

EDITOR JEFE

Dra. Cristina Macía Rodríguez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud-Juan Cardona (Ferrol, España)

EDITORES ASOCIADOS

Dr. Ignacio Novo Veleiro
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Javier Moreno Díaz
Director Médico, Hospital Real Nuestra Señora de Gracia (Zaragoza, España)

EDITOR TÉCNICO

Dra Lucía Barrera López
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

COMITÉ EDITORIAL

Dra. María Teresa Alves Pérez
Grupo de Neurocomunicación, Universidad de Vigo (Vigo, España)

Dr. Javier de la Fuente Aguado
Servicio de Medicina Interna, Hospital Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Antonio Díaz Peromingo
Servicio de Medicina Interna Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Jorge Óscar García Méndez
Departamento Medicina Interna-Infectología, Instituto Nacional de Cancerología (INCan) (Ciudad de México, México)

Dr. Juan Antonio Garrido Sanjuán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol (Ferrol, España)

Dr. José Miguel García Bruñén
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza, España)

Dra Alba García Villafranca
Servicio de Medicina Interna, Hospital Ribera Salud Juan Cardona (Ferrol, España)

Dr. Carlos González Guitián
Servicio de Biblioeconomía, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Alfredo Guillén del Castillo
Servicio de Medicina Interna, Hospital de Vall d'Hebron de Barcelona (Barcelona, España)

Dr. Manuel Lorenzo López Reboiro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Cándido Muñoz Muñoz
Servicio de Reumatología, University College London Hospital (London, England)

Dr. Lucía Ordieres Ortega
Servicio de Medicina Interna, Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid, España)

Dr. Gustavo Adolfo Parra Zuluaga
Departamento Medicina Interna, Universidad Autónoma de Bucaramanga-UNAB (Bucaramanga, Colombia)

Dr. Emilio Manuel Páez Guillán
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dr. Roberto Leandro Parodi
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Provincial del Centenario y Cátedra de Medicina Interna, Universidad Nacional de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. José Manuel Porcel
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Arnao de Vilanova y Profesor de Medicina de la Universidad de Lleida (Lleida, España)

Dr. Silvio Ragozzino
Servicio de Enfermedades Infecciosas y Epidemiología, Hospital Universitario de Basilea (Basilea, Suiza)

Dr. Ramón Rabuñal Rey
Unidad de Enfermedades Infecciosas, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Pascual Rubén Valdez
Servicio de Medicina Interna, Hospital Vélaz Sarsfield y Profesor de Medicina de la Universidad de Buenos Aires y Universidad Nacional de La Matanza (Ciudad de Buenos Aires, Argentina)

Dr. Juan Torres Macho
Director médico, Hospital Infanta Cristina (Madrid, España)

COMITÉ CIENTÍFICO

Dr. Luis Barreto Campos
Servicio de Medicina Interna, Universidad Nova de Lisboa (Lisboa, Portugal)

Dra. Marianne Camargo
Servicio de Medicina Interna, Mount Sinai Medical Center (NYC, Estados Unidos)

Dr. Emilio José Casariego Vales
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. Fernando Antonio De La Iglesia Martínez
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. José Luis Díaz Díaz
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

Dr. Pierpaolo Di Micco
Servicio de Medicina Interna, Ospedale Buon Consiglio Fatebenefratelli (Nápoles, Italia)

Dra. Rita García Martínez
Departamento de Medicina, Universidad CEU San Pablo (Madrid, España)

Dra Marina García Macía
Grupo de Neuroenergética y Metabolismo, Instituto de Investigación Biomédica de Salamanca, Universidad de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. Francisco Javier García Sánchez
Servicio de Medicina interna, Hospital Quirón-Salud (Toledo, España)

Dr. Arturo González Quintela
Servicio de Medicina Interna, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela y Catedrático de Medicina de la Universidad de Santiago de Compostela (Santiago de Compostela, España)

Dra. Laura González Vázquez
Servicio de Medicina Interna, Hospital POVISA-Grupo Ribera Salud (Vigo, España)

Dr. José López Castro
Servicio de Medicina Interna, Hospital Público de Monforte (Monforte de Lemos, España)

Dr. Miguel Marcos Martín
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Dr. José Masferrer Serra
Servicio de Medicina Interna, Hospital Comarcal de Valdeorras (O Barco, España)

Dr. Rafael Monte Secades
Servicio de Medicina Interna, Hospital Universitario Lucus Augusti (Lugo, España)

Dr. José Domingo Pereira Andrade
Servicio de Medicina interna, Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña (A Coruña, España)

María Soledad Rodríguez Pecci
Subsecretaría de Procesos Sanitarios en la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina)

Dr. Jorge Luis Torres Triana
Servicio de Medicina Interna, Complejo Asistencial Universitario de Salamanca (Salamanca, España)

Fundada en 1929 por el Dr. Aurelio Gutiérrez Moyano
Edita: SOGAMI / ISSN: 0304-4866

www.galiciaclinica.info
www.meiga.info



Índice Summary

EDITORIAL

- 2 **¿Son todos los efectos adversos en el tratamiento de la diabetes realmente indeseables?**
Carretero Gómez J, Arévalo Lorido JC // <https://doi.org/10.22546/67/3954>
- 6 **Ecografía a pie de cama: haciendo mejores clínicos**
Bedside ultrasound: making better physicians
Varela García PM // <https://doi.org/10.22546/67/4002>

ORIGINAL

- 10 **Ecografía multiórgano en infección por SARS-COV2**
Multi-organ ultrasound for SARS-COV-2 disease
Hernández Piriz A, Jiménez Virumbrales D, Barba Martín R, Canora Lebrato J, Zapatero Gaviria A, García De Casasola Sánchez G // <https://doi.org/10.22546/67/2866>
- 18 **Factores de riesgo de Infección Nosocomial en una Unidad de Rehabilitación**
Risk factors for Healthcare-associated Infection on a Rehabilitation Unit
Tavares H, Pimenta T, Ramos J, Santiago M, Festas MJ, Barroso J, Rocha A // <https://doi.org/10.22546/67/2705>
- 26 **Impacto de los inhibidores de SGLT2 sobre la función renal en ancianos con diabetes tipo 2 durante el primer año de tratamiento**
Impact of SGLT2 inhibitors on renal function in elderly with type 2 diabetes in the first-year of treatment
Silva L, Almeida C, Costa T, Suarez E, Lopes Caçola R, Caiano Gil P, Andrade L, Veríssimo R // <https://doi.org/10.22546/67/2654>

REVISIÓN

- 32 **Trombosis venosas portales**
Venous portal thrombosis
Valenzuela Espejo M, Lago Rodríguez MO, Ordieres Ortega L // <https://doi.org/10.22546/67/4043>

CONFERENCIAS CLÍNICO-PATOLÓGICAS

- 40 **Eosinofilia asociada a miopatía y diplopía**
Eosinophilia-associated myopathy and diplopia
Andreu-Ansola J, Macía-Rodríguez C // <https://doi.org/10.22546/67/4037>

CASO CLÍNICO

- 44 **Sobreinfección por Pneumocystis jirovecii y Staphylococcus aureus resistente a meticilina tras infección por SARS-CoV2**
Pneumocystis jirovecii and methicillin-resistant Staphylococcus aureus superinfection, a challenge in a post-COVID-19 scenario
Lago-Rodríguez MO, Oblitas CM, Cuenca-Carvajal C // <https://doi.org/10.22546/67/2847>

- 48 **Vasculitis IgA que afecta a cuatro sistemas**
IgA Vasculitis involving four systems
Diogo J, Coelho C, Lencastre Monteiro R, Ghiletschi Á // <https://doi.org/10.22546/67/2633>
- 52 **Miopericarditis autoinflamatoria aguda recurrente: de la fisiopatología a la clínica**
Acute recurrent autoinflammatory myopericarditis: from pathophysiology to practice
Besteiro-Balado Y, Piñeiro-Fernández J, López-López A // <https://doi.org/10.22546/67/2643>
- 56 **¿No es una trombosis cerebral? Un macroadenoma hipofisario con una presentación inusual**
Not a stroke? A Pituitary Macroadenoma with an unusual presentation
Mendes T, Azevedo S, Pereira M, Fontes J // <https://doi.org/10.22546/67/2651>
- 58 **Un caso de síndrome de Webino**
A case of Webino Syndrome
Figueiredo Albuquerque AL, Palavras MJ, Santos F, Ponciano A, Carrondo H, Banz MJ // <https://doi.org/10.22546/67/2701>
- 60 **Hipopotasemia genética refractaria en la edad adulta**
Refractory genetic hypokalemia in adulthood
Bandeira A, Costa P, Moradi B, Ponte A // <https://doi.org/10.22546/67/2703>

IMÁGENES EN MEDICINA

- 64 **Emphysematous pyelonephritis**
Emphysematous pyelonephritis
Santos F, Figueiredo Albuquerque AL, Pereira P // <https://doi.org/10.22546/67/2666>
- 65 **Un signo de Amiloidosis**
A sign of Amyloidosis
Figueiredo Albuquerque AL, Palavras MJ // <https://doi.org/10.22546/67/2683>
- 66 **Un quiste ovárico gigante enmascarado como ascitis**
A giant ovarian cyst masked as ascites
Figueiredo Albuquerque AL, Silva J // <https://doi.org/10.22546/67/2686>
- 67 **Una presentación rara de Neurocisticercosis con mioclonías**
A rare presentation of Neurocysticercosis with myoclonus
Matos Pereira M, Mendes T // <https://doi.org/10.22546/67/2720>

CARTA AL EDITOR

- 68 **Los principios bioéticos en el preludeo de la COVID 19: ¿respetados o marginados?**
Suárez Fuentetaja R, López Reboiro ML, López Castro J // <https://doi.org/10.22546/67/2831>

¿Son todos los efectos adversos en el tratamiento de la diabetes realmente indeseables?

Juana Carretero Gómez, José Carlos Arévalo Lorido

Hospital Universitario de Badajoz

El aumento en la esperanza de vida derivado de las mejoras en las condiciones higiénico-dietéticas y los avances en los sistemas sanitarios, han conllevado a un progresivo envejecimiento de la población. Esto conlleva una mayor longevidad, pero también, una mayor comorbilidad y complejidad en su atención. La prevalencia de diabetes mellitus tipo 2 (DM2) en España es del 13,8%, del 16,7% entre los 65 y 74 años y el 19,3% en mayores de 75 años¹. Los últimos datos de incidencia reportados la sitúan en 11,6 nuevos casos por 1000 habitantes/año. Como ocurre con la prevalencia, la incidencia aumenta a la par de la edad; así, entre los 61 y 74 años asciende a los 17 y 22 casos por 1000 personas/año en mujeres y varones respectivamente y escala hasta los 25 nuevos casos por 1000 personas/año en mayores de 76 años sin diferencias por sexo². El 35% de los pacientes hospitalizados en los servicios de medicina interna presentan DM2 al ingreso. Estos pacientes, típicamente son ancianos con multimorbilidades, entre las que se encuentran las enfermedades cardiovasculares (ECV), la enfermedad renal crónica (ERC), y la insuficiencia cardiaca (IC), que representa el 50% de nuestras altas. Estos datos tienen importantes implicaciones a la hora de planificar la atención a estas personas. Por un lado, hemos de adaptar nuestros algoritmos de tratamiento, incluyendo estos tramos etarios previamente excluidos o minimizados³. Por otro lado, debemos preparar nuestro sistema sanitario para la mayor prevalencia de complicaciones, macro y microvasculares, derivadas por una parte de la mayor incidencia de diabetes y por otra, de la mayor longevidad de las personas que viven con ella.

El estricto control glucémico y de las comorbilidades, como la hipertensión, han sido hasta ahora las principales herramientas de las que hemos dispuesto para la prevención especialmente de las complicaciones microvasculares, como la enfermedad renal. La enfermedad renal diabética (previamente llamada nefropatía diabética) (DKD), es, junto a la hipertensión arterial, la principal causa de ERC y entrada en hemodiálisis. El 40% de las personas que viven con diabetes desarrollarán ERC y hasta el 10% morirán de complicaciones relacionadas con la misma. La presencia de albuminuria, presente en mayor o menor grado en el 36% de los pacientes con DKD, es un indicador precoz de afectación microangiopática, de progresión y mal pronóstico, tanto renal como cardiovascular. Funcionalmente la enfermedad renal diabética se ca-

racteriza por un periodo inicial de hiperfiltración e incremento de la albuminuria seguido de un progresivo declinar de la tasa de filtrado glomerular (eGFR) hasta el desarrollo de enfermedad renal terminal. La hiperglucemia crónica y la hiperfiltración, alteran la hemodinámica renal, aumentando la producción local de angiotensina, lo que provoca la dilatación de la arteriola aferente y la constricción de la arteriola eferente. Estos factores metabólicos promueven también la inflamación intersticial, lo que conduce a la acumulación de matriz extracelular, fibrosis intersticial y daño renal irreversible⁴.

En los últimos años hemos asistido a una revolución en el manejo de la diabetes y sus comorbilidades gracias al desarrollo de fármacos cuyo efecto protector va más allá del control glucémico. Y uno de los grandes beneficiarios de dicha revolución ha sido el riñón, abriéndose una nueva era tanto en el manejo como en el pronóstico de la enfermedad renal. Y hablamos de enfermedad renal, en general, sin necesidad de poner el apellido "diabética". Y no sería de locos pensar, por todo lo anteriormente descrito, que un colectivo especialmente implicado sean las personas de edad avanzada, especialmente los mayores de 75 años.

Una de esas familias terapéuticas son los inhibidores del cotransportador de sodio/glucosa (iSGLT2). Los iSGLT2 tienen sus efectos en el túbulo contorneado proximal, donde aumentan tanto la reabsorción como la excreción urinaria de glucosa así como la natriuresis⁴. El mecanismo reno protector es en gran parte debido a su capacidad para reducir la reabsorción de sodio en el túbulo proximal, lo que mejora la presión intraglomerular y reduce la hiperfiltración. Además, este conlleva efectos pleiotrópicos que mejoran el control glucémico, el peso y la presión arterial y lo que es más interesante, dicho efecto protector renal se mantiene hasta cifras de eGFR de 30 mL/min/1.73 m²⁵⁻⁷.

Las guías de práctica clínica recomiendan no diferenciar el tratamiento antidiabético en función de la edad, sino en función del estado funcional del paciente⁸. Así, no es conveniente hablar de personas ancianas al referirnos a personas > de 65 años; debemos poner el foco en su estado funcional, descartando, mediante las herramientas a nuestro alcance y que debemos incorporar a nuestra práctica clínica diaria, situaciones de fragilidad o sarcopenia que serían, por sí mismas más que la edad, las

que condicionaran la elección del plan terapéutico. La diabetes se asocia a un envejecimiento acelerado que promueve la fragilidad, a las que contribuyen comorbilidades como la hipertensión, la obesidad o la enfermedad renal crónica. De hecho, la fragilidad es considerada como la "tercera comorbilidad", junto a las micro y macrovasculares. Por ello es realmente relevante para nuestra práctica clínica diaria, que los iSGLT2 sean igualmente efectivos en personas mayores que en jóvenes. Varios análisis post-hoc de los estudios EMPA-REG OUTCOME, con un 35,3% de pacientes entre 65 y 75 años y un 9,3% >75 años, y del DECLARE-TIMI, con un 40 % de pacientes de entre 65 y 75 años y un 6 % >75 años, han mostrado que tanto los beneficios renales como el pronóstico cardiovascular y sobre la IC fueron similares en todos los tramos etarios. Así, en los últimos años, hemos asistido progresivamente a un mayor uso de los iSGLT2 en el plan de tratamiento de personas >75 años, especialmente aquellos con enfermedad renal o insuficiencia cardiaca. Pero todo gran beneficio conlleva grandes responsabilidades. Es nuestro deber proporcionar a nuestros pacientes una atención equitativa, proporcionada y personalizada, centrada en la persona que vive con la enfermedad. Por ello es importante estar al día no solo de los beneficios de los nuevos fármacos, sino también de sus potenciales efectos secundarios, aunque sean transitorios. El no conocimiento de dichos efectos adversos puede conllevar un fracaso del plan terapéutico. Y es que no debemos olvidar en nuestra práctica diaria, para todos nuestros pacientes, pero especialmente para aquellos con mayor edad o más frágiles, aquello de *primum non nocere*.

En el presente número de Galicia Clínica, P. Silva et al publican un artículo original sobre el uso de iSGLT2 en personas ancianas, especialmente centrado en su efecto sobre la caída del filtrado glomerular durante el primer año de tratamiento. En dicho artículo, en pacientes con una media de edad de 72,4 años, un filtrado glomerular medio de 77,5 ml/min/m² sin albuminuria (UACR 21.2) y un 62,6% en tratamiento con SRAA, los autores reflejan una caída inicial no significativa, en los primeros 6 meses de tratamiento, de la tasa de filtrado glomerular con recuperación ad integrum al año.

El uso de los glucosúricos conlleva una caída inicial del filtrado glomerular, especialmente en las primeras 12 semanas de tratamiento, prácticamente

reversible en la mayoría de los pacientes. Es preciso estar familiarizado con este efecto "indeseable", por una parte, para evitar retiradas innecesarias del fármaco y por otra, para evitar la pérdida de confianza del paciente, bien en el tratamiento, bien en nosotros como facultativos. El mecanismo que subyace a la caída del eGFR con el uso de iSGLT2 no es bien conocido. Ésta caída inicial, que recuerda a la producida tras el inicio del tratamiento con SRAA, es generalmente atribuida a vasodilatación de la arteriola eferente y la vasoconstricción de la arteriola aferente, que conlleva descenso de la presión intraglomerular y el consiguiente descenso de la hiperfiltración. Numerosos ensayos clínicos y estudios en vida real sugieren que dicha caída es funcional, esto es, completamente reversible, no un reflejo de daño renal estructural. Dicho descenso no erosiona la efectividad de los iSGLT2 en cuanto al pronóstico final cardiovascular y renal. Estudios con amplia base poblacional han demostrado caídas de hasta el 10% en 9,8 casos por 100 pacientes, y menos frecuentes, caídas hasta el 30% (1.8/100 pacientes) de la tasa de filtrado durante los primeros 6 meses de tratamiento⁹. En el estudio EMPAREG, el 28,3% de los pacientes experimentaron una caída del filtrado >10% y el 1,4% una caída >30% (5). En el CREDENCE, las ratios de caída >10% y >30% fueron 21% y 4% respectivamente⁷.

Pero incluso en pacientes donde la tasa de filtrado glomerular cae por encima del 30%, el mantenimiento del fármaco fue más beneficiosa a largo plazo, desde el punto de vista cardiorrenal, que suspender el tratamiento. Se han valorado ciertas características del paciente más comúnmente asociadas al declinar del filtrado glomerular, como son la raza negra, la baja tasa de filtrado glomerular al inicio del tratamiento, la edad avanzada, el mal control metabólico, la obesidad, la presencia de insuficiencia cardiaca no compensada o la presencia de albuminuria (micro a macroalbuminuria), éstos últimos relacionados con la mayor congestión de la nefrona y mayor hiperfiltración. Además, el uso concomitante con SRAA o diuréticos se asocia a caídas del filtrado superiores al 10 y al 30% respectivamente¹⁰.

Todo ello nos debe llevar al uso cauteloso de estos fármacos en ciertos grupos poblacionales, monitorizando estrechamente los posibles efectos adversos derivados de su uso, a los que podríamos añadir las infecciones urinarias o la hipotensión. Todo

ello encaminado a proporcionar a nuestros pacientes, especialmente a los más mayores, una atención equilibrada y proporcionada, que no les prive de los potenciales efectos beneficiosos de los nuevos regímenes de tratamiento. Eso sí, sin olvidar, parafraseando a Hipócrates, “hacer un hábito de dos cosas: ayudar; o al menos no hacer daño”.

BIBLIOGRAFÍA

1. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012;55:88-93.
2. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nationwide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020;10:2765.
3. Carrasco-Sánchez FJ, Fernández-Rodríguez JM, Ena J, et al; Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. Medical treatment of type 2 diabetes mellitus: Recommendations of the Diabetes, Obesity and Nutrition Group of the Spanish Society of Internal Medicine. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2021;221:101-08.
4. Carretero Gómez J, Arévalo Lorigo JC. Clinical assessment and treatment of diabetes in patients with chronic kidney disease. *Rev Clin Esp*. 2018;218:305-15
5. Wanner C, Lachin JM, Inzucchi SE, et al. Empagliflozin and clinical outcomes in patients with type 2 diabetes mellitus, established cardiovascular disease, and chronic kidney disease. *Circulation*. 2018;137:119-29.
6. Heerspink H, Stefánsson BV, Correa-Rotter R, et al. Dapagliflozin in patients with chronic kidney disease. *N Engl J Med*. 2020;383:1436-46.
7. Perkovic V, Jardine MJ, Neal B, et al. Canagliflozin and renal outcomes in type 2 diabetes and nephropathy. *N Engl J Med*. 2019;380:2295–2306.
8. Gómez-Peralta F, Carrasco-Sánchez FJ, Pérez A, et al. Resumen ejecutivo sobre el tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en personas de edad avanzada o frágiles. Actualización 2022 del documento de consenso 2018 “Tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2 en el paciente anciano”. *Rev Clin Esp*. 2022; 222:496-9.
9. Xie Y, Bowe B, Gibson AK, et al. Clinical Implications of Estimated Glomerular Filtration Rate Dip Following Sodium-Glucose Cotransporter-2 Inhibitor Initiation on Cardiovascular and Kidney Outcomes. *J Am Heart Assoc*. 2021;10:e020237.
10. Kambara T, Shibata R, Osanai H, et al. Use of sodium-glucose cotransporter 2 inhibitors in older patients with type 2 diabetes mellitus. *Geriatr Gerontol Int*. 2018;18:108-114.

Ecografía a pie de cama: haciendo mejores clínicos

Bedside ultrasound: making better physicians

Pablo Manuel Varela García

Unidad de Enfermedades Infecciosas. Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de Santiago.

En este número de nuestra revista se publica un estudio que aplica la ecografía clínica multiórgano al paciente ingresado por infección por SARS-CoV2¹. Entre los hallazgos principales, que otros estudios han refrendado, destacan la elevada sensibilidad y concordancia de los hallazgos de eco y TC en la neumonía COVID². Así, en el paciente COVID ingresado por repercusión pulmonar no veíamos ecografías normales, y sí un número relevante de Rx tórax sin hallazgos significativos, como también se refleja en el estudio. La ecografía pulmonar nos permitió diagnosticar, estadificar mejor, y demostrar imitadores o problemas coexistentes (p.ej. neumonía alveolar, con patrón ecográfico muy distinto).

El estudio da un paso más, con ultrasonografía cardíaca y de extremidades inferiores. La trombosis venosa profunda fue relativamente infrecuente, menos que el embolismo pulmonar, algo también observado en otros estudios y puesto en relación con daño endotelial local³.

Lo que queda claro en el estudio, en cualquier caso, es el valor añadido que aporta la ecografía clínica, más aún pacientes muy difíciles de desplazar por el hospital.

Como todo médico sabe, la historia clínica es nuestra piedra angular. Tras la anamnesis, viene la exploración: aquí, utilizamos los órganos de los sentidos para acotar los diagnósticos propuestos en la primera parte, o sugerir otros nuevos. Desde hace siglos, fundamentalmente con los ojos (inspección), oídos (auscultación, percusión) y las manos (palpación), en mucha menor medida el resto de los sentidos. Antes de la llegada de la ecografía, la última, y prácticamente única, ayuda instrumental a la exploración había sido el fonendoscopio, que Laënnec mostró en 1816⁴, mejorando la participación del oído. Y llega la ecografía. Unos cristales vibran, emitiendo sonidos a frecuencias no audibles para el ser humano, que atraviesan los tejidos y rebotan, y una máquina informática interpreta el fenómeno y nos lo devuelve como una imagen anatómofuncional.

Como es frecuente con muchos avances médicos, la inicial complejidad de su interpretación limitó su uso a unos pocos. Tal y como ocurrió en los inicios de la electrocardiografía, sin ir más

lejos. Las progresivas mejoras en la calidad de imagen y la experiencia acumulada durante décadas consigue ir facilitando su utilización, y otros médicos incorporan su utilización: los aparatos de ultrasonidos van apareciendo en los servicios de Obstetricia, Cardiología, Neurología, Oftalmología, Dermatología y un largo etcétera. Los internistas, al igual que otros especialistas con campos de interés muy amplios (médicos de familia, intensivistas, médicos de Urgencias) nos sumamos muy tarde. Probablemente porque el ámbito de las habilidades ecográficas que tenemos que aprender es más amplio y otros médicos realizan estos estudios para nuestros pacientes.

Un nuevo paradigma: la ecografía a pie de cama (EPC, en inglés "point of care ultrasound", o POCUS).

La EPC consiste en la aplicación de los ultrasonidos como prolongación y complemento de la exploración física convencional⁵. Por tanto, es practicada por el clínico responsable del enfermo. No es la descripción pormenorizada de los hallazgos ultrasonográficos en un órgano o región anatómica, como sí lo son los estudios realizados por los radiólogos (o los cardiólogos, p.ej). En la EPC utilizamos los ultrasonidos para mejorar los sentidos del médico en la exploración física. Como el fonendo mejora el oído, el ecógrafo mejora la vista, el oído y el tacto. Permite palpar lo no palpable, oír lo no audible y ver lo no visible. En definitiva, acceder a mucha información no accesible con los sentidos desnudos.

En la práctica de este nuevo paradigma se empieza por aprender a responder preguntas concretas, que surgen durante la historia. Responder tales preguntas requiere niveles diferentes de dificultad técnica (tablas 1 y 2). Es un proceso dinámico, en el que iremos centrando nuestra atención según lo que sospechemos: p. ej, comprobar si la fuente de dolor en hipocondrio derecho es la vesícula biliar. El siguiente paso puede ser realizar estudio ecográfico multiórgano a todos los pacientes como parte de la exploración general. Requiere más habilidad y experiencia, y añade además tiempo a la exploración, pero ya existen ejemplos positivos, también en nuestro país, de su aplicación⁶.

Tabla 1. Competencias e indicaciones de la ecografía clínica⁶

a) Ecografía abdominal
<ul style="list-style-type: none"> - Detección de líquido libre intraperitoneal, hepatomegalia o esplenomegalia, esteatosis hepática - Valoración de la vesícula y vía biliar extrahepática. Colelitiasis, colecistitis. Valoración del enfermo con colestasis - Valoración del enfermo con hepatopatía crónica e hipertensión portal
b) Ecocardiografía
<ul style="list-style-type: none"> - Estimación de dimensiones de cavidades cardíacas (aurícula izquierda, septo interventricular, aurícula y ventrículo derecho y aorta ascendente). Valoración del enfermo con cardiomegalia radiológica - Valoración de la función ventricular izquierda y derecha. Utilidad de la ecografía en la valoración del paciente con sospecha de insuficiencia cardíaca - Detección y estimación de gravedad del derrame pericárdico. Diagnóstico de taponamiento - Identificación de posibles valvulopatías significativas - Estimación de la volemia y presión venosa central: vena cava inferior, venas suprahepáticas
c) Ecografía urológica
<ul style="list-style-type: none"> - Detección de hidronefrosis y globo vesical. Diámetro y ecogenicidad renal. Valoración del enfermo con insuficiencia renal
d) Ecografía pulmonar
<ul style="list-style-type: none"> - Identificación de neumotórax, derrame pleural, síndrome intersticial y condensaciones pulmonares (neumonía). Utilidad de la ecografía pulmonar en la valoración del enfermo con disnea
e) Ecografía vascular
<ul style="list-style-type: none"> - Detección de aneurisma de aorta abdominal y torácica - Detección de trombosis venosa profunda - Detección de placas carotídeas
f) Procedimientos invasivos con control ecográfico
<ul style="list-style-type: none"> - Canalización de vías centrales y periféricas, toracocentesis, paracentesis y artrocentesis
g) Ecografía multiórgano
<ul style="list-style-type: none"> - Utilidad de la ecografía en la valoración de la enfermedad tromboembólica venosa - Valoración del paciente con shock, en parada cardiorrespiratoria o disociación electromecánica - Valoración global del riesgo cardiovascular

Conviene insistir: la EPC no es equivalente ni sustituye a un estudio ecográfico reglado. Nuestro enfoque fundamental es responder preguntas concretas que la historia plantea. De una ecografía reglada se espera una descripción más exhaustiva de la zona estudiada.

Nos podemos preguntar qué añade entonces la EPC. En primer lugar, inmediatez e independencia: el enfermo no se tiene que desplazar, y no

tenemos que gestionar su realización con nadie. Y puede repetirse de manera ágil cuantas veces estimemos necesario incluso en un mismo día. En segundo lugar, valor predictivo a su interpretación. Cuando solicitamos un estudio complementario informamos a quien lo realizará, habitualmente de manera muy somera, de lo que buscamos. Cuando hacemos una ecografía a pie de cama, nuestra idea sobre cuán probable es uno u otro diagnóstico puede ir cambiando

según avanza la historia clínica, descartando quizás nuestras sospechas iniciales, y apareciendo otras que quizás no se nos habían planteado: encontramos un aneurisma de aorta abdominal a un paciente con dolor lumbar. De una buena praxis de la EPC se debe esperar optimizar los estudios complementarios, como resultado de mejorar la historia clínica, evitando estudios innecesarios y dirigiendo mejor qué pruebas sí son precisas.

¿Qué problemas nos encontramos? El primero, acceder al instrumento. El segundo, la formación necesaria para su uso. Siempre es difícil convencer a las gerencias para asumir un nuevo gasto. A día de hoy un ecógrafo fácilmente desplazable de uso general con buena calidad puede costar 18-24.000 euros. Apenas tiene consumibles, y salvo accidentes, no es habitual que necesite sustituir elementos de alto precio. En una estimación muy conservadora, el ecógrafo de una planta de Medicina Interna puede realizar más de diez estudios diarios, durante más de diez años. Menos de un euro por estudio. Menos de un euro por dirigir velozmente un TC urgente para confirmar una disección y planificar su intervención.

El segundo problema no es menor. Aprender ecografía requiere capacidad, ganas, maestro y tiempo. Aseguradas las dos primeras, nos centramos en las dos segundas. Con respecto a la formación, lo ideal sería que quienes más saben fuesen los que enseñasen. El cardiólogo a ver el corazón, el radiólogo, el abdomen, etc. Las sociedades españolas de Medicina Interna y Cardiología han puesto en marcha un programa de acreditación en ecocardiografía, en el que participamos muchos internistas del país. En otros campos no se ha logrado de momento esta colaboración interdisciplinar, en la que se insiste desde el grupo de trabajo de Ecografía Clínica de nuestra sociedad. Por lo que respecta al tiempo, como la adquisición de cualquier otra habilidad, lo requiere, y no poco. Si difícil es convencer a las administraciones de gastar dinero, mucho más lo es de conseguir que los internistas nos formemos durante jornadas laborales muy sobrecargadas, como las que padecemos. Poco a poco, sin embargo, la formación en ecografía clínica va incorporándose en las facultades, los residentes van teniendo adjuntos de quien aprender y surgen grupos de trabajo como el de nuestra sociedad. Los primeros internistas en utilizar un ecógrafo, sin embargo, no hemos tenido otra so-

Tabla 2. Niveles de dificultad en ecografía clínica⁶

	Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Detección de líquido libre abdominal (FAST)	X		
Riñón y vejiga urinaria	X		
Vena cava inferior	X		
Vesícula y vía biliar		X	
Aorta abdominal	X		
Ecocardiografía			X
Sistema venoso profundo de extremidades inferiores	X		
Ecografía pulmonar	X		
Para el nivel 1 se necesita realizar un mínimo de 20 exploraciones supervisadas, y para los niveles 2 y 3 entre 30 y 50 exploraciones para cada uno.			

lución que utilizar nuestro tiempo libre en formarnos, y prolongar nuestras jornadas laborales en su práctica. Fenomenal inversión.

Con todas estas salvedades y dificultades, la práctica de la ecografía clínica mejora, y mucho, la exploración y la historia en general, y por ende, al médico. Obtendremos sospechas diagnósticas más probables y descartaremos otras en menos tiempo. Es inocua para el paciente. Mejora su percepción de la atención que recibe y prolonga el contacto -habitualmente tan exiguo- del clínico con su enfermo. Reconcilia a los internistas con la anatomía y nos ayuda a entender los síntomas que nos cuentan. Hoy, su práctica es un plus para el internista que la hace. Mañana, permitanme una frase muy manida, inevitablemente será nuestro nuevo fonendoscopio.

AUTORIZACIÓN

Se ha obtenido el permiso de Elsevier para reproducir las Tablas 1 y 2 de la fuente mencionada en español⁶.

BIBLIOGRAFÍA

1. Referencia del artículo A Hernández Píriz, D Jiménez Virumbrales, R Barba Martín, J Canora Lebrato, et al.
2. Peixoto AO, Costa RM, Uzun R, Fraga AMA, Ribeiro JD, Marson FAL. Applicability of lung ultrasound in COVID-19 diagnosis and evaluation of the disease progression: A systematic review. *Pulmonology*. 2021;27(6):529-562.
3. Varga Z, Flammer A.J.; Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *Lancet*. 2020; 395:1417–1418.
4. Laennec, René T.H. De l'Auscultation Médiante, ou Traité du Diagnostic des Maladies des Poumon et du Coeur. Paris: Brosson & Chaudé;1819
5. Torres Macho J, García Sánchez FJ, Garmilla Ezquerro P, Beltrán Romero L, Canora Lebrato J, Casas Rojo JM, et al. Positioning document on incorporating point-of-care ultrasound in Internal Medicine departments. *Rev Clin Esp (Barc)*. 2018;218(4):192-198.
6. Casado-López I, TungChen Y, Torres-Arrese M, LuordoTedesco D, Mata-Martínez A, Casas-Rojo J.M, et al. Usefulness of Multi-Organ Point-of-Care Ultrasound as a Complement to the Decision-Making Process in Internal Medicine. *J. Clin. Med*. 2022; 11: 2256.

Ecografía multiórgano en infección por SARS-COV-2

Multi-organ ultrasound for SARS-COV-2 disease

Alba Hernández Píriz^{1,2}, David Jiménez Virumbrales³, Raquel Barba Martín⁴, Jesús Canora Lebrato^{5,2}, Antonio Zapatero Gaviria^{5,2}, Gonzalo García De Casasola Sánchez⁶

¹ Servicio de Medicina Interna. Hospital Infanta Cristina. Parla

² Departamento de Medicina. Universidad Rey Juan Carlos. Madrid

³ Unidad de Cardiología. Hospital del Henares. Coslada

⁴ Servicio de Medicina Interna. Hospital Rey Juan Carlos. Móstoles

⁵ Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Fuenlabrada. Fuenlabrada

⁶ Servicio de Urgencias. Hospital Universitario Fundación Alcorcón. Alcorcón

ABSTRACT

Aim: There is growing evidence regarding the imaging ultrasound findings of coronavirus disease 2019 COVID-19. Multi-organ ultrasound has played a significant role in the diagnosis and follow-up of these patients. The aim of this study was to describe the ultrasound findings at pulmonary, cardiac and deep venous system of the lower extremities in patients with SARS-COV-2 infection.

Material and method: Prospective, cross-sectional, observational study was conducted in patients with confirmed COVID-19 who underwent a multi-organ point-of-care ultrasound (POCUS) examination during hospitalization.

Results: A total of 107 patients were enrolled. Lung involvement was present in 100% of the patients, 93.4% bilaterally involvement. The most affected lung area was the posteroinferior (94.39%) followed by the lateral (89.72%). Subpleural consolidations were present in 71% of patients and consolidations larger than 1 cm in 25%. More echographic lung involvement is relational with the degree of respiratory insufficiency. Only two patients had proximal deep vein thrombosis in the lower extremities, 27 angiography tomography scan were performed and pulmonary thromboembolism was confirmed in 14 patients. The most frequent echocardiographic findings were impaired left ventricular relaxation and left ventricular hypertrophy. All patients with thromboembolic disease had severe or critical echocardiographic pulmonary involvement.

Conclusions: Multi-organ POCUS ultrasound may be useful for the manifestations of COVID-19. The degree of lung ultrasound involvement was related to the degree of respiratory failure and to the presence of VTED. The relationship between DVT and PTE was lower than expected. Cardiac involvement has little relevance in our series.

Keywords: Coronavirus disease 2019 (COVID-19); Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2); Point-of-care ultrasound (PoCUS); lung ultrasound (LUS); Echocardiography; doppler ultrasound; Deep Venous Thrombosis (DVT).

RESUMEN

Objetivo: Existe una creciente evidencia con respecto a los hallazgos ecográficos y la COVID-19, destacando la ecografía multiórgano para el diagnóstico y el seguimiento de estos pacientes. El objetivo fue describir los hallazgos ecográficos a nivel pulmonar, cardíaco y del sistema venoso profundo de extremidades inferiores en pacientes con infección por SARS-COV-2.

Material y Métodos: Estudio prospectivo, transversal y observacional realizado en pacientes con COVID-19 confirmado a los que se les realizó una ecografía multiórgano en el punto de atención durante la hospitalización.

Resultados: Un total de 107 pacientes se inscribieron. El 100% de los pacientes tenían afectación pulmonar (93,4% bilateral). Las zonas pulmonares más afectadas fueron la posteroinferior (94,39%) y la lateral (89,72%). Se observó consolidaciones subpleurales en el 71% de los pacientes y consolidaciones mayores de 1 cm en el 25%. A mayor afectación pulmonar ecográfica, mayor grado de insuficiencia respiratoria. 2 pacientes presentaron TVP proximal en extremidades inferiores. Se realizaron 27 Angiotomografía computarizada confirmando tromboembolismo pulmonar en 14 pacientes. Los hallazgos ecocardiográficos más frecuentes fueron: alteración de la relajación del ventrículo izquierdo e hipertrofia ventricular izquierda. Todos los pacientes con enfermedad tromboembólica tenían una afectación pulmonar ecográfica grave o crítica.

Conclusión: la ecografía multiórgano puede ser útil para las manifestaciones de la COVID-19. El grado de afectación ecográfica pulmonar se relacionó con el grado de insuficiencia respiratoria y con la presencia de ETEV. La relación entre TVP y TEP fue más baja de lo esperado. La afectación cardíaca fue poco relevante en nuestra serie.

Palabras clave: enfermedad por coronavirus 2019 (COVID-19); Síndrome respiratorio agudo grave por coronavirus 2; Ecografía clínica multiórgano; ecografía en el punto de atención; ecografía pulmonar; ecocardiografía; ecografía doppler; trombosis venosa profunda (TVP).

INTRODUCCIÓN

A finales de diciembre 2019 se comunicó el primer caso de infección por SARS-COV-2 y en marzo de 2020 se declaró la pandemia a nivel mundial. Desde entonces se han declarado oficialmente más de 320 millones de infectados y más de cinco millones de muertes en el mundo.

La mayoría de los pacientes con diagnóstico de COVID-19 presentan síntomas leves. Sin embargo, algunos de estos pacientes desarrollan neumonía, insuficiencia respiratoria aguda y distrés respiratorio.

La principal causa de muerte por SARS-COV-2 es la insuficiencia respiratoria asociada a neumonía. Especialmente en los pacientes graves COVID-19 también se ha demostrado una elevada incidencia de enfermedad tromboembólica venosa (ETEV)¹, relacionada con invasión de las células endoteliales por SARS-COV-2 especialmente durante el distrés respiratorio y lesión local por fenómenos inflamatorios de los pequeños vasos sanguíneos pulmonares² junto con un estado de hipercoagulabilidad con de niveles muy elevados de dímero D³. A pesar de la tromboprolifaxis, en torno a un 3% de los enfermos

con COVID-19 desarrollan ETEV, pudiendo aumentar hasta más de un 20% en pacientes que precisan ingreso hospitalario y de forma especial en las unidades de cuidados intensivos⁴.

En múltiples estudios se ha demostrado de forma fehaciente que la ecografía clínica mejora la rentabilidad diagnóstica de la exploración física⁵ y es una herramienta muy útil en el proceso de toma de decisiones en medicina. Esto es especialmente cierto cuando se utiliza la denominada ecografía multi-órgano⁶.

La prueba de imagen más fiable para diagnosticar la neumonía asociada a COVID-19 es la TAC torácica⁷, pero el acceso a la misma es limitado siendo la técnica más usada la radiografía de tórax.

En diversos estudios se ha demostrado que la ecografía pulmonar es una alternativa ideal a la radiografía de tórax^{8,9}. Además se trata de una prueba que es inocua, rápida, puede hacerse a pie de cama, y tiene buena correlación con los hallazgos de la TC⁸. Están identificadas las alteraciones ecográficas características asociadas a la neumonía por COVID-19¹⁰, y la evolución de las mismas¹¹.

En cuanto a la ETEV la principal forma de presentación es tromboembolismo pulmonar. El diagnóstico se realiza principalmente mediante angio-TAC de arterias pulmonares. Sin embargo, la posibilidad de realizar dicha prueba depende, en muchas ocasiones, de la estabilidad del paciente. La exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores mediante ecografía Doppler es importante para el cribado y diagnóstico de la enfermedad tromboembólica¹². También se pueden valorar datos indirectos de TEP mediante ecocardiografía cardiaca básica. Ambos tipos de ecografía se pueden realizar a pie de cama del paciente y pueden ser muy útiles en el proceso diagnóstico.

El objetivo principal de este estudio es describir los hallazgos mediante ecografía clínica multiórgano (pulmonar, cardiaca y del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores), de los pacientes ingresados por infección por SARS-CoV-2.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño y población

Estudio prospectivo, longitudinal, descriptivo, en pacientes con diagnóstico de infección por SARS-CoV-2 ingresados en el Hospital de Campaña COVID-19 IFEMA (Madrid, España) abierto en la primera ola de COVID-19 del 21/03/20 al 01/05/20. Durante ese periodo ingresaron en este centro 3814 pacientes.

Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Enfermedad confirmada por COVID-19 según la definición del Ministerio de Sanidad de España¹³: PCR o test de diagnóstico positivo de antígeno o anticuerpos.
2. Caso sospechoso (según la definición del Ministerio de Sanidad de España¹³: infección respiratoria aguda grave con cuadro clínico, analítico y radiológico compatible con un diagnóstico de COVID-19 no confirmado, sin otra causa que justifique el cuadro).
3. Enfermedad leve, moderada o grave según la clasificación de la Guía de COVID-19 del NIH¹⁴.
4. Ausencia de enfermedad crítica en el momento de la inclusión

en el estudio según la clasificación de la Guía de COVID-19 del NIH¹⁴.

5. Edad mayor de 18 años de edad.
6. Firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

Los criterios de exclusión fueron:

1. Negación del paciente de participar en el estudio
2. Deterioro cognitivo o incapacidad del enfermo para entender los objetivos del estudio

La selección de los pacientes se hizo de forma aleatorizada entre los 1710 pacientes que cumplían los criterios de inclusión, durante un periodo de 14 días (desde el 7 de abril hasta el 20 de abril del 2020). Todos los enfermos incluidos firmaron consentimiento informado. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid) (expediente 20/16).

Datos epidemiológicos, clínicos, analíticos, radiológicos

En una base de datos anonimizada se incluyeron los datos epidemiológicos y clínicos de la historia clínica electrónica recogida mediante formulario en el momento del ingreso de cada enfermo. Se realizó una radiografía a todos los pacientes ingresados y se solicitó angio-TAC según criterio clínico. También incluimos las variables analíticas y la evolución clínica (complicaciones, necesidad de ventilación mecánica, ingreso en UCI, mortalidad)

Exploración ecográfica

Todas las exploraciones ecográficas se realizaron por un único equipo investigadores constituido por tres especialistas en Medicina Interna y un especialista en Cardiología todos ellos con experiencia contrastada en ecografía clínica.

Los estudios ecográficos se realizaron a pie de cama mediante la sonda convex 3C-A con dos ecógrafos portátiles (SONOSCAPE X3 Exp™ y Esaote MyLab Omega™).

La exploración ecográfica pulmonar se realizó siguiendo el protocolo Hernández-Píriz et al¹⁵. Se exploraron 13 áreas (3 en región posterior y 2 en cara lateral de ambos pulmones, 2 en cara anterior de pulmón derecho y 1 en cara antero-superior de pulmón izquierdo). No incluimos la zona antero-inferior izquierda por la presencia del corazón en dicho campo.

En la valoración ecográfica analizamos la presencia de los hallazgos que caracterizan a las lesiones pulmonares asociadas a COVID-19¹⁰:

1. Engrosamiento e irregularidades de la línea pleural.
2. Líneas B (aisladas o confluentes).
3. Consolidaciones subpleurales (menor de 1 cm) o consolidaciones mayores de 1 cm

A cada hallazgo en las diferentes zonas o áreas del pulmón se le asignó una puntuación:

- Afectación intersticial:
 - * 2 puntos: línea pleural irregular-discontinua y/o <3 líneas-B
 - * 4 puntos: ≥3 líneas-B
 - * 6 puntos: líneas B muy confluentes (pulmón blanco: "lung rocket")

- Consolidación: Consolidación subpleural (+0,5 puntos) o consolidación >1cm (+1 puntos)
- Distribución bilateral: +1 punto.

Sumando las puntuaciones de cada una de las 13 áreas pulmonares se obtiene un número (Score), pudiéndose obtener una puntuación máxima de 92 puntos.

Para la ecografía cardiaca básica o ecocardiografía empleamos una sonda sectorial y se realizaron cuatro planos básicos: plano subxifoideo, paraesternal eje largo y corto y apical cuatro cámaras.

La exploración del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores se realizó mediante el sistema de compresión simplificada (a nivel inguinal y poplíteo) con una sonda lineal

Análisis estadístico

Las variables continuas se expresaron como media y desviación estándar (cuartil 1 cuartil 3), y las variables categóricas fueron expresado como recuentos y porcentajes. Todos los análisis de datos se realizaron con paquetes de software de análisis estadístico disponibles (SSPS versión 24).

RESULTADOS

Durante el periodo de reclutamiento se seleccionaron de forma aleatoria a 115 pacientes que cumplían los criterios de inclusión. Ocho de ellos no firmaron el consentimiento informado por lo finalmente se incluyeron 107 enfermos a los que se les realizó una ecografía pulmonar durante el ingreso, un ecocardiograma y una ecografía Doppler de MMII. Las características clínicas y demográficas están descritas en la tabla 1.

Hallazgos Pulmonares

En la radiografía al ingreso, el 67,29% de los pacientes presentaban afectación intersticial bilateral, un 14,95% solo afectación unilateral, y

un 17,76% no presentaban afectación pulmonar en la radiografía de tórax de acuerdo con el informe por especialista en radiodiagnóstico.

Mediante ecografía pulmonar, el 100% de los enfermos tenían lesiones y en el 93,4% eran bilaterales.

Lo más frecuente fue encontrar afectación pulmonar intersticial en forma de >3 líneas B, en un 30,48% de los campos, seguido de ≤3 líneas B 24,16% y por último la presencia de "lung rocket" 17,69%. En un 6,97% solo existía alteración de la línea pleural y en un 20,70% de los campos no se observó afectación.

El 94,39% de los pacientes presentaban afectación de la zona postero-inferior, que fue la zona más frecuentemente afectada. En frecuencia le sigue de la zona lateral 89,72% y postero-medial 85,98%, las zonas menos afectadas fueron las zonas anteriores y superiores con un 82,24% cada uno. El tipo de afectación por zona ecográfica pulmonar está representado en la figura 1.

En 79 pacientes (73,8 %) se observaron consolidaciones. En 76 (71%) de ellos las consolidaciones eran subpleurales y en 27 (25%) eran superiores a 1cm. La zona con mayor porcentaje de consolidaciones fue la postero-inferior (57,94% de los pacientes), seguido de la postero-medial (36,45%) y la lateral (29,81%). Las zonas con menos consolidaciones fueron la anterior 19,63% y la postero-superior 14,02% (figura 2).

Solo en 4 pacientes se detectó derrame pleural (3 unilateral y en un enfermo bilateral).

Clasificando a los pacientes en función al grado de distrés respiratorio que presentaban en el momento de la realización de la ecografía obtuvimos una media de Score pulmonar¹⁵ de 10,28 [8,11] puntos para los pacientes sin distrés respiratorio, 32,13 [6,89] puntos para los pacientes con distrés respiratorio leve, 41,89 [6,10] puntos para distrés respiratorio moderado y 61,69 [8,51] puntos para los pacientes con distrés respiratorio grave.

Figura 1. Afectación intersticial

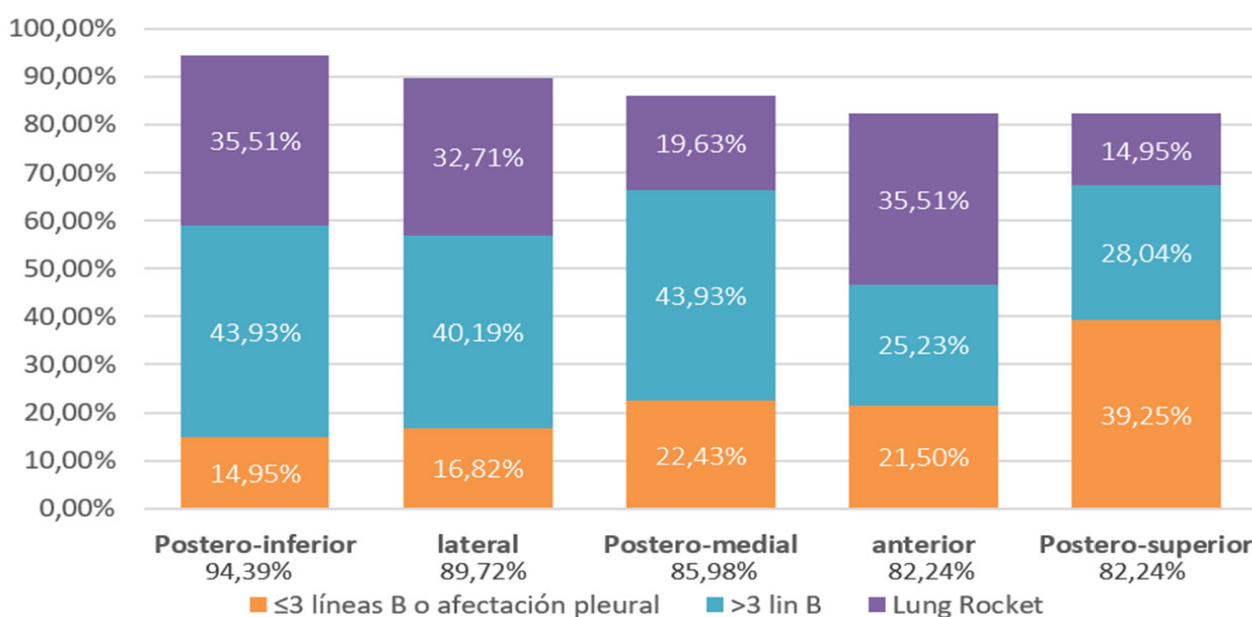


Figura 2. Consolidaciones

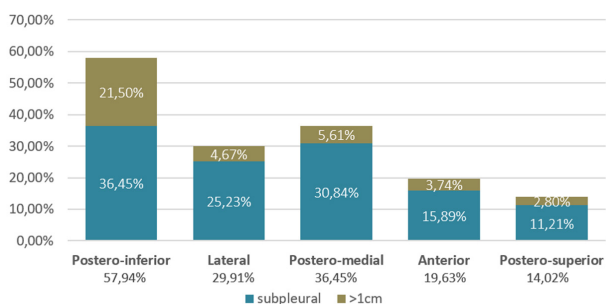
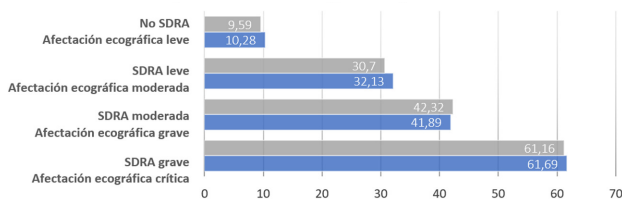


Figura 3. Relación SDRA y afectación ecográfica pulmonar



En función al Score pulmonar¹⁵ en nuestra muestra hubo 23 pacientes con afectación ecográfica pulmonar leve pulmonar, con una media de 9,59 [6,62] puntos, 10 pacientes con afectación ecográfica pulmonar moderada con 30,7 [2,42] puntos, 39 pacientes con afectación ecográfica pulmonar grave 41,32 [4,56] puntos y 35 pacientes con afectación ecográfica pulmonar crítica con 61,16 [8,28] puntos.

Estas relaciones están representadas en la figura 3.

Enfermedad tromboembólica venosa y cardiopatía

De los 107 pacientes solo se observó la presencia de trombosis venosa profunda proximal en extremidades inferiores mediante ecografía Doppler en 2 pacientes, ambos en vena poplítea.

Se realizaron 27 angioTAC de arterias pulmonares para descartar TEP por deterioro clínico asociado a elevación de dímero D. De estos 27 pacientes en 14 se detectó TEP. En el 75% de los pacientes con hallazgo de TEP se trataba de un trombo en los lechos distales de las arterias pulmonares. Los dos pacientes con TVP estuvieron entre los 14 con hallazgo de TEP en el angio-TAC. En cuanto a la ecografía cardiaca 75 tenían un ecocardiograma normal.

En los pacientes con alteraciones en el ecocardiograma la más frecuente fue la alteración en la relajación del ventrículo izquierdo con 19 pacientes de los cuales 8 tenían más de 65 años, la siguiente alteración más frecuentes fue la presencia de hipertrofia ventricular izquierda en 9 pacientes.

Otros hallazgos relevantes, aunque poco frecuentes, fueron: la presencia de derrame pericárdico leve (<7mm) en dos pacientes, dilatación auricular en 3 pacientes, presencia de hipoquinesia de VI en 2 pacientes, datos de sobrecarga hídrica mediante la medición de la vena cava y su colapsabilidad en un paciente, y una FEVI reducida en un paciente. En un paciente se objetivó miocardiopatía hipertrófica obstructiva, la cual ya era conocida.

Todos los pacientes con enfermedad tromboembólica tenían una afectación pulmonar ecográfica grave (6 pacientes) y crítica (8 pacientes). En ninguno de los pacientes con enfermedad tromboembólica confirmada objetivamos dilatación de cavidades derechas o fracción de eyección de ventrículo derecho reducida o probabilidad alta de hipertensión pulmonar.

DISCUSIÓN

Aunque la TAC pulmonar es la prueba de imagen más fiable para la detección de las lesiones pulmonares asociadas al COVID-19, debido a las dimensiones de la pandemia, es imposible su uso rutinario con este fin en la mayoría de los centros hospitalarios, siendo una buena alternativa la ecografía pulmonar.

Están definidas las lesiones que pueden observarse en la neumonía por SARS-COV-2 en la ecografía pulmonar. Entre ellas destacan la afectación intersticial (diversos patrones de líneas B), las consolidaciones y las irregularidades de la línea pleural¹⁰.

En nuestra serie hemos observado afectación ecográfica pulmonar en el 100% de los pacientes, incluso en aquellos en los que no se observaba afectación pulmonar por radiografía (32,71%), siendo la forma más frecuente la presencia de afectación intersticial en modo de líneas B y con una afectación bilateral en más de un 90% de los pacientes.

Casi un 74% de los pacientes presentaban consolidaciones, siendo muy llamativo el alto porcentaje de consolidaciones subpleurales (<1 cm). Este tipo de lesiones son relativamente poco frecuentes en las ecografías pulmonares que se realizan a enfermos con otros procesos pulmonares. Únicamente en los enfermos con embolia de pulmón las consolidaciones subpleurales son relativamente frecuentes¹⁶.

Tanto la afectación intersticial como la presencia de consolidaciones seguían una distribución similar: la zona postero inferior fue la más afectada en ambos casos, seguida de las laterales y postero-mediales. Las zonas con menor afectación fueron las anteriores y postero-superiores, aunque en el caso de la zona anterior existía un alto porcentaje de "lung rocket".

También hay que destacar que, a mayor gravedad de la enfermedad, o mayor grado de distrés respiratorio, existe mayor afectación ecográfica pulmonar (figura 3).

Con todo esto y aunque ninguna de estas lesiones son específicas de afectación pulmonar por SARS-COV-2, en un contexto clínico adecuado, la presencia de afectación bilateral parcheada en modo de líneas B junto con la presencia de consolidaciones subpleurales debe hacer sospechar de infección por SARS-COV-2^{17,18}.

Estas características de las lesiones ecográficas asociadas a la COVID-19 y la distribución de las mismas de los pacientes incluidos en nuestra serie no difieren demasiado con los artículos publicados al respecto^{10,19}.

Por otro lado, la enfermedad tromboembólica es especialmente frecuente en el COVID-19²⁰, y es controvertida la necesidad de realizar

cribado para la detección de trombosis venosa profunda en los enfermos hospitalizados^{21,22}.

En nuestra serie, la presencia de ETEV se asocia a la gravedad de la afectación pulmonar. Todos los pacientes diagnosticados de ETEV tenían una afectación ecográfica grave o muy grave (score pulmonar > 35).

Por otro lado no hemos visto alteración ecocardiográfica relacionada con la ETEV en los pacientes con infección por SARS-COV-2, y la presencia de TVP asociada a TEP es baja (21%) frente a lo que sucede en la mayoría de las series o registros de embolia de pulmón (> 50%)²³. Dado que el porcentaje de pacientes con sospecha de ETEV en el COVID-19 es alto, especialmente en pacientes con insuficiencia respiratoria grave, la ecografía multiórgano puede ser útil, dado que es rápida e inocua, para realizar un cribado y no saturar los servicios centrales.

Esta baja relación entre la TVP y la presencia de TEP apoyan la hipótesis de que en la enfermedad tromboembólica asociada a COVID-19 están implicados fenómenos locales²⁴. Es decir, que estos trombos no proceden del sistema venoso profundo de las extremidades inferiores²⁵ si no que su formación está ligada a procesos inflamatorios a nivel del endotelio vascular de vasos pulmonares de pequeño calibre²⁶, favoreciendo la formación de trombos a dicho nivel. Al tratarse de focos de microembolia de pulmón, pueden no ser detectables en el angio-TAC pulmonar, apuntando diversas teorías, a que las consolidaciones subpleurales que se observan mediante ecografía pulmonar en la COVID-19 se correspondan en realidad a estos microtrombos^{27,28}, siendo la repercusión clínica de los mismos dudosa en pacientes que en su mayoría, presentan gran afectación pulmonar intersticial con insuficiencia respiratoria grave.

Esta hipótesis se sustenta con las observaciones de algunos estudios necrópsicos^{26,29} en los que se demuestra que los trombos en los capilares pulmonares es prácticamente universal en el COVID-19. Con todo esto, es probable que al final la infección por SARS-COV-2 sea una enfermedad endotelial con especial afinidad por las arterias y capilares pulmonares. En cualquier caso, es preciso tener en cuenta que los pacientes con COVID-19, especialmente si precisan ingreso en UCI y/o encamamiento prolongado, a pesar del tratamiento profiláctico con heparina, pueden desarrollar TVP proximal y EP "tradicionales" en un número significativo de casos³⁰.

Limitaciones

Nuestro estudio tiene varias limitaciones. El número de pacientes reclutados es relativamente pequeño, además, los resultados de las ecografías dependen de la experiencia y habilidad del explorador y de las características y grado de cooperación de los pacientes. Por tanto, nuestros resultados no pueden extrapolarse a los que pudieran obtener otros investigadores en otros centros. No obstante, esta es una limitación siempre inherente a los estudios que se realizan mediante ecografía.

Otra limitación es que al tratarse de un hospital de campaña los pacientes fueron trasladados desde la urgencia de su hospital en los primeros días de ingreso, lo que nos ha impedido realizar una ecografía en el primer momento de contacto con el medio hospitalario y valorar la evolución ecográfica durante el ingreso.

CONCLUSIONES

La ecografía multiórgano puede ser útil a la hora de diagnosticar a pacientes con SARS-COV-2 y valorar la gravedad de los mismos, así como para el cribado de la enfermedad tromboembólica venosa.

Las lesiones ecográficas pulmonares asociadas a la neumonía por COVID-19 se caracterizan por el predominio de patrón intersticial bilateral (líneas B), con una alta prevalencia de consolidaciones subpleurales y localización preferente en regiones postero-inferiores de ambos pulmones.

La afectación ecográfica se relaciona con el grado de insuficiencia respiratoria y con la presencia de ETEV.

La presentación de la ETEV en los pacientes con SARS-COV-2 tiene una menor prevalencia de trombosis venosa profunda, pudiendo estar en relación a procesos inflamatorios locales.

No hemos visto afectación ecocardiográfica destacable, en los pacientes con infección por SARS-COV-2, ni en aquellos con infección por SARS-COV-2 y ETEV.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Todos los participantes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio. El estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación del Hospital Universitario de Fuenlabrada (Madrid) (expediente 20/16).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas. Total pacientes (n=107)

	SEXO
Hombre	61 (57,01)
Mujer	46 (42,99)
EDAD	
Edad media años	55,64 ±13,28
20-35 años	8 (7,48)
35-50 años	24 (22,43)
50-65 años	45 (42,06)
65-80 años	26 (24,30)
≥80 años	4 (3,74)
ANTECEDENTES	
Obesidad	38 (35,51)
Hipertensión arterial	32 (29,91)
Sobrepeso	22 (20,56)
Dislipemia	19 (17,76)
EPOC/asma	17 (15,89)
Diabetes mellitus	11 (10,28)
Cardiopatía	9 (8,41)
SAHS	7 (6,54)
Neoplasia	8 (7,48)
SÍNDROME DISTRÉS RESPIRATORIO AGUDO (SDRA)	
No SDRA	22
SDRA leve	11
SDRA moderado	37
SDRA grave	26
COMPLICACIONES Y EVOLUCIÓN DURANTE EL INGRESO	
VMNI	21 (19,63)
Ingreso UCI	14 (13,08)
VMI	11 (10,28)
Éxitus	3 (2,8)

BIBLIOGRAFÍA

- Klok FA, Kruijff MJHA, van der Meer NJM, Arbous MS, Gommers DAMPJ, Kant KM, et al. Incidence of thrombotic complications in critically ill ICU patients with COVID-19. *Thrombosis Research*. 2020;191:145-7.
- Lowenstein CJ, Solomon SD. Severe COVID-19 Is a Microvascular Disease. *Circulation*. 2020;142(17):1609-11.
- Panigada M, Bottino N, Tagliabue P, Grasselli G, Novembrino C, Chantarangkul V, et al. Hypercoagulability of COVID-19 patients in intensive care unit: A report of thromboelastography findings and other parameters of hemostasis. *J Thromb Haemost*. 2020;18(7):1738-42.
- Di Minno A, Ambrosino P, Calcaterra J, Di Minno MND. COVID-19 and Venous Thromboembolism: A Meta-analysis of Literature Studies. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(07):763-71.
- Kobal SL, Trento L, Baharami S, Tolstrup K, Naqvi TZ, Cercek B, et al. Comparison of Effectiveness of Hand-Carried Ultrasound to Bedside Cardiovascular Physical Examination. *The American Journal of Cardiology*. 2005;96(7):1002-6.
- García de Casasola G, Casado López I, Torres-Macho J. Ecografía clínica en el proceso de toma de decisiones en medicina. *Revista Clínica Española*. 2020;220(1):49-56.
- Ai T, Yang Z, Hou H, Zhan C, Chen C, Lv W, et al. Correlation of Chest CT and RT-PCR Testing in Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) in China: A Report of 1014 Cases. *Radiology*. 2020;296(2):E32-E40.
- Nazerian P, Volpicelli G, Vanni S, Gigli C, Betti L, Bartolucci M, et al. Accuracy of lung ultrasound for the diagnosis of consolidations when compared to chest computed tomography. *The American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(5):620-5.
- Amatya Y, Rupp J, Russell FM, Saunders J, Bales B, House DR. Diagnostic use of lung ultrasound compared to chest radiograph for suspected pneumonia in a resource-limited setting. *Int J Emerg Med*. 2018;11(1):8.
- Peng Q-Y, Wang X-T, Zhang L-N. Findings of lung ultrasonography of novel corona virus pneumonia during the 2019–2020 epidemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(5):849-50.
- Hernández-Piriz A, Tung-Chen Y, Jiménez-Virumbrales D, Ayala-Larrañaga I, Barba-Martín R, Canora-Lebrato J, et al. Importance of Lung Ultrasound Follow-Up in Patients Who Had Recovered from Coronavirus Disease 2019: Results from a Prospective Study. *JCM*. 2021;10(14):3196.
- Nazerian P, Volpicelli G, Gigli C, Becattini C, Sferazza Papa GF, Grifoni S, et al. Diagnostic Performance of Wells Score Combined With Point-of-care Lung and Venous Ultrasound in Suspected Pulmonary Embolism. *Acad Emerg Med*. 2017;24(3):270-80.
- Gobierno de España MDS. Instituto de Salud Carlos III. [Internet] Estrategia de Detección Precoz, Vigilancia y Control de COVID-19. [cited 2021 Jan 02] Available online: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/nCov/documentos/COVID19_Estrategia_vigilancia_y_control_e_indicadores.pdf.
- National Institutes of Health [Internet] The COVID-19. Treatment Guidelines. [cited 2021 March 17]. Available online: <https://www.covid19treatmentguidelines.nih.gov/>
- Hernández-Piriz A, Tung-Chen Y, Jiménez-Virumbrales D, Ayala-Larrañaga I, Barba-Martín R, Canora-Lebrato J, et al. Usefulness of lung ultrasound in the early identification of severe COVID-19: results from a prospective study. *Med Ultrason*. 2022;24(2):146-152.
- Nazerian P, Vanni S, Volpicelli G, Gigli C, Zanobetti M, Lamorte A, et al. Accuracy of point-of-care multiorgan ultrasonography for the diagnosis of pulmonary embolism. *Crit Ultrasound*. 2014;6-(S1):A25, 2036-7902-6-S1-A25.
- Haak SL, Renken IJ, Jager LC, Lameijer H, van der Kolk B (Britt) Y. Diagnostic accuracy of point-of-care lung ultrasound in COVID-19. *Emerg Med J*. 2021;38(2):94-9.
- Tung-Chen Y, Algora-Martín A, Llamas-Fuentes R, Rodríguez-Fuertes P, Martínez Virto AM, Sanz-Rodríguez E, et al. Point-of-care ultrasonography in the initial characterization of patients with COVID-19. *Medicina Clínica*. 2021;156(10):477-84.
- Volpicelli G, Lamorte A, Villén T. What's new in lung ultrasound during the COVID-19 pandemic. *Intensive Care Med*. 2020;46(7):1445-8.
- Middelkamp S, Coppens M, Haaps TF, Foppen M, Vlaar AP, Müller MCA, et al. Incidence of venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19. *J Thromb Haemost*. 2020;18(8):1995-2002.
- Moore LK, Tritschler T, Brosnahan S, Carrier M, Collen JF, Doerschug K, et al. Prevention, Diagnosis, and Treatment of VTE in Patients With Coronavirus Disease 2019. *Chest*. 2020;158(3):1143-63.
- Weinberg I, Fernández-Capitán C, Quintana-Díaz M, Demelo-Rodríguez P, García de Casasola G, Fidalgo Á, et al. Systematic testing for venous thromboembolism in hospitalized patients with COVID-19 and raised D-dimer levels. *Thrombosis Update*. 2021;2:100029.
- Jiménez D, Aujesky D, Díaz G, Monreal M, Otero R, Martí D, et al. Prognostic Significance of Deep Vein Thrombosis in Patients Presenting with Acute Symptomatic Pulmonary Embolism. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;181(9):983-91.
- Teuwen L-A, Geldhof V, Pasut A, Carmeliet P. COVID-19: the vasculature unleashed. *Nat Rev Immunol*. 2020;20(7):389-91.
- Thachil J, Srivastava A. SARS-2 Coronavirus–Associated Hemostatic Lung Abnormality in COVID-19: Is It Pulmonary Thrombosis or Pulmonary Embolism?. *Semin Thromb Hemost*. 2020;46(07):777-80.
- Ackermann M, Verleden SE, Kuehnel M, Haverich A, Welte T, Laenger F, et al. Pulmonary Vascular Endothelialitis, Thrombosis, and Angiogenesis in Covid-19. *N Engl J Med*. 2020;383(2):120-8.
- Zotzmann V, Lang CN, Bamberg F, Bode C, Staudacher DL. Are subpleural consolidations indicators for segmental pulmonary embolism in COVID-19? *Intensive Care Med*. 2020;46(6):1109-10.
- Tee A, Wong A, Yusuf GT, Rao D, Sidhu PS. Contrast-enhanced ultrasound (CEUS) of the lung reveals multiple areas of microthrombi in a COVID-19 patient. *Intensive Care Med*. 2020;46(8):1660-2.
- Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet*. 2020;395(10234):1417-8.
- Wichmann D, Sperhake J-P, Lutgehetmann M, Steurer S, Edler C, Heinemann A, et al. Autopsy Findings and Venous Thromboembolism in Patients With COVID-19: A Prospective Cohort Study. *Annals of Internal Medicine*. 2020;173(4):268-77.

Factores de riesgo de Infección Nosocomial en una Unidad de Rehabilitación

Risk factors for Healthcare-associated Infection on a Rehabilitation Unit

Helena Tavares, Tiago Pimenta, João Ramos, Mariana Santiago, Maria José Festas, João Barroso, Afonso Rocha

Department of Physical Medicine and Rehabilitation. Centro Hospitalar Universitário de São João. Porto (Portugal)

ABSTRACT

Objective: Ascertain healthcare-associated infection (HAI) prevalence and identify risk factors associated with a higher incidence of infection in a Rehabilitation Ward.

Materials and Methods: Two-year retrospective cohort study conducted in a post-acute Rehabilitation Ward of a tertiary-care, public, university-affiliated hospital. Demographic and clinical data were collected from electronic medical record. The assessment of risk factors was done by comparison of patients with or without HAI. Univariate and multivariate logistic regression analysis was used to identify risk factors.

Results: There were 262 admissions to the Rehabilitation Ward during the study period. One-hundred thirty-one HAIs were detected in 95 (36.3%) of the 262 patients. The most common infections were urinary tract infections (87.8% of all infections). An age-sex adjusted multivariate logistic regression model showed that urinary catheter, surgery in the last 30 days and length of stay ≥ 30 days were independent risk factors for HAI. Length of stay was associated with an increased odd of developing HAI (median length of 28 days for those without HAI, 35 days for those with only one HAI and 55 days for patients having ≥ 2 HAI). Only one patient died of infection.

Conclusions: HAI is a frequent complication in a post-acute Rehabilitation Ward. The logistic regression model identified patients with urinary catheter, surgery in the last 30 days and length of stay ≥ 30 days as having a higher risk for HAI, thereby being the main targets of surveillance and adoption of preventive measures.

Keywords: Healthcare-associated infection; rehabilitation ward; risk factors; urinary tract infection; urinary Foley catheter.

RESUMEN

Objetivo: Determinar la prevalencia y los factores de riesgo de infección nosocomial en pacientes ingresados en una Unidad de Rehabilitación.

Material y Métodos: Estudio de cohorte retrospectivo de dos años realizado en una Unidad de Rehabilitación posaguda de un hospital público. La evaluación de los factores de riesgo se realizó mediante la comparación de pacientes con o sin infección nosocomial. Se utilizó un análisis de regresión logística univariado y multivariado para identificar los factores de riesgo.

Resultados: Hubo 262 ingresos a la Unidad de Rehabilitación durante el período de estudio. Se detectaron 131 infecciones nosocomiales en 95 (36,3%) de los 262 pacientes. Las infecciones más frecuentes fueron las del tracto urinario (87,8%). Un modelo de regresión logística multivariado ajustado por edad y sexo mostró que el catéter urinario, la cirugía en los últimos 30 días y la duración de la estancia ≥ 30 días fueron factores de riesgo independientes para infección nosocomial. La duración de la estancia se asoció con una mayor probabilidad de desarrollar una infección nosocomial (duración media de 28 días para aquellos sin infecciones, 35 días para aquellos con solo una infección y 55 días para pacientes con ≥ 2 infecciones). Solo un paciente murió de infección.

Conclusiones: La infección nosocomial es una complicación frecuente en una Unidad de Rehabilitación. El modelo de regresión logística identificó a los pacientes con catéter urinario, cirugía en los últimos 30 días y estadía ≥ 30 días con mayor riesgo de infección, por lo que son los principales objetivos de la vigilancia y adopción de medidas preventivas.

Palabras clave: Infección nosocomial; unidad de rehabilitación; factores de riesgo; infección del tracto urinario; catéter urinario.

INTRODUCTION

Healthcare-associated infection (HAI), also referred to as nosocomial infection or hospital acquired infection, is a common adverse event in care delivery and a major public health issue with an impact on morbidity, mortality, and medical costs. Reports about healthcare-associated infections (HAIs) in acute care departments are numerous, but there is few data regarding Rehabilitation Units.^{1,2} These settings frequently include patients with severe clinical and functional impairments from trauma, neurological disorders, general deterioration (deconditioning) after a debilitating illness and prolonged stay in intensive care units, with high comorbidity burden and needing a long-term hospitalization with unavoidable exposure to infectious nosocomial risks.^{1,2} A high number of patients in rehabilitation facilities are typically transferred from an acute care setting, where a high prevalence of multiple drug resistant organisms exists and so many nosocomial microorganisms previously acquired may spread to Rehabilitation Units.² Among patients admitted to these units, those with spinal cord injury seem to have a significantly higher rate of HAI.³

Studies found that HAIs prolong hospital length of stay and are associated with increase in medical costs.³ In addition, HAIs occurring among hospitalized patients are often serious and may be life-threatening.³ In Rehabilitation Units, HAIs might have a significant impact on adherence to and compliance with rehabilitation program and thereby decrease functional improvement.^{3,4} Thus, improving the prevention and management of infections in Rehabilitation Units should be a goal for improving quality of healthcare. However, the prevalence and risk factors of HAI among inpatients admitted to Rehabilitation Units has not been thoroughly evaluated.

This study aims to ascertain HAI prevalence and identify factors associated with a higher incidence of infection in a post-acute Rehabilitation Ward (RW).

METHODS

Study setting

This study was performed at Centro Hospitalar Universitário de São João, a tertiary-care, public, university-affiliated hospital located in Porto, Portugal. The post-acute RW provides rehabilitation treatment to patients with traumatic or non-traumatic orthopedic or neurological pathologies or patients with deconditioning after a debilitating illness. Patients are admitted to this RW from one of the following sources: (1) directly from the community; (2) acute wards from other departments of this hospital; (3) other healthcare facility.

Study design

This was a retrospective cohort study of patients consecutively admitted to the RW between October 2017 and September 2019. Data were collected from electronic medical record and included demographic data (age and sex), previous functional status (according to modified Rankin scale), underlying diseases, date of admission, diagnosis on admission to the RW, location prior to admission (home, other hospital, other medical or surgical department), initial hospitalization length of stay (acute-care hospital), length of stay on the RW, occurrence of prior infection in the acute-care hospital, antibiotic treatment at the time of admission to the RW, diagnosis and type of HAI, isolated pathogens from cultures, prescribed antibiotics, use of invasive medical devices at admission (nasogastric feeding tube, percutaneous gastrostomy, peripheral or central venous catheter, urinary foley catheter, tracheostomy), severity of disability at the time of admission and discharge, measured by the modified Rankin scale (mR) and discharge destination. Data were collected on forms specifically designed for this study. As this is a retrospective study, with data collected only from electronic medical record, patients' consent was waived. This study was approved by the committee on research ethics at the institution in which the research was conducted.

Patients

All patients admitted to the post-acute RW for intensive physical rehabilitation during the study period were included in this study. No patients were excluded. Patients with HAI were analyzed as a group and compared with those without HAI.

Definition of Healthcare-associated infection

HAI is, according to the World Health Organization, any infection occurring during hospitalization, irrespective of the healthcare facility, which was not present or incubating at the time of admission.⁵ HAI can affect patients in any type of setting where they receive healthcare and can also appear after discharge.⁵ For the purpose of this study, the diagnosis of HAI was primarily assumed when explicitly expressed in patient's electronic medical records or discharge summaries the diagnosis of an infection first detected 48-hours or more after admission to the RW and associated antibiotic therapy. Infections present or incubating at the time of admission were not included. Posteriorly, infections identified by patient's electronic medical records or discharge summaries were validated using the Centers for Disease Control/National Healthcare Safety Network (CDC/NHSN) surveillance definitions.

Statistical analysis

SPSS statistics (version 25.0) was used for data analysis. Descriptive statistics are presented as mean±standard deviation or median (interquartile range, IQR) for normal and non-normally distributed continuous variables, respectively. For between-group comparisons we

used the Student's T-test or Mann-Whitney U-test, according to normality of data distribution. Categorical variables were presented as proportions and percentages and compared using the Pearson's chi-square test or Fisher exact test, as appropriate. Considering the binary dependent variable (with/without HAI), we performed a univariate logistic regression analysis to identify potential clinical predictors of infection. A stepwise logistic regression was used for a multivariate analysis of all the potential risk factors that proved significant in univariate analysis using $p < 0.05$ as model entry criteria and $p > 0.10$ for removal from multivariate model.

RESULTS

Clinical characteristics

During the 24-month study period, there were 262 admissions to the RW, mostly males (56.9%), with a mean age of 58.1 ± 14.0 years. Most of the patients (92.7%) were previously independent in their daily activities ($mR \leq 2$). The most common reasons for admission were ischemic stroke (40.8%), hemorrhagic stroke (17.9%), spinal cord injury (13.0%), deconditioning (6.9%) and traumatic brain injury (5.3%). The median length of stay in the acute care hospital was 26 (15 – 44) days and in the RW was 30 (21 – 45) days. Most patients were transferred from the following departments: Internal Medicine (33.6%), Neurosurgery (21.0%), Neurology (20.2%), Orthopedic (7.2%) and Stroke Unit (3.8%). Seven patients were referred from the Physical Medicine and Rehabilitation outpatient clinic. The baseline characteristics of the study group are summarized on table 1.

Healthcare-associated infections

One-hundred thirty-one HAIs were detected in 95 (36.3%) of the 262 patients admitted to the RW. Seventy patients had 1 infection, seventeen patients had 2 infections each, six patients had 3 infections each, 1 patient had 4 infections and one patient had 5 infections during the stay in the RW (table 2).

One hundred and fifteen HAIs corresponded to urinary tract infection (UTI) (87.8%), eight to respiratory tract infections (6.1%), five to surgical wound infections (3.8%). There was one osteomyelitis, one pseudomembranous colitis and a bacteriemia.

In most UTIs ($n=100$, 87%), a pathogen was identified; *Escherichia coli* and *Klebsiella pneumoniae* were responsible for more than one-half of all isolated organisms. Pathogens responsible for the HAI, stratified by source, are shown in table 3. The microorganism responsible for osteomyelitis was not identified.

Predictors of Healthcare-associated infection

In univariate analysis we found that transfer from a surgical department, surgery in the last 30 days, spinal cord injury, occurrence of prior HAI at an acute care setting, presence of urinary foley catheter, presence of peripheral venous catheter, number of medical devices ≥ 2 , presence of nasogastric tube and length of stay ≥ 30 days were all associated with HAI. A stepwise age-sex adjusted multivariate logistic regression model showed that urinary foley catheter (OR=5.4; 95% CI 2.2-13.4), surgery in the last 30 days (OR=2.5; 95% CI 1.1-6.1) and length of stay ≥ 30 days (OR=2.1; 95% CI 1.1-3.9) remained as independent risk factors for development of HAI in the RW. Univariate and multivariate logistic regression models are summarized in table 4.

Table 1. Baseline characteristics of patients on admission to the post-acute RW

CHARACTERISTICS	POPULATION STUDY (N=262)
Sex, n (%)	
Female	113 (43.1%)
Male	149 (56.9%)
Age in years, mean±SD	
	58.1±14.0
Previous modified Rankin scale, n (%)	
≤ 2	243 (92.7%)
> 2	19 (7.3%)
Provenience, n (%)	
Internal Medicine Department	88 (33.6%)
Neurosurgery Department	55 (21.0%)
Neurology Department	53 (20.2%)
Orthopedic Department	19 (7.2%)
Stroke Unit	10 (3.8%)
Other Hospital Departments	28 (10.7%)
Physical and Medicine Rehabilitation outpatient clinic	7 (2.7%)
Other Healthcare Facility	2 (0.8%)
Reasons for admission, n (%)	
Ischemic stroke	107 (40.8%)
Hemorrhagic stroke	47 (17.9%)
Spinal cord injury	34 (13.0%)
Deconditioning	18 (6.9%)
Traumatic Brain Injury	14 (5.3%)
Polyneuropathies	12 (4.6%)
Polytrauma	4 (1.5%)
Inferior limb fracture	4 (1.5%)
Inferior limb amputation	4 (1.5%)
Central Nervous System infection	3 (1.1%)
Other cause	15 (5.7%)
Length of stay in the acute care hospital in days, median (IQ)	
	26.0 (15.0-44.0)
Prior infection in the acute care hospital, n (%)	
	141 (53.8%)
Modified Rankin scale on admission, n (%)	
≤ 2	7 (2.7%)
> 2	255 (97.3%)
Presence of medical devices on admission, n (%)	
	102 (38.9%)
Number of medical devices on admission, n (%)	
0	160 (61.1%)
1	66 (25.2%)
≥ 2	36 (13.7%)
Medical devices on admission, n (%)	
Urinary foley catheter	64 (24.4%)
Nasogastric feeding tube	24 (9.2%)
Percutaneous endoscopic gastrostomy	2 (0.8%)
Peripheral venous catheter	56 (21.4%)
Central venous catheter	3 (1.1%)

Outcomes

In six patients who developed HAI (2.3%), the rehabilitation program had to be suspended due to transfer to another department; one of these patients died due to severe hospital acquired pneumonia and the other five returned to the RW after receiving adequate treatment. The outcome for the remaining 261 patients was as follows: 117 (44.8%) were discharged to home, 75 (28.7%) were discharged to a Rehabilitation Center or a Private Hospital to continue an inpatient rehabilitation program, 61 (23.4%) were discharged to other facilities for chronic care and 8 (3.1%) were discharged to another department of the hospital for an acute problem and survived. Patients with at least one HAI had worse functional outcome at discharge, with mR >2 (87.4% vs 68.9%, $p=0.001$). The stay in the RW was significantly longer in patients with infection than in patients without infection [41.0 (28.0-57.0) vs 28.0 (16.0-37.0) days, $p<0.001$]. Length of stay was associated with an increased odd of developing HAI (median length of 28.0 (16.0-37.0) days for those without HAI, 35.0 (26.0-53.25) days for those with only one HAI and 55.0 (46.0-70.5) days for patients having two or more HAI).

DISCUSSION

Our study showed that patients admitted to this post-acute RW experienced a high rate of HAI. Over one third developed at least one HAI, with urinary tract, respiratory tract and surgical wound infections being the most common HAIs in patients admitted for post-acute rehabilitation, as described in previous studies.^{1,4,6,7} Longer hospitalization, indwelling urinary catheter and prior surgery were all associated with increased odds for HAI.

Incidence of HAI of up to 36.2% was twice that reported by Mylotte *et al.* 2000 (16.5%), Golliot *et al.* 2001 (15.9%) and Tinnelli *et al.* 2011 (15%).^{1,4,6} This difference might be due to variations in type of study (retrospective vs prospective) and different criteria for HAI definition.

The most common infection in this cohort, by far, was UTI, which accounted for 87.8% of all HAIs identified, which is in agreement with previous studies in similar settings.^{2,4,7,8} Given the burden of UTI in these facilities, further critical evaluation of the impact, risk factors, and prevention of this problem should be a priority.

Controlling HAIs may include three strategies: surveillance, prevention and early treatment. These infections can be prevented to a large extent by instituting careful surveillance of bacterial infections, improving hand hygiene, limiting antibiotics overuse and unnecessary invasive procedures.⁹ Defining a priori risk factors for HAI can help identify high-risk patients for HAI who need stricter preventive measures and active surveillance of symptoms development. We identified that indwelling urinary catheter, prior surgery and prolonged length of stay were all associated with an increased risk for HAI during the hospitalization at the RW.

Recent surgery and indwelling urinary catheter are significant risk factors for HAI and these findings are consistent with previous studies.^{6,10,11} Surgery and anesthesia result in a variety of metabolic and endocrine responses, which result in a generalized state of immunosuppression in the post-operative period.¹² The severity of immune disorders is proportional to the extent of surgical trauma and de-

NUMBER OF INFECTIONS PER PATIENT	FREQUENCY (%)
0 infections	167 (63.7%)
1 infection	70 (26.7%)
Urinary tract infection	63
Surgical wound infection	3
Respiratory tract infection	3
Bacteremia	1
2 infections	17 (6.5%)
2 urinary tract infections	12
1 urinary tract infection + 1 respiratory tract infection	3
1 urinary tract infection + 1 surgical wound infection	1
1 urinary tract infection + 1 osteomyelitis	1
3 infections	6 (2.3%)
3 urinary tract infections	4
2 urinary tract infections + 1 surgical wound infection	1
2 urinary tract infections + 1 pseudomembranous colitis	1
4 infections	1 (0.4%)
4 urinary tract infections	1
5 infections	1 (0.4%)
3 urinary tract infections + 2 respiratory tract infections	1

Table 2. Total number of infections per patient during the stay in the RW

pends on several factors, including the baseline condition requiring surgical treatment, coexisting infections, and impaired nutritional status.¹³ It can take a couple of weeks for the immune system to fully recover. In our study, 21.8% of rehabilitation inpatients had undergone surgery in the previous month and 33.7% of the patients who developed at least one infection had undergone surgery in the previous month.

Indwelling catheters are a well-described key source of infection in the general medical population.¹¹ Patients admitted to RW due to spinal cord injury, stroke and traumatic brain injury, are more likely to need an urinary catheter placement than other hospitalized patients; their high incidence of bladder dysfunction increases the likelihood of being catheterized.¹⁴ Also limited mobility secondary to hemiparesis, paraparesis or tetraparesis impairs the ability to transfer to the toilet

Table 3. Bacteriology of the HAI, by the main sources, occurring among patients admitted to the RW

ORGANISM	NUMBER OF ISOLATES FROM INDICATED SOURCE			
	Urinary tract (115)	Respiratory tract (8)	Surgical wound (5)	Bloodstream (1)
<i>Escherichia coli</i>	39			
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	23			
<i>Proteus mirabilis</i>	10			
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	11			
<i>Enterococcus faecalis</i>	5			
<i>P. aeruginosa</i> + <i>K. pneumoniae</i>	1			
<i>E. coli</i> + <i>K. pneumoniae</i>	3			
<i>Morganella morganii</i>	1			
<i>Enterobacter aerogenes</i>	1			
<i>Citrobacter freundii</i>	1			
<i>Enterobacter cloacae</i>	1			
<i>Serratia marcescens</i>	1			
<i>Streptococcus agalactiae</i>	1			
<i>Klebsiella oxytoca</i>	1			1
<i>S. aureus</i>		1	1	
<i>S. aureus</i> + <i>K. pneumoniae</i>		1	1	
<i>P. aeruginosa</i> + <i>Morganella morganii</i>		1		
<i>E. aerogenes</i> + <i>P. mirabilis</i>		1		
<i>S. aureus</i> + <i>S. warneri</i>			1	
Microorganism not identified	16	4	2	

or bedside commode, increasing the likelihood of catheter placement for nursing convenience.¹⁴ Speech and language impairment as well as cognitive limitations affect the ability to communicate their need to urinate, which may be used as a justification for catheter placement.¹¹ This risk increases the longer the catheter remains in place.^{10,15} The potential consequences of catheter-associated urinary tract infection include pain or discomfort, physical damage to the urethra, pyelonephritis, kidney failure, spread of infection to bloodstream (bacteremia), increased use of antibiotics, increased hospital length of stay, and even patient death.¹⁶ Therefore, catheters should only be placed in patients who require them for monitoring of fluid status due to a concurrent medical condition or in those with acute bladder ob-

struction or retention.¹⁴ Other patients should be managed without indwelling catheters with careful attention to bladder dysfunction using other methods of bladder drainage when necessary such as intermittent catheterization.¹⁴ To further minimize the risk to patients and to prevent colonization by bacteria that might potentially be pathogenic, it is important to perform a correct aseptic non-touch technique for catheterization so that the key parts of the catheter are not contaminated.¹¹

We found that longer duration of hospitalization on the RW was associated with an increased incidence of HAIs. On one hand, this might reflect more complex clinical conditions with an increased suscepti-

Table 4. Univariate and multivariate analysis of potential risk factors associated with development of HAI.

Variables	OR [95% CI]	Adjusted OR [95% CI]
Sex	0.82 [0.49 – 1.36]	*
Age ≥ 60 years	1.37 [0.83 – 2.28]	*
Transfer from a surgical department	1.73 [1.01 – 2.96]	0.87 [0.39 – 1.91]
Surgery in the last 30 days	2.89 [1.58 – 5.27]	2.54 [1.06 – 6.09]
Spinal cord injury	5.01 [2.27 – 11.09]	1.56 [0.56 – 4.34]
Prior HAI at an acute care setting	2.25 [1.33 – 3.79]	1.62 [0.86 – 3.06]
Urinary foley catheter	8.64 [4.54 – 16.43]	5.43 [2.20 – 13.42]
Peripheral venous catheter	3.03 [1.65 – 5.56]	1.50 [0.61 – 3.70]
Nasogastric tube	3.29 [1.38 – 7.85]	2.19 [0.72 – 6.65]
Number of medical devices ≥ 2	6.97 [3.11 – 15.61]	0.99 [0.24 – 4.04]
Length of stay ≥ 30 days	3.02 [1.79 – 5.11]	2.10 [1.13 – 3.89]

Legend: OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidence intervals. *Age-sex adjusted model.

bility to infections, higher rate of manipulation of indwelling catheters. On the other hand, we cannot exclude reverse causality whereby increased length of stay is not the cause but the consequence of HAI. HAIs can affect the adherence to and ability to participate in a rehabilitation program and thus delay functional recovery and induce a prolonged length of stay to achieve the established clinical and functional goals.

Finally, it should be noted that the outcome for patients with HAI in the present study was good. The relevant question in examining morbidity from infection would be HAIs interfering with the patient's rehabilitation program. In 6 patients (2.3%), the rehabilitation program had to be suspended due to patient transfer to another department for specialized care of HAI. There was only one death attributable to HAI, probably due to higher proportion of HAI being uncomplicated UTIs with more favorable prognosis. Besides that, patients with at least one HAI showed worse functional outcome, as also reported by Myllote *et al.* (2001).³ Myllote *et al.* (2001) found that older age, prior hospital length of stay and occurrence of HAI were predictive variables of a lesser increase in Functional Independence Measure score between admission and discharge; of these, HAI was the only one having the potential to be modifiable following admission to the Rehabilitation Unit.³

In summary, healthcare-associated infections, especially UTI, are a frequent complication in a RW and seems to be associated with longer length of hospitalization and poorer functional outcome. Patients with urinary foley catheter, prior surgery and prolonged length of rehabilitation unit stay are at increased risk for infection during the hospitalization at the RW. The observations reported in this study

support the need to develop specific programs for the surveillance, prevention and care of infections in Rehabilitation Units. However, this study has some limitations. This was a single-center retrospective study performed in a post-acute RW in a public, university-affiliated hospital whereby results and conclusions should not be extrapolated to different rehabilitation settings.

CONFLICTS OF INTEREST

No conflicts of interest related to the manuscript have been reported by the authors.

FUNDING SOURCES

No funding or equipment was provided for the project from any source. There are no financial benefits to the authors.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Mylotte JM, Graham R, Kahler L, Young BL, Goodnough S. Epidemiology of nosocomial infection and resistant organisms in patients admitted for the first time to an acute rehabilitation unit. *Clin Infect Dis*. 2000; 30(3): 425-32.
2. Santus G, Brun C, Viani P, Pirali F, Pirali F. Nosocomial infections in the rehabilitation department. *Eura Medicophys*. 2005; 41(3): 233-7.
3. Mylotte JM, Graham R, Kahler L, Young BL, Goodnough S. Impact of nosocomial infection on length of stay and functional improvement among patients admitted to an acute rehabilitation unit. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22(2): 83-7.
4. Tinelli M, Mannino S, Lucchi S, et al. Healthcare-acquired infections in rehabilitation units of the Lombardy Region, Italy. *Infection*. 2011; 39(4): 353-8.
5. World Health Organization (2016). Prevention of hospital-acquired infections: A practical guide / editors G. Ducloux, J. Fabry and L. Nicolle, 2nd. ed. Geneva, Switzerland: World Health Organization. WHO | Guidelines on core components of infection prevention and control programmes at the national and acute health care facility level
6. Golliot F, Astagneau P, Cassou B, Okra N, Rothan-Tondeur M, Brucker G. Nosocomial infections in geriatric long-term-care and rehabilitation facilities: exploration in the development of a risk index for epidemiological surveillance. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2001; 22(12): 746-53.
7. Girard R, Mazoyer MA, Plauchu MM, Rode G. High prevalence of nosocomial infections in rehabilitation units accounted for by urinary tract infections in patients with spinal cord injury. *J Hosp Infect*. 2006; 62(4): 473-9.
8. Nicolle LE, Buffet L, Alfieri N, Tate R. Nosocomial infections on a rehabilitation unit in an acute care hospital. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 1988; 9(12): 553-8.
9. Al-Shenqiti A, Bahashwan SA, Ghanem S, Manzoor N, El Shafey HM. Nosocomial infections in intensive care and medical rehabilitation units, and evaluation of antibiotics prescription. *African Journal of Microbiology Research*. 2017; 11(20): 776-83.
10. Yoo SB. Prevalence and risk factors for highly resistant microorganisms in urinary isolates from newly admitted patients in the National Rehabilitation Center, Korea. *J Rehabil Med*. 2014; 46(8): 814-8.
11. Mousley N. Preventing infection in rehabilitation centres. *Nurs Stand*. 2015; 29(38): 43-7.
12. Hogan BV, Peter MB, Shenoy HG, Horgan K, Hughes TA. Surgery induced immunosuppression. *Surgeon*. 2011; 9(1): 38-43.
13. Dabrowska AM, Slotwinski R. The immune response to surgery and infection. *Cent Eur J Immunol*. 2014; 39(4): 532-7.
14. Poisson SN, Johnston SC, Josephson SA. Urinary tract infections complicating stroke: mechanisms, consequences, and possible solutions. *Stroke*. 2010; 41(4): e180-4.
15. Chen C-M, Hsu H-C, Tsai W-S, Chang C-H, Chen K-H, Hong C-Z. Infections in acute older stroke inpatients undergoing rehabilitation. *Am J Phys Med Rehabil*. 2012; 91(3): 211-9.
16. Salamon L. Catheter-associated urinary tract infections: a nurse-sensitive indicator in an inpatient rehabilitation program. *Rehabil Nurs*. 2009; 34(6): 237-41.

Impacto de los inhibidores de SGLT2 sobre la función renal en ancianos con diabetes tipo 2 durante el primer año de tratamiento

Impact of SGLT2 inhibitors on renal function in elderly with type 2 diabetes in the first-year of treatment

Leonor P. Silva¹, Catarina Almeida², Tiago Costa¹, Elena Suarez¹, Rute Lopes Caçola¹, Pedro Caiano Gil¹, Luís Andrade¹, Rafaela Verissimo¹

¹Department of Internal Medicine. Vila Nova de Gaia/Espinho Hospital. Portugal

²Department of Nephrology. Vila Nova de Gaia/Espinho Hospital. Portugal

ABSTRACT

Objetivos: This study aims to evaluate the effect of iSGLT2 on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria in elderly patients during the first year of treatment.

Methods and Methodologies: Retrospective cohort study including elderly patients (>65 years) with type 2 diabetes (T2D) treated with iSGLT2. Data were collected at the beginning of treatment, 3, 6, 9 and 12 months after.

Results: A total of 115 elderly patients were included, 48.7% male, mean age 72.4±5.2 years, median HbA1c 8.4±1.7% and median T2D duration of 17±12 years. Dapagliflozin was initiated in 60.9% and empagliflozin in 39.1%. An eGFR of 30-60 mL/min/1.73m² was observed in 21.7%, with moderately increased albuminuria in 12.2% and severely increased albuminuria in 4.3%.

Throughout the first year, there was a significant reduction in HbA1c (-0.32%±1,6%; p<0.038). Regarding eGFR, no significant differences at the beginning of treatment or after 1-year were observed, nonetheless, a non-significant reduction was observed in the first semester, followed by a significant increase in eGFR (71.4-84.9 mL/min/1.73m²; p<0.006) in the second semester. As to the variation of eGFR yearlong, there were no significant differences between dapagliflozin and empagliflozin, although in the first semester, empagliflozin presented a greater variation in eGFR (p=0.021). There was no significant reduction in albuminuria (p=0,074).

Conclusions: In our sample, iSGLT2 seems to preserve the glycemic effects, without worsening renal function in an elderly population during the first-year treatment. It seems that the nephroprotective effect is also preserved in the elderly in real life.

Keywords: SGLT2 inhibitors; Type 2 diabetes; elderly; renal function; glomerular filtration rate.

INTRODUCTION

Type 2 diabetes mellitus (T2D) is highly prevalent among adults, with more than 500 million people diagnosed in 2018 worldwide¹. Since T2D is a chronic disease, the increase in average life expectancy results in a rising prevalence of T2D in the elderly population^{1,2}. Poor metabolic control is associated with T2D complications and premature death, being an important cause of renal disease². Diabetic kidney disease is more commonly diagnosed in patients with more than 60 years of age, furthermore, aging itself and T2D duration are associated with renal function worsening³.

Diabetic patients experience geriatric syndromes more often and polypharmacy is frequent^{1,3}. As this population have multiple comorbidities associated with polypharmacy, they are more prone to drugs

RESUMEN

Objetivos: Evaluar el efecto de iSGLT2 sobre la tasa de filtración glomerular estimada (TFGe) y la albuminuria en ancianos durante el primer año de tratamiento.

Métodos: Estudio coorte retrospectivo que incluyó a pacientes ancianos (>65 años) con diabetes tipo 2 (DM2) tratados con iSGLT2. Los datos se recogieron al inicio del tratamiento, 3, 6, 9 y 12 meses después.

Resultados: Se incluyeron 115 ancianos, 48,7% varones, edad media 72,4±5,2 años, mediana de HbA1c 8,4±1,7% y de duración de la DM2 de 17±12 años. Se inició dapagliflozina en 60,9% y empagliflozina en 39,1%.

Se observó una TFGe de 30-60 ml/min/1,73m² en 21,7%, con un aumento moderado de la albuminuria en 12,2% y un aumento grave de la albuminuria en 4,3%.

Durante el primer año, hubo una reducción significativa de la HbA1c (-0,32%±1,6%; p<0,038). En la TFGe no se observaron diferencias significativas al inicio del tratamiento ni al año, sin embargo, se observó una reducción no significativa en el primer semestre, seguida de un aumento significativo (71,4-84,9 ml/min/1,73m²; p<0,006) en el segundo semestre. La variación de la TFGe a lo largo del año no presentó diferencias significativas entre dapagliflozina y empagliflozina, aunque en el primer semestre la empagliflozina presentó una mayor variación (p=0,021). No se ha demostrado una reducción significativa de la albuminuria (p=0,074).

Conclusiones: En nuestra muestra, iSGLT2 parece preservar los efectos glucémicos, sin empeorar la función renal en una población anciana durante el primer año de tratamiento. Por tanto, parece mantenerse el efecto nefroprotector en mayores de 65 años en vida real.

Palabras clave: Inhibidores de SGLT2; diabetes tipo 2; ancianos; función renal; tasa de filtración glomerular.

adverse effects¹, making it difficult to combine multiple antidiabetic medications.

Since December 2013, a new therapeutic class for the treatment of T2D is available - selective sodium-glucose cotransporter inhibitors 2 (iSGLT2)². iSGLT2 treatment results in a decrease in albuminuria and has reno-protective effect in diabetic kidney disease⁴. Prior to the introduction of iSGLT2, the only treatment used for renoprotection in patients with T2D was renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi)⁵.

The role of iSGLT2 in glycemic control, its reno-protective effect and low risk of hypoglycaemia⁶ makes it an interesting drug for the treat-

ment of T2D in the elderly, although there is a lack of studies regarding the use of this therapeutic class in patients older than 65 years.

Therefore, this study aims to evaluate the effect of iSGLT2 on estimated glomerular filtration rate (eGFR) and albuminuria in elderly patients during the first year of treatment.

MATERIALS AND METHODOLOGIES

This was a single-centre retrospective cohort study, carried out from January 2017 to December 2019 in a tertiary hospital. All T2D patients with follow-up in Internal Medicine – Diabetes consultation and prescribed with iSGLT2 were included. Those taking iSGLT2 for less than 12 months and patients without creatinine evaluation at the beginning of treatment with iSGLT2 were excluded. Patients were separated in two groups considering their age: the elderly group included patients aged 65 years or more, and the other group patients with less than 65 years.

Data were collected from patient's medical file at the date of iSGLT2 introduction and 3, 6, 9 and 12 months of treatment.

For all patients, demographic data (including age and gender), T2D duration and vascular risk factors (including arterial hypertension, obesity, dyslipidaemia and current smoking habits) were collected. Regarding medication, it was evaluated which iSGLT2 patients were taking (dapagliflozin or empagliflozin), the use of other classes of antidiabetic drugs (metformin, insulin, glucagon-like peptide-1 receptor agonist (GLP1ra), dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors (iDPP4), sulfonyleurea, pioglitazone or nateglinide) and RAASi. All side effects related to the use of iSGLT2 were also considered. Glycosylated haemoglobin (HbA1c), uric acid and albuminuria were evaluated at 0 and 12 months treatment with iSGLT2. Creatinine was registered each trimester and glomerular filtration rate was calculated using CKD-EPI formula considering gender and age. Patients were also grouped according to their eGFR: stage 1 (eGFR > 90 mL/min/1.73m²), stage 2 (89 > eGFR > 60 mL/min/1.73m²), stage 3 (59 > eGFR > 30 mL/min/1.73m²), stage 4 (30 > eGFR > 15 mL/min/1.73m²) and stage 5 (eGFR < 15 mL/min/1.73m²).

The study was approved by the Hospital Ethics Committee, which exempted the need to seek written informed consent due to the observational nature of the study. All the data collected were anonymized.

Statistical Analysis

Statistical analysis was performed with IBM-SPSS® 26.0 (SPSS Inc., Chicago, Illinois, USA). Categorical variables are presented as frequency and percentage. Continuous variables are presented as mean and standard deviation or median and interquartile range depending on normal distribution. A comparative bivariate analysis was also carried out between elderly and patients < 65 years, using a Qui-square or Fisher test for categorical variables, a Student's t test for continuous variables with normal distribution and a ManWhitney test for continuous variables with non normal distributions. To evaluate the variation between two temporal moments of eGFR, HbA1c, uric acid and albuminuria were performed a paired sample test using the Wilcoxon signed rank test for non-parametric variables and a paired samples t-test for normal distribution variables. Statistical significance was considered when p<0.05. Due to the multiple comparisons performed to evalu-

ate the eGFR during the first year, was performed a Bonferroni correction.

RESULTS

A total of 208 patients with T2D were under treatment with iSGLT2, including 115 elderly and 93 patients under 65 years old. The elderly group (EG) presented a higher prevalence of woman (51.3%), in opposite to the younger group (YG), which had a higher prevalence of man (60.2%). In the elderly group, the mean age was 72.4 ± 5.2 years with a mean T2D duration of 17.4 ± 9.4 years.

Regarding vascular risk factors, the most prevalent in the elderly group was dyslipidemia (85.2%) followed by arterial hypertension (80.9%), obesity (46.1%) and active smoking (15.7%). When comparing with the younger group, arterial hypertension was most prevalent in the elderly group (YG 60,2% vs EG 80,9%; p=0.001) and current smoking were less frequent (YG 36,6% vs EG 15,7%; p=0.001).

The number of antidiabetic drugs were similar between the two groups (p=0.344), with a mean of 1.8 ± 0.8 antidiabetic drugs in the elderly (vs 1.7 ± 0.9). Only dapagliflozin and empagliflozin were used, presenting a more frequent use of dapagliflozin in both groups (elderly group – 60.9%; younger group – 66.7%). The most used antidiabetic drugs, in descending order, following the iSGLT2, were metformin, iDPP4, insulin, GLP1ar, sulfunyleurea, pioglitazone and nateglinide. The use of these drugs was similar in both groups and are presented in Table 1.

Approximately 62.6% of the elderly and 48.4% of the younger were taking renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors (RAASi) (p=0.048).

Baseline characteristics of patients in both groups are described in Table 1.

There was no statistically significant difference in HbA1c at the date of iSGLT2 initiation between both groups (Table 1). After 1 year of treatment, we observed a statistically significant decrease in HbA1c in the elderly group (0m: 8.4 (6.7-10.1)% vs 12m: 8.3 (6.8-9.8) %; p=0.038) with a median decrease of -0.31 (-1.9-1.3)%. Also, the younger group presented a statistically significant decrease in HbA1c (0m: 8.9 (7.1-10.7) vs 12m: 8.0 (6-10); p<0,001) with a median decrease of -0,8% (-2.4% – 0.8%). During the first year, there were no significant differences between HbA1c decrease in elderly when comparing with HbA1c decrease in young group (YG: - 0,8% (-1.5% – 0.15%) vs EG: -0,31 ± 1,6%; p=0.091). Glycemic control during the first year of treatment with iSGLT2 is represented in Table 2.

At the time of iSGLT2 initiation, elderly patients had a median eGFR of 74.6 ± 17 mL/min/1.73m², lower than patients under 65 years old. In the elderly group, 20.2% patients were in stage 1 of CKD, 57.8% in stage 2 and 6.6% in stage 3. No patients in stage 4 or 5 of CKD were started on a iSGLT2.

eGFR was significantly lower in the elderly group at the beginning of the treatment, 3, 6 and 12 months after initiating iSGLT2 treatment (Figure 1).

Table 1. Characteristics of patients at baseline

	Elderly group (n=115)	Under 65 years old group (n=93)	P
Age (years, mean ± SD)	72.4 ± 5.2	57,0 ± 6,4	<0.001
Man (frequency (%))	56 (48.7)	56 (60.2)	0.098
T2D duration (years, mean (SD))	17.4 ± 9.4	13,7 ± 7.1	0.006
Vascular Risk Factors			
Dyslipidemia (frequency (%))	98 (85.2)	75 (80.6)	0.381
Arterial Hypertension (frequency (%))	93 (80.9)	56 (60.2)	0.001
Obesity (frequency (%))	53 (46.1)	47 (50.5)	0.523
Current smoking (frequency (%))	18 (15.7)	34 (36.6)	0.001
Antidiabetic drugs (mean ± SD)	1.8 ± 0.8	1.7 ± 0.9	
iSGLT2			
Dapagliflozin (frequency (%))	70 (60.9)	62 (66.7)	0.388
Empagliflozin (frequency (%))	45 (39.1)	31 (33.3)	0.388
Metformin (frequency (%))	90 (78.3)	80 (86)	0.15
iDPP4 (frequency (%))	72 (62.6)	51 (54.8)	0.257
ARGLP1 (frequency (%))	23 (20)	17 (18.3)	0.754
Sulfonylurea (frequency (%))	15 (13)	11 (11.8)	0.792
Pioglitazone (frequency (%))	9 (7.8)	2 (2.2)	0.111
Nateglinide (frequency (%))	0 (0)	1 (1.1)	0.447
Insulin (frequency (%))	58 (50.4)	49 (52.7)	0.746
RAASi (frequency (%))	72 (62.6)	45 (48.4)	0.048
eGFR at iSGLT2 initiation (mL/min/1.73m2, median (IQR) mean ± SD)	77.5 (62.1-87.0)	90.9 ± 19.0	<0.001
CKD stage at iSGLT2 initiation			
Stage 1 (frequency (%))	22 (20.2)	60 (65.9)	<0.001
Stage 2 (frequency (%))	63 (57.8)	25 (27.5)	<0.001
Stage 3 (frequency (%))	6 (6.6)	24 (22)	0.005
Uric acid at iSGLT2 initiation * (mg/dL, mean (SD); median (IQR))	5.0 ± 2.1	5 (4.5-5.9)	0.804
Albuminuria at iSGLT2 initiation ** (mg/g, median (IQR))	21.2 (5.3 – 136.9)	18.4 (3.2-18.8)	0.087

SD- standard deviation; T2D – type 2 diabetes mellitus; IQR - interquartile range; iSGLT2- selective sodium-glucose cotransporter inhibitors 2; iDPP4 - dipeptidyl-peptidase 4 inhibitors; GLP1ra- glucagon-like peptide-1 receptor agonist; RAASi - renin-angiotensin-aldosterone system inhibitors; eGFR – estimated glomerular filtration rate.

* missing: 82; **missing: 76

Table 2. Glycemic control during first year treatment with iSGLT2

	Elderly group (n=115)	Under 65 years old group (n=93)	P
HbA1c at beginning of treatment (%, median (IQR*))	8.4 (6.7-10.1)	8.9 (7.1-10.7)	0.594
HbA1c after 12 months treatment (%, median (IQR))	8.3 (6.8-9.8)	8.0 (6-10)	0.844
HbA1c variation during the first year treatment (%, median (IQR))	-0.31 (-1.9-1.3)	-0.8 (-2.4-0.8)	0.091

*IQR - interquartile range

We observed a decrease, although not statistically significant, in eGFR in the first semester after the initiation of iSGLT2 in the elderly group, followed by a significant increase in the second semester (first semester: $77.5 (62.1-87.0)$ mL/min/1.73m² vs 71.4 ± 19.0 mL/min/1.73m²; $p=0.18$, with Bonferroni adjustment; second semester: 71.4 ± 19.0 mL/min/1.73m² vs 12m: 74.9 ± 18.8 mL/min/1.73m²; $p=0.018$, with Bonferroni adjustment). The younger group presented a significant decrease in eGFR during the first semester but without significant differences in the second semester (first semester: 90.9 ± 19.0 mL/min/1.73m² vs 87.6 ± 20.0 mL/min/1.73m²; $p=0.006$, with Bonferroni adjustment; second semester: 87.6 ± 20.0 mL/min/1.73m² vs $97.2 (85-106.2)$ mL/min/1.73m²; $p=0.14$, with Bonferroni adjustment). There were no statistically significant differences between eGFR variation in first (EG -1.2 ± 8.5 mL/min/1.73m² vs YG $-2.3 (-8.3 - 1.2)$ mL/min/1.73m²; $p=0.23$) or second semester (EG $1.4 (-4.5 - 3.0)$ mL/min/1.73m² vs YG $1.2 (-1.6 - 7.2)$ mL/min/1.73m²; $p=0.76$) when comparing both groups. Also, neither of the two groups presented a statistically significant difference in eGFR during the first year of treatment (EG - 0m: 90.9 ± 19.0 mL/min/1.73m² vs 12m: 74.9 ± 18.8 mL/min/1.73m²; $p=0.354$, with Bonferroni adjustment; YG - 0m: 90.9 ± 19.0 mL/min/1.73m² vs 12m: $97.2 (85-106.2)$ mL/min/1.73m²; $p=0.95$, with Bonferroni adjustment). The eGFR evolution in the first year of treatment is represented in Fig 1.

In the elderly group, treatment with dapagliflozin and empagliflozin was compared, as represented in Fig 2. Both drugs were not associated to significant differences in eGFR during first year treatment (dapagliflozin: 0m: 75.7 ± 15.7 mL/min/1.73m² vs 12m: 76.7 ± 18 mL/min/1.73m², $p=0.174$, with Bonferroni adjustment; empagliflozin - 0m: 69.6 ± 17 mL/min/1.73m² vs 12m: $65.7 (50.7 - 83.9)$ mL/min/1.73m²; $p=0.264$, with Bonferroni adjustment). Empagliflozin presented a higher negative variation in eGFR during the first semester (empagliflozin: -4.4 ± 8.2 mL/min/1.73m² vs dapagliflozin: -0.6 ± 8.5 mL/min/1.73m²; $p=0.021$). Nevertheless, there were no differences in the eGFR variation in the second semester (empagliflozin: $0.3 (-2.3 - 6.2)$ mL/min/1.73m² vs dapagliflozin: $1.6 (-1.1 - 4.9)$ mL/min/1.73m²; $p=0.852$) or during the first-year treatment (empagliflozin: $-1.5 (-5.4 - 2.7)$ mL/min/1.73m² vs dapagliflozin -2.5 ± 9.4 mL/min/1.73m²; $p=0.124$) between the two drugs in the elderly group.

At iSGLT2 initiation, elderly patients had a mean uric acid of 5.0 ± 2.1 mg/dL and a median albuminuria of $21.2 (5.3 - 136.9)$ mg/g,

both without significant differences comparing to the younger group (Table 1). Neither uric acid (0 months (n=28): 5.0 ± 2.1 mg/dL; 12 months (n=17): $5.6 (3.9-7.3)$ mg/dL; $p=0.362$) nor albuminuria values (albumin-creatinine ratio: 0 months (n=41): $21.2 (5.3 - 136.9)$ mg/g; 12 months (n=42): $18.9 (3.5 - 180)$ mg/g; $p=0.074$) were significantly different in the first-year treatment with iSGLT2 in the elderly group.

In total, only 9 patients had adverse effects associated with iSGLT2 therapy, including 4 urinary tract infections, 4 genital infections and 1 euglycemic ketoacidosis. There were no statistically significant differences between the frequency of adverse effects in elderly or in younger subjects.

DISCUSSION

According to *Instituto Nacional de Estatística* (Statistics Portugal) data for 2019, elderly represent approximately 22% of the total Portuguese population⁷. In 2015, approximately 24% of individuals between 65 and 74 years were diagnosed with T2D⁸.

Our sample presented a higher percentage of elderly in T2D patients, with more than half of our sample represented by patients with 65 or more years. Although, longer T2D duration in elderly (table 1) often associated with more complex therapeutic regimens for glycemic control may result in a greater referral of elderly diabetic patients to hospital appointments.

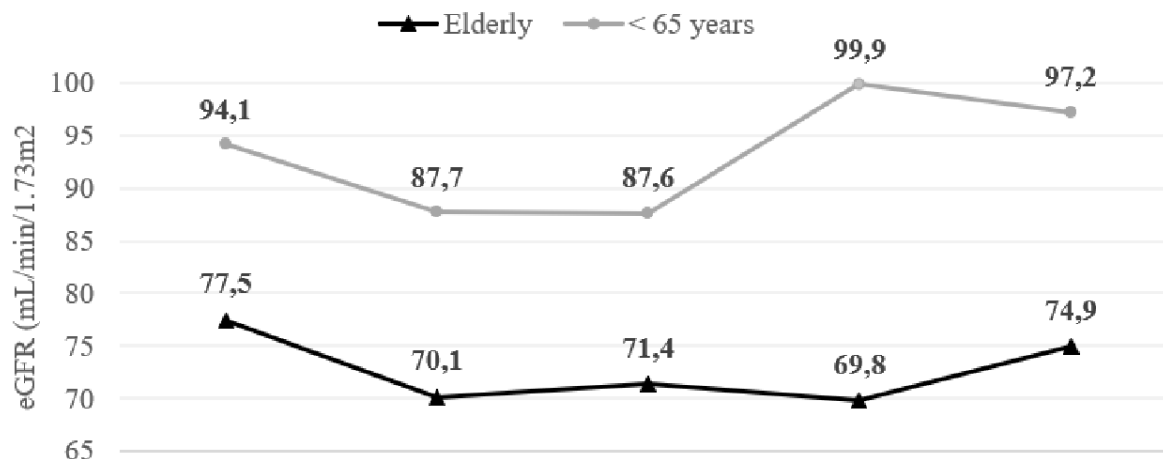
The higher prevalence of female patients in the elderly group is probably associated with higher life expectancy described in woman.

Similar diabetic drugs were used in elderly and in young adults and so, age does not seem to be a limiting factor in the choice of antidiabetics.

The use of RAASi was higher in elderly probably related with higher prevalence of arterial hypertension and higher prevalence of CKD in this group.

HbA1c at treatment beginning was similar in both groups and had a significant decrease after 12 months of therapy, nonetheless slightly

Fig 1. eGFR evolution during the first year of iSGLT2 treatment comparing elderly with patients under 65 years old.



	0 month	3 months	6 months	9 months	12 months
<65 years (mL/min/1.73m ²)	90.9 ± 19.0	87.7 ± 19.1	87.6 ± 20.0	99.9 (84.9-107.0)	97.2 (85-106.2)
Elderly (mL/min/1.73m ²)	77.5 (62.1-87.0)	70.1 ± 20.0	71.4 ± 19.0	69.8 ± 19.3	74.9 ± 18.8
p value	< 0.001	<0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001

Elderly group presented a no significant decrease in eGFR in the first semester after the initiation of iSGLT2 (p=0.18, with Bonferroni adjustment), followed by an increase in eGFR in the second semester (p=0.018, with Bonferroni adjustment), without statistically significant differences in eGFR during the first year of treatment (p=0,354, with Bonferroni adjustment). Under 65 years old patients presented a significant decrease in eGFR in the first semester after the introduction of iSGLT2 (p=0.006, with Bonferroni adjustment), followed by a no significant increase in eGFR in the second semester (p=0.14, with Bonferroni adjustment), without statistically significant differences in eGFR during the first year of treatment (p=0,95, with Bonferroni adjustment).

0 month: elderly group - n = 115; under 65 years old group - n= 93

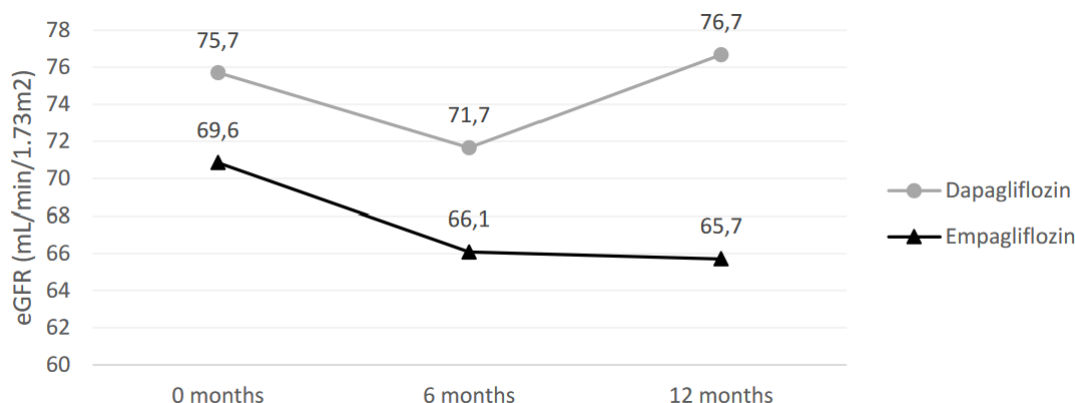
3 months: elderly group - n = 53; under 65 years old group - n= 39

6 months: elderly group - n = 79; under 65 years old group - n= 62

9 months: elderly group - n = 30; under 65 years old group - n= 27

12 months: elderly group - n = 76; under 65 years old group - n=73

Fig 2. eGFR evolution during the first year of treatment with dapagliflozin or empagliflozin in elderly.



No statistically significant differences were observed in eGFR between dapagliflozin initiation date and after 12 months treatment (p=0.174, with Bonferroni adjustment). No statistically significant differences were observed in eGFR between empagliflozin initiation date and after 12 months treatment (p=0.264, with Bonferroni adjustment).

0 month: dapagliflozin - n = 70; empagliflozin - n= 45

6 months: dapagliflozin - n = 47; empagliflozin - n= 32

12 months: dapagliflozin - n = 52; empagliflozin - n= 24

higher in patients under 65 years. The median HbA1c reduction in elderly was -0.31% ($-1.9\% - 1.29\%$) which is inferior to the usual HbA1c reduction of $-0,5\%$ to $-0,7\%$ previously described in general population^{9,10}.

There was no significant variation in eGFR after 12 months of treatment with iSGLT2 in elderly, although it reduced in the first semester, without statistically significant, it was followed by a significant improvement in the next semester. The initial worsening in eGFR with subsequent recovery is also described in general population studies^{4,11}. Elderly patients had a lower eGFR during all the first-year treatment, although there were no statistically significant differences in eGFR variation in the first or second semester, when compared with patients under 65 years. This may indicate that iSGLT2 nephroprotective effect remains even in elderly populations, despite presenting a more advanced CKD. The secondary analyses of EMPA-REG Outcome trial, focusing renal outcomes, favors the use of empagliflozin in incident or worsening nephropathy, even in the elderly (included 1818 elderly in empagliflozin group)⁴. Also, CREEDENCE included 1009 elderly in the group exposed to canagliflozin and favors its use to reduce the combined outcome of end-stage kidney disease, doubling of the serum creatinine level from baseline or death from renal or cardiovascular disease⁵. The secondary analyses of DECLARE-TIMI 58 enrolled 3951 elderly in dapagliflozin group and favors its use in opposite to placebo to prevent the composed outcome of sustained decrease in eGFR by at least 40% to less than 60 mL/min per 1.73 m², end-stage renal disease or renal death¹¹. At last, DAPA-CKD incorporated in dapagliflozin group 905 patients above 65 years old, with or without T2D, and dapagliflozin seems to be better than placebo in composed outcome of sustained decline in the estimated GFR of $\geq 50\%$, end-stage kidney disease, or death from renal or cardiovascular causes¹².

In the elderly group, empagliflozin was associated with a greater worsening in the eGFR in the first 6 months than dapagliflozin, however, empagliflozin was initiated in patients with lower eGFR, even though, in 12 months treatment, both drugs did not show eGFR worsening. This is in accordance with EMPA-REG and DECLARE-TIMI 58 trial results that proven empagliflozin and dapagliflozin role in delaying the progression of CKD and improving renal outcomes^{4,11}. Also, DIAMOND verified an acute reversible decline in eGFR in patients with CKD medicated during 6 weeks with dapagliflozin¹³.

Although this paper does not show significant differences in uric acid levels during the first-year treatment with iSGLT2, this data must be carefully analysed, as fewer patients had data regarding uric acid values at the treatment initiation and after 12 months. The same must be applied to albuminuria results. Although, DIAMOND did not prove an effect of dapagliflozin in proteinuria¹³.

iSGLT2 seems to be a safe therapeutic class even in elderly patients, as there were few adverse effects reported, without significant differences between the elderly and the younger group. Even in patients with stage 3 CKD, iSGLT2 seems to be safe.

This paper has some limitations, especially inherent to its retrospective design. Not all patients had results for the studied variables (such as eGFR, uric acid and albuminuria), mainly at the third and ninth months. As the data were collected from the patients file, the adverse effects may be underestimated. Also, there is a selection bias, as it only included patients followed in a hospital appointment, so our

sample may include patients with more advanced T2D with poor metabolic control and patients with more comorbidities.

CONCLUSION

In conclusion, iSGLT2 seems to preserve the glycemic effects, without worsening renal function in an elderly population during the first-year treatment. There is a non significant decreasing in eGFR during the first 6 months with a recovery in the second semester. This makes us suspect that the nephroprotective effect is also preserved in the elderly in the real life. However, longer-term prospective studies in elderly patients are lacking to assess the impact of iSGLT2 on this population.

FUNDING SOURCES

Not applicable.

CONFLICTS OF INTEREST

There are no conflicts of interest.

ETHICS APPROVAL

The study was approved by Ethics Committee of the Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho.

BIBLIOGRAPHY

- Al-Musawe L, Martins AP, Raposo JF, Torre C. The association between polypharmacy and adverse health consequences in elderly type 2 diabetes mellitus patients; a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 155:107804.
- Esteban-Jiménez O, Navarro-Pemán C, Urieta-González L. Seguridad de los iSGLT-2. Revisión de las reacciones adversas notificadas a nivel nacional [Safety of SGLT2 inhibitors. A review of the adverse drug reactions registered in a national database]. *Semergen.* 2018; 44(1):23-29.
- Nadolnik K, Skrypnik D, Skrypnik K, Bogdański P. Diabetic nephropathy in the elderly – clinical practice. *Rocz Panstw Zakl Hig.* 2018;69(4):327-334.
- Wanner C et al. Empagliflozin and progression of kidney disease in type 2 diabetes. *N Engl J Med.* 2016;375(4):323-34.
- Perkovic V., et al. Canagliflozin and Renal Outcomes in Type 2 Diabetes and Nephropathy. *N Engl J Med.* 2019.
- Mehta R, Almeda-Valdés P, Juárez-Comboni SC, et al. Current role of empagliflozin in the glycemic control of patients with type 2 diabetes: from preclinical investigation to phase III studies. *Med Int Mex.* 2015;31(3):301-309.
- Instituto Nacional de Estatística/Statistics Portugal, 2020, Estimativas de População Residente, accessed at 08/08/2021 in: https://www.ine.pt/xportal/xmain?xpid=INE&xpgid=ine_destaques&DESTAQUESdest_boui=414436913&DESTAQUESmodo=2
- Barreto M, et al. Prevalência, conhecimento e controlo da diabetes em Portugal: resultados do Inquérito Nacional de Saúde com Exame Físico (INSEF 2015), Boletim Epidemiológico Observações, 2017; 7: 34-38.
- Gómez JC, Llorido JCA, Evaluación clínica y tratamiento de la diabetes en pacientes con enfermedad renal crónica. 2018. *Rev. Clin. Esp.* 218 (6) 305-315.
- Parikh S., Wilding J., Jabbour S., Hardy E. Dapagliflozin in type 2 diabetes: effectiveness across the spectrum of disease and over time. 2015. *Int J Clin Pract.* 69, 2, 186-198.
- Mosenzon O., et al. Effects of dapagliflozin on development and progression of kidney disease in patients with type 2 diabetes: an analysis from the DECLARE-TIMI 58 randomised trial. *Lancet Diabetes Endocrinol* 2019; 7: 606-17.
- Heerspink HJL, et al. Dapagliflozin in Patients with Chronic Kidney Disease. 2020. *N Engl J Med;* 383:1436-1446.
- Cherney DJZ, et al. Effects of the SGLT2 inhibitor dapagliflozin on proteinuria in non-diabetic patients with chronic kidney disease (DIAMOND): a randomised, double-blind, crossover trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.*2020. 8(7), 582-593.

Trombosis venosas portales

Venous portal thrombosis

Marina Valenzuela Espejo¹, Marta Olimpia Lago Rodríguez¹, Lucía Ordieres Ortega^{2,3,4}

¹ Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

² Unidad de Enfermedad Tromboembólica Venosa. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid.

³ Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón. Madrid.

⁴ Universidad Complutense de Madrid.

ABSTRACT

This manuscript reviews the epidemiology, symptoms, diagnostic methods and management of benign venous portal thrombosis in both cirrhotic and non-cirrhotic patients.

Annual incidence of portal thrombosis ranges from barely 0.7 per 100.000 inhabitants/year in non-cirrhotic patients to 10-15% in patients with advanced liver cirrhosis. Up to 60% of all non-cirrhotic patients with portal thrombosis show systemic etiologic factors. Clinical manifestations depend on the thrombus' development process and its extension, with most symptoms occurring in acute thrombosis. Anticoagulation is the chosen treatment in most cases, although individualization is paramount.

Broadening available evidence is essential to improve management for these patients, especially given the wide heterogeneity of the population with venous portal thrombosis.

Keywords: Venous portal thrombosis; porta; vein; venous thrombosis; cirrhosis.

RESUMEN

En este manuscrito se revisan la epidemiología, clínica, los métodos diagnósticos y el tratamiento de la trombosis venosa portal benigna en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Se estima que la incidencia anual de trombosis portal en pacientes con cirrosis avanzada es del 10-15%, mientras que en pacientes no cirróticos se sitúa en apenas 0.7 por 100.000 habitantes/año, presentando hasta un 60% factores etiológicos sistémicos. Las manifestaciones clínicas dependen del momento evolutivo en el que se encuentre la trombosis (aguda frente a crónica) y de la extensión del trombo. La anticoagulación es el tratamiento de elección en la mayoría de casos, si bien es necesario individualizar en cada paciente.

Es necesario ampliar la evidencia disponible para optimizar el manejo de estos pacientes, especialmente dada la heterogeneidad de la población con trombosis venosa portal.

Palabras clave: Trombosis venosa portal; porta; vena; trombosis venosa; cirrosis.

INTRODUCCIÓN

La vena porta (VP) está constituida por la confluencia de las venas esplénica, mesentérica superior (VMS) y mesentérica inferior (VMI). El término *trombosis venosa portal* (TP) hace referencia a la trombosis que afecta al tronco portal extendiéndose o no a las ramas portales intrahepáticas; mientras que el término *trombosis del eje esplenoportal* debería emplearse cuando la trombosis se extiende a la vena esplénica, mesentérica superior o mesentérica inferior.

La TP se puede dar tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos, siendo esta diferenciación imprescindible dadas las implicaciones que tiene en la evaluación, el tratamiento y el pronóstico de los pacientes.

Además, establecer la cronología de la trombosis (aguda vs. crónica) y su extensión o no al eje esplenoportal es esencial para establecer pronóstico y decisiones terapéuticas. La presencia de cavernomatosis portal constituye, a efectos prácticos, un hallazgo de cronicidad independientemente del tiempo de instauración. La clasificación empleada para la TP varía en función de las guías, la European Association for the Study of the Liver (EASL) y la American Association for the Study of Liver Diseases (AASLD)¹.

Otra circunstancia que debe tenerse en cuenta es la TP asociada a malignidad, frecuentemente en contexto de carcinoma hepatocelular (CHC), que produce invasión tumoral de la vena porta.

En esta revisión trataremos la TP benigna en pacientes cirróticos y no cirróticos.

Métodos

Se realizó una búsqueda bibliográfica en MEDLINE utilizando los términos "portal vein thrombosis". Se aceptaron resultados en español e inglés de los últimos 10 años.

Los artículos fueron revisados por las tres autoras, juzgando su relevancia a partir del título, *abstract* y texto completo.

Las tres autoras han estado implicadas en la lectura de los artículos y la redacción del manuscrito.

Epidemiología

El conocimiento de la incidencia y prevalencia en TP no cirrótica está limitada por su infrecuencia y la gran variabilidad de diseño de los estudios epidemiológicos. Se han descrito una incidencia de 0,7 por 100.000 habitantes por año y una prevalencia de 3,7 por 100.000 habitantes². Se trata de una enfermedad rara según los criterios de la Organización Mundial de la Salud; no obstante, es la segunda causa de hipertensión portal (HTP) en el mundo occidental³.

Por el contrario, la prevalencia de TP en cirrosis está mejor definida debido a su frecuencia y a los programas de screening de CHC. Se estima que la incidencia anual de TP en pacientes con cirrosis avanzada es del 10-15%, con una prevalencia del 10-17% en los diferentes estudios². La prevalencia de la TP en cirrosis varía ampliamente entre los estudios en función del enfoque diagnóstico utilizado, el estadio de cirrosis y la inclusión o exclusión de pacientes cirróticos, además, aumenta conforme aumenta el grado de severidad de la ci-

Tabla 1. Clasificación empleada para la TP según las guías clínicas y clasificación de grado de TP.

EASL	AASLD
TP aguda en pacientes sin malignidad ni cirrosis. TP en pacientes cirróticos.	TP reciente (< 6 meses). TP crónica (> 6 meses).
Clasificación Yerdel et. al del grado de TP. ¹	
Grado I (< 50% de la VP trombosada con/sin mínima extensión a la VMS). Grado II (> 50% VP trombosada con/sin mínima extensión a la VMS). Grado III (trombosis completa de VP y VMS proximal). Grado IV (trombosis completa de VP y VMS proximal y distal).	

Tabla 2. Factores etiológicos TP en pacientes no cirróticos¹

Factores sistémicos	Factores locales
Trastornos trombofílicos adquiridos Neoplasias mieloproliferativas crónicas Mutación gen G20210A de la protrombina Síndrome antifosfolípido Hemoglobinuria paroxística nocturna Hiperhomocisteinemia Trastornos trombofílicos hereditarios Mutación factor V Leiden Mutación G20210A del gen de la protrombina (factor II) Déficit de la proteína C o proteína S Déficit de antitrombina	Infecciones intraabdominales (pancreatitis, colecistitis, diverticulitis) Trauma abdominal Cirugía previa (esplenectomía, colecistectomía, colectomía, Whipple, bypass gástrico, trasplante hepático) Malignidad

rrrosis, siendo de un 10% en pacientes con cirrosis compensada, 17% en estadios B/C y hasta un 26% en pacientes candidatos a trasplante hepático^{4,5}.

TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES NO CIRRÓTICOS

Fisiopatología y etiología

El sistema portal es único por sus características (baja presión, baja velocidad y alto volumen). La presencia de trombosis portales tanto en pacientes cirróticos como no cirróticos, está influenciada por los diferentes componentes de la triada de Virchow (hipercoagulabilidad, disfunción endotelial y enlentecimiento del flujo sanguíneo). Por otra parte, en pacientes no cirróticos los factores de riesgo pueden dividirse en factores sistémicos y locales².

Los factores sistémicos, presentes hasta en un 60% de pacientes^{2,3}, incluyen principalmente las neoplasias mieloproliferativas (NMP) (21%), la mutación del gen G20210A de la protrombina (15%) y el síndrome antifosfolípido (8%). La mutación JAK2V617F suele estar ligada a las NMP, y se ha asociado con trombosis del territorio esplácnico, por lo que podría ayudar en la detección de formas ocultas de estos síndromes. La mutación somática del gen de la calreticulina (CALR) puede estar presente hasta en el 67-88% de los pacientes con trombocitemia esencial y mielofibrosis primaria JAK2V617F negativos².

En cuanto a los factores locales, se encuentran presentes en un 20-25% de los casos³ y hacen referencia principalmente a infecciones intraabdominales trauma abdominal, cirugía previa o malignidad².

Es importante destacar que los pacientes pueden tener más de un factor de riesgo, pudiendo coexistir factores sistémicos y locales, por lo que es imprescindible realizar un despistaje minucioso de todos los factores etiológicos. Pese a esto, hasta en un 30% de los casos no llega a identificarse una causa y la TP se clasifica como idiopática³.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones clínicas dependen del momento evolutivo en el que se encuentre la trombosis (aguda vs. crónica) y de la extensión del trombo. Puede ser diagnosticada en el momento en el que se produce la trombosis portal aguda, pero es frecuente que el episodio inicial pase desapercibido y que se diagnostique en fase crónica, como hallazgo incidental.

Trombosis portal aguda

La trombosis portal aguda puede ser asintomática en el momento agudo, y su diagnóstico se realiza a raíz de las complicaciones posteriores. Los síntomas más frecuentes son dolor abdominal, fiebre o presencia de ascitis. La mayoría de los pacientes presenta elevación de marcadores inflamatorios y la función hepática generalmente se mantiene intacta⁶. En caso de trombosis séptica, la clínica puede consistir en picos febriles, sepsis o shock⁷.

En algunos casos, especialmente cuando la trombosis afecta a la VMS en su trayecto más distal (equivalente a Yerdel 4), puede debutar como isquemia mesentérica aguda.

La aparición de las varices gastroesofágicas puede ser precoz (en el primer mes) o retrasarse unos meses. Por este motivo, se recomienda hacer cribado de varices a los 2-3 meses del episodio agudo y repetir a los 6-9 meses si no estaban presentes³.

Trombosis portal crónica o cavernomatosis portal

Tras un episodio agudo se forman colaterales en pocos días, estabilizándose en un plazo de 3-5 semanas³, así como vasodilatación del territorio arterial hepático en respuesta a un descenso del flujo portal, lo que da lugar al cavernoma. Generalmente, la función hepática se encuentra preservada.

La cavernomatosis portal suele diagnosticarse de forma incidental y sus principales manifestaciones clínicas son las complicaciones de la HTP, siendo la más frecuente la hemorragia digestiva por varices esofágicas^{2,3}. En pacientes sin varices previas, la probabilidad de desarrollarlas es de un 2% en el primer año y un 22% a los 5 años. Los pacientes con cavernomatosis portal pueden presentar ascitis, que responde adecuadamente a tratamiento médico³.

La progresión de la trombosis puede exacerbar la clínica de HTP e incrementar el riesgo de isquemia mesentérica².

Diagnóstico

La ecografía doppler es la técnica de elección en el diagnóstico de la TP, con una sensibilidad del 89-93% y especificidad del 92-99%². La detección de flujo en múltiples vasos pequeños es característica de la transformación cavernomatosa. Aunque es utilizada como marcador de cronicidad, es importante recordar que puede ocurrir en los primeros días.

Un flujo normal en la vena porta excluye el diagnóstico de TP, pero un resultado anómalo obliga a confirmarlo con otras técnicas de imagen, como la tomografía computarizada (TC) con contraste y la resonancia magnética (RM).

Estas técnicas son fundamentales a la hora de definir la extensión del trombo, detectar la presencia de alteraciones asociadas a la TP (abscesos, neoplasias, procesos inflamatorios intestinales, isquemia mesentérica) e identificar el momento evolutivo de la trombosis. Los datos que orientan a TP aguda son la existencia de mayor densidad endoluminal previa a la administración de contraste y la ausencia de colaterales³. No obstante, la determinación temporal de la trombosis mediante imagen puede resultar todo un reto.

Manejo**Trombosis portal aguda**

Los objetivos principales del tratamiento son evitar la propagación del trombo y promover la recanalización. La resolución sin tratamiento es extremadamente rara.

La anticoagulación es la piedra angular del tratamiento de la TP aguda no tumoral y debe iniciarse en el momento del diagnóstico. Se prefiere la heparina de bajo peso molecular (HBPM) o heparina no fraccionada (HNF) los primeros días, seguidas de antagonistas de la vitamina K (AVK). Estudios retrospectivos recientes establecen la eficacia de la anticoagulación con una tasa de recanalización de entre el 40-45% y relacionan el éxito del tratamiento con el inicio precoz; además, los pacientes no tratados no desarrollaron recanalización^{8,9}. Actualmente se están llevando a cabo estudios acerca del uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD)^{10,11}.

Las guías europeas actuales (EASL) recomiendan mantener la anticoagulación durante mínimo 6 meses, ya que en este tiempo puede

producirse la recanalización de la vena porta; no obstante, en ausencia de recanalización precoz puede ser necesario prolongar la anticoagulación hasta 1 año³, o incluso de forma indefinida en pacientes con TP de etiología desconocida².

Los pacientes con TP no cirrótica tienen un alto riesgo de desarrollar eventos tromboticos recurrentes y un riesgo hemorrágico similar al de pacientes tratados por trombosis no abdominales¹².

En casos en los que hay progresión del trombo a pesar de terapia médica adecuada o cuando hay signos de infarto abdominal inminente se recomienda realizar trombolisis endovascular o intervención quirúrgica, si bien la evidencia muestra un éxito variable de estas técnicas, con una alta tasa de complicaciones. Un estudio realizado en 17 pacientes en los que se llevó a cabo trombolisis transyugular muestra un porcentaje de recanalización del 94%, que se mantuvo a los dos años en el 88% de los pacientes¹³.

Trombosis portal crónica o cavernomatosis portal

En la TVP crónica, la anticoagulación tiene como objetivo evitar re-trombosis del eje esplenoportal, que podría agravar la HTP. Tanto las guías EASL como el consenso Baveno VI apoyan la anticoagulación indefinida en pacientes con TP crónica tras haber realizado una correcta profilaxis de sangrado gastrointestinal, evaluando de forma individualizada el balance riesgo/beneficio².

En el estudio Condat *et al.* se evaluaron 103 pacientes con TP crónica no cirrótica, de los cuales 84 recibieron anticoagulación. Los pacientes con trastornos tromboticos subyacentes que no recibieron anticoagulación tenían más probabilidades de desarrollar trombosis, y la anticoagulación no aumentó el riesgo de hemorragia¹⁴. No obstante, son necesarios más estudios que determinen la seguridad de la anticoagulación en estos pacientes.

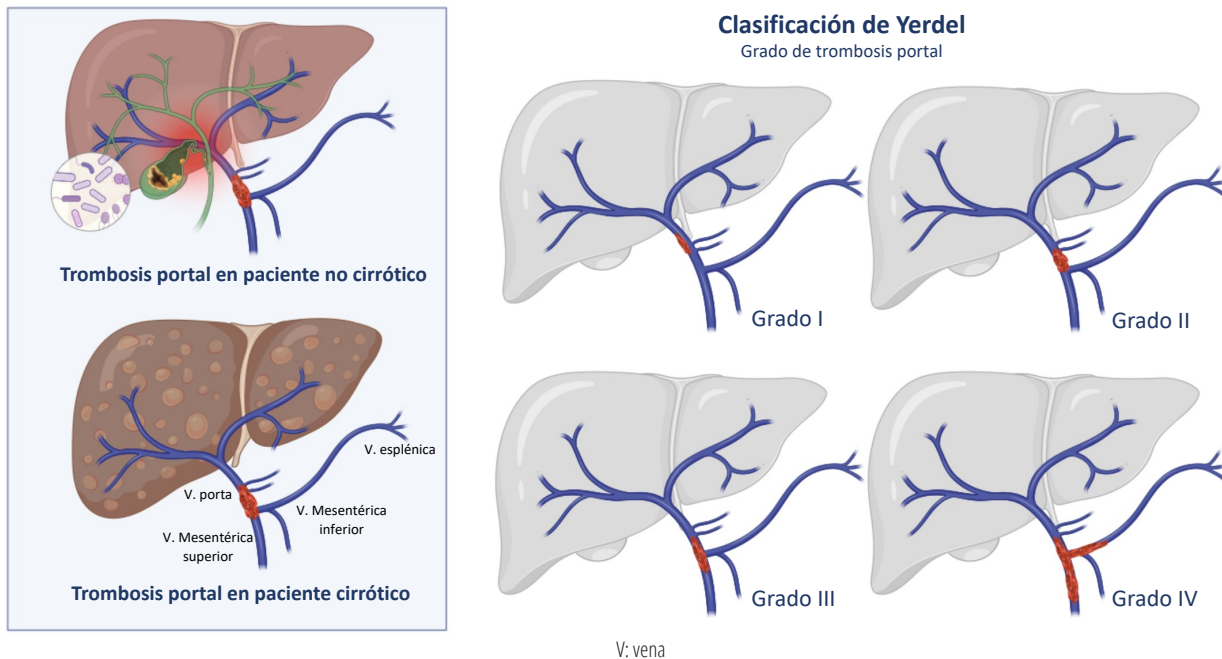
Se recomienda utilizar profilaxis para el sangrado variceal, pudiendo emplearse el TIPS en pacientes con sangrado refractario, si bien la presencia de cavernoma complica su colocación^{15,16}.

TROMBOSIS VENOSA PORTAL EN PACIENTES CIRRÓTICOS**Fisiopatología y etiología**

En los pacientes cirróticos se producen alteraciones hemostáticas que aumentan el riesgo hemorrágico y trombotico. Si bien se ha descrito un mayor riesgo hemorrágico¹, la TP es más frecuente en pacientes cirróticos debido a la estasis portal de la HTP avanzada, junto con el desarrollo espontáneo de derivaciones portosistémicas. Todos los componentes de la triada de Virchow se encuentran alterados en este tipo de pacientes. Los niveles bajos de proteína C (PC), altos de factor VIII (FVIII) y el ratio FVIII/PC, considerados como un índice de hipercoagulabilidad en cirrosis, la endoxemia secundaria a la liberación de lipopolisacáricos que juega un papel activo en el daño endotelial, y el flujo portal disminuido aumentan el riesgo de TP².

En pacientes cirróticos, el diagnóstico de trombofilias como el déficit de proteína C y S y antitrombina resulta difícil, puesto que sus niveles están influidos por el descenso en la síntesis hepática. La literatura actual no muestra claro beneficio de realizar despistaje sistemá-

Figura 1: Infografía ilustrativa que recoge las diferencias entre trombosis portal en el paciente cirrótico y no cirrótico y clasificación de Yerdel *et al* del grado de trombosis portal según su extensión y afectación, o no de la vena mesentérica superior.



tico a pacientes cirróticos, aunque sí se recomienda en pacientes de alto riesgo (historia familiar o personal de trombosis, trombosis recurrente)².

Otros factores que pueden estar en relación con el desarrollo de TP son la cirugía abdominal previa, la esplenectomía y la cirugía de shunts portosistémicos. Recientemente se ha sugerido que la cirrosis relacionada con esteatohepatitis no alcohólica (NASH) o criptogénica podría suponer un riesgo aumentado de TVP con respecto a otras etiologías de cirrosis por el incremento de trombina y la hiperfibrinólisis¹⁷.

Manifestaciones clínicas

La TP en pacientes cirróticos se detecta frecuentemente de forma incidental. En caso de TP aguda, la sintomatología se superpone a la de aquellos pacientes sin cirrosis. Es importante la búsqueda activa en pacientes cirróticos, previamente compensados, que sufren una descompensación en forma de sangrado varicelar, ascitis o encefalopatía hepática.

Diagnóstico

Las pruebas de imagen utilizadas son las mismas que en pacientes no cirróticos. Muchas veces, la TP se diagnostica durante el screening de CHC.

En los pacientes cirróticos, un flujo de sangre en la vena porta de <15m/s se ha descrito como el factor más predictivo de TP. Un aumento en el flujo de entrada de sangre portal a través de colaterales portosistémicas visualizado en Doppler también parece influir en el desarrollo de TP¹⁸, aunque la evidencia resulta contradictoria.

Manejo

La resolución espontánea puede ocurrir hasta en un 40%². En un metaanálisis reciente, el 12% de pacientes experimentó una recanalización espontánea, mientras que el 48% presentó progresión trombótica¹⁹. El porcentaje de recanalización espontánea en pacientes

descompensados o en lista de trasplante es mucho menor, con tasas más elevadas de progresión trombótica^{20,21,22}. No se han identificado predictores clínicos de recanalización espontánea.

La HBPM inhibe la vía común de la cascada de la anticoagulación, consistente en el paso de fibrinógeno a fibrina a través de la trombina, inhibiéndola y activando la antitrombina III, que a su vez inhibe al factor Xa¹. Es el tratamiento agudo de elección según las guías, a dosis de 1 mg/kg cada 12 h por encima de 1,5 mg/kg diarios, por menor riesgo de sangrado. Por otra parte, no existe clara evidencia acerca del descenso de dosis en pacientes con trombopenia (>50.000 uL) ya que, a pesar de no disminuir la eficacia de la anticoagulación, tampoco hay un menor riesgo de sangrado.

Los VKA actúan interfiriendo en la carboxilación de los factores de coagulación vitamina K dependientes (II, VII, IX, X, proteína C y S). Considerando la prolongación del tiempo de protrombina en pacientes cirróticos, la anticoagulación podría estar infradosificada y su monitorización puede ser dificultosa².

Por el contrario, los ACOD inhiben la trombina (dabigatrán) y el factor Xa (rivaroxabán, apixabán, edoxabán) sin la mediación de la antitrombina o carboxilación, por lo que teóricamente podrían suponer una ventaja sobre los VKA y la HBPM en los pacientes cirróticos. Sin embargo, los ensayos clínicos pivotaes con ACOD (RE-LY, ROCKET-AF, ARISTOTLE y ENGAGE-AF) excluyen a los pacientes con hepatopatía crónica, alteración analítica del perfil hepatobiliar, trombopenia o coagulopatía²³⁻²⁶. Por ello, la Food and Drug Administration (FDA) y la European Medicines Agency (EMA) desaconsejan su uso en pacientes con cirrosis Child Pugh C. En Child Pugh B está contraindicado únicamente el Rivaroxabán y todos están permitidos en Child Pugh A. Todavía no hay ningún estudio acerca de cuál podría ser el fármaco más seguro en pacientes con TP en pacientes cirróticos, aunque dabigatrán podría considerarse relativamente seguro, ya que su metabolismo hepático es menor (20%)^{17,27}.

Son necesarios estudios para valorar eficacia y seguridad de los ACOD en pacientes con cirrosis descompensada, ya que la evidencia disponible proviene de estudios de cohortes y un ensayo clínico (EC). Este valoraba el uso de rivaroxabán versus warfarina en pacientes con cirrosis compensada por VHC, observando una mayor tasa de recanalización con rivaroxabán (85% contra 45% de Warfarina) sin aumento del riesgo de sangrado²⁸. Nagaoki *et al.* comparó el tratamiento con edoxabán contra warfarina en Child Pugh A y B, mostrando una tasa significativamente mayor de resolución completa (70% y 20% respectivamente) y menor tasa de progresión (5% y 47% respectivamente) en el grupo de pacientes tratados con edoxabán²⁹. Gottardi *et al.* demostraron una tasa de recurrencia menor en pacientes tratados con ACOD³⁰.

La evidencia apoya la anticoagulación en pacientes candidatos a trasplante con el fin de recanalizar la vena porta y preservar el flujo portal fisiológico al nuevo injerto. La presencia de TP avanzada incrementa la complejidad quirúrgica y disminuye la tasa de supervivencia tras el trasplante en comparación con pacientes sin TP³¹; sin embargo, si se mantiene el flujo fisiológico al injerto durante la cirugía, la mortalidad es similar a la técnica realizada sin TP³². Por lo tanto, aunque no existen ensayos clínicos aleatorizados, las guías actuales apoyan el uso de anticoagulación en pacientes candidatos a trasplante.

El papel de la TP en la descompensación hepática es poco claro. Un estudio muestra que la profilaxis con HBPM se asocia a una disminución de las descompensaciones y mejora la supervivencia de estos pacientes³³. Otro estudio asocia la anticoagulación y recanalización de la vena porta con una reducción de los eventos relacionados con HTP y mejoría de la supervivencia³⁴. Esto ha sido rebatido por otros autores que no documentan asociación entre TP y progresión de las descompensaciones hepáticas³⁵. También existe controversia en cuanto a si el grado de TP previo a la anticoagulación puede predecir la respuesta al tratamiento³⁶⁻³⁸.

Sí existe una evidencia clara de que el éxito del tratamiento depende del diagnóstico e inicio de anticoagulación precoz (< 6 meses)³⁹. Sin embargo, esto debe ser interpretado en el contexto de las limitaciones generales, incluyendo la falta de ensayos prospectivos controlados. Una revisión sistemática analizó 8 estudios diferentes comparando 353 pacientes con TP y cirrosis tratados con HBPM o VKA con pacientes no tratados. La tasa de recanalización fue del 72% en pacientes anticoagulados, frente al 42% en pacientes no tratados, sin diferencias significativas en el riesgo de sangrado³⁶.

El sangrado es una complicación temida de la anticoagulación. El riesgo general en poblaciones de pacientes altamente seleccionadas parece relativamente bajo, ocurriendo aproximadamente en un 5% de pacientes cirróticos con TP³⁶. Sin embargo, comparar las tasas de sangrado en los diferentes estudios es complicado debido a la falta de un estándar en la definición de sangrado. Un metaanálisis de seis estudios que incluía 257 pacientes con TP y cirrosis no demostró diferencia en las tasas de sangrado entre pacientes anticoagulados y no anticoagulados. La anticoagulación no afectó al sangrado por HTP en pacientes con cirrosis¹⁹. Ningún estudio ha demostrado una diferencia significativa en el riesgo de sangrado en pacientes tratados con ACOD.

Con respecto a otras terapias, el TIPS es efectivo para reducir la HTP y recanalizar la vena porta, puesto que permite un acceso directo a ella para llevar a cabo la trombolisis endoluminal. Al igual que en los

pacientes no cirróticos, la presencia de un cavernoma puede complicar la técnica de colocación del TIPS. Las tasas de éxito de la colocación del TIPS en pacientes con TVP en centros especializados es de entre el 75-98%, con una tasa de complicaciones graves del 10%⁴⁰. Su colocación debe considerarse en pacientes con contraindicación absoluta para la anticoagulación, o en caso de no respuesta a la misma tras 6 meses de tratamiento anticoagulante⁴¹. En muchos casos la indicación de colocación de TIPS viene dada por la necesidad de tratamiento de una complicación relativa a la hipertensión portal (ascitis y hemorragia secundaria a varices esofágicas). Dos EC aleatorizados demostraron que la colocación de TIPS es más efectiva que la ligadura con bandas y la profilaxis con propranolol de manera combinada para prevenir el resangrado por varices y conseguir la resolución de la TP sin incrementar el riesgo de encefalopatía hepática^{42,43}.

La trombolisis sistémica o local con estreptoquinasa, uroquinasa o activador tisular del plasminógeno empleada de forma concomitante a la administración de HBPM se ha utilizado en algunos pacientes para tratar la TP, si bien tiene una alta tasa de complicaciones hemorrágicas y una escasa evidencia sobre su superioridad respecto al uso aislado de anticoagulación⁵.

Con todo ello, la EASL propone un esquema de tratamiento en pacientes con cirrosis y TP. Los pacientes con trombosis de la vena porta principal o ramas intrahepáticas que involucran menos del 50% de la luz de los vasos pueden ser seguidos cada 3 meses para descartar la progresión del trombo siempre y cuando no estén en lista de espera de trasplante o el trombo afecte a la VMS, lo cual es indicación de anticoagulación. En pacientes con afectación de >50% del volumen del vaso, TP progresiva, candidatos a trasplante o extensión del trombo a VMS debe iniciarse anticoagulación (HBPM, VKA, ACOD) previo screening de varices gastroesofágicas. Se debe evaluar al paciente cada 3-6 meses con TC o RMN. En caso de recanalización parcial, resolución de una TP oclusiva o estabilización de una TP parcial se debe continuar anticoagulación de por vida o hasta el trasplante. En caso de progresión de TP o ausencia de mejoría de una TP oclusiva se debe plantear la colocación de un TIPS +/- trombolisis mecánica. Se puede plantear la colocación de un TIPS como primera opción terapéutica pacientes con complicaciones de HTP (varices, ascitis refractaria a tratamiento), trombo de >6 meses en el que se prevé escasa respuesta a anticoagulación o con contraindicación para anticoagulación⁵.

Pronóstico

El desarrollo de TP en estos pacientes puede empeorar la hipertensión portal; sin embargo, en pacientes con circulación porto-colateral extensa y flujo hepatopetal bajo o ausente, la TP puede no tener ninguna consecuencia. El estudio de Nery *et al.* demostró que, aunque la presencia de varices y un INR prolongado predecían el desarrollo de TP en la mayoría de los pacientes cirróticos compensados, el desarrollo de TP no estaba relacionado con progresión o descompensación de la enfermedad hepática⁴⁴. Tampoco se ha encontrado asociación de la TP con la mortalidad a un año o la mortalidad por sangrado de varices.

Por el contrario, otros estudios sí describen un empeoramiento de la cirrosis cuando se desarrolla TP en relación a un aumento de los episodios de sangrado gastrointestinal, con un mayor riesgo de fracaso de tratamiento en hemorragia variceal, resangrado y mortalidad a corto plazo por esta causa⁴⁵. El tratamiento correcto de la TP disminuye la presión variceal y puede reducir el riesgo de descompensación.

SITUACIONES ESPECIALES: TROMBOSIS VENOSA PORTAL Y COVID-19

Durante la pandemia SARS-CoV-2 se ha descrito una elevada incidencia de eventos trombóticos en pacientes afectados por este virus. Si bien la mayoría de evidencia disponible se centra en la trombosis venosa profunda y el tromboembolismo pulmonar, se han descrito casos de trombosis en sitios inusuales (TUS) en esta población, como en el territorio cerebral o el esplácnico, con una incidencia aumentada con respecto a la población general. Estos casos se han descrito tanto durante la infección aguda como en relación a la vacunación, con una mayor incidencia en hombres de TP tras la infección aguda y en mujeres tras la vacunación⁴⁶.

La población de pacientes con COVID-19 y TP es, en general, más joven que la población con TP sin infección por COVID-19, si bien la mayoría de los pacientes presenta alguna comorbilidad (antecedentes personales de ETV o patología hepática previa)⁴⁷. La mayor parte de los eventos trombóticos se desarrollan en las primeras dos semanas de infección^{46,47}.

El síntoma principal es el dolor abdominal; y la anticoagulación precoz en estos pacientes puede llevar a la recanalización en más del 80% de los casos⁴⁸.

CONCLUSIONES

La TP es una entidad infrecuente dentro de la ETV, englobando una población ampliamente heterogénea de pacientes. Es más común en pacientes cirróticos que en la población no cirrótica.

A menudo los pacientes presentan un cuadro clínico insidioso o se muestran asintomáticos, lo que puede producir un retraso diagnóstico. El manejo depende de las comorbilidades y situación clínica de cada paciente, por lo que es necesario individualizar en cada caso concreto.

Si bien la evidencia disponible es cada vez mayor, es necesario continuar ampliando el conocimiento acerca de esta patología para mejorar el tratamiento de los pacientes.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975.

BIBLIOGRAFÍA

- Chun HS, Choe AR, Lee M, Cho Y, Kim HY, Yoo K, et al. Treatment of direct oral anticoagulants in patients with liver cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Mol Hepatol* [Internet]. 2021;27(4):535-52.
- Intagliata NM, Caldwell SH, Tripodi A. Diagnosis, development, and treatment of portal vein thrombosis in patients with and without cirrhosis. *Gastroenterology* [Internet]. 2019;156(6):1582-1599.e1.
- Llop E, Seijo S. Actuación ante la trombosis portal no cirrótica no tumoral. *Gastroenterol Hepatol* [Internet]. 2016;39(6):403-10.
- Tsochatzis EA, Senzolo M, Germani G, Gatt A, Burroughs AK. Systematic review: portal vein thrombosis in cirrhosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010;31:366-374.
- Ponziani FR, Zocco MA, Senzolo M, Pompili M, Gasbarrini A, Avolio AW. Portal vein thrombosis and liver transplantation: implications for wait-list period, surgical approach, early and late follow-up. *Transpl Rev (Orlando)*. 2014;28:92-101
- Plessier A, Darwish-Murad S, Hernandez-Guerra M, Consigny Y, Fabris F, Trebicka J, et al; European Network for Vascular Disorders of the Liver (EN-Vie). Acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis: a prospective multicenter follow-up study. *Hepatology*. 2010;51(1):210-8.
- Basit, Syed Abdul; Stone, Christian D.; Gish, Robert (2015). Portal Vein Thrombosis. *Clinics in Liver Disease*. 19(1), 199-221.
- Amitrano L, Guardascione MA, Scaglione M, et al. Prognostic factors in noncirrhotic patients with splanchnic vein thromboses. *Am J Gastroenterol.* 2007; 102:2464-2470.
- Turnes J, Garcia-Pagan JC, Gonzalez M, et al. Portal hypertension-related complications after acute portal vein thrombosis: impact of early anticoagulation. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2008;6:1412-1417.
- Nery F, Valadares D, Morais S, et al. Efficacy and safety of direct-acting oral anticoagulants use in acute portal vein thrombosis unrelated to cirrhosis. *Gastroenterology. Res* 2017;10:141-143.
- Janczak DT, Mimier MK, McBane RD, et al. Rivaroxaban and apixaban for initial treatment of acute venous thromboembolism of atypical location. *Mayo Clin Proc.* 2018;93:40-47.
- Agno W, Riva N, Schulman S, et al. Long-term clinical outcomes of splanchnic vein thrombosis: results of an international registry. *JAMA Intern Med.* 2015;175:1474-1480.
- Klinger C, Riecken B, Schmidt A, et al. Transjugular local thrombolysis with/without TIPS in patients with acute non-cirrhotic, non-malignant portal vein thrombosis. *Dig Liver Dis.* 2017;49:1345-1352.
- Condat B, Pessione F, Hillaire S, et al. Current outcome of portal vein thrombosis in adults: risk and benefit of anticoagulant therapy. *Gastroenterology.* 2001;120: 490-497.
- Qi X, Han G, Yin Z, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal cavernoma with symptomatic portal hypertension in non-cirrhotic patients. *Dig Dis Sci.* 2012;57:1072-1082.
- Luo X, Nie L, Zhou B, et al. Transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the treatment of portal hypertension in noncirrhotic patients with portal cavernoma. *Gastroenterol Res Pract.* 2014;2014:659726.
- Senzolo M, Garcia-Tsao G, García-Pagán JC. Current knowledge and management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *J Hepatol* [Internet]. 2021;75(2):442-53.
- Maruyama H, Okugawa H, Takahashi M, Yokosuka O. De novo portal vein thrombosis in virus-related cirrhosis: predictive factors and long-term outcomes. *Am J Gastroenterol.* 2013;108:568-574.
- Loffredo L, Pastori D, Farcomeni A, Violi F. Effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis: a systematic review and meta-analysis. *Gastroenterology.* 2017;153. 480-487.e481.
- Francoz C, Valla D, Durand F. Portal vein thrombosis, cirrhosis, and liver transplantation. *J Hepatol.* 2012;57:203-212.
- Senzolo M, Sartori TM, Rossetto V, Burra P, Cillo U, Boccagni P, et al. Prospective evaluation of anticoagulation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for the management of portal vein thrombosis in cirrhosis. *Liver Int.* 2012;32:919-927.
- Hidaka H, Kokubu S, Sato T, Katsushima S, Izumi N, Igura T, et al. Antithrombin III for portal vein thrombosis in patients with liver disease: a randomized, double-blind, controlled trial. *Hepatol Res.* 2018;48:E107-E116.
- Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2009;361(12):1139-1151.
- Patel MR, Mahaffey KW, Garg J, et al. Rivaroxaban versus warfarin in nonvalvular atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(10):883-891
- Granger CB, Alexander JH, McMurray JJ, et al. Apixaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2011;365(11):981-992.
- Giugliano RP, Ruff CT, Braunwald E, et al. Edoxaban versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2093-2104.
- Turco L, de Raucourt E, Valla DC, Villa E. Anticoagulation in the cirrhotic patient. *JHEP Rep.* 2019;1:227-239.
- Hanafy AS, Abd-El salam S, Dawoud MM. Randomized controlled trial of rivaroxaban versus warfarin in the management of acute non-neoplastic portal vein thrombosis. *Vascul Pharmacol* [Internet]. 2019;113:86-91.
- Nagaoki Y, Aikata H, Daijiyo K, Teraoka Y, Shinohara F, Nakamura Y, et al. Efficacy and safety of edoxaban for treatment of portal vein thrombosis following danaparoid sodium in patients with liver cirrhosis. *Hepatol Res.* 2018;48:51-58.
- De Gottardi A, Trebicka J, Klinger C, Plessier A, Seijo S, Terzioli B, et al. Antithrombotic treatment with direct-acting oral anticoagulants in patients with splanchnic vein thrombosis and cirrhosis. *Liver Int.* 2017;37:694-699.
- Chen H, Turon F, Hernandez-Gea V, et al. Nontumoral portal vein thrombosis in patients awaiting liver transplantation. *Liver Transpl.* 2016;22:352-365.
- Hibi T, Nishida S, Levi DM, et al. When and why portal vein thrombosis matters in liver transplantation: a critical audit of 174 cases. *Ann Surg.* 2014;259:760-766.
- Villa E, Camma C, Marietta M, et al. Enoxaparin prevents portal vein thrombosis and liver decompensation in patients with advanced cirrhosis. *Gastroenterology.* 2012; 143:1253-1260 e1-e4.
- La Mura V, Braham S, Tosetti G, et al. Harmful and beneficial effects of anticoagulants in patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2018;16:1146-1152 e4.
- Nery F, Chevret S, Condat B, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015;61:660-667.
- Delgado MG, Seijo S, Yepes I, et al. Efficacy and safety of anticoagulation on patients with cirrhosis and portal vein thrombosis. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2012; 10:776-783.
- Cui SB, Shu RH, Yan SP, et al. Efficacy and safety of anticoagulation therapy with different doses of enoxaparin for portal vein thrombosis in cirrhotic patients with hepatitis B. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2015;27:914-919.
- Chen H, Liu L, Qi X, et al. Efficacy and safety of anticoagulation in more advanced portal vein thrombosis in patients with liver cirrhosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2016;28:82-89.
- Rodriguez-Castro KI, Vitale A, Fadin M, et al. A prediction model for successful anticoagulation in cirrhotic portal vein thrombosis. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2019;31:34-42.
- Rodrigues SG, Sixt S, Abraides JG, De Gottardi A, Klinger C, Bosch J, et al. Systematic review with meta-analysis: portal vein recanalisation and transjugular intrahepatic portosystemic shunt for portal vein thrombosis. *Aliment Pharmacol Ther.* 2019;49:20-30.
- Fagioli S, Bruno R, Debernardi Venon W, Schepis F, Vizutti F, Toniutto P, et al. Consensus conference on TIPS management: techniques, indications, contraindications. *Dig Liver Dis.* 2017;49:121-137.
- Ly Y, Qi X, He C, Wang Z, Yin Z, Niu J, et al. Covered TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of variceal rebleeding in cirrhotic patients with portal vein thrombosis: a randomised controlled trial. *Gut.* 2018;67:2156-2168.
- Luo X, Wang Z, Tsao J, Zhou B, Zhang H, Li X. Advanced cirrhosis combined with portal vein thrombosis: a randomized trial of TIPS versus endoscopic band ligation plus propranolol for the prevention of recurrent esophageal variceal bleeding. *Radiology.* 2015;276:286-293.
- Nery F, Chevret S, Condat B, de Raucourt E, Boudaoud L, Rautou PE, et al. Causes and consequences of portal vein thrombosis in 1,243 patients with cirrhosis: results of a longitudinal study. *Hepatology.* 2015;61:660-667.
- Amitrano L, Guardascione MA, Brancaccio V, Iannaccone L, Ames PR, Balzano A. Portal and mesenteric venous thrombosis in cirrhotic patients. *Gastroenterology.* 2002:1409-1410.
- Kheyrandish S, Rastgar A, Arab-Zozani M, Sarab GA. Portal Vein Thrombosis Might Develop by COVID-19 Infection or Vaccination: A Systematic Review of Case-Report Studies. *Front Med (Lausanne).* 2021, 14:8:794599.
- El-Hady HA, Abd-Elwahab EM, Mostafa-Hedeab G, Elfarargy MS. Portal vein thrombosis in patients with COVID-19: A systematic review. *Asian J Surg.* 2022, 11:5:1015-9584(22)01547-0.
- Kobilica N., Skalicky M., Milotic F., Flis V. Non-cirrhotic and non-malignant acute extrahepatic portal vein thrombosis (PVT): short-and long-term results. *J Int Med Res.* 2011;39(3):1090-1098.

Eosinofilia asociada a miopatía y diplopía

Eosinophilia-associated myopathy and diplopia

Juan Andreu-Ansola¹, Cristina Macía-Rodríguez²

¹Universidad Stradins de Riga, Riga, Letonia

²Servicio de Medicina Interna, Hospital Juan Cardona, Ferrol, España

ABSTRACT

Patient presents in ER with symptoms and history indicative of infectious disease, with muscle pain and double vision being the main complaints. After several consultations, it is decided to admit the patient to the internal medicine ward, where following clinical investigation focused on a differential diagnosis of eosinophilia and myopathy.

Keyword: Eosinophilia; Myopathy; Neuropathy; Diplopia; Autoimmunity.

CASO CLÍNICO

Varón de 64 años con antecedentes personales de asma y pólipos nasales que acude a urgencias por presentar diplopía y visión borrosa de 24 horas de evolución. Presenta además asociado dolor cervical y mandibular de un mes de evolución que le dificulta masticar alimentos blandos. Interrogado de forma dirigida cuenta dolor muscular en la cara posterior de ambas pantorrillas de unos dos meses de evolución. No ha presentado pérdida de conocimiento ni dificultad para el habla. Niega debilidad de cinturas, lesiones cutáneas, artralgias, sequedad bucal ni ocular. Niega clínica respiratoria, abdominal ni urinaria. Refiere consumo habitual de embutidos de cerdo caseros.

En la exploración física presenta una exploración neurológica dentro de la normalidad; pares craneales conservados y simétricos, movimientos oculares extrínsecos conservados, isocoria y normorreactividad pupilar, campimetría por confrontación normal, no refiere diplopía en la exploración, fuerza y sensibilidad conservada y simétrica, reflejo osteotendinoso presente, reflejo plantar flexor bilateral, no disimetrías, marcha normal, se realizan maniobras de fatigabilidad que son negativas. En el resto de exploración destaca la presencia de edema periorbital con cierto grado de ptosis bilateral y sibilancias bilaterales en la auscultación pulmonar, el resto de exploración es normal. Es valorado por oftalmología quien no evidencia patología oftalmológica aguda y refiere clínica compatible con posible paresia de VI par no objetivada en la exploración.

En la analítica realizada en urgencias destacan 14340 leucocitos/ml, siendo 7360 eosinófilos/ml (51,4%), siendo el resto de hemograma normal. En la bioquímica destaca una creatina quinasa (CK) 902,0 UI/L (39,0-308,0), CK-MB: 11,3 ng/mL (0,0-3,6) y Mioglobina 429,0 ng/mL (16,0-96,0), siendo el resto de bioquímica normal. El sedimento urinario es normal. En el frotis de sangre periférica se confirma eosinofilia a expensas de fórmulas maduras, no se observan células atípicas ni alteraciones en la serie eritroide ni plaquetas. En la radiología de tórax no se observa patología pleuropulmonar aguda. Se le realiza una tomografía computerizada craneal sin contraste que observa sinupatía etmoidal y frontal y sin presentar patología intracraneal aguda. Se le realiza una punción lumbar obteniendo un líquido de aspecto claro, hematíes 415,0 hematíes/ μ L, Leucocitos 2,0 células/ μ L, Glucosa 61,0 mg/dL (glucemia simultánea de 106 mg/dl),

RESUMEN

Paciente acude al servicio de urgencias con un cuadro compatible con patología infecciosa, siendo dolor muscular y visión doble las principales quejas. Tras consultar con diferentes servicios, se decide ingreso en el servicio de medicina interna, donde la investigación clínica se focaliza en un diagnóstico diferencial de eosinofilia y miopatía.

Palabras clave: Eosinofilia; Miopatía; Neuropatía; Diplopia; Autoinmunidad.

Proteínas totales 0,28 g/dl, observación microscópica: escasos polimorfonucleares neutrófilos siendo el cultivo negativo.

Con el juicio clínico de miopatía con diplopía y eosinofilia a estudio se decide ingreso en el servicio de medicina interna para completar estudio.

DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL

El diagnóstico diferencial se focaliza en patologías que presenten eosinofilia asociada a miopatía y diplopía.

Se define eosinofilia cuando el recuento de eosinófilos en sangre periférica es mayor a 450-500 células/ μ L^{1,2}. La eosinofilia puede ser de origen central o secundaria a otras enfermedades (tabla 1).

Dada la historia de habitual consumo de embutido casero de origen porcino procede empezar por descartar una infección helmíntica de *Trichinella* spp., que explicaría la eosinofilia, el dolor muscular (CK y mioglobinas elevadas) al igual que los edemas periorbitales y las alteraciones visuales. Sin embargo, esta opción pondría al margen la historia de asma y pólipos nasales. Procedería una prueba serológica de anticuerpos o biopsia muscular para confirmar el diagnóstico.

De las opciones presentes en la Tabla 1, también llama la atención la Granulomatosis eosinofílica con polangeítis (GPEA). Esta patología poco común, destaca por la vasculitis necrotizante diseminada con granulomas extravasculares presente únicamente en pacientes con asma y eosinofilia tisular³. Esta patología generalmente considerada de origen idiopático explicaría el asma, los pólipos nasales, el dolor muscular y eosinofilia. Procedería realizar una prueba de anticuerpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), dado que generalmente las vasculitis que se presentan en casos de GPEA están asociadas a ANCA positivo, más frecuentemente Anticuerpo anti-mieloperoxinada (MPO-ANCA/pANCA), aunque, cabe destacar que con un ANCA negativo no procedería descartar GPEA. Además estaría indicado la realización de una biopsia de algún tejido afecto en busca de vasculitis. Adicionalmente se debería prestar atención a valores elevados de ve-

Tabla 1: Causas de eosinofilia

Trastornos alérgicos
Asma
Rinitis alérgica
Dermatitis atópica
Hipersensibilidad a fármacos
Infecciones
Ectoparásitos (scabiosis o miasis)
Helmintos (Triquinosis, Estrongiloidiasis, Filariasis, Toxocariasis, Esquistosomiasis)
Hongos (Coccidiomicosis, Histoplasmosis, Aspergilosis broncopulmonar alérgica)
Protozoos (Isosporiasis)
Virales (Virus de la inmunodeficiencia humana-VIH)
Enfermedades autoinmunes
Granulomatosis eosinofílica con polangeítis (GEPa)
Enfermedades inflamatorias intestinales
Enfermedad por IgG4
Sarcoidosis
Neoplasias
Leucemias eosinofílicas
Síndromes hipereosinofílicos primarios
Neoplasias mieloides (leucemia mieloide crónica, mastocitosis sistémica)
Linfomas
Tumores sólidos (adenocarcinomas, carcinomas escamosos)
Otros
Inmunodeficiencias (síndrome de Hiper-IgE)
Síndrome hipereosinofílico ideopático
Embolismos grasos
Hipoadrenalismo
Tratamiento con IL-2
Exposición a radiación

Tabla 2. Criterios ACR para diagnóstico de granulomatosis eosinofílica con polangeítis

≥4 criterios (sensibilidad: 85%, especificidad 99,7%)
Asma
Eosinófilos > 10% en diferentes hemogramas
Mononeuropatía (incluida múltiple) o polineuropatía
Opacidades pulmonares migratorias o transitorias en la radiografía de tórax
Patología de senos paranasales
Presencia de acúmulos de eosinófilos extravasculares en una biopsia donde se observen vasos

locidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR) al igual que Inmunoglobulina 4 (Ig4).

Tanto la historia de consumo de productos de riesgo como la historia de autoinmunidad hacen a ambas patologías los principales focos de futura investigación clínica.

RESOLUCIÓN DEL CASO CLÍNICO

Pruebas realizadas durante el ingreso

Se amplía la analítica observando unas hormonas tiroideas normales, una proteinograma normal, estudio del hierro, vitamina B12 y ácido fólico normal. El factor reumatoide 21,1 U/mL (0.0 - 14.0), PCR 11,757 mg/dL, Procalcitonina 0,09 ng/mL. En el estudio de autoinmunidad destacan ANCA (IgG, IFI): Positivo a título 1/640 patrón P-ANCA., Anticuerpo (Ac) Anti-Proteína 3 (IgG, ELISA) Negativo, Ac Anti-Mieloperoxidasa (IgG-ELISA) Positivo (>150 UI/mL), siendo Ac antinucleares (IgG, IFI), Ac antimitocondriales Negativo, Ac antimusculo liso, L.K.M. y Ac anticelulas parietales gástricas negativos.

En los estudios microbiológicos las serologías para VIH, virus de la hepatitis C y virus de la hepatitis B son negativos. Es positiva la serología para *Toxoplasma gondii* IgG, siendo negativa la IgM, serología para *Toxocara canis* IgG, *Entamoeba histolytica* IgG Negativo y *Echinococcus granulosus* Ac totales Negativo. El ELISA frente a antígenos de excreción-secreción de trichinella en suero y líquido cefalorraquídeo es negativo. En el coprocultivo no se observan parásitos en el examen en fresco y los coccidios (*Cryptosporidium*, *Isospora*, *Cyclospora* y *Sarcocystis*) son negativos. Los hemocultivos realizados sin fiebre fueron reiteradamente negativos.

Se realiza una resonancia magnética nuclear (RMN) cerebral presenta pequeñas lesiones compatibles con infartos lacunares agudos o subagudos a nivel del hemisferio derecho e izquierdo.

Se solicita un electroneuromiograma en el que se observa una neuropatía de nervios mediano y cubital bilateral, de carácter axonal, asimétrica y claro predominio derecho. Se realiza una biopsia muscular que evidencia una atrofia neurógena de grado histológico leve, en posible relación con la afectación radicular.

Diagnóstico

Siguiendo los criterios de la American College of Rheumatology (ACR)³ (tabla 2) se diagnostica al paciente de granulomatosis eosinofílica con polangeítis y se inicia tratamiento con corticoides y azatioprina.

Evolución

Al mes del alta acude nuevamente a urgencias por pérdida de fuerza en ambas manos y hemiparesia izquierda. En la RMN cerebral se observan múltiples lesiones isquémicas subagudas en el territorio límite superficial del hemisferio cerebral derecho y en el electroneuromiograma presenta datos compatibles con mononeuritis múltiple. Se inicia tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas, bolos de ciclofosfamida y bolos de metilprednisolona con mejoría clínica encontrándose el paciente asintomático al alta.

CONCLUSIÓN

La GEPA es una afección autoinmune no común cuyas características clínicas se categorizan en tres fases: La fase prodromal (asma, rinitis), eosinofílica y vascular. El tratamiento es primordialmente farmacoterapia con glucocorticoides y terapia inmunosupresora cuyo uso varía en función si es necesario inducir la remisión o mantenerla⁴.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaramos que no existe ningún conflicto de intereses.

FINANCIACIÓN

Los autores de esta publicación no recibieron financiación.

CONSIDERACIONES ÉTICAS

Para la realización del presente trabajo se han cumplido las normas éticas del Comité de Investigación y de la Declaración de Helsinki de 1975. El paciente ha firmado consentimiento informado para participar en el estudio.

BIBLIOGRAFÍA

1. Anna Kovalszki, Peter F Weller. Eosinophilia. Prim Care. 2016;43(4):607-617.
2. Rebecca L Larsen, Natasha M Savage. How I investigate Eosinophilia. Int J Lab Hematol. 2019;41(2):153-161.
3. A T Masi, G G Hunder, J T Lie, B A Michel, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of Churg-Strauss syndrome (allergic granulomatosis and angiitis). Arthritis Rheum. 1990;33(8):1094-100.
4. Greco A, Rizzo MI, De Virgilio A, et al. Churg–Strauss syndrome. Autoimmun Rev. 2015; 14(4): 341-348.

Sobreinfección por *Pneumocystis jirovecii* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina tras infección por SARS-CoV2

Pneumocystis jirovecii and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* superinfection, a challenge in a post-COVID-19 scenario.

Marta-Olimpia Lago-Rodríguez, Christian-Mario Oblitas, Carmen Cuenca-Carvajal.

Internal Medicine Department. Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Madrid (Spain)

ABSTRACT

We present a case of an 87-year-old nonsmoker female who recovered after infection by SARS-CoV-2 and was readmitted two weeks later due to respiratory sepsis. Radiological imaging showed a significant radiological worsening with extensive areas of bronchopneumonia and ground-glass opacities suggestive of organizing pneumonia. Empirical treatment with meropenem 1g/8h was started; however, clinical worsening persisted with tachypnea and desaturation requiring heated high-flow nasal cannula oxygen therapy, with poor response. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* was isolated both in nasal screening swab and sputum, and RNA polymerase chain reaction in induced sputum was positive for *P. jirovecii*. Serum (1-3)-beta-D-glucan was normal, and blood cultures were sterile. Antibiotic therapy was adjusted with intravenous linezolid 600mg/12h and trimethoprim-sulfamethoxazole 320/1600mg/6h, plus methylprednisolone 40mg/day. Unfortunately, the patient had no response to optimized treatment and finally died. Clinicians should be aware of opportunistic and resistant microorganisms superinfections in relation to SARS-CoV-2 infection, even more, when corticosteroids are widely used.

Keywords: corticosteroids; MRSA; organizing pneumonia; *Pneumocystis jirovecii*; SARS-CoV-2.

Palabras clave: corticosteroides; SARM; neumonía organizada; *Pneumocystis jirovecii*; SARS-CoV-2.

INTRODUCCIÓN

Coronavirus disease 2019 (COVID-19) is caused by the novel severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2). In the early stage, prevail infection and viral replication, while during late-stage prevail the inflammatory response. Symptoms and complications are consequences of these complex pathophysiological mechanisms. Additionally, the presence of bacterial or fungal co-infection has been reported for up to 8% of hospitalized patients¹. Computed tomography (CT) represents a useful tool for monitoring COVID-19. Different imaging patterns have been reported, especially the presence of peripheral and multilobar ground-glass opacities (GGO), linear consolidation and reverse halo sign. These findings suggest the association with the development of secondary organizing pneumonia (OP), a well-known entity related to infections (virus, bacterial, fungi), drugs, and toxics^{2,3}.

CASE REPORT

An 87-year-old female nonsmoker and non-vaccinated against SARS-CoV-2 with a history of diabetes mellitus type 2, hypertension, coronary heart disease, and previous hospitalization due to bilateral pneumonia by SARS-CoV-2 treated with dexamethasone 6mg per day. Ceftriaxone 2g per day was associated empirically without any bacterial isolations. Additionally, low-flow nasal cannulas were needed for respiratory support. Before discharge, a SARS-CoV-2 PCR test was performed with a negative result and antibody seroconversion for COVID-19 was objectified. She was re-admitted to our center due to worsening dyspnea and malaise two weeks later. Physical examina-

tion showed a poor general state, with blood pressure 109/40 mmHg, 72 bpm, 36.4°C, 40 breaths per minute, and 65% SpO₂ on room air recovered to 91% with a non-rebreathing mask of 15L/min. Extensive pulmonary dry crackles. Laboratory tests showed arterial blood gas pH 7.46, partial O₂ pressure (pO₂) 77 mmHg, pCO₂ 28 mmHg, lactate 3.0 mmol/L, hemoglobin 9.7 g/dL, 411,000/ μ L platelets, 13,500/ μ L leukocytosis, 1,000/ μ L lymphocytes, INR 1.25, fibrinogen >1000 mg/dL, D-dimer 2979 ng/mL, glucose 201 mg/dL, creatinine 0.74 mg/dL, AST 31 U/L, LDH 542 U/L, CRP 30 mg/dL, procalcitonin 0.56 μ g/L. CT angiography of pulmonary arteries ruled out pulmonary embolism but showed a significant radiological worsening with extensive consolidations in the upper lobes and bilateral GGO in the lower lobes (Fig. 1). Nasopharyngeal PCR test for SARS-CoV-2 was negative, blood cultures were sterile and pneumococcal and legionella urine antigens were negative. Empirical treatment with meropenem 1g/8h was started; however, clinical worsening persisted with tachypnea and desaturation requiring heated high-flow nasal cannula oxygen therapy with a fraction of inspired oxygen at 100%, but poor response. MRSA was isolated both in nasal screening swab and sputum culture, and a non-automated RNA polymerase chain reaction (PCR) in induced sputum was positive for PJ. Serum (1-3)-beta-D-glucan and galactomannan antigen were normal (<2.5 pg/mL and 0.13 ng/mL, respectively). Antibiotic therapy was adjusted with intravenous linezolid 600mg/12h and trimethoprim-sulfamethoxazole 320/1600mg/6h, plus methylprednisolone 40mg/day. Unfortunately, the patient had no response to optimized treatment and finally died.

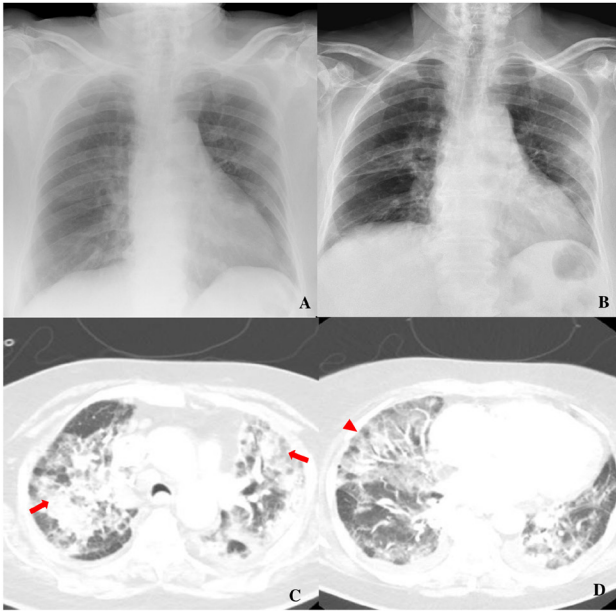


Figure 1. Chest X-ray showing bilateral ground-glass opacities related to SARS-CoV-2 (a) with favorable evolution (b), during the first admission.

Computed tomography demonstrates areas of bilateral consolidation suggesting bronchopneumonia superinfection in the upper lobes (red arrows), and areas mimicking organizing pneumonia in lower lobes (redhead arrow) (c,d).

DISCUSSION

Pneumocystis jirovecii pneumonia (PJP) is an opportunistic fungal entity classically associated with human immunodeficiency virus (HIV)-infected patients; however, in the last decades, PJP has been related to non-HIV-immunocompromised patients in the setting of hematological or solid malignancies, organ transplantation, and corticosteroids or immunosuppressive therapy. PJ caused interstitial pneumonia with nonspecific and insidious onset, bilateral reticulonodular infiltrates in chest radiography, and typically presented with elevated LDH, low serum albumin, and CD4+ lymphocyte count <200 cells/ μ L. The gold standard test for diagnosis relies on visualizing PJ in respiratory samples or biopsy. Other diagnostic tools are molecular and serology tests. PCR test for *P. jirovecii* can be performed in non-invasive samples and presents a high sensitivity but low specificity, so it might detect colonization. PJ colonization has been demonstrated in both HIV and non-HIV patients in different types of samples, lung tissue, bronchoalveolar fluid, sputum, and others. Among non-HIV patients, colonization might be more prevalent than previously thought (reaching up to 13-23%), being the use of corticosteroids (prednisone 20mg/day or higher dose), older age, and chronic comorbidities the main risk factors for both colonization and disease development. PCR test interpretation should be individualized depending on the right clinical context before starting treatment⁴. On the other hand, (1-3)-beta-D-glucan is part of most fungi' walls and presents a good sensibility and specificity in detecting fungal infection, especially in HIV patients; but it may present false-negative results^{4,5}. Finally, trimethoprim-sulfamethoxazole constitutes the first-line treatment, regardless of severity. Additionally, prednisone has demonstrated an improvement in survival, and it is recommended in moderate to severe disease (pO₂ less than 70 mmHg or an alveolar-arterial oxygen gradient of greater than 35 mmHg)^{5,6}.

Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* represents a major health problem in community-associated and hospital-associated infections, with significant morbidity and mortality worldwide. Further, it represents a diagnostic and therapeutic challenge for clinicians⁷. Although

empirical antibiotic coverage for MRSA is recommended in patients at risk due to the burden of the disease, the main issue in daily practice concerns which patients really require empirical coverage^{7,8}. A meta-analysis, comprising 5163 patients, has evaluated the role of nasal screening in rule-out MRSA pneumonia. The data found showed that the prediction of MRSA pneumonia by nasal screening swab for MRSA presented a sensitivity, specificity, positive predicted value, and negative predicted value of 70.9% (95% CI, 58.8%–80.6%), 90.3% (86.1%–93.3%), 44.8% and 96.5%, respectively. Thus, MRSA nasal swab test might represent an inexpensive, rapid, and cost-effective tool for rule-out MRSA pneumonia and/or deescalating empirical anti-MRSA therapy, avoiding possible drug-adverse reactions and antimicrobial resistance⁸. Linezolid both orally or intravenously has demonstrated a proper tissue penetration, and it might be considered a first-choice regimen for MRSA pneumonia⁷.

In the setting of the current pandemic, the potential relationship between PJ and MRSA has been evaluated related to SARS-CoV-2 infection. On the one hand, Alanio *et al.*⁹ evaluated in a prospective cohort the presence of PJ in 108 non-HIV COVID-19 patients admitted to the intensive care unit (ICU), founding a total of 10 patients (9.3%) with positive PCR for PJ, from those (1-3)-beta-D-glucan was measured in 9 patients being negative in 7/9 patients (78%). Similar data for fungal co-infection (~7%) were reported for the *Influenza* virus in previous works. On the other hand, Punjabi *et al.*¹⁰ evaluated the prevalence of MRSA in patients hospitalized with COVID-19 pneumonia in a retrospective cohort of 472 patients, showing a prevalence for MRSA of 0.6% to 5.7% from day 3 to day 28 of hospitalization, respectively; pointing out a timeline relationship between a prolonged hospital stay and the risk of colonization or superinfection, especially in ICU patients. Our clinical case showed an elderly with a recently SARS-CoV-2 infection treated with corticosteroids, who was re-admitted due to respiratory sepsis in the setting of superinfection by PJ and MRSA, showing a fatal outcome.

CONCLUSION

Superinfection by opportunistic or resistant microorganisms should be considered in the SARS-CoV-2 scenario, even more, due to the wide use of corticosteroids.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al. Pathophysiology, Transmission, Diagnosis, and Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review. *JAMA*. 2020; 324:782–793.
2. Hani C, Trieu NH, Saab I, Dangeard S, Bennani S, Chassagnon G, Revel MP. COVID-19 pneumonia: A review of typical CT findings and differential diagnosis. *Diagn Interv Imaging*. 2020; 101:263-268.
3. Kory P, Kanne JP. SARS-CoV-2 organising pneumonia: 'Has there been a widespread failure to identify and treat this prevalent condition in COVID-19?'. *BMJ Open Respir Res*. 2020; 7:e000724.
4. Morris A, Norris KA. Colonization by *Pneumocystis jirovecii* and its role in disease. *Clin Microbiol Rev*. 2012; 25:297-317.
5. Avino LJ, Naylor SM, Roecker AM et al. *Pneumocystis jirovecii* pneumonia in the non-HIV infected population. *Ann Pharmacother*. 2016; 50:673–679.
6. White PL, Price JS, Backx M. Therapy and management of *Pneumocystis jirovecii* infection. *J Fungi (Basel)*. 2018; 4:e127.
7. Rodvold KA, McConeghy KW. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* therapy: past, present, and future. *Clin Infect Dis*. 2014; 58:S20-7
8. Parente DM, Cunha CB, Mylonakis E, et al. The Clinical Utility of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) Nasal Screening to Rule Out MRSA Pneumonia: A Diagnostic Meta-analysis With Antimicrobial Stewardship Implications. *Clin Infect Dis*. 2018; 67:1-7.
9. Alanio A, Dellièrè S, Voicu S et al. The presence of *Pneumocystis jirovecii* in critically ill patients with COVID-19. *J Infect*. 2020; S0163-4453.
10. Punjabi CD, Madaline T, Gendlina I, et al. Prevalence of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) in respiratory cultures and diagnostic performance of the MRSA nasal polymerase chain reaction (PCR) in patients hospitalized with coronavirus disease 2019 (COVID-19) pneumonia. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2020; 26:1-2.

Vasculitis IgA que afecta a cuatro sistemas

IgA Vasculitis involving four systems

Joana Diogo, Carolina Coelho, Rita Lencastre Monteiro, Ângela Ghiletschi

Internal Medicine Residents. Santo António dos Capuchos Hospital. Lisboa (Portugal)

ABSTRACT

Henoch-Schonlein Purpura (HSP) is a systemic vasculitis now called IgA vasculitis, that infrequently occurs in adults. While rheumatological and gastrointestinal complications are common, lung involvement is a rare complication. We report the case of a 70 year-old female that presented to the hospital with purpuric lesions on her legs and ileitis. During her hospital stay she developed respiratory distress, and the computed tomography (CT scan) showed evidence of Diffuse Alveolar Hemorrhage (DAH). She also had renal dysfunction, and the renal biopsy confirmed the presence of leukocytoclastic vasculitis on histology, consistent with HSP. The patient was initiated on corticosteroid therapy and cyclophosphamide, in addition to supportive management, leading to the resolution of her symptoms.

This case is unique, as it presents a rare complication of HSP, with pulmonary disease, causing DAH. Furthermore, adult onset HSP is also an uncommon occurrence.

It is very important to recognize DAH early in HSP, as it holds a high mortality rate.

Keywords: Henoch–Schönlein purpura; Adult; Vasculitis; Corticosteroid therapy; Diffuse Alveolar Hemorrhage.

Palabras clave: Púrpura de Henoch–Schönlein; Adulto; Vasculitis; Terapia con corticosteroides; Hemorragia alveolar difusa.

INTRODUCTION

Henoch-Schönlein purpura (HSP) is an acute immunoglobulin A (IgA)-mediated disorder characterized by a generalized vasculitis involving the small vessels of the skin, the gastrointestinal tract, the kidneys, the joints, and, rarely, the lungs and the central nervous system. HSP has been renamed IgA vasculitis (IgAV), but the eponymic name remains in wide use.¹ HSP is one of the most common vasculitis in childhood, with an incidence of 10–20 cases per 100,000 children. It most often occurs between the ages of 3 and 15 years old. The prevalence of adult HSP is unknown, and its annual incidence is 1 in 1 million. This disease also seems to occur more frequently in the male gender. While the exact cause of HSP is unknown, various infections and chemical triggers have been associated with it. Studies show genetic, immunological and environmental factors that may play a role in the pathogenesis of the disease.^{2,3}

A hallmark of Henoch–Schönlein purpura is a nonthrombocytopenic purpura, most commonly on the lower limbs. Histopathologically, Henoch–Schönlein purpura is characterized by leukocytoclastic vasculitis associated with deposition of immunoglobulin A immune complexes in vessel walls.³

HSP usually involves the kidneys, joints, gastrointestinal system and skin. Severe lung involvement, such as pulmonary hemorrhage, is very rare.^{3,4}

The long term prognosis is heavily dependent on the presence and severity of nephritis. Studies with prolonged follow-up show that up to one third of adult patients reach end stage renal failure.^{2,5}

We present a rare case of HSP with alveolar hemorrhage.

CLINICAL CASE

We present the case of a 70 years old caucasian female, without significant past medical history. About 13 days before hospitalization, a generalized cutaneous erythema erupted. She was seen at her local Health Center and prescribed bilastine. About 3 days later, she went to the Emergency Department (ED) with nausea and vomiting. Acute gastroenteritis was assumed, and she was treated with metoclopramide and pantoprazole at discharge. Another 3 days went by, and the patient's condition persisted, so, an analytical evaluation was carried out. The blood test showed no significant alterations, but she did present haematoproteinuria in the urinary sediment (US). Acute cystitis was then assumed, she was prescribed ciprofloxacin. Again, she maintained nausea and vomiting, and concomitantly initiated abdominal pain in the upper quadrants. The purpuric lesions began to scatter (Image 1-2), so she resorted again to the ED. The exams carried out showed that she maintained US with hematoproteinuria; analytically she now presented leukocytosis and C-reactive protein (CRP) of 30 mg/dl. Abdominal and pelvic CT-scans suggested ileitis. She was then admitted as an inpatient for further investigation on suspicion of vasculitis.

From the follow-up exams carried, stood-out a proteinuria of 3.2 g/24h. During her hospitalization she presented clinical deterioration, with partial respiratory failure. Chest CT-scan was performed, and revealed evidence of diffuse alveolar hemorrhage (Image 3).

She was then transferred to the Nephrology Department to perform a renal biopsy. The results were compatible with crescentic IgA vasculitis (Image 4-5). The diagnosis of IgA vasculitis was then assumed. Corticosteroid therapy was initiated, first with pulse IV methylprednisolone (500 mg to 1 g daily for three days), followed by oral prednisone (60 mg daily). By multiorgan involvement and severity of clinical case we

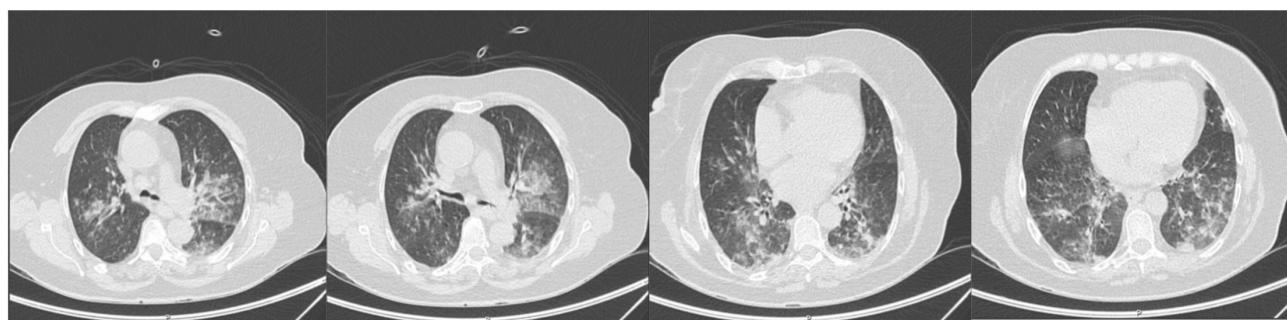
Image 1



Image 2



Image 3



also decided to treat with cyclophosphamide in addition to course of glucocorticoids. A clear improvement of her clinical status, with total regression of the purpuric lesion and normalization of kidney function was observed (Table 1). She also performed a bronchoscopy, thoracic, abdominal and pelvic CT scan and endoscopic exams, all excluding evidence of an occult cancer.

Three months later, on appointment she performed a pelvic and abdominal CT scan, also with regression of ileitis.

DISCUSSION

IgA vasculitis is a systemic vasculitis that infrequently occurs in adults. While rheumatological and gastrointestinal complications are common, lung involvement is a rare complication. The occurrence of DAH in HSP is rare, the reported prevalence ranging from 0.8% to 5%. The onset of DAH occurs variably after the diagnosis of HSP, from 2 days to 18 years. Hemoptysis (75%), a decrease in hemoglobin (74%), and chest infiltrates (94%) are the most common clinical findings. DAH is frequently severe, and 50% of the patients require mechanical ventilation.⁶

The clinical case presented unequivocally demonstrates the severity that HSP can have in adult age, unlike in the pediatric population, where this pathology is usually self-limited and has a favorable long-term prognosis. Usually, in adults, joint symptoms are more prevalent. Renal involvement is also more frequent and more severe in adults, strongly compromising the course of the disease. Concomitant pulmonary involvement is rare in ANCA-negative vasculitis but possible.

The difficulty in diagnosing this systemic vasculitis in adults is related to the fact that the symptoms of this clinical condition do not manifest themselves simultaneously, and often complaints such as arthralgia or abdominal pain precede the cutaneous manifestations. In this specific case the CT scan shows an ileitis. This is more frequent than lung involvement and represented the symptom that with the purpuric lesions makes the suspicion. That makes the decision of hospitalization.

When purpura is the only manifestation of HSP, the disease is usually self-limiting, and only conservative treatment is recommended.³ On the other hand, when there is evidence of organ dysfunction, particularly common in adults, corticosteroid therapy is recommended. In cases of severe or relapsing disease, treatment with immunosup-

Image 4

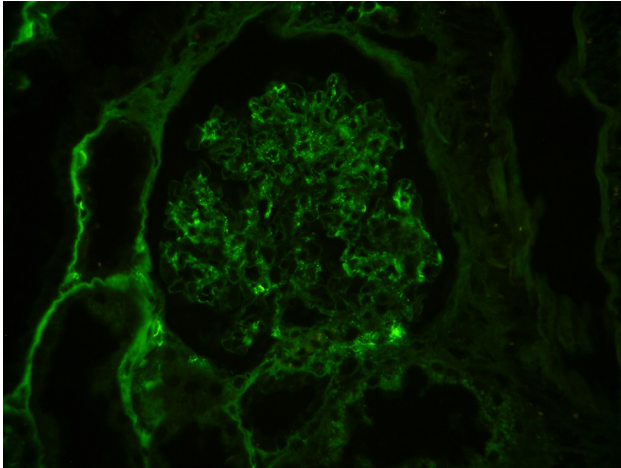


Image 5

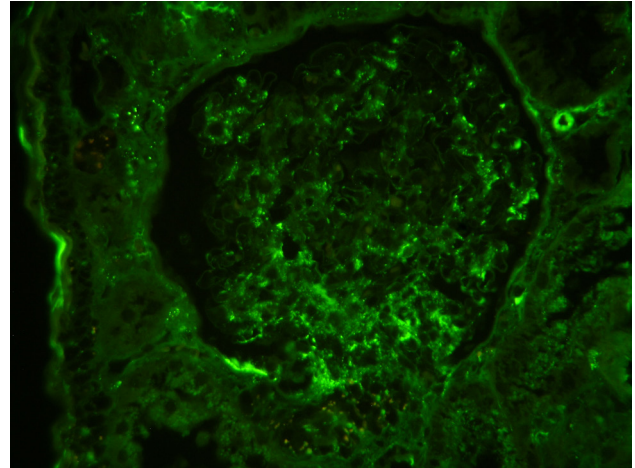


Table 1. Evolution of renal function during hospitalization

	Day 1	Day 4	Day 6	Day 7	Day 8	Day 9	Day 10	Day 11	Day 15	Day 30	After 3 months	After 1 year	After 2 years
Creatinine (mg/dl)	0,99	0,94	1,40	1,61	2,36	2,57	2,71	2,53	1,74	1,86	1,65	1,59	1,11

pressive agents, like cyclophosphamide, rituximab or MMF is recommended. Some authors prefer to give cyclophosphamide, based upon its effectiveness in the treatment of other forms of rapidly progressive crescentic glomerulonephritis.¹

Vasculitis is associated with cancer, with an incidence of ~2–5%, the majority of cases related to haematological malignancies. The onset of vasculitis may appear before, during, or after the cancer diagnosis. HSP is more commonly associated with solid tumours than with haematological malignancies.²⁻⁴ The gastrointestinal tract, respiratory organs and urinary tract are the most affected organs. These patients are mostly male, approximately 60 years of age, and screening for cancer in this subgroup could be indicated in the case of unexplained development of HSP.³⁻⁵

CONCLUSION

IgA vasculitis is a multisystemic heterogeneous disease. Histopathological examination of the skin and renal biopsy confirms the presence of leukocytoclastic vasculitis with IgA deposits. In renal involvement the presence of hematuria is possible, so it is important to analyze the urinary sediment.

Renal involvement, with concomitant pulmonary involvement, is rare in ANCA-negative vasculitis, but possible.

Adults have worse prognosis, and the development of hematuria may infer the appearance of serious complications, such as nephritic and nephrotic syndrome.

Malignancy is a possibility in the adult with PHS and therefore must be excluded. These patients should have regular follow-up for an extended period, given the possibility of long-term complications.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that there is no conflict of interest in this work.

FUNDING SOURCES

The authors declare that there were no external sources of study for the performance of this article.

RIGHT TO PRIVACY AND INFORMED CONSENT

The authors declare that no data that allows identification of the patient appears in this article.

BIBLIOGRAPHY

- Patrick N., Gerald A., Gene H., IgA vasculitis (Henoch-Schönlein purpura): Kidney manifestations. 2021. Available from uptodate: https://www.uptodate.com/contents/iga-vasculitis-henoch-schonlein-purpura-kidney-manifestations?sectionName=MANAGEMENT%20OF%20IGAV%20NEPHRITIS&search=iga%20vasculitis&topicRef=6407&anchor=H2121181960&source=see_link#H2121181960
- Gouveia, A., et al. Púrpura de Henoch-Schönlein (Vasculite por IgA) no Adulto. *Revista SPDV*. 2016. 73(4) 2016
- Hetland, L., et al. Henoch-Schönlein Purpura: A Literature Review. *Acta Derm Venereol*. 2017; 97: 1160–1166
- Rajagopala, S., et al. Pulmonary Hemorrhage in Henoch-Schönlein Purpura: Case Report and Systematic Review of the English Literature. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*. 2013; 42 (4): 391-400.
- Yamazaki, T., et al. Henoch-Schönlein purpura complicated with severe gastrointestinal bleeding. *CEN Case Rep*. 2015. 4:106–111
- Masood, U., et al. Alveolar Hemorrhage in Adult Onset Henoch Schonlein Purpura: An Uncommon Presentation. *Austin J Pulm Respir Med*. 2016; 3 (2): 1042

Miopericarditis autoinflamatoria aguda recurrente: de la fisiopatología a la clínica

Acute recurrent autoinflammatory myopericarditis: from pathophysiology to practice

Yoana Besteiro-Balado¹, Juan Carlos Piñeiro-Fernández¹, Andrea López-López²

¹ Department of Internal Medicine. LucusAugusti University Hospital. Lugo (Spain)

² Department of Cardiology. LucusAugusti University Hospital. Lugo (Spain)

ABSTRACT

Recurrent myopericarditis is the acute inflammation of the pericardium and myocardium that relapses after a symptom-free interval of 4 to 6 weeks. A thorough differential diagnosis is necessary to identify uncommon causes that may have therapeutic and prognostic importance. These include autoinflammatory diseases, which can present as recurrent myopericarditis in genetically predisposed or impaired-immunity individuals.

We present a 33-year-old male with polyclonal hypogammaglobulinemia and six episodes of myopericarditis, in which the diagnosis of a probable autoinflammatory syndrome was established. Targeted treatment based on the pathophysiological mechanisms was started with immunoglobulins and anakinra, with favourable clinical and serological outcome with no relapses.

Organ-specific autoinflammatory diseases with myocardial involvement may be associated with life-threatening complications. The role of multidisciplinary care and a diagnostic approach focused on the pathophysiology of the disease could be the most important thing for early treatment to improve the prognosis and quality of life of our patients.

Keywords: Myocarditis; pericarditis; Autoinflammatory Diseases; anakinra; inflammasome.

RESUMEN

La miopericarditis recurrente es la inflamación aguda del pericardio y el miocardio que recidiva tras un periodo libre de síntomas de 4 a 6 semanas. Es necesario realizar un diagnóstico diferencial exhaustivo para identificar causas poco comunes que puedan tener importancia terapéutica y pronóstica. Entre ellas se encuentran las enfermedades autoinflamatorias, que pueden presentarse como miopericarditis recurrente en individuos genéticamente predisuestos o una inmunidad alterada.

Presentamos el caso de un varón de 33 años con hipogammaglobulinemia policlonal y seis episodios de miopericarditis, en el que se estableció el diagnóstico de un probable síndrome autoinflamatorio. Se inició un tratamiento dirigido con inmunoglobulinas y anakinra basado en los mecanismos fisiopatológicos de la enfermedad, con un resultado clínico y serológico favorable en ausencia de recaídas.

Las enfermedades autoinflamatorias con afectación cardíaca órgano-específica pueden asociarse a complicaciones potencialmente mortales. El papel de la atención multidisciplinar y un enfoque diagnóstico centrado en la fisiopatología de la enfermedad, resultan de vital importancia para instaurar un tratamiento precoz que mejore el pronóstico y la calidad de vida de nuestros pacientes.

Palabras clave: Miocarditis; pericarditis; Enfermedades autoinflamatorias; anakinra; inflammasoma.

INTRODUCTION

Recurrent myopericarditis (RMP) is an acute inflammation of the pericardium and myocardium that recurs after a symptom-free period of four to six weeks¹. Risk factors for recurrence include female sex, glucocorticosteroids treatment and previous recurrences. In Western countries most cases are idiopathic, however, it may be the first manifestation of an underlying systemic disease and the diagnosis can become a challenge^{2,3}. Among their aetiologies are autoinflammatory diseases (AID), infrequent conditions to be considered in the differential diagnosis⁴. Knowledge of the pathophysiological substrate of autoinflammation seems to be key to an approach to the diagnosis and treatment of these diseases, which in turn will condition the prognosis. Several studies suggest the pivotal role of interleukin-1 (IL-1) in the development of RMP and support the use of anti-IL1 molecules as treatment⁵.

CLINICAL CASE

A 33-year-old male, smoker, with a history of polyclonal hypogammaglobulinemia and five episodes of myopericarditis, three of which were preceded by viral symptoms (Table 1), presented with three-weeks evening fever, inflammatory polyarthralgias, diffuse myalgias

and odynophagia. Two days before admission to the emergency department, he had developed oppressive central chest pain.

The physical examination was normal. Routine laboratory test showed: leukocytes 3.000/mm³, platelets 110.000/mm³, C-reactive protein 28.6 mg/L, ferritin 944 ng/ml, cardiac troponin I 908 pg/ml, GOT 92 U/L, GPT 192 U/L and polyclonal hypogammaglobulinemia. The EKG showed sinus rhythm at 61 bpm with J-point elevation in V3. Transthoracic echocardiogram and chest X-ray were normal.

He was admitted to the cardiology department with a diagnosis of PMR and started treatment with non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and colchicine. Electrocardiographic monitoring showed no events. A cardiac MRI showed minimal mesocardial enhancement points. A consultation with Internal Medicine was made for collaborative follow-up.

The study was completed with an autoimmunity panel, serologies (HIV, Brucella, HCV, HBV, Toxoplasma, Rubella and Mumps) and HLA-B5, all were negative. Genetic test for monogenic AID was performed (ADA-2, ELANE, HTR1A, LPIN2, MEFV, MVK, NLR4, NLRP12, NLRP3, NOD2, OTULIN, PLCG2, POMP, PSMB8, PSTPIP1, RELA, TN-

FAIP3, TNFRSF1A, TRNT1) without finding any pathogenic, probably pathogenic variants or variants of uncertain significance.

Finally, the diagnosis of polygenic AID was established, as a possible atypical adult-onset Still's disease (AOSD). The patient was treated with immunoglobulins and anakinra with a favourable evolution, in the absence of recurrences throughout the two years of follow-up. He only reported erythema and local pain at the anakinra injection site, which self-limited after 3 weeks.

DISCUSSION

Recurrent pericarditis and myocarditis may be the first manifestation of an AID; however, an idiopathic aetiology is often accepted without further diagnosis, despite its prognostic and therapeutic implications. In recent years, the research into the inflammatory mechanisms underlying the diagnosis and treatment of RMP has led to an increase in the scientific literature on the matter. We show a case of a not-so-uncommon cardiac disorder, that is RMP, within an uncommon disease such as AID, and highlights the importance of applying a treatment based on the pathophysiology of the underlying disease.

Our patient developed six episodes of RMP with different clinical manifestations and complications. When making the differential diagnosis, the main question is whether the aetiology is idiopathic or there is an underlying autoinflammatory mechanism. PMR is considered a multifactorial condition involving several immunological mechanisms and is usually the result of an interaction between environmental triggers and the immune system of a genetically predisposed subject⁶. Although, traditionally associated with impaired acquired immunity, recent research suggests that innate immunity may be at the epicentre of its pathogenesis⁶. When apparently unprovoked flares of inflammation occur due to activation of innate immunity, that is in the absence of specific antigens and autoantibodies, we describe an AID.

RMP can be mediated by an autoinflammatory mechanism resulting from inflammasome activation by cardiotropic viruses or by non-specific antigens in patients with impaired immunity. The final target of their activation is IL-1 production¹. In our patient, this seems to be the most likely mechanism, both due to the clinical presentation and to the fact that he presented with immunodeficiency (which could facilitate repeated infections)³. There is increased evidence of the emergence of autoinflammatory disorders as a complication of primary immunodeficiencies, often overlapping with persistent immune dysregulation⁷.

Polygenic AID include AOSD⁷. Although generally uncommon, serositis and myocarditis may develop in atypical forms of the disease, in which usual clinical manifestations may be absent⁴. In cardiac involvement, pericarditis is the most typical manifestation. Myocarditis is rare, more prevalent in younger men⁴, characteristically associated with pericarditis at the onset of the disease⁸ and has a favourable response to early immunosuppressive therapy. Our patient does not fulfil the criteria, but has developed 4 of the cardinal symptoms: fever (above 39°C, sudden onset, during activity periods longer than a week), prolonged inflammatory arthralgias, odynophagia and altered liver tests. In addition, he develops leukopenia and thrombopenia, which may appear in atypical Still's presentations⁴, and always elevation of acute phase reactants and ferritin.

In the case of AID, regardless of the classificatory diagnosis *per se*, understanding the pathophysiology is essential to provide specific treatment³. In RMP, the first line-treatment for acute phase are NSAIDs plus colchicine for at least 3-6 months. The second line are colchicine plus low-dose steroids for 3 months. Recently, IL-1 receptor antagonists (anakinra and canakinumab) have been proposed as a third line, displacing classical immunosuppressants and immunoglobulins to the fourth line. Restriction of physical activity is indicated in all cases³. In our patient, anakinra and immunoglobulins (because of their immunomodulatory effect, the concomitant presence of an immunodeficiency and their proven efficacy in cases of RMP in AOSD)⁹ were started to avoid recurrences with a good response so far. Similar clinical cases have been published^{9,10}.

This case highlights the relevance of finding out the aetiological diagnosis through collaborative efforts and multidisciplinary follow-up. In many cases, it is not so important the diagnostic classification itself, especially in life-threatening RMP, as it is the development of a treatment focused on the pathophysiology, which can halt the progression of the disease and improve the quality of life of our patients.

ETHICS APPROVAL AND CONSENT TO PARTICIPATE

Informed consent was obtained from all individual participants included in the study.

CONSENT FOR PUBLICATION

All authors have been personally and actively involved in substantial work leading to the paper, and will take public responsibility for its content.

AVAILABILITY OF DATA AND MATERIALS

This material is the authors' own original work, which has not been previously published elsewhere. The paper is not currently being considered for publication elsewhere. The paper reflects the authors' own research and analysis in a truthful and complete manner. The results are appropriately placed in the context of prior and existing research. All sources used are properly disclosed (correct citation).

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare that they have no conflicts of interest.

FUNDING SOURCES

No specific funding was received from any bodies in the public, commercial or not-for-profit sectors to carry out the work described in this manuscript.

AUTHORS' CONTRIBUTIONS

The paper properly credits the meaningful contributions of co-authors and co-researchers.

Table 1. Characteristics of previous episodes of recurrent myopericarditis.

Date	Symptoms	Analysis	EKG	Imagine test	Specific treatment	Adverse outcomes
May 2005 (18 years)	Diarrhoea and diffuse myalgias for two weeks. Oppressive central chest and left upper limb pain.	Tpl (21.3 ng/ml) and CPK (583 mg/dl). CRP 40 mg/l. Elevated LDH (297 U/L) and AST(97U/L)	ST-segment elevation in inferior and anterior leads.	TTE: pEF. No cardiac tamponade.	Indomethacin and colchicine for 4 weeks.	No
December 2007 (20 years)	Fever, cough and odynophagia 2-3 days. Central oppressive chest pain and left upper limb pain.	Tpl (14.4 ng/ml) and CPK (569). CRP 34 mg/l.	ST-segment elevation in inferior and anterior leads.	TTE: pFE. No cardiac tamponade.	Dexibuprofen for 4 weeks.	No
March 2008 (21 years)	Cervical pain and fever >39° 10 days. Oppressive left chest pain.	Tpl (19 ng/ml) and CPK (591). CRP 26 mg/l. LDH 469 U/L, AST 72 U/L.	ST-segment elevation in inferior and anterior leads.	TTE: pFE. No cardiac tamponade.	Ibuprofen for 4 weeks and colchicine 1 year.	No
December 2009 (22 years)	Cervical pain and headache 3-4 days. Central chest pain and in the left shoulder.	Tpl (29.9 ng/ml), CPK 748 U/l. CRP 20.1 mg/l. LDH 470 u/L. AST 108 U/L.	ST-segment elevation in lateral lead. T wave inversion in III.	TTE: moderate left ventricle dysfunction; hypokinesia middle apical anterior segment and anterior septum. MRI: Myocardial uptake at basal and middle level of anterior LV wall.	Indomethacin 4 weeks and colchicine 1 year.	Admission to intensive care unit for persistent pain and left ventricle dysfunction.
November 2016 (29 years)	Central chest pain	Tpl 2417 ng/m. CRP 28.6 mg/l and normal ESR.	ST-segment elevation in all leads. T wave inversion in III and aVF.	TTE: pFE. No cardiac tamponade. MRI: Intense uptake in anterior and antero-septal segment at baseline and middle level.	Acetylsalicylic acid 500 mg for 4 weeks.	Paroxysmal atrial fibrillation. Sinus bradycardia.

Abbreviations:

AST= aspartate aminotransferase. CPK =Creatine phosphokinase. CRP = C-reactive protein. ESR = erythrocyte sedimentation rate. LDH = lactate dehydrogenase. LV = left ventricle. MRI: magnetic resonance imaging. pEF = preserved ejection fraction. Tpl = cardiac troponin I. TTE = transthoracic echocardiogram.

BIBLIOGRAPHY

1. Cremer PC, Kumar A, Kontzias A, et al. Complicated Pericarditis: Understanding Risk Factors and Pathophysiology to Inform Imaging and Treatment. *J Am Coll Cardiol.* 2016;68(21):2311-2328.
2. Chiabrando JG, Bonaventura A, Vecchié A, et al. Management of Acute and Recurrent Pericarditis: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75(1):76-92.
3. Cacoub P, Marques C. Acute recurrent pericarditis: from pathophysiology towards new treatment strategy. *Heart.* 2020;106(14):1046-1051.C
4. Mitrovic S, Fautrel B. Complications of adult-onset Still's disease and their management. *Expert Rev Clin Immunol.* 2018;14(5):351-365.
5. Emmi G, Urban ML, Imazio M, et al. Use of Interleukin-1 Blockers in Pericardial and Cardiovascular Diseases. *CurrCardiol Rep.* 2018;20(8):61.
6. De Luca G, Cavalli G, Campochiaro C, et al. Myocarditis: An Interleukin-1-Mediated Disease? *Front Immunol.* 2018; 9:1335.
7. Pathak S, McDermott MF, Savic S. Autoinflammatory diseases: update on classification diagnosis and management. *J Clin Pathol.* 2017;70(1):1-8.
8. Gracia-Ramos AE, Contreras-Ortiz JA. Myocarditis in Adult-Onset Still's Disease: Case-Based Review. *Clin Rheumatol.* 2020;39(3):933-947.
9. Raffener B, Botsios C, Dinarello C, et al. Adult-onset Still's disease with myocarditis successfully treated with the interleukin-1 receptor antagonist anakinra. *Joint Bone Spine.* 2011;78(1):100-1.
10. Luconi N, Risse J, Busato T, et al. Myocarditis in a young man with adult onset Still's disease successfully treated with IL-1 blocker. *Int J Cardiol.* 2015;189:220-2.

¿No es una trombosis cerebral? Un macroadenoma hipofisario con una presentación inusual

Not a stroke? A Pituitary Macroadenoma with an unusual presentation

Tiago Mendes, Sabina Azevedo, Marta Pereira, Joana Fontes

Medicine Department. Hospital Conde de Bertiandos. Ponte de Lima (Portugal)

ABSTRACT

We present the case of a 66 year-old male, no medical history, presenting with facial palsy, dysphagia and right hemiparesis and hemihypostesia. Neurological examination also showed left eye ptosis. Stroke was first suspected. In head-CT and angio-CT scans image compatible with macroadenoma are seen. These kind of neurological deficits are not usual with these lesions which present with headache and visual disturbances. Stroke diagnosis and treatment should be prompt. This shouldn't however mislead us to be precipitous and ignore differential diagnosis. Pituitary macroadenomas usually present with headaches and visual disturbances but this is not always the case as this report shows us.

Keywords: pituitary macroadenoma; stroke mimic; differential diagnosis

Palabras Clave: macroadenoma hipofisario; imitador de trombosis cerebral; diagnóstico diferencial

INTRODUCTION

Most patients with pituitary adenomas have symptoms and signs related to hormone production. However, about 25 to 30% of adenomas are non-secretory, among which, in 70 to 90% of cases, gonadotrophinomas are found¹. When symptoms are related to adenoma growth, because of its location, they usually include visual field changes^{2,3,4}. In the clinical case described, the presentation of this gonadotrophinoma is in the form of stroke mimic, with a very typical presentation of an ischemic stroke in the territory of the left middle cerebral artery. With the exception of a left ptosis, the remaining signs are extremely frequent and include dysphagia, deviation of the labial commissure and right hemiparesis and hemihypostesia. Although brain tumors are a differential diagnose for stroke, pituitary macroadenomas are not the most frequent⁵.

CLINICAL CASE

We present the case of an 66-year-old man, autonomous, ex-smoker and with a history of peripheral venous insufficiency. Usually medicated for low back pain with analgesics, without other medication or known allergies. In the morning he noticed difficulty in drinking water which motivated search for medical care. He was observed by a General Practitioner. In the neurological examination, he presented partial left facial palsy and right hemiparesis and hemihypostesia, so he was referred to the Emergency Room (ER) for diagnosis of stroke. Neurological deficits were confirmed, an head-CT and angio-CT scans were performed which did not show images of infarction or large vessel occlusion but an image compatible with pituitary macroadenoma was seen (Figures 1 and 2). The case was discussed with Neuroradiology and Neurosurgery centers and a differential diagnosis between ischemic stroke without image translation or minor bleed from macroadenoma. Taking into account the evolution time (greater than

4.5 hours) and this second diagnostic hypothesis there were no criteria for fibrinolysis and it was decided not to start anti-aggregation. Patient was transferred to Neurosurgery service. In this service, he underwent CE-MRI that confirmed pituitary macroadenoma. After the initiation of corticosteroid therapy, the deficits improved. Transfenoidal biopsy was performed and the histology was compatible with gonadotrophinoma. The patient is still in follow-up, maintains left ptosis and left facial palsy. Taking into account the hormonal assays performed, he maintains therapy with corticotherapy and levothyroxine.

DISCUSSION

We present the case of a gonadotrophinoma with an unusual presentation. The most frequent symptoms in these cases are headache and visual disturbances due to the growth of the lesions or symptoms related to hormone secretion^{1,2,3}. Not all focal neurological deficits are strokes. In the emergency department, the need to diagnose strokes as quickly as possible in order to initiate targeted treatment can divert our focus and lead to errors in diagnosis⁶.

Differential diagnoses should always be excluded, especially when the neurological deficits don't quite correlate with an area of ischemia/infarction or a vascular territory in the brain. This requires expertise and practice^{7,8}.

Learning Points

Stroke diagnosis and treatment should be prompt. This shouldn't however mislead us to be precipitous and ignore differential diagnosis. Pituitary macroadenomas usually present with headaches and visual disturbances but this is not always the case as this report shows us.

Figure 1 - CT scan showing round hypodense image above sellar space (red arrow) suggestive of pituitary macroadenoma.

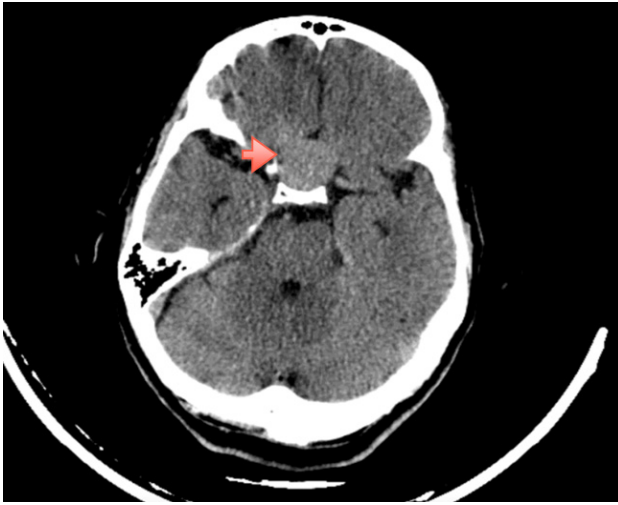
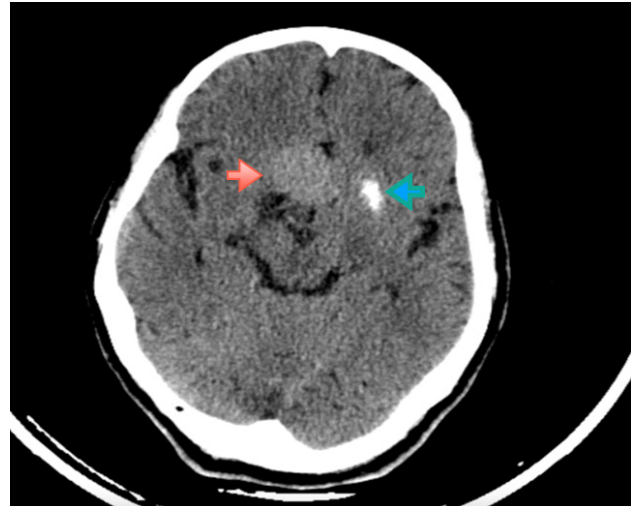


Figure 2 - CT scan, 10mm above Figure 1, showing upper portion of pituitary adenoma (red arrow) and bleeding (blue arrow).



FUNDING SOURCES

There is no funding related to this clinical case.

CONFLICT OF INTEREST

The authors don't have conflicts of interest to declare.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

BIBLIOGRAPHY

1. Chaidarun SS, Klibanski A. Gonadotropinomas. *Semin Reprod Med.* 2002;20(4):339-48.
2. Molitch ME. Diagnosis and Treatment of Pituitary Adenomas: A Review. *JAMA.* 2017;317(5):516-524.
3. Melmed S. Pituitary-Tumor Endocrinopathies. *N Engl J Med.* 2020;382(10):937-950.
4. Karimian-Jazi K. Hypophysentumoren [Pituitary gland tumors]. *Radiologe.* 2019;59(11):982-991.
5. Vilela P. Acute stroke differential diagnosis: Stroke mimics. *Eur J Radiol.* 2017;96:133-144.
6. Erbguth F. Stroke Mimics und Stroke Chamäleons – Differenzialdiagnose des Schlaganfalls [Stroke Mimics and Stroke Chameleons: Differential Diagnosis of Stroke]. *Fortschr Neurol Psychiatr.* 2017;85(12):747-764.
7. Mendes TM. Stroke Mimic Caused by Acetazolamide. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5(5):000822.
8. Moulin S, Leys D. Stroke mimics and chameleons. *Curr Opin Neurol.* 2019;32(1):54-59.

Un caso de síndrome de Webino

A case of Webino Syndrome

Ana Luísa Figueiredo Albuquerque¹, Maria João Palavras¹, Flávia Santos¹, Ana Ponciano², Helena Carrondo², Maria de Jesus Banza³

¹Interna de formación especializada de Medicina Interna. Servicio de Medicina. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

²Asistente hospitalaria graduada de Medicina Interna. Servicio de Medicina. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

³Directora de servicio de Medicina Interna. Servicio de Medicina. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

ABSTRACT

Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia is a rare neuroophthalmological condition characterized by dissociated abducting nystagmus, a large angle exotropia in primary gaze and supranuclear vertical gaze palsy.

The authors present the case of an 83-year-old man admitted to the internal medicine ward with the diagnosis of cholangitis that suddenly starts with complaints of diplopia. Based on the clinical findings and results of the diagnostic workup, was established the diagnosis of Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia syndrome.

Keywords: Exotropia; Medial longitudinal fasciculus; Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia syndrome; Stroke.

RESUMEN

La oftalmoplejía internuclear bilateral es una rara condición neurooftalmológica caracterizada por nistagmo en abducción disociado, una exotropía de gran ángulo en la mirada primaria y parálisis supranuclear de la mirada vertical.

Los autores presentan el caso de un hombre de 83 años que ingresa en el servicio de medicina interna con el diagnóstico de colangitis que se inicia repentinamente con quejas de diplopía. Con base en los hallazgos clínicos y los resultados del estudio diagnóstico, se estableció el diagnóstico de síndrome de oftalmoplejía internuclear bilateral (síndrome WEBINO).

Palabras clave: Exotropía; Fascículo longitudinal medial; infarto cerebral; síndrome de oftalmoplejía internuclear bilateral de Wall-Eyed.

INTRODUCTION

Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) is a relatively rare neuroophthalmological condition characterized by dissociated abducting nystagmus, a large angle exotropia in primary gaze and supranuclear vertical gaze palsy.^{1,2,3}

WEBINO is a rare manifestation due to pontine or midbrain lesions leading to a particular form of bilateral internuclear ophthalmoplegia.⁴ Anatomically, results from the disruption of bilateral medial longitudinal fascicle, which is supplied by the anteromedial perforators of the posterior cerebral artery.^{1,4,5} It carries fibers from the abducens nucleus in the pons to the contralateral medial rectus subnucleus of the oculomotor nerve, generating adduction when the other eye abducts.⁶

CASE DESCRIPTION

The authors present the case of an 83-year-old man with past medical history of arterial hypertension, dementia and had been cholecystectomized. The patient was admitted to the hospital due to abdominal pain, fever and jaundice with 3 days of evolution. On the initial physical exam, the patient presented jaundice, his vitals were normal, and he had a soft, depressing abdomen, without pain on palpation. Other systemic examinations were unremarkable.

Laboratory investigations revealed raised inflammatory markers (C-reactive protein 109mg/L), conjugated hyperbilirubinemia (total bilirubin of 64 µmol/L), and increased liver enzymes (Alanine transaminase 93 U/L; Aspartate transaminase 214 U/L; Gamma-glutamyl transpeptidase 1212 U/L; Alkaline phosphatase 589 U/L). Ultrasound and ab-

dominal CT showed no changes. Subsequently MRI was performed and revealed the presence of choledocholithiasis, leading to mild biliary ectasia, which showed diffuse parietal thickening. The diagnosis of cholangitis was established, and empirical antibiotic therapy was started.

On the third day of hospitalization, the patient suddenly starts with complaints of diplopia.

Initial neurological examination revealed that in the primary gaze position, the patient showed alternating exotropia (Figure 1b). On right lateral gaze, the right eye abducted fully, but the left eye failed to adduct (Figure 1a). When gazing to the left side, the left eye completely abducted and there was an adduction deficit of the right eye (Figure 1c). Convergence was impaired. There were no changes in normal acuity and visual fields. No eyelid ptosis or pupillary changes. In the remaining neurological examination, the patient did not had ataxia, decreased muscle strength or sensory changes.

Urgent cerebral CT and CT angiography were performed, which not identified ischemic lesions or vessel occlusion.

Magnetic resonance showed multi-infarction anterior lenticular-capitular lacunar, more extensive on the left with extension to the radiate corona and the frontal and parietal regions of radiate coronas and semioval centers, and bilateral pontine infarction (more extended to the left) (Figure 2, white arrow).

A transthoracic echocardiogram was performed and showed no structural or functional cardiac alterations.

Figure 1



Examinations did not reveal any embolic sources, so we hypothesized that he was likely to have a brainstem stroke due to occlusion of a small penetrating artery. Based on this clinical findings and results of the diagnostic workup, was established the final diagnosis of WEBINO syndrome due to pontine infarction. Patient was discharged from the hospital and on a clinical follow-up showed a slow but progressive recovery of normal oculomotor function.

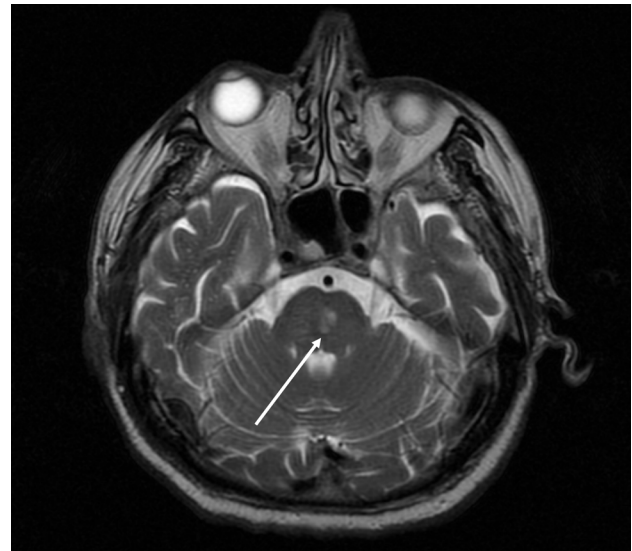
DISCUSSION

A lesion from any source that damages the medial longitudinal fasciculus bilaterally can result in WEBINO.⁶ It could be caused by multiple sclerosis, infectious, inflammatory, toxic, nutritional, traumatic, and metabolic.^{2,3,4} WEBINO seems to be most frequently associated with multiple sclerosis, while unilateral INO is most frequently associated with brainstem ischemia.⁶ Because the median dorsal pons is supplied by multiple small arteries such as the paramedian, short circumferential, and long circumferential arteries, most of the infarcts in this area due to occlusion of one small artery cause unilateral, not bilateral, medial longitudinal fasciculus syndrome.²

WEBINO has several characteristic clinical signs, namely, large exotropia in primary gaze, impairment of adduction, dissociated nystagmus in the abducting eye, vertical gaze-evoked nystagmus, and impaired vertical vestibulo-ocular reflex.³ Most reported stroke patients with WEBINO exhibited other manifestations such as vertical gaze palsy, consciousness disturbance, and ataxia.²

The prognosis of WEBINO and other types of internuclear ophthalmoplegia has not been well-documented, perhaps due to the lack of a consistent pool of patients available for long-term follow-up.³ Besides treatment of the underlying systemic condition, management focuses on improving diplopia, and either surgery or botulinum toxin injections.³ Alternatively, the use of prisms to correct exotropia and occlusion therapy may be useful.³ Clinicians should be aware of such a condition in patients with brainstem infarction.

Figure 2



CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

REFERENCES

1. Man BL, Chi MS, Fu YP. Wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia (WEBINO) from a paramedian mesencephalic infarct. *BMJ Case Report*. 2015; 2015:bcr2014207240
2. Sakamoto Y, Kimura K, Iguchi Y. A small pontine infarct on DWI as a lesion responsible for wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia syndrome. *Neurol Sci*. 2012; 33:121-123.
3. Marques C, Fao OD. *OPTOMETRY*. 2015;(January):25-30.
4. Practice C. *Neurology*® Clinical Practice. Published online 2014:524-525
5. Ljevak J, Mišmaš A, Poljaković Z, Habek M. Bilateral ptosis with wall-eyed bilateral internuclear ophthalmoplegia and vertical gaze paralysis. *Neurol Sci*. 2015;36(3):473-475.
6. Keereman V, Platteau E, Crevits L, Algoed L. Wall-Eyed Bilateral Internuclear Ophthalmoplegia (WEBINO) in a patient with idiopathic intracranial hypertension. *Neurologist*. 2018;23(5):157-159.

Hipopotasemia genética refractaria en la edad adulta

Refractory genetic hypokalemia in adulthood

Adriana Sofia Graça Gaspar Bandeira, Paula Costa, Behnam Moradi, Alcina Ponte

Servicio de Medicina Interna. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

ABSTRACT

Hypokalemia, despite its potential seriousness, is frequently encountered in clinical practice; with the majority of cases occurring in adulthood being rationalized by examining the triad losses: diuretics, vomiting and diarrhea, as inherited causes of hypokalemia with later onset are uncommon.

Below we report a case of chronic and recurrent mild hypokalemia, in an adult patient with idiopathic congenital deafness. Early clinical and analytical findings pointed to a hereditary syndrome with augmented potassium renal excretion. Suspicion of a likely molecular basis motivated the analysis of the barttin's gene, revealing a G47R mutation in heterozygosity as well as a second mutation within an usually unaltered area. G47R mutation when in homozygosity is associated with an attenuated BSND (Bartter syndrome accompanied by sensorineural deafness) phenotype, questioning the clinical significance of the second mutation discovered.

Keywords: Bartter Syndrome; Hypokalemia; BSND.

Palabras clave: Síndrome de Bartter; Hipopotasemia; BSND.

INTRODUCTION

Renal tubular disorders manifesting as hypokalemic metabolic alkalosis, such as Gitelman and Bartter Syndrome (BS) previously considered unrelated diseases, are now considered inherited cognate disorders, all conditioning defects in the handling of electrolytes at different sites of the nephron; differentiated clinically mainly by the allocation of the patient within a spectrum of phenotype severity, as laboratory testing may not be sufficient to distinguish between them¹. Therefore, the determination of the associated gene/mutation by genetic analysis and the assessment of genotype-phenotype correlation are required to establish the final diagnosis.

BS type IV is a rare subtype of Bartter first described in 1995, characterized mainly by antenatal onset and sensorineural hearing loss². Linked to the BSND gene, which encodes an essential membranous protein (termed barttin) acting as a beta subunit for ClC-Ka and ClC-Kb chloride channels located in the basolateral membranes of renal tubes and epithelia of the inner ear³. Several mutations in the BSND have been identified as causes for barttin's loss of function⁴, and, as both channels are affected, the symptoms, though variable, are usually severe. However, BDSN patients have been described with a milder phenotype – probably correlated with a low level barttin dysfunction - associated with G47R mutation being present in homozygosity⁵.

CLINICAL CASE

A 35-year-old female patient has been referred to an in-hospital Internal Medicine consultation due to recurrent "chest tightness", palpitations, headaches and fatigue. Patient also described a history of polyuria and polydipsia.

Medical records revealed history of preterm birth (no maternal polyhydramnios was described), sensorineural congenital deafness, orthostatic dizziness and multiple emergency room admissions during a 5-year span mainly due to headache and/or palpitations. On all ER admissions blood was drawn and hypokalemia was revealed (K⁺ 2.7-3.0 mmol/L) as well as flattened T waves on EKG, and treated with potassium supplements. Patient denied alcohol or drug abuse, as well as use of over the counter medications (including laxatives). When questioned patient mentioned a second cousin with congenital deafness, denying other relevant family history. There was no relevant dietary history.

During the physical observation pertinent findings included normal blood pressure and pain upon palpation of the epicranial insertion of the cervical muscles suggesting cervicogenic headache. Patient presented with height and weight within a healthy range and denied a history of growth retardation.

In order to assess orthostatic dizziness, the patient was referred to an otolaryngologist and videonystagmography revealed no vestibular deficit, confirming sensorineural deafness as auditory brainstem response audiometry shown an absent response.

Renal ultrasonography revealed kidneys of usual topography, with dimensions within the limits of normality and regular contours, with good parenchymal-sinusal differentiation and no evidence of parenchymal thickness decrease, without signs of lithiasis or hydronephrosis bilaterally, doppler evaluation showed bilateral permeability of the renal arteries with no signs of turbulence or spectral changes suggestive of hemodynamic stenosis, as well as permeable renal veins. CT scan of the abdominal area excluded any adrenal gland abnor-

Table 1: Blood biochemistry results

Test indicator	Result	Normal adult range
Hb (g/dL)	13.5	11.5-16.0
BUN (mmol/L)	5.2	2.8-7.2
Cr (umol/L)	58	45-84
K+ (mmol/L)	3.0	3.5-5.1
Na+ (mmol/L)	139	136-146
Cl- (mmol/L)	101	101-109
Mg2+ (mmol/L)	0.94	0.11-1.03
Plasma aldosterone – standing (μUI/mL)	16.3	2.56-44.5
Plasma renin – standing (μ UI/mL)	334.7	4.4-46.1
Plasma cortisol - morning (μg/dL)	13.3	6.7 – 22.6
Plasma ACTH – morning (pg/mol)	8.08	7.2 – 63.3

Table 2: Urine examination

Test indicator	Result	Normal adult reference range
Urinary sodium (mmol/24h)	357	130-260
Urinary potassium (mmol/24h)	186	25-100
Urinary chloride (mmol/24h)	136	170-250
Urinary calcium (mmol/24h)	3.57	2.5-7.5
Urinary magnesium (mmol/24h)	5.52	2.1-8.2
Urine pH	6.5	4.0-8.0
Urine density	1.009	1.003-1.030

Table 3: Blood gas analysis

Test indicator	Result	Normal adult reference range
pH	7.500	7.350-7.450
Carbon dioxide partial pressure (mmHg)	39.0	35.0-45.0
Oxygen partial pressure (mmHg)	101.0	83.0-108.0
HCO ₃ (mmol/L)	30	21-28
Base Excess (mmol/L)	6	-3-3

malities. 24-hour Holter monitoring showed base sinus rhythm with average heart rate of 77bpm, absence of significant alterations. The laboratory examination data are shown in Tables 1, 2 and 3; all of the testing was done without potassium supplementation.

Hypokalemia and an urinalysis compatible with augmented potassium and chloride renal excretion, discrete metabolic alkalosis in a normotense patient with hyperreninemia, suggested a BS. Therefore, despite such mild clinical manifestation in an adult patient, without clear family history, the association with congenital deafness was compatible with previously described cases of Bartter Syndrome type IV in adults^{5,6}. BSND gene analysis was performed, as it remains the gold standard diagnosis test, detecting the following variants on our patient: c.139G>A p. (Gly47Arg or G47R) described as probably pathogenic, and c.173C>G p.(Pro 58Arg) of unknown significance, both in heterozygosity.

The initial treatment entailed symptom relief and the correction of electrolyte disorders firstly with potassium oral supplementation and a potassium rich diet. During re-examinations, while holding for test results, the maintenance of hypokalemia notwithstanding therapy required the introduction of spironolactone, which was followed by improvement of complaints such as palpitations and fatigue. After confirmation of BDSN diagnosis, in order to maintain stable serum potassium levels, it was prescribed a very low dose of non-steroid anti-inflammatory drugs (firstly with Indomethacin 25mg daily but, due to gastric intolerance, was switched to Ibuprofen 200mg on alternate days).

The patient was referred to a Medical Genetics consult, where it was advised for family members to undergo genetic testing to confirm or exclude the presence of the variants, despite the described low risk of recurrence in her offspring.

DISCUSSION

Although the diagnosis of such monogenetic disorders by gene analysis stands as the gold standard, it is still hampered by several difficulties, one being the lack of assessability mainly due to high costs and delays. It is questionable whether a thiazide test or renal biopsy should have been conducted as there were confounding factors⁷, however assuming the sensorineural hearing loss as an integrant part of the clinical picture, adding to a normal magnesemia, no hypercalciuria and no signs of nephrocalcinosis⁸, it was not a big leap to assume probable BSND.

As BSND, like the majority of BS, presents as an autosomal recessive heterogeneous disease, the G47R mutation in heterozygosity may appear insufficient to justify the genetic etiology for this clinical presentation due to loss of function of the barttin protein. Consequently, the base substitution of G to C at the 173 nucleic acid position in the barttin cDNA, an usually unaltered area of the gene, resulting in an amino acid substitution of arginine for proline, to this day of unknown significance, may contribute to disease phenotype expression suggesting pathogenicity in the absence of other abnormalities and response to supplementation, sparing potassium diuretics and low dose NSAIDs.

Since in the relevant existing literature there are no reports of variable expression of the BSDN phenotype accompanying the G47R mutation, the question of conditional phenotypic expression of the G47R mutation in heterozygosity while accompanied by a second mutation and its significance should require further study.

CONFLICT OF INTEREST

The authors listed certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

BIBLIOGRAPHY

1. Shibli AA, Narchi H. Bartter and Gitelman syndromes: Spectrum of clinical manifestations caused by different mutations. *World Journ Methodol.* 2015; 5(2):55-61.
2. Landau D, Shalev H, Ohaly M, Carmi R. Infantile variant of Bartter syndrome and sensorineural deafness: a new autosomal recessive disorder. *Am J Med Genet.* 1995; 59 (4): 454-9.
3. Estevez R, Bottger T, Stein V, Birkenhager R, Otto E, Hildebrandt F, et al. Barttin is a Cl-channel beta-subunit crucial for renal Cl-reabsorption and inner K⁺ secretion. *Nature.* 2001; 414(6863):558-61.
4. Birkenhager R, Otto E, Shurmann MJ, Vollmer M, Ruf EM, Maier-Lutz I, et al. Mutation of BSND causes Bartter syndrome with sensorineural deafness and kidney failure. *Nat genet.* 2001; 29(3):310-4.
5. Miyamura N, Matsumoto K, Taguchi T, Tokunaga H, Nishikawa T, Nishida K, et al. Atypical Bartter Syndrome with Sensorineural Deafness with G47R Mutation of the β -Subunit for ClC-Ka and ClC-Kb Chloride Channels, Barttin. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism.* 2003; 88(2):781-6.
6. García-Nieto V, Flores C, Luis-Yanes M, Gallego E, Villar J, Claverie M. Mutation G47R in BSND gene causes Bartter syndrome with deafness in two Spanish families. *Pediatric Nephrology.* 2006; 21(5):643-8.
7. Colussi G, Bettinelli A, Tedeschi S, Ferrari ME, De Ferrari ME, Syrén ML, et al. A Thiazide Test for the Diagnosis of Renal Tubular Hypokalemic Disorders. *Clin J Am Soc Nephrol.* 2007; 2(3):454-60.
8. Jeck N, Reinalter SC, Henne T, Marg W, Mallmann P, Pasel K, et al. Hypokalemic salt-losing tubulopathy with chronic renal failure and sensorineural deafness. *Pediatrics.* 2001;108(1):E5.

Emphysematous pyelonephritis

Emphysematous pyelonephritis

Flávia Santos, Ana Luísa Figueiredo Albuquerque, Patrícia Pereira

Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

CASE REPORT

A 56-year-old man, diabetic and hypertensive, who came to the emergency department with a one-week evolution of polyuria and pneumaturia, under Ciprofloxacin for suspected urinary tract infection. On objective examination, he presented hemodynamically stable, afebrile, with pain in the right flank and in the right iliac fossa, without signs of peritoneal irritation. Murphy's sign was present on the right. Analytically with elevation of inflammatory parameters and slight elevation of transaminases. Renal function was preserved. An Uro-CT was performed showing evidence of marked pyelo-kalicial dilatation of the right kidney, with marked reduction in parenchymal thickness and significant delay in the concentration of excretion of the contrast product, with the presence of air-fluid level in the pelvis, in the context of an abscessed emphysematous pyelonephritis. Cultures were taken and broad-spectrum antibiotic therapy was started. Percutaneous ultrasound-guided nephrostomy was performed. Microbiological study was negative. With clinical improvement under prescribed antibiotic therapy. Subsequently, renal scintigram was performed and showed absence of function of the right kidney. The patient was proposed for a total right nephrectomy by laparoscopic approach.

DISCUSSION

Emphysematous pyelonephritis is a rare infection of the renal parenchyma characterized by gas production, usually by gram-negative, facultatively anaerobic microorganisms. Of the cases described, 60% to 70% are associated with poorly controlled diabetes mellitus. Although the presentation is often similar to uncomplicated pyelonephritis, the clinical course is severe with a high early mortality rate, about 75% with medical treatment alone and 45% with medical and surgical treatment.

CONFLICT OF INTEREST

The authors declare that they have no conflict of interests.

SOURCE OF FUNDING

This research had no funding sources.

ETHICAL ASPECTS

All participants submitted a consent form to be included in this study.

Figure 1

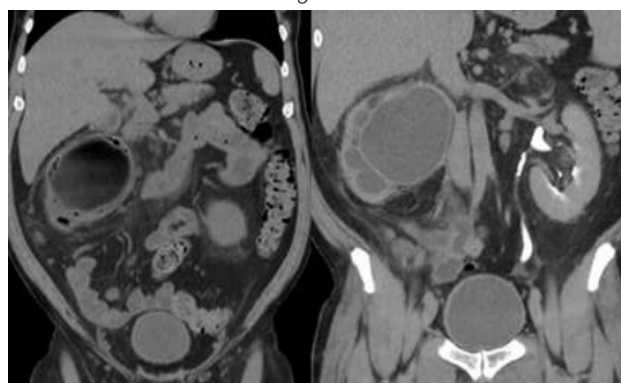


Figure 2



REFERENCES

1. Huang LL, Tseng CC. Emphysematous pyelonephritis: clinicoradiological classification, management, prognosis, and pathogenesis. *Arch Intern Med.* 2000; 160(6):797-805.
2. Jack DS, Donald K. Emphysematous pyelonephritis is most often seen in older female diabetic patients with chronic urinary infections and renal vascular disease. From Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and Practice of Infectious Diseases. 2015.
3. Deverill SJ, Hanna L, Keoghane SR. Emphysematous pyelonephritis: a review. 2020.

Correspondencia: flavia.santos@chleiria.min-saude.pt

Cómo citar este artículo: Santos F, Figueiredo Albuquerque AL, Pereira P

Emphysematous pyelonephritis. *Galicía Clin* 2022; 83-4: 64-64

Recibido: 23/09/2021 ; Aceptado: 05/11/2021 // <https://doi.org/10.22546/67/2666>

Un signo de Amiloidosis

A sign of Amyloidosis

Ana Figueiredo Albuquerque, Maria João Palavras

Internal Medicine Department. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

ABSTRACT

The amyloidoses are a rare group of diseases that result from extracellular deposition of amyloid, a fibrillar material derived from various precursor proteins that self-assemble with highly ordered abnormal cross β -sheet conformation. The authors present the case of a 76-year-old woman with anemia and worsening renal function, who develops intermittent nodular lesions on the tongue and hemorrhagic lesions on the oral mucosa. The etiological study allowed the diagnosis of light chain amyloidosis.

Keyword: macroglossia; monoclonal gammopathy; oral amyloidosis; pancytopenia; renal disease; Systemic amyloidosis.

CASE REPORT

A 76-year-old woman with a history of arterial hypertension, normochromic/normocytic anemia, and chronic kidney disease of unclear etiology. Admitted by asthenia, anorexia, and nausea. Blood workup revealed pancytopenia (hemoglobin 6.8 g/dL, leukocytes 3400/uL and platelets 34000/uL) and worsening renal function (creatinine 5.0 mg/dL). Additional tests revealed the low dosage of immunoglobulins (IgG 717, IgA 46 and IgM 29 mg/dL), proteinuria (3932 mg/24h) with the presence of urinary monoclonal lambda light chains. The bone marrow study showed the presence of monoclonal gammopathy of undetermined significance. Abdominal fat biopsy was performed, and the result was negative for the presence of amyloid substance. About 1 month after the onset of symptoms, the patient developed nodular lesions on the tongue (Figure 1 and 2 – arrows), with slight macroglossia and hemorrhagic lesions on the oral mucosa (Figure 2 – asterisk). The biopsy of the oral mucosa revealed positivity for Congo red, compatible with the presence of amyloid substance (Figure 3). This made the diagnosis of lambda light chain amyloidosis with renal, cardiac, gastrointestinal, soft tissue and autonomic involvement. This condition results from the deposition of monoclonal free light chains systemically due to monoclonal gammopathy, multiple myeloma, or, more rarely, B-cell lymphoma.¹ It is a rare disease and owing to low specificity, prodromes are frequently misinterpreted and the diagnosis is often delayed.^{1,2} Oral amyloidosis manifests with macroglossia or as yellowish-white nodules, widespread purple bulla-like masses, ecchymosis, papules, and ulcers, which frequently involves the mouth floor, gingival, and buccal mucosa.⁴

REFERENCES

1. Ihne S, Morbach C, Sommer C, Geier A, Knop S, Störk S. Review article amyloidosis—the diagnosis and treatment of an underdiagnosed disease. *Dtsch Arztebl Int.* 2020;117(10):159-166.
2. Cuddy SAM, Falk RH. Amyloidosis as a Systemic Disease in Context. *Can J Cardiol.* 2020;36(3):396-407.
3. Wechalekar AD, Gillmore JD, Hawkins PN. Systemic amyloidosis. *Lancet.* 2016;387(10038):2641-2654.
4. Deng J, Chen Q, Ji P, Zeng X, Jin X. Oral amyloidosis: A strategy to differentiate systemic amyloidosis involving the oral cavity and localized amyloidosis. *Oral Dis.* 2019;25(3):670-675.

RESUMEN

Las amiloidosis son un grupo poco común de enfermedades que resultan de la deposición extracelular de amiloide, un material fibrilar derivado de varias proteínas precursoras que se autoensamblan con una conformación de hoja β cruzada anormal altamente ordenada. Los autores presentan el caso de una mujer de 76 años con anemia y deterioro de la función renal, que desarrolla lesiones nodulares intermitentes en la lengua y lesiones hemorrágicas en la mucosa oral. El estudio etiológico permitió el diagnóstico de amiloidosis de cadenas ligeras.

Palabras-clave: macroglosia; gammopatía monoclonal; amiloidosis oral; pancitopenia; enfermedad renal; amiloidosis sistémica.

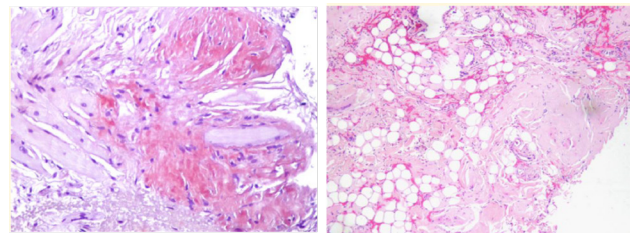
Figure 1



Figure 2



Figure 3



Correspondencia: luisaana1991@gmail.com

Cómo citar este artículo: Figueiredo Albuquerque AL, Palavras MJ

A sign of Amyloidosis. *Galicia Clin* 2022; 83-2: 65-65

Recibido: 14/10/2021 ; Aceptado: 02/11/2021 // <https://doi.org/10.22546/67/2683>

Un quiste ovárico gigante enmascarado como ascitis

A giant ovarian cyst masked as ascites

Ana Luísa Figueiredo Albuquerque, Juliana Silva

Department of Internal Medicine. Centro Hospitalario de Leiria (Portugal)

ABSTRACT

Ovarian cysts are a very commonly encountered condition in females, about 7% of women are reported to have an ovarian cyst at any point in their life.¹ We present the case of a 78-year-old woman, referred to our consult for the study of ascites. The Abdominal-pelvic CT revealed a massive ovarian cystic tumor, that was submitted to surgery and drainage of approximately 30L (40Kg).

Keyword: ascites; benign tumor; giant cyst; pelvic mass.

CASE DESCRIPTION

We present the case of a 78-year-old woman, referred to a medical appointment for the study of ascites. The patient mentioned increased abdominal perimeter with more than 12 years of evolution. No toxicological, smoking or alcoholic habits.

Physical examination revealed pink conjunctivae and anicteric sclerae. Her vital parameters were normal, and her weight was 100 kg. She presented a very globose abdomen with collateral circulation, slightly depressed on palpation, with dullness on percussion and the presence of an ascitic wave. The presence of edema in both lower limbs should be highlighted.

Blood analysis revealed mild normocytic, normochromic anemia (hemoglobin 10,2 g/dL), and an isolated elevation of tumor marker Ca125 (157 U/mL).

Abdominal-pelvic CT showed a large, well-defined, and homogeneous fluid formation, occupying practically the entire upper abdomen and pelvis, probably related to an ovarian cystic tumor, measuring approximately 43.2 cm in the sagittal plane (Figure 1 and 2).

The patient was referred to Gynecological Oncology, and underwent exploratory laparotomy, in which an adnexal tumor measuring approximately 70x40 cm was identified, with multiple adhesions to intestinal loops, which made surgical recession impossible. The drainage of the cystic content was performed, with an outflow of approximately 30L of gray-green content (40 kg). The biopsy material consisted of fibrosis associated with a chronic inflammatory process, and the patient are under surveillance.

Routine physical examinations and imaging have enabled clinicians to diagnose ovarian cysts at a relatively smaller size.^{1,2} Giant ovarian cysts, which are generally described as more than 10 centimeters in size in their largest diameter and are rare in occurrence.^{1,3} This case report emphasizes that cystic ovarian tumors could present masquerading as an ascites.

Correspondencia: luisaana1991@gmail.com

Cómo citar este artículo: Figueiredo Albuquerque AL, Silva J

A giant ovarian cyst masked as ascites. *Gaceta Clin* 2022; 83-4: 66-66

Recibido: 29/06/2021 ; Aceptado: 10/08/2021 // <https://doi.org/10.22546/67/2686>

RESUMEN

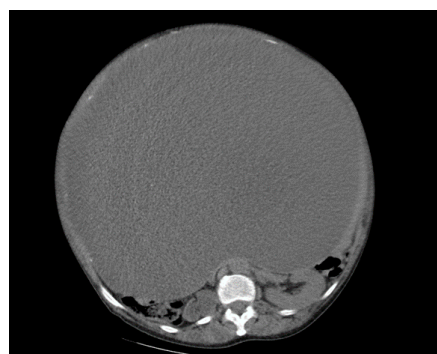
Los quistes ováricos son una condición muy común en mujeres, alrededor del 7% de las mujeres reportan tener un quiste ovárico en algún momento de su vida.¹ Presentamos el caso de una mujer de 78 años, referida a nuestra consulta para el estudio de la ascitis. La TC abdominopélvica reveló un tumor quístico ovárico masivo, que fue sometido a cirugía y drenaje de aproximadamente 30L (40Kg).

Palabras clave: ascitis; tumor benigno; quiste gigante; masa pélvica.

Figure 1



Figure 2



REFERENCES

1. Albers CE, Ranjit E, Sapra A, Bhandari P, Wasey W. Clinician Beware, Giant Ovarian Cysts are Elusive and Rare. *Cureus*. 2020;12(1).
2. Yeika EV, Efié DT, Tolefac PN, Fomengia JN. Giant ovarian cyst masquerading as a massive ascites: A case report. *BMC Res Notes*. 2017;10(1):8-11.
3. Fatema N, Mubarak Al Badi M. A Postmenopausal Woman with Giant Ovarian Serous Cyst Adenoma: A Case Report with Brief Literature Review. *Case Rep Obstet Gynecol*. 2018;2018:1-4.

Una presentación rara de Neurocisticercosis con mioclonías

A rare presentation of Neurocysticercosis with myoclonus

Marta Matos Pereira, Tiago Mendes

Department of Internal Medicine. Hospital Conde de Bertiandos. Unidade Local de Saúde do Alto Minho (Portugal)

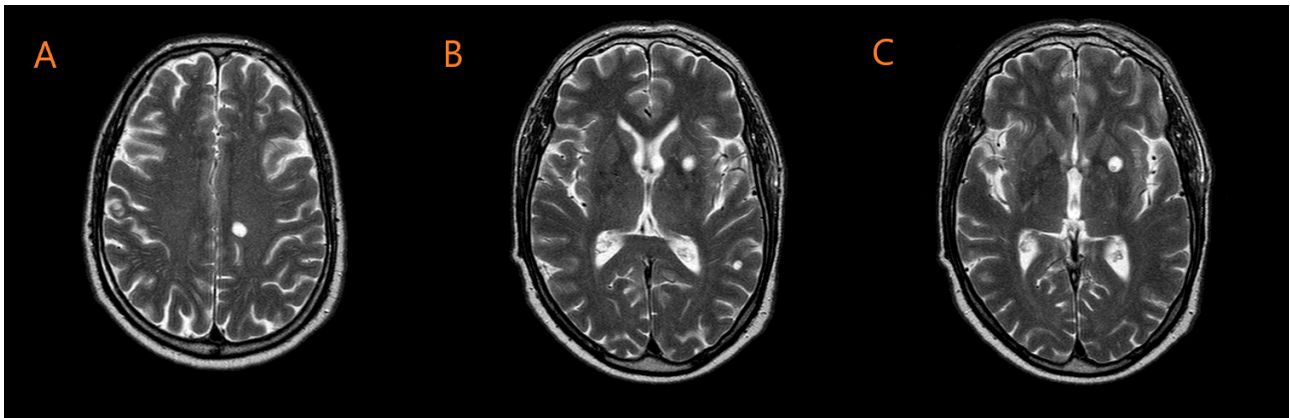
ABSTRACT

Neurocysticercosis (NCC) is caused by the infection of the central nervous system (CNS) by the larval stage of *Taenia solium*, with higher prevalence in developing countries. Seizures (more frequently partial seizures) and headaches are the most common clinical manifestations of NCC. Its diagnosis requires compatible exposure history, clinical manifestations and imaging results. We report the case of a 59 year-old man with NCC presenting with myoclonus, which is a rarer form of presentation of this disease.

Palabras clave: Neurocisticercosis; Convulsiones; Mioclonías; *Taenia solium*.

Keywords: Neurocysticercosis; Seizures; Myoclonus; *Taenia solium*.

Figure 1. Brain MRI showing both nodular (A and B) and cystic lesions (C)



CASE REPORT

A 59 year-old male contractor with hypertension, dyslipidemia, diabetes mellitus and history of working trips to Africa presented in emergency room with right hand myoclonic movements one hour after onset. Neurological exam didn't show other abnormalities. Laboratory tests showed eosinophilia and mildly elevated CRP (1.1mg/dL). Head CT scan revealed 3 hypodense cystic lesions with an hyperdense center (2 on left semi-oval center and 1 on right frontal lobe). The patient started phenytoin and was admitted to general ward.

Brain MRI revealed bilateral cystic lesions and 1 nodular lesion on right hippocampus with edema (Fig. 1), which were highly suggestive of Neurocysticercosis (NCC). EEG showed rare slow base activity without epileptic activity. HIV, tuberculosis skin test and stool studies for parasites were negative. The patient was treated with albendazole and dexamethasone and showed complete resolution of myoclonus with phenytoin. At 3 month follow-up, he had no more episodes of myoclonus and brain MRI documented resolution of nodular lesions.

NCC is one of the most frequent parasitic diseases of CNS and is caused by the infection of the larval stage of *Taenia solium*¹. The most common manifestations are focal seizures (up to 60-90% of the cases), headaches, focal deficits, confusion, hydrocephalus and meningi-

tis^{2,3}. Neuroimaging with CT or MRI plays an important role on diagnosis, along with clinical and exposure history^{1,3}.

This case represents a rare form of presentation of NCC with myoclonus², despite its suggestive clinical history and classic imaging findings. Considering this, NCC must be kept in mind when approaching to this patients, as it is becoming more present on clinical practice and an adequate treatment reduces disease burden.

REFERENCES

1. White AC, Coyle CM, Rajshekhar V, Singh G, Hauser WA, Mohanty A, et al. Diagnosis and Treatment of Neurocysticercosis: 2017 Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America (IDSA) and the American Society of Tropical Medicine and Hygiene (ASTMH). *Am J Trop Med Hyg.* 2018; 98(4):945–66.
2. Rissardo J, Caprara AF, Durante Í. Neurocysticercosis and movement disorders: A literature review. *Brain Circ.* 2020;6(4):225.
3. Duque KR, Burneo JG. Clinical presentation of neurocysticercosis-related epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2017; 76:151–7.

Correspondencia: hmartamatospereira@gmail.com

Cómo citar este artículo: Matos Pereira M, Mendes T

A rare presentation of Neurocysticercosis with myoclonus. *Galicia Clin* 2022; 83-4: 67-67

Recibido: 30/11/2021 ; Aceptado: 21/02/2022 // <https://doi.org/10.22546/67/2720>

Los principios bioéticos en el prelude de la COVID 19: ¿respetados o marginados?

Rebeca Suárez Fuentetaja¹, Manuel Lorenzo López Reboiro², José López Castro²

¹ Servicio de Medicina Interna. Complejo Hospitalario Universitario de A Coruña

² Servicio de Medicina Interna. Hospital Público de Monforte. Lugo

A finales de 2019 se identifica en Wuhan (China) una enfermedad infecciosa emergente (COVID 19) causada por el virus SARS-CoV2, elevada a categoría de pandemia y emergencia sanitaria por la OMS el 11 de marzo de 2020. Esta pandemia por COVID 19 ha generado una enorme brecha no sólo a nivel sanitario, sino también en la esfera social y económica, incrementando los problemas ya existentes en la injusticia y desigualdad social.

Vaya por delante que la finalidad primera en la lucha contra la COVID 19 siempre ha sido disminuir la reproducción del virus, la incidencia de la enfermedad y la tasa de letalidad del mismo; sin embargo conseguir estos objetivos podría acarrear un precio muy alto para usuarios del Sistema Nacional de Salud pues priorizar una atención médica que minimice la transmisibilidad del virus y garantizar su contención podría atentar contra la voluntad individual al no poder respetarla en aras de la salud pública.

Es por ello que la pandemia actual ha conseguido que la bioética clínica vuelva a ser una preocupación global. Por medio de la bioética intentamos resolver los dilemas que surgen en la práctica clínica analizando los posibles riesgos y beneficios derivados de nuestras decisiones, influenciadas por nuestra escala de valores y delimitadas siempre por la legislación vigente. La ética no debe dejarse de lado a pesar de la envergadura de la hecatombe: ahora más que nunca, es necesario aplicar el marco ético de referencia para la planificación y la toma de decisiones lo más homogéneas posible, alejándonos de tomas de decisión arbitrarias e injustas.

La bioética actual tiene su fundamento en el informe de Belmont y en los Principios de Ética Biomédica en los cuales se establecían las bases de la bioética principialista utilizada a día de hoy. Se basa en cuatro principios: la no maleficencia (obliga a no hacer daño al paciente intencionadamente con el acto médico), la beneficencia (procurar el mayor bien posible al paciente, extremar los beneficios y minimizar los riesgos), la autonomía (respetar la voluntad y libertad del paciente reconociendo el derecho de la persona a elegir y a realizar acciones basadas en los valores y creencias personales) y la justicia (la equidad, dar a cada cual según sus necesidades).

Estos cuatro principios básicos se han visto en peligro en las primeras olas de la pandemia debido a la alta demanda de enfermos graves por COVID 19 que precisaron atención médica, a la limitación de recursos sanitarios, la necesidad de reorganizar los mismos e incluso a la necesidad de utilizar medios extrahospitalarios no homologados inicialmente para la atención sanitaria (respiradores o Equipos de Protección Individual (EPI) de fabricación "casera"). A pesar de todos los esfuerzos, muchos pacientes, sobre todo aquellos que pertene-

cían a grupos especialmente vulnerables con enfermedades crónicas, incurables o terminales, han llegado a situación de últimos días y fallecido como consecuencia de la infección por COVID 19 sobreañadida a su enfermedad principal.

El escenario devastador de la primera ola de COVID puso sobre la mesa un sinfín de preguntas sin respuestas universales. Sin embargo, la toma de decisiones clínicas debían estar más justificadas y argumentadas que nunca y ejemplo de ello fue la adjudicación de los recursos limitados. Pero, ¿lo hemos hecho respetando los principios bioéticos? Es una cuestión debatible.

A pesar de que el grado máximo de salud que se pueda lograr es un derecho fundamental de todo ser humano, la disponibilidad de recursos limitados que fueron imprescindibles en situaciones vitales extremas, condicionó, inevitablemente, una selección de aquellos pacientes en los que se esperaba una mayor efectividad del tratamiento. Siguiendo el principio de justicia distributiva: un uso racional de los recursos sanitarios permite salvar un mayor número de vidas así como la mayor cantidad de años de vida posible evitando criterios discriminatorios que condicionen decisiones injustas para que todos aquellos que lo necesiten reciban una atención proporcionada a sus necesidades.

Si lo aplicamos al prelude de la pandemia donde los recursos eran limitados deberíamos pensar en priorizar la atención en UCI y asistencia respiratoria, entre otras, para aquellos pacientes que tuviesen una mayor probabilidad de supervivencia y menor riesgo de secuelas previsibles, no siendo la edad, la discapacidad ni su momento de llegada al hospital un absoluto para su atención. Ningún parámetro por sí solo debería limitar la asignación equitativa de recursos escasos ya que una asignación justa requiere un marco ético multivalor. Es por ello que los grupos de particular preocupación moral en las primeras olas de la pandemia incluían personas de edad avanzada, pluripatológicas o con enfermedades progresivas avanzadas y aquellos con discapacidades, por riesgo a ser sometidos a juicios discriminatorios. Multitud de sociedades científicas y asociaciones se preocuparon por el posible riesgo de discriminación por edad, discapacidad o deterioro cognitivo, quebrantando con ello el principio básico de justicia: selección en función de las posibilidades de supervivencia sin secuelas graves, independientemente de sus circunstancias. Así mismo todas las sociedades científicas respaldaron el criterio etario en relación con la edad biológica, desterrando la edad cronológica como criterio de selección. Y esto es de especial importancia ya que en las primeras olas la población que vivía en geriátricos representaban un elevado porcentaje de muertes relacionadas con COVID-19, probablemente en relación con la elevada fragilidad y comorbilidad de los residen-

Tabla 1. Principios bioéticos en la Bioética principialista

Beneficencia	Procurar el mayor bien posible al paciente, extremar los beneficios y minimizar los riesgos
No maleficencia	Obligación de no hacer daño con el acto médico
Autonomía	Respetar la voluntad y libertad del paciente reconociendo el derecho de la persona a elegir y a realizar acciones basadas en los valores y creencias personales
Justicia	Entendida como equidad, dar a cada cual según sus necesidades

tes lo que motivó que muchos de ellos no fueran subsidiarios de UCI (principios de justicia y no maleficencia). Esto nos invita a pensar en la posibilidad de que algunos pacientes hubieran tenido posibilidad de recuperarse si los recursos fueran suficientes pero que con medios limitados no se han considerado tributarios de los mismos por sus bajas expectativas de supervivencia a la luz de los principios de no maleficencia y justicia llevados al máximo exponente.

No hay que perder de vista que no sólo los pacientes con patología por COVID 19 se han visto perjudicados desde el inicio de la pandemia. El incremento de aprovisionamiento de medios sanitarios, sociales y económicos destinados a la COVID19 ha condicionado una disminución de recursos destinados a la problemática sanitaria no COVID, afectando de lleno al principio de beneficencia.

Como reflexión final destacamos que a pesar de que las primeras olas de la pandemia por COVID19 han puesto de manifiesto el desequilibrio entre los medios disponibles y las necesidades de atención médica, este desequilibrio se ha solventado por medio de criterios bioéticos sólidos buscando alternativas y reinventando el ámbito sanitario, social y económico para lograr una atención médica segura, efectiva, oportuna, eficiente, equitativa y centrada en las personas y en su problemática en particular.

FINANCIACIÓN

Los autores no han recibido patrocinio para llevar a cabo este artículo.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran no tener conflicto de intereses.

ASPECTOS ÉTICOS

El presente estudio no incluye pacientes.

