the COVID-19 patients' caregivers was low, this was because their focus was not on the negative. Their focus was in the love they have for their family member and using different strategies to face the virus so the patient's quality of life is not affected.

Conclusions: Through the informant's stories, it was conclusive that these caregivers did not suffer from work overload during the COVID-19 patient's care; they also demonstrated their feelings love and family unity.

Key words: COVID-19, caregiver, Adaptation, Psychological.

Introducción.

El SARS-CoV-2 es un virus ARN perteneciente a la familia Coronaviridae al igual que el anterior síndrome respiratorio agudo causado por coronavirus (SARS-CoV) y el síndrome respiratorio de Medio Este (MERS-CoV). No se conoce con exactitud la fuente de donde se deriva el virus, pero se lo relaciona con animales salvajes como el murciélago y reservorios intermediarios como el pangolín, serpientes y visones (1).

El 31 de diciembre de 2019, la Comisión Municipal de Salud y Sanidad de Wuhan (provincia de Hubei, China) informó sobre un grupo de 27 casos de neumonía de etiología desconocida, cuyo origen se relaciona con una exposición común a un mercado mayorista de marisco, pescado y animales vivos en la ciudad de Wuhan, la cual incluyó siete casos graves. El inicio de los síntomas del primer caso de COVID-19 fue el 8 de diciembre de 2019. El 7 de enero de 2020, las autoridades chinas identificaron como uno de los agentes causantes del brote un nuevo tipo de virus de la familia Coronaviridae que posteriormente ha sido denominado SARS-CoV-2, en donde su secuencia genética fue compartida por las autoridades chinas el 12 de enero (2).

En virtud de esto, el 30 de Enero 2020, la Organización Mundial de la Salud (OMS) declaró el brote de COVID-19 como la sexta emergencia a nivel de salud pública de segundo interés internacional, por lo tanto, este brote llegó a convertirse en un riesgo para la salud pública, de propagación internacional y que requiere una coordinación de los sistemas de salud de todo el mundo (3).

Con base en varias investigaciones, se ha determinado que el SARS-CoV-2 causa infección en los seres humanos y en una variedad de animales, incluyendo aves y mamíferos como camellos, gatos y murciélagos. Se trata de una enfermedad zoonótica, lo cual significa que pueden transmitirse de los animales a los humanos (2)

Además, se estima que el periodo de incubación del SARS-CoV-2 es de aproximadamente entre 5-6 días, dentro de un rango de 1 a 14 días (4).

Cabe destacar que el manejo ambulatorio de pacientes con COVID-19 se desarrolla en el primer nivel de atención con apoyo de la familia y/o la comunidad. Para que exista éxito en manejo ambulatorio dependerá principalmente del momento en que el paciente solicite su atención. Mientras más rápido, será mejor y mayor la probabilidad de recuperación (5). Es decir, se puede atender en el domicilio a los pacientes que presenten síntomas leves y no padezcan comorbilidades crónicas, como cardiopatías o neumopatías, insuficiencia renal, que acentúen el riesgo de complicaciones (6).

Dentro de lo que concierne al manejo ambulatorio de paciente con COVID-19 se puede plantear como objetivos proveer manejo sintomático, proporcionar tratamiento inmediato, pertinente en casos leves y moderados, sostener un seguimiento al paciente, reforzar sistema de apoyo al paciente y a su familiar, educar al paciente y su entorno acerca de la enfermedad presentar. A su vez, identificar la presencia de factores de riesgo y comorbilidades presentes en el paciente y sus contactos (7).

Es por ello que, en el manejo ambulatorio de este tipo de paciente, uno de los principales pilares es el cuidador informal el cual brinda la atención a personas que están bajo su cuidado; el cuidador informal puede ser desde una persona arraigada a su entorno hasta su propio familiar, los mismo que no estén ligados a ningún sistema de salud.

Por lo tanto, el cuidador asume la provisión de múltiples tareas de cuidado, vigilancia y acompañamiento, esta asistencia diaria implica una elevada responsabilidad, asumiendo los cuidados más rutinarios, pesados y que exigen mayor carga por parte del cuidador (8)

Es así como el cuidado brindado puede provocar en el cuidador una alteración en el rol, barreras en las relaciones sociales, y principalmente en su autocuidado, lo que repercute en varios ámbitos como en lo laboral, económica, familiar, social y psicológica (9). La carga que experimenta el cuidador tiene una multidimensionalidad ya que incluye factores emocionales, físicos, económicos e involucra las actitudes del cuidador hacia la persona cuidada y la relación que se establece entre ambos; y, por otra parte, considera los comportamientos y actitudes de la persona cuidada (10).

Debido a esto, esta investigación resulta fundamental para elaborar estrategias efectivas en los cuidadores informales de pacientes con COVID-19. Para abarcar estos aspectos se pueden llevar a cabo distintas intervenciones como, por ejemplo, talleres educativos sobre aspectos del cuidado hacia la persona dependiente y también hacia sí mismo, ayudas psicológicas con el objetivo de disminuir síntomas como el estrés, enseñar a gestionar las emociones, brindar a los cuidadores guías sobre la tarea de cuidado, escuchar las necesidades físicas y psicológicas de los cuidadores, enseñar a repartir el tiempo de forma más eficiente y estrategias de afrontamiento (11).

Por todo lo antes expuesto, este estudio tuvo como objetivo analizar las vivencias del cuidador informal del paciente con COVID-19, para de esta manera determinar la sobrecarga del cuidador, así como también las formas de afrontamiento hacia el problema.

Material y métodos:

Se realizó una matriz cualitativa la cual permitió recoger descripciones a través de la aplicación de técnicas e instrumentos como observación y la entrevista, con el fin de obtener información en forma de narraciones, grabaciones, transcripciones de audios (12). A través de la matriz cualitativa se identificaron categorías y categorías que emergieron del discurso de los informantes participantes del estudio. Así mismo, se tomó en cuenta el diseño de campo por lo cual las entrevistas fueron realizadas en el mismo lugar geográfico donde se desarrollaron los diferentes hechos garantizando un mayor nivel de confianza para el conjunto de la información obtenida (13). La población objeto de estudio fueron los familiares de pacientes con COVID-19 en la Parroquia de Quisapincha, los cuales cumplieron la función de cuidador informal. El instrumento de

recolección de la información fue la entrevista semiestructurada realizadas a 10 personas; en la investigación cualitativa la muestra se construye de forma intencional y razonada, y no de forma probabilística; por tanto, el poder de la muestra no depende del tamaño. La pertinencia de la muestra hace referencia al criterio de calidad de la información, y la suficiencia de la misma. (14) Los criterios de pertinencia y suficiencia se consideraron para llegar a la saturación de información la cual se presenta cuando después de realizar un número significativo de entrevistas, la información otorgada por los entrevistados no contribuye o aporta nuevos elementos en función de los objetivos de investigación. (15).

Una vez transcritas las entrevistas, la información se analizó a través del método de la Teoría Fundamentada, el cual implica la recolección y el análisis simultáneo de datos (16). Por tanto, la teoría fundamentada se utiliza para explorar los procesos sociales que están presentes en las interacciones humanas (17).

Declaración de los aspectos éticos

Los componentes de bioética se basaron en las consideraciones contenidas en la declaración ética de Helsinki, documento que autorregula al área de salud en lo relativo a la investigación: A los diferentes participantes se les garantizó total discreción manteniendo sus nombres el anonimato, quienes una vez explicado el estudio y el objetivo del mismo, firmaron el consentimiento informado como evidencia de su participación libre y voluntaria en el estudio, se mantuvo el respeto por el individuo, su derecho a la autodeterminación y el derecho a tomar decisiones (18, 19).

Resultados

Categoría 1: Nueva enfermedad, nuevas experiencias

Subcategoría: El día a día de nuevos retos

El COVID-19 al ser una enfermedad nueva dentro de la población causa diferentes impactos en las personas que cuidan a sus familiares que están padeciendo de esta enfermedad, es por esto que manifiesta Victoria: ...“ la experiencia en si es bastante desagradable porque es, como le digo, ese susto que tiene al pensar que cualquier familiar se iba a ir no”, de esta manera también coincide con la experiencia Mayra quien expresa: “Es una situación muy difícil, porque uno no se estaba preparada para, es de un momento para otro como que el mundo le viene encima”.

De esta manera, las vivencias han sido muy diferentes para cada cuidador, esto dependía mucho del estado de su familiar o la resiliencia hacia el problema, así como también por lo desconcertante de la enfermedad. Es por eso que Lupita agrega que: “Mi experiencia al cuidar a mi esposo fue difícil, ya que sabemos que este problema es un poco delicado y la verdad yo si me preocupe ya que tenía miedo que le pase algo malo”

Categoría 2: El amor es más fuerte que el cansancio
Subcategoría 1: Acompañamiento: estrés diario
Después de haber entrevistado a varias participantes se ha considerado que el estrés se ha convertido en un enemigo silencioso para los cuidadores informales, esto se debe al impacto de varios factores juntos que ha afectado parcialmente en la calidad de vida de los cuidadores, esto se puede evidenciar en el testimonio de Victoria quien expresa: “En ese momento sentí mucha desesperación, es ahí cuando me dio mucho estrés, el estrés es lo peor que puede adquirir o tener una persona, porque hay momentos que ya no se puede más, y se quiere abandonar”.

La experiencia vivida fue reflejada en el estrés la cual actuó de cierta manera a los cuidadores tanto física como emocionalmente, es así que Noemí manifiesta: “Me hundi, no veía salida, las primeras semanas lloré me encerré, volqué mi ira con Dios porque me cuestionaba el por qué pasaba esto, ya no podía ni dormir”, de la misma forma se expresó Diana: “Sentía mucha angustia, tristeza y preocupación, me daba mucha desesperación y sufrimiento, lloraba y le pedía a Dios”

Subcategoría 2: Amor del cuidado al prójimo
La labor que han realizado los cuidadores durante el tiempo que se recupera su familiar, se convierte en un gran acto de amor. El amor incondicional es la expresión más pura y sincera, tiene un gran valor dentro de la familia debido a que este tipo de amor confiere seguridad, estabilidad y sensación de protección en torno a esto Alfredo manifiesta: “Para mí siempre fue un gusto poderle cuidar a mi esposa y a mi hija, nunca sentí una carga y el cansancio era irrelevante. “

El amor dentro de la familia es un proceso afectivo el cual ayuda a desarrollar lazos afectivos más fuertes es así como Mayra expresa: “Bendito sea Dios me dio fuerza para cuidarle, nunca me sentí cansada ni rendida.”, de la misma manera coincide la opinión de Lupita quien dice: Nunca pensé que

eran una carga para mí, nunca porque ahí estábamos juntos, gracias a Dios no estuve sola.

Categoría 3: la fe y el apoyo familiar son afrontamientos que llegan hacer milagros

Subcategoría 1: Formas de distracción/afrontamiento

Los efectos negativos que deja el estrés usualmente son regulados por el afrontamiento. Es así como el afrontamiento se convirtió en una de las formas usuales para poder reducir el estrés producido por la sobrecarga. Cada persona tiene distinta manera de afrontamiento para sobrellevar los diferentes problemas suscitados es así como nos explica María: “Como yo trabajo de docente, para mí era inalcanzable el tiempo, junto con las tareas de la casa, la mente ocupada hacia que nunca me decaiga.”, así como también se expresa Marisol quien dice: “Yo me entretenía en lo que era la conocía, y en las cosas que podía hacer, y así como también en mi trabajo, intentaba poner fuerzas.”

Los cuidadores realizaron distintas actividades de distracción para poder afrontar el problema esto se evidencia en el testimonio de Mayra: “salía al patio caminaba, solía hacer ejercicio, hacer las cosas de la casa, arreglando la casa, viendo películas”, de la misma forma manifiesta Lupita: “Pasábamos en familia mismo, pasábamos con mi familiar, entonces nos sentábamos a conversar y también a rezar”.

Subcategoría 2: Apoyo familiar

La unión familiar dentro de este proceso se convirtió en uno de los pilares fundamentales para poder salir adelante, es así como el apoyo mutuo se convirtió en una medicina más para el alma Es así como esto se ha evidenciado a través de la entrevista hacía varias participantes en donde Victoria dice: “Gracias a Dios no estuve sola tuve a mis otros hermanos que no podía estar presentes personalmente, pero en teléfono en llamadas, todos se preocuparon y entonces eso me ayudaba mucho.”

Dentro de este proceso es muy importante el apoyo emocional debido a que nos ayuda a dar tranquilidad y calma en los procesos estresantes que están suscitando, compartir las emociones ayudara a obtener fuerzas y nunca sentirse rendido, así como Mayra nos explica que:” Siempre hubo muchas llamadas de la gente, los parientes de mi familiar y míos, siempre estuvieron pendientes a través de consejos y ánimos.” , a pesar de que la familia sea corta el apoyo siempre será un pilar

fundamental para salir adelante así como en el caso de Noemí quien manifiesta que: “Creo que mi pilar para no caer para no colapsar, para no sentir que me iba a morir mañana por todo el peso que se siente, fue mi hija.”

Subcategoría 3: La fe mueve montañas

A través de la entrevista realizada a las participantes se puede evidenciar que la enfermedad y los problemas suscitados debido a la pandemia no fue motivo para alejarse de Dios. Se tiene claro que la fe no les inmuniza antes el virus, pero pedir por la salud de los enfermos y confiar su vida con Dios les ayuda a salir adelante. Teniendo así el testimonio de Victoria quien dijo: “la oración, el pilar fundamental en todo esto fue la fe, poner todo en manos de papito Dios, el me dio fuerzas con el pude salir adelante.”

Para las participantes la oración hacia que se sientan más cerca de Dios, así confiando la enfermedad en manos de él desde lo más profundo de su corazón, de esta forma Julieta nos manifiesta que: “Dios nos ayudó en todo, porque el problema es grande, pero Dios es más grande, es por eso que él nos ayudó.”, de la misma forma Marisol nos expresa que: “Rezábamos mucho no solo por nosotros sino también por las parejas que estaban pasando por esto”

Categoría 4: Lazos familiares fortalecidos

Subcategoría 1: Unión entre padres e hijos

La familia es uno de los pilares más importantes dentro de la sociedad, es así como el amor, la buena comunicación ayuda a tener buenos lazos familiares. Debido a la pandemia presentada les hizo dar cuenta a muchas de las familias la importancia de estar juntos es así como Diana expresa: “Debido a esto uno se valora más, se piensa en estar más tiempo con la familia, se trata de estar más cerca de ellos”.

De esta manera algunas familias fortalecieron sus lazos como se evidencia en la familia de Mayra la cual manifiesta que: “Esto nos unió mucho como familia, nos sentimos bien porque estamos juntos y con salud, eso nos da alegría y felicidad.”

Al analizar las distintas respuestas de los entrevistados se puede evidenciar que al ser una enfermedad nueva los familiares no presentaron un nivel de sobrecarga alto, esto se debe a que la parte sentimental estuvo presente en el cuidado, el amor y la resiliencia hacia el problema hizo que el cuidado se tornara más fácil. A su vez también

utilizaron varias técnicas de afrontamiento que ayudaron a sobrellevar la situación. Todo lo suscitado ayudo a que las familias mejoraran su comunicación y estrecharan los lazos de unión.

Discusión

Los cuidadores informales son aquellas personas que realizan la tarea de cuidado de personas enfermas, discapacitadas o ancianas que no pueden valerse por sí mismas para la realización de actividades de la vida diaria, administración de tratamientos o acudir a los servicios de salud, entre otras (20). Por lo tanto, a través del cuidado que ellos brindan día a día a su familiar, se pueden experimentar varias vivencias/experiencias, las cuales varían acorde a la gravedad del estado del familiar o de la resiliencia que tienen ellos hacia los problemas. Estas vivencias se pueden expresar como las características propias del organismo y las del contexto, las cuales ayudan a determinar un modo diferente de interpretar, valorar y otorgar sentido a la realidad (21).

En la actualidad, la aparición de la pandemia de COVID-19 ha generado dudas con relación al cuidado que debe recibir una persona enferma; por ser una enfermedad de aparición brusca, inesperada, no se tiene suficiente información sobre la misma; por lo que la vivencia de los cuidadores de pacientes de COVID-19 se torna angustiante, aunque, a pesar de aquello, los cuidadores siempre están dispuestos a hacer cualquier cosa para ver la mejoría de su familiar.

Es por ello que, el cuidar de un familiar con COVID-19 puede desencadenar un nivel de sobrecarga, definiéndose ésta como el estado de agotamiento emocional, estrés y cansancio, el cual afecta directamente las actividades de ocio, relaciones sociales, libertad y equilibrio mental; es el grado en el cual el cuidador percibe la influencia negativa del cuidado, afectando diferentes aspectos de su vida como en la salud mental y física, la interacción social y su economía (22).

En varios estudios realizados se refleja que más del 90% de los cuidadores informales sufren el síndrome de sobrecarga o síndrome del cuidador quemado (23). De la misma manera, se ha evidenciado que el nivel de sobrecarga del cuidador en el adulto mayor frágil es de aproximadamente 73,6 %. Es así que los cuidadores con sobrecarga intensa dedican mayor cantidad de tiempo al cuidado y menos al autocuidado; además el

adiestramiento previo recibido es escaso. (46,4 % (24).

Al contrario de las estadísticas presentadas, las vivencias de los cuidadores de pacientes con COVID-19 participantes del estudio, señalaron que presentan bajo o ningún nivel de sobrecarga. Sin embargo, la sobrecarga del cuidador está relacionada no sólo con el cansancio físico o agotamiento mental, sino que confluyen en él el conjunto de sentimientos y percepciones negativas que tiene respecto de la prestación continua de cuidado que solicita el paciente. Las causas de la sobrecarga en el cuidador pueden deberse a los problemas que éstos tienen para lidiar y adaptarse a los diferentes desafíos que presenta el cuidar a su familiar; sobre todo con una enfermedad nueva y de la que poco conoce. Indudablemente, los cuidadores suelen tener poco tiempo libre y les resulta difícil salir de su hogar para involucrarse en actividades sociales, visitar amigos y dedicarles tiempo a sus necesidades; además siempre está presente el temor al contagio del virus lo que puede generar ansiedad en el cuidador. Todos estos acontecimientos producen una carencia de apoyo social y una satisfacción básica pobre en las relaciones sociales, así como también presencia de depresión y deterioro en su calidad de vida (25).

Basándose en toda la información recolectada se pudo denotar que los cuidadores nunca se sintieron cansados y que de ninguna forma pensaron que su familiar pidiera más de lo que necesitaba. Al analizar esto, también se puede asociar al vínculo afectivo cuidador-paciente, debido a que ellos expresaban que todo lo realizado lo hacían con amor, no tenían necesidad de dejar el cuidado a ninguna otra persona, pensado así que el amor al cuidado hacia el prójimo es una muestra pura de lealtad que derrota cualquier cansancio físico y mental, utilizando medidas de afrontamiento las cuales les ayudaron a sobrellevar de mejor manera el problema.

Sin embargo, a pesar que el nivel de sobrecarga era bajo, si fue reflejado estrés en su labor diaria como cuidadores; la parte económica afecta mucho al cuidador ya que ve mermado sus ingresos por los gastos que debe realizar para superar la enfermedad. Este nivel de estrés puede llevar al cuidador a presentar problemas interpersonales, así como sentimientos de desesperanza la mayor parte del tiempo, resentimiento hacia la persona que cuida, pensamientos de suicidio o de abandono, frecuentes dolores de cabeza o de espalda, pérdida

de energía, sensación de cansancio y aislamiento (26).

No obstante, para evitar que estos efectos del estrés empezaran a repercutir en su calidad de vida, los cuidadores empezaron a utilizar diferentes formas de afrontamiento como el apoyo familiar a través de palabras de aliento, llamadas telefónicas de familiares manifestando su solidaridad para con la familia, siendo ejes fundamentales en el proceso de la enfermedad. Por consiguientes, los modos de afrontamiento más utilizados por los cuidadores son: confrontación, distanciamiento, autocontrol (describe los esfuerzos que realiza la persona para regular o controlar los propios sentimientos o acciones), una búsqueda de apoyo social, aceptación de responsabilidad, evitación (deseos planteados para escapar o evitar el problema); planificación (es un análisis para dar la mejor solución) así como también reevaluación positiva (crear un significado positivo de la situación)(27).

En un estudio realizado se determinó que los cuidadores más jóvenes e hijas de los pacientes con mayor formación académica, utilizaban más estrategias centradas en los problemas como la confrontación y la planificación (28). El apoyo social como afrontamiento favorece la construcción de una percepción más positiva de su ambiente, y además promueve el auto-cuidado y el mejor uso de los recursos personales y sociales de un individuo (29). Poseer una capacidad de resiliencia elevada les permite a los cuidadores asumir con optimismo y responsabilidad la tarea del cuidado, tener mayor adaptabilidad, autoconfianza, perseverancia e independencia. Los cuidadores con nivel bajo de resiliencia están caracterizados por no tener experiencias previas en la familia con este tipo de pacientes (30).

En otras palabras, la forma de afrontamiento más utilizada entre los cuidadores fue la fe. La religión, es la estrategia más usada por los cuidadores de familiares dependientes como medios para aprender a tolerar los problemas o las emociones que surgen ante los mismos (28). En todos los casos se observa un fuerte apego espiritual por parte de los cuidadores informales quienes aseguran que la espiritualidad es una forma de afrontamiento que brinda sentido a los momentos difíciles por los que atraviesan relacionados con la salud de la persona a su cuidado. Los estudios revelan que el trabajo espiritual en conjunto con el soporte familiar y social brinda a los cuidadores acompañamiento,

tranquilidad, fuerza y compañía para superar obstáculos (31).

Vale la pena resaltar que se han venido desarrollando protocolos de intervención de enfermería y de otros profesionales de la salud con la finalidad de velar por el bienestar físico y emocional de los cuidadores de personas en el domicilio. (32) En tal sentido, destaca la creación de lugares asociativos de interacción comunitaria y apoyo mutuo, y la importancia de los talleres psicoeducativos para comprender los procesos de la enfermedad, desarrollar estrategias de afrontamiento y empoderar tanto a los/as cuidadores/as como a las personas cuidadas para que alcancen a superar el proceso que implica el cuidado de otra persona. Es menester la higiene mental de los cuidadores y no olvidar que estas personas son susceptibles de sufrir enfermedades físicas y/o mentales como consecuencia de la sobrecarga que pudieran llegar a tener (33). El cuidado del cuidador es fundamental, por lo que el profesional de enfermería debe liderar la realización de programas de cuidados para los cuidadores informales. Extender el cuidado a los cuidadores familiares es un deber ético de todo profesional enfermero (34).

Finalmente, como resultado de esta vivencia se puede evidenciar que los lazos familiares se fortalecieron. Esta nueva enfermedad hizo que la relación entre pareja se hiciera más fuerte, la comunicación mejore en el grupo familiar, así como también la relación de los hijos con el resto de la familia; se vieron fortalecidos los lazos familiares y las actividades fueron realizadas en conjunto por el grupo familiar.

Conclusiones

En base a los resultados obtenidos se puede concluir que la sobrecarga de los cuidadores informales de pacientes con COVID-19 es baja o ausente debido a que no se focalizaron directamente en cosas negativas del problema, más bien trataban de esquivarlo basándose en el amor que tenían al cuidar a su familiar. Sin embargo, se identificaron factores que pueden llegar a aumentar el estrés y sobrecarga de los cuidadores, destacando el factor económico ya que consideraban que no tenían lo suficiente como para poder sustentar los gastos de la enfermedad, así como también la falta de información que tenían acerca de la enfermedad.

En definitiva, esta nueva enfermedad produce impactos positivos dentro de las familias afectadas, uno de ellos es el fortalecimiento de los lazos familiares. Al verse afectados de manera directa

por una enfermedad que era desconocida permitió el fortalecimiento de valores como la comunicación y la unión para realizar actividades del hogar. Este suceso les hizo dar cuenta de la importancia de la relación familiar ante situaciones de peligro. Las estrategias de afrontamiento empleadas por los cuidadores fue el apoyo familiar fue a través de llamadas telefónicas, palabras de aliento hacia los cuidadores animándoles a salir adelante y la fe; lo que significa que a pesar de que no se podía asistir a una iglesia debido a la pandemia, ellos rezaban en su casa junto a sus familiares, la creencia en que Dios les iba a ayudar a resolver el problema era muy grande es por eso que depositaban toda la confianza en él, realizando oraciones que salían desde su corazón.

Recomendación

Es recomendable que los profesionales de salud brinden una educación adecuada a los cuidadores sobre la enfermedad de la persona a la cual van a cuidar y a su vez brindarles acompañamiento para evitar efectos secundarios a largo plazo y poder mejorar su calidad de vida.

Se sugiere realizar campañas con información sobre el autocuidado del cuidador informal, las formas de afrontamiento a las cuales pueden acudir, los efectos secundarios a corto y largo plazo que se pueden presentar, para que el cuidador adquiera la información correcta y brinde un cuidado eficaz tanto para él como para su familiar.

Bibliografía

1. Solano Mora A, Solano Castillo A, Gamboa Ellis C. SARS-CoV-2: la nueva pandemia. *Rev.méd.sinerg.* [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]; 5(7): e538. Disponible en: <https://revistamedicasinergia.com/index.php/rms/article/view/538>
2. Ministerio de Sanidad: Centro de coordinación de alertas y emergencias sanitarias. Enfermedad por Coronavirus, COVID-19. [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]. Disponible en: https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/20200317_ITCoronavirus.pdf
3. Bonilla, O. Para entender la COVID-19. *Medicentro Electrónica.* [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]; 24 (3): 595-629. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1029-30432020000300595&lng=es&nrm=iso

4. Sociedad Española de medicina de Urgencias y Emergencias. Información y explicación de la pandemia del siglo XXI: COVID-19. [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]. Disponible en: https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/05/P%C3%ADdora-7-Incubaci%C3%B3n-y-transmisi%C3%B3n_JGC.pdf

5. Ticona C, Espinoza M, Ticona E. COVID-19. El manejo ambulatorio durante la transmisión comunitaria intensa. An. Fac. med. [Internet]. 2020 [citado 4 mayo 2021]; 81(2):211-217. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-55832020000200211&lng=es.

6. Organización Mundial de la Salud. Atención en el domicilio a pacientes con COVID-19 que presentan síntomas leves, y gestión de sus contactos. [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/331528/WHO-nCov-IPC-HomeCare-2020.3-spa.pdf?sequence=1&isAllowed=y>

7. Sociedad ecuatoriana de medicina familiar. Consenso de recomendaciones para el manejo ambulatorio y tratamiento domiciliario de pacientes con COVID-19. [Internet]. 2020 [citado 4 mayo de 2021]. Disponible en: https://www.semes.org/wp-content/uploads/2020/05/P%C3%ADdora-7-Incubaci%C3%B3n-y-transmisi%C3%B3n_JGC.pdf

8. Rizo A, Molina M, Milián C, Pagán P, Machado J. Caracterización del cuidador primario de enfermo oncológico en estado avanzado. Rev Cubana Med Gen Integr [Internet]. 2016 [citado 4 mayo 2021]; 32(3).Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252016000300005

9. Toro Moraga YL, Rivas Riveros E. Cuidadores informales rurales de pacientes dependientes severos. Rev. iberoam. educ. investi. Enferm. [Internet]. 2016. [citado el 05 de mayo del 2021]. 6(1):56-62. Disponible en:

<https://www.enfermeria21.com/revistas/aladefe/articulo/192/cuidadores-informales-rurales-de-pacientes-dependientes-severos/>

10. Díaz E, Mendoza C, Carrillo, S. Habilidad de cuidado y nivel de sobrecarga en cuidadoras/es informales de personas dependientes. Enfermería Global [Internet]. 2015[citado el 05 de mayo del 2021]. N° 39; pág. 239 Disponible en: <https://scielo.isciii.es/pdf/eg/v14n38/administracion4.pdf>

11. Martínez Pizarro Sandra. Síndrome de sobrecarga del cuidador informal. Ene. [Internet]. 2020 [citado 05 de mayo de 2021]; 14 (1): 14118. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1988-348X2020000100018&lng=es.

12. Alan D, Cortez L. Procesos y fundamentos de la investigación científica. [Internet]. Machala-Ecuador: Ediciones UTMACH; 2018. [citado 10 mayo de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.utmachala.edu.ec/bitstream/4800/14232/1/Cap.4-Investigaci%C3%B3n%20cuantitativa%20y%20cualitativa.pdf>

13. Cabezas E, Naranjo D, Santamaría J. Introducción a la metodología de la investigación científica. [Internet]. Quito 2018[citado 10 mayo de 2021]. Disponible en: <http://repositorio.espe.edu.ec/jspui/bitstream/2100/15424/1/Introduccion%20a%20la%20Metodologia%20de%20la%20investigacion%20cientifica.pdf>

14. Vázquez L, Ferreira R, Mogollón A, et al. Introducción a las técnicas cualitativas de Investigación [Internet]. Colombia: Programa Editorial Universidad del Valle; 2017 [Revisado 8 mayo; citado 10 mayo de 2021]. Disponible en:

<https://books.google.com.ec/books?id=W0nzDwAAQBAJ&pg=PA47&dq=tama%C3%B1o+de+la+muestra+en+la+investigaci%C3%B2n+cualitativa&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwj3ytOxn83yAhWsSzABHW07BdsQ6AEwAXoEAcQAQ#v=onepage&q=tama%C3%B1o%20de%20la%20muestra%20en%20la%20investigaci%C3%B2n%20cualitativa&f=false>

15. Schettini P, Cortazo I. Técnicas y estrategias de la investigación cualitativa.

- [Internet]. Argentina: Editorial de la universidad de la Plata; 2016. [citado 10 mayo de 2021]. Disponible en: http://sedici.unlp.edu.ar/bitstream/handle/10915/3686/Documento_completo_-_%20%20Cortazzo%20CATEDRA%20.pdf-PDFA.pdf?sequence=1
16. Bonilla M, López A. Ejemplificación del proceso metodológico e la teoría fundamentada. Cinta de Moebio [Internet]. 2016 [citado 10 de mayo de 2021]; 1 (57); pág. 307. Disponible en: <https://www.redalyc.org/jatsRepo/101/10148922006/10148922006.pdf>
17. Contreras M, Paramo D, Rojano Y. La teoría fundamenta como metodología de construcción teórica. Pensam. Gest. [Internet]. 2019 [citado 10 de mayo de 2021]; (47); 283-306. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-62762019000200283
18. Chong I, Coral M, Pinela F. Principios éticos sustentados por la Declaración de Helsinki en un proyecto integrador de saberes sobre vacunación inmunidad. Rev. dominios de la ciencia. [Internet].2020. [citado 10 de mayo de 2021]; 6 (4); 186-202. Disponible en: <https://dominiodelasciencias.com/ojs/index.php/es/article/view/1616>
19. Castro N, García S. Principios éticos rectores de las investigaciones de tercer nivel o grado académico de ciencias médicas. Revista cuban de educación médica superior. [Internet]. 2018. [citado 28 mayo de 2021]; 32 (2); 1- 12. Disponible en: http://scielo.sld.cu/pdf/ems/v32n2/a26_1220.pdf
20. López E. Puesta al día: Cuidador informal. Revista de enfermería C y L. [Internet]. 2016. [citado 28 mayo de 2021]; 8 (1); pág.71. Disponible en: <http://www.revistaenfermeriacyl.com/index.php/revistaenfermeriacyl/article/view/164/144#>
21. Amezquita, F. C y Moreno, A. K. Percepción de carga del cuidado en cuidadores informales de personas con enfermedad mental en Bogotá. Revista Española de Discapacidad. [Internet]. 2019. [citado 28 mayo de 2021]; 7 (2): 55-77 Disponible en: <https://dialnet.unirioja.es/descarga/articulo/7161827.pdf>
22. Torres B, Agudelo MC, Pulgarin M, Berbesi DY. Factores asociados a la sobrecarga en el cuidador primario. Revista Universidad y Salud [Internet]. 2017. [citado 28 mayo de 2021] 20(3):261-269. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/reus/v20n3/2389-7066-reus-20-03-00261.pdf>
23. Martínez Sandra. Síndrome del cuidador quemado. Rev Clin Med Fam [Internet]. 2020 [citado 29 de mayo 2021]; 13(1):97-100. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1699-695X2020000100013&lng=es
24. Lemus Fajardo Nora María, Linares Cánovas Liyansis Bárbara, Linares Cánovas Lázaro Pablo. Nivel de sobrecarga de cuidadores de adultos mayores frágiles. Rev Ciencias Médicas [Internet].2018 [citado 28 mayo 2021]; 22(5):34-45. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1561-31942018000500008&lng=es
25. Feldberg C, Saux G, Tartaglini F, Irrazába N, Leis A, et al. Factores psicosociales y sobrecarga del cuidador informal. Revista Argentina de Clínica Psicológica. [Internet]. [citado 28 mayo 2021]; 25 (3); 259-266. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/2819/281948416005.pdf>
26. Hernández E, Reyes A, Villegas B, Camacho J. Ansiedad, depresión y sobrecarga en cuidadores primarios de pacientes internados en un hospital general de Zona de nueva León. Revista de Enfermería del instituto mexicano de seguridad social. [Internet].2017. [citado 29 mayo 2021]; 25(3): 213-20. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/enfermeriaims/s/eim-2017/eim173h.pdf>
27. Rodríguez A, Esparza E. Afrontamiento en cuidadores primarios de pacientes con insuficiencia renal crónica. Revista electrónica de psicología Itzalca. [Internet]. 2020. [citado 30 mayo 2021]; 23(2): 801-816. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/epsicologia/epi-2020/epi202q.pdf>

28. Cerquera A, Pabón D. Resiliencia y variables asociadas en cuidadores informales en pacientes con Alzheimer. *Revista colombiana de psicología*. [Internet]. 2016. [citado 30 mayo 2021]; 25 (1): 33-46. Disponible en: <http://www.scielo.org.co/pdf/rcps/v25n1/v25n1a03.pdf>
29. García F, Manquian E, Rivas G. Bienestar psicológico, estrategias de afrontamiento y apoyo social en cuidadores informales. *Psicoperspectivas* [Internet]. 2016 [citado 30 mayo 2021]; 15(3): 101-111. Disponible en: https://www.researchgate.net/publication/310628759_Bienestar_psicologico_estrategias_de_afrontamiento_y_apoyo_social_en_cuidadores_informales
30. Márquez I, Rojas Y, Pedraza V, Hernández I. Modos de afrontamiento y resiliencia en cuidadores primarios de pacientes oncogeriátricos. *Revista del hospital psiquiátrico de La Habana*. [Internet]. 2016. [citado 30 mayo 2021]; 13 (2): 1-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=67994>
31. Rosas E, Valenzuela S, Jiménez MJ. Trascendencia espiritual, oportunidad de cuidadores informales de personas mayores: revisión integrativa desde la filosofía de Watson. *Enfermería: Cuidados Humanizados*. [Internet]. 2020. [citado 30 mayo 2021]; 9(2): 149-159. Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/ech/v9n2/2393-6606-ech-9-02-149.pdf>
32. Navarro J, Carbonell Á. Sobrecarga familiar, apoyo social y salud comunitaria en cuidadores de personas con trastorno mental grave. [Internet]. 2018. [citado 11 de octubre 2021]. *Revista Da Escola de Enfermagem USP*. Disponible en: <https://www.scielo.br/j/reeusp/a/VDDTb87zr6jkqVM7DMr8v6f/?lang=es&format=pdf>
33. Hernández J, Barragán C, Moreno C. Intervención de enfermería para el bienestar de cuidadores de personas en cuidado domiciliario. *Revista Cuidarte* [Internet]. 2018. [citado 11 octubre 2021]; 9(2): 149-159. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2216-09732018000102045
34. Bueno M, Goberna J, López C. Ética del cuidado compasivo en la familia: cuidando al cuidador. *Revista de Investigación Mujer, Salud y Sociedad* [Internet]. 2018. [citado 11 octubre 2021]. Disponible en: <https://revistes.ub.edu/index.php/MUSAS/article/view/vol3.num2.3>