



# REVISTA DEL COLEGIO DE MÉDICOS

DE LA 1ra CIRCUNSCRIPCIÓN DE LA PROVINCIA DE SANTA FE

9 DE JULIO 2464 - SANTA FE



Año V - N° 9 - Junio 2021  
ISSN (Impreso) 2618-4664  
ISSN (en línea) 2618-4672

# REVISTA DEL COLEGIO DE MÉDICOS

DE LA 1ra CIRCUNSCRIPCIÓN DE LA PROVINCIA DE SANTA FE

Año V - N° 9 - Junio 2021

Mesa Directiva del Colegio de Médicos de la  
Provincia de Santa Fe - 1ra. Circunscripción

Presidente:

**Dr. Daniel Raúl RAFEL**

Vicepresidente:

**Dr. Julio Cesar BEDINI**

Secretario:

**Dr. Carlos Daniel ALICO**

Tesorero:

**Dr. Miguel Ángel APODACA**

Vocal:

**Dr. José María ALBRECHT**

Editores:

**Dr. Arturo Baltazar SERRANO**

**Dr. Guillermo Igancio V. KERZ**

**Dr. Alejandro Omar MANZUR**

**Dr. Fernando TRAVERSO**

**Dr. Miguel Angel NICASTRO**

**Dr. Aldo René SOLI**

**Dra. Silvia MUÑOZ DE BARCELO**

**Dra. Alejandra BESSONE**

Director:

**Dr. MIGUEL ÁNGEL NICASTRO**

*manicastrogol@gmail.com*

Secretaria de Publicaciones:

**Sra. Mariana Montenegro.**

Tel: 0342-4520176/77 Interno: 7

*revistas@cmsforg.ar*

[www.colmedicosantafe1.org.ar](http://www.colmedicosantafe1.org.ar)

**Colegio de Médicos de la Provincia de Santa Fe  
1ra. Circunscripción**

9 de Julio 2464 C.P. S3000FBN

República Argentina

(0342) 4520176 - Fax (032) 4520177 Int. 7

**Instrucciones para Autores:**

<http://www.colmedicossantafe1.org.ar/index.php/publicaciones>

**Edición Semestral**

**ISSN - 2618 - 4664 (Impreso)**

**ISSN - 2618 - 4672 (On Line)**

# CONTENIDOS

Editorial.....	3
Efectos del COVID-19 en las pruebas de función pulmonar.....	4
Criptococosis Meníngea, abordaje de una encrucijada. Reporte de caso.....	11
La ventana de la fertilidad en la mujer: El rol del moco cervical como biomarcador.....	16
Síndrome de Eisenmenger y Embarazo: Manejo multidisciplinario de un caso clínico.....	20
Encefalitis por virus varicela zoster; en un niño de 11 años de edad inmunocompetente, internado en la ciudad de Santa Fe, Argentina.....	24
Troponinas, utilidad clínica en situaciones especiales.....	25
Tumor del seno endodérmico: Reporte de caso.....	34
Tratamiento mininvasivo en la perforación por espina de pescado.....	37

## Editorial

---

A medida que la pandemia mundial de coronavirus entra en su segundo año, los gobiernos se apresuran a vacunar a las poblaciones a medida que surgen nuevas variantes y la gente relaja su vigilancia sobre el distanciamiento físico, el uso de barbijo y otras intervenciones de salud pública.

Las perspectivas de reapertura de escuelas, viajes renovados e inmunidad colectiva siguen siendo inciertas para el otoño y más allá.

Hay desigualdades, hay gente que sufre más que otra. Algunos tienen más posibilidades de contagiarse y morir que otros. Muchos afrontan condiciones adversas durante la cuarentena. Hacinados con varios hijos que no van a la escuela y que por supuesto no comen. Muchos mayores en geriátricos en condiciones muy dispares. Los mayores no han podido salir de sus casas lo que para muchas personas es la muerte social.

Con tal de no salir, muchos entramos en el mundo virtual, digital pero otras gentes deberán continuar en sus trabajos como la cajera del supermercado verdadera heroína de estos tiempos. Esa es la división de la sociedad que nos espera en el futuro ?

Mientras estas preguntas acuciantes y sin respuestas concretas, el grupo editorial de la RCMSF sigue empeñado en sacar el nuevo ejemplar de la revista

Después de sufrir la infección sintomática por covid-19 quedan síntomas en casi todos los órganos de los pacientes. Aquí los especialistas del Hospital JM Cullen nos dan un panorama de trastornos respiratorios luego de 25 días del alta. En medio de esta pandemia queremos resaltar el trabajo de los hombres y mujeres que a parte de arriesgar sus propias vidas consiguen documentar esa misión.

Un caso de criptococosis meníngea nos pone al día en una infección casi desatendida en nuestra práctica diaria por lo que le agradecemos a estos colegas del Hospital Iturraspe de Santa Fe.

Sobre la ventana de fertilidad publicamos un minucioso y aplicado estudio del moco cervical para poder usar como predictor de fertilidad.

Sabemos lo grave de las cardiopatías en el embarazo, en este caso un S. de Eisenmenger (ductus persistente con hipertensión pulmonar) le da mucho valor al resultado feliz de los componentes del equipo que preparó el trabajo para la revista.

La infección por virus Varicela zoster en niños inmunocompetentes es rara. Se presenta aquí un caso que derivó en encefalitis y que tenía antecedentes de infección por el virus antes del año de edad.

“Una vez más, el pensamiento crítico vuelve a ser fundamental para el empleo juicioso de esta valiosa herramienta y para la toma de decisiones.” Los autores de este trabajo sobre la utilización del nivel de troponinas en el diagnóstico de IAM que escribieron con criterio la cita entrecorrida nos ponen al día y nos ubican al respecto del uso de medios diagnósticos en situaciones de emergencia.

La presentación de un caso de tumor germinal en una adolescente que tuvo que ser intervenida quirúrgicamente en Rafaela, nos trae la referencia de la existencia de estos tumores no siempre diagnosticados a tiempo.

En nuestro litoral es común la pesca recreativa y comercial por lo que hace que el accidente con espinas de pescado sea frecuente. Emplear un método no invasivo como los cirujanos de un sanatorio local no es poca cosa y en el artículo correspondiente lo explican muy bien.

Así como hemos perdido valiosos colegas como el Dr Jorge Bello, Ex presidente del CM y miembro de la Comisión de educación médica continua; también recuperamos a algunos que dejaron sus impresiones del intenso tratamiento recibido y su agradecimiento como el Dr Juan Carlos David ex ministro de salud de la Provincia de Santa Fe. Pero la pandemia sigue y el personal de Salud debe continuar Muchas gracias

El comité editorial

## EFFECTOS DEL COVID-19 EN LAS PRUEBAS DE FUNCIÓN PULMONAR.

Effect of covid-19 on lung function tests

### Autores:

Dr. Ariel Ballina(a-e), Dr. Martin Mailló(a-d), Dra. Paula Gonzalo(a), Paula Di Rienzo(a), Dr. Martín Gonzalez Vara(a), Dra. Luciana Vegetti(a), Dr. Sebastian Wustein(a), Dr. Adrián Carlessi(b), Dr. Leonel Perelló(b), Dr. Cristian Pantaley(b), Bio-Ing. Lucas Costa(c), Enf. María Rosa Lombardi(a), Enf. Verónica Monzón, Liset Bringas(a). Referencias: (a) Hospital "Dr. José María Cullen" - Servicio de Neumonología y Alergia. Santa Fe - Argentina - (b) Hospital "Dr. José María Cullen" - Servicio de Cardiología. Santa Fe - Argentina - (c) Unidad de Bioestadística, Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional del Litoral - Santa Fe - Argentina. - (d) Cátedra de Clínica Médica, Facultad de Ciencias Médicas - Universidad Nacional del Litoral - Santa Fe - Argentina.

### Emails de los autores:

Dr. Ariel Ballina: arielballina@yahoo.com.ar (Dirección del Proyecto de Investigación)

Dr. Martin Mailló: martinmaill05@yahoo.com.ar (contacto de email)

Dra. Paula Di Renzo: paula\_dirienzo@yahoo.com.ar

Dr. Martín Gonzalez Vara: martingonzalezvara@hotmail.com

Dra. Paula Gonzalo: pauligonzalo@hotmail.com

Dra. Luciana Vegetti: lavegetti@hotmail.com

Dr. Sebastian Wustten: seba-wustten@yahoo.com.ar

Dr. Adrián Carlessi: adriancarlessi@gmail.com

Dr. Leonel Perelló: leonelperello686@gmail.com

Dr. Cristian Pantaley: cristianpantaley@gmail.com

Bio Ing. Lucas Costa: lucascoasta.bioestadistica@gmail.com

Enf. María Rosa Lombardi: mrlombardi197676@gmail.com

Enf. Verónica Monzón: vertiamonzon@hotmail.com

Liset Bringa: lisetbringas@gmail.com

## RESUMEN

### Introducción:

La pandemia por COVID-19 sigue poniendo a prueba al sistema de salud debido al gran número de pacientes que padecen la enfermedad. Muchos de los cuales, manifiestan síntomas y limitaciones posteriores al evento agudo, cuadro conocido como "COVID Prolongado".

El objetivo de este estudio es determinar la presencia de alteraciones en la función pulmonar de pacientes que sufrieron COVID-19.

### Población y método:

Pacientes mayores de 18 años, con 25 días de alta epidemiológica de la infección por SARS-CoV-2, que realizaron los estudios de función pulmonar del estudio saturometría digital (SpO<sub>2</sub>), espirometría computada (EC) y test de marcha de 6 minutos (6MWT). Siendo los resultados comparados con el antecedente de severidad del COVID-19.

### Resultados:

Se incluyeron 235 pacientes, el 51.5% varones, edad media 48.49 (±12.08) años, 147 tenían el antecedente de COVID-19 leve (62.6%), 71 moderado (30.2%), 17 severo/crítico (7.2%). Se unificó para el análisis a los cuadros severos y críticos en un solo grupo. La SpO<sub>2</sub> en reposo, demostró una media de 97.47 (±1.77) %; la relación VEF1/FVC en la EC demostró normalidad en el 64.6% (n=148), restricción en el 32.5% (n=75) y obstrucción en 2.6% (n=6) de los casos. No mostrando la restricción diferencias significativas entre los niveles de severidad (p>0.05). La afectación de la VEF1, fue más frecuente en severo/crítico (82.4%) (p=0.0001), y la CVF, se

Observó disminuida en el 94.1% de los casos severo/críticos y en el 47.1% de los casos moderados (p=0.0001).

El 6MWT, se presentó "alterado" en el 39.9% (n=83) de los casos totales, según severidad fue "alterado" en el 40.2% de los casos "leves", en el 31.8% en los "moderados" y 73.3% de los "severos/críticos" (p=0.012).

### Conclusiones:

Son frecuentes las alteraciones funcionales respiratorias en pacientes que padecieron COVID-19, aún en sus formas leves de presentación, evaluados luego de 25 días del alta epidemiológica. Son necesarios estudios con mayor número de casos, que permitan confirmar estos hallazgos, y evaluar la evolución en el tiempo de los mismos.

**Palabras claves:** COVID-19; Espirometría; Test de ejercicio; Secuelas; Discapacidad.

## INTRODUCCIÓN

La infección por el nuevo coronavirus (SARS-CoV-2) denominada COVID-19, originada en China a fines del año 2019, ha demostrado ser un grave problema de salud de dimensiones pandémicas (Organización Mundial de la Salud (OMS), 11 de marzo de 2020). En nuestro país, el primer caso se registró el 3/3/2020 y la primera muerte se confirmó el 7/3/2020 y hasta el presente, sigue representando un grave problema de salud pública, con alta contagiosidad en todos los grupos etarios, elevadas tasas de internación en sala general y Unidad de Terapia Intensiva (UTI), demostrando también una elevada morbi-mortalidad.

Esta infección viral, demuestra predominantemente afección respiratoria con variable compromiso de otros órganos y sistemas.

Pudiendo cursar en forma asintomática o presentar un variable espectro de manifestaciones clínicas. La enfermedad en sus formas leves puede simular un resfrío o un cuadro gripal, la forma moderada incluye la neumonía que no requiere oxigenoterapia para su manejo, mientras que las severas requieren internación y donde la expresión máxima de la enfermedad es la insuficiencia respiratoria, pudiendo desarrollar cuadros de sepsis con falla multiorgánica y eventualmente la muerte liderada por la falla respiratoria hipoxémica(1,2).

Partiendo de la primera serie descrita en pacientes de Wuhan (China) hasta numerosas publicaciones subsiguientes, con importantes series de pacientes en distintas regiones del mundo, se han descrito las formas de presentación clínica, la patogénesis y las complicaciones en pacientes con COVID-19 en su fase aguda(3-5).

Los pacientes recuperados de la infección, pueden presentar síntomas semanas o meses posteriormente a él evento agudo(6,7), siendo este cuadro denominado “COVID Prolongado”(8).

Estudios de diferentes partes del mundo, han definido las secuelas precoces y tardías que acompañan a esta enfermedad, donde se ha demostrado compromiso a largo plazo en la función pulmonar (PFT)(9,10), anormalidades en la tomografía de tórax (TAC de tórax)(11) y en la persistencia de síntomas como disnea y fatiga(12,13), entre otros. Aunque el real y completo impacto físico y psicológico de esta enfermedad, aún no está totalmente aclarado.

La afectación de esta enfermedad en la función pulmonar, fue estudiada desde el inicio de la pandemia(9,14,15), aunque la información sobre esta afección en Sudamérica es limitada.

El Servicio de Neumonología y Alergia del Hospital “José María Cullen” de la ciudad de Santa Fe, realiza la evaluación de pacientes con antecedentes de COVID-19 desde setiembre de 2020, en el marco de un ambicioso estudio de cohorte, donde participa en su realización la mayor parte de la Institución.

El objetivo del presente estudio, es describir las afecciones en las PFT más frecuentes de acuerdo a antecedentes de la severidad del COVID-19.

## MÉTODO

Sub estudio de función pulmonar (PFT), un estudio de cohorte prospectivo, donde se incluyeron pacientes mayores de 18 años con antecedentes de infección por COVID-19 confirmada por método de laboratorio (PCR o Test de Antígeno), luego de 25 días de haber recibido el alta epidemiológica por esa enfermedad, con antecedentes o no de internación

por esta infección y que hayan aceptado participar del estudio y firmado el consentimiento informado (CI) del estudio. Realizado en el Hospital “José María Cullen” de la ciudad de Santa Fe e incluyendo pacientes desde 01/10/2020 hasta el 31/03/2021.

Se excluyeron los del estudio, aquellos pacientes que manifestaron imposibilidad de cumplir con esquemas de visitas y la realización de estudios y test solicitados. Además de patologías psiquiátricas o físicas, previas y no relacionadas con COVID-19, que imposibiliten la capacidad de comprender los objetivos del proyecto y no contar con familiares que puedan colaborar en la toma de decisiones para comprender el CI.

Según la severidad del cuadro de COVID-19 reportada por el paciente y considerando el máximo nivel de asistencia sanitaria requerida, el antecedente fue categorizado en: leves, moderados, severos y críticos. Dichos cuadros se corresponderían con la “Escala Ordinal de Mejoría Clínica” propuesta por Organización Mundial de la Salud(16) de la siguiente manera: Leves: pacientes con cuadros de COVID-19 que no requirieron asistencia domiciliaria (score 1); Moderados: pacientes que requirieron algún tipo de asistencia domiciliaria o en guardia médica, pero que no reunían criterios de internación (score 2 y 3); Severos: pacientes que requirieron internación y suplementación de oxígeno con nariguera, máscara Venturi, máscara con reservorio, cánula de alto flujo o ventilación no invasiva generalmente asistidos en sala general (score 4 y 5); Críticos: pacientes que requirieron internación en UTI, con asistencia respiratoria mecánica (ARM) y/o ECMO (Oxigenación por Membrana Extracorpórea) (score 6 y 7).

El estudio fue aprobado por el “Comité de Bioética del Hospital José María Cullen”, de la ciudad de Santa Fe.

Los pacientes fueron reclutados a partir de la comunicación con todas las áreas del Hospital que asisten pacientes COVID-19, no limitándose la inclusión a pacientes asistidos en esta Institución.

La información solicitada a cada paciente, fue registrada cumpliendo con la legislación vigente sobre la protección de datos personales. Se incluyó información de sus antecedentes médicos, datos demográficos y antecedentes de infección por SARS-CoV-2 (debiendo presentar la constancia de caso confirmado de infección y el certificado de “Alta Epidemiológica”, extendido por el Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe).

A todos los pacientes se les realizó un examen físico completo, y se realizó una evaluación funcional respiratoria donde se incluyó:

Saturación de oxihemoglobina basal con oxímetro digital (SpO<sub>2</sub>), espirometría computada (EC) y Test de Marcha de 6 Minutos (6MWT), además de otras determinaciones.

La SpO<sub>2</sub> se realizó con el paciente en reposo de más de 10 minutos, y previamente a la realización de estudios que demanden esfuerzos físicos, durante un registro de al menos 3 minutos, para permitir la estabilidad de la medición. Con un dispositivo marca MIR (Medical International Research) modelo Spirobank II (MIR, Vía Maggiolino 125-00155, Roma - Italia), que posee un saturómetro digital incorporado y permite imprimir la información en un reporte gráfico a través de su software "Winspiro Pro 8.2.0". Se considero como valor normal: 94% o superior.

La EC se realizó cumpliendo los requisitos técnicos estandarizados, utilizando el mismo Spirobank II con el que se realizó la SpO<sub>2</sub>, con equipo calibrado diariamente, con el paciente previamente entrenado por las técnicas respiratorias. Se obtuvieron como mínimo tres curvas aceptables y al menos dos de ellas reproducibles de un máximo de 8 esfuerzos basales y post-broncodilatador, luego de administrar 400 microgramos de salbutamol (4 puff). En los casos de intolerancia al salbutamol fue reemplazado por ipratropio 84 microgramos (4 puff), administrando la medicación con aerocámara reutilizable correctamente esterilizadas. Como valores predictivos, se utilizaron las fórmulas de referencia de NANHES III. Se informaron los resultados en porcentaje del predicho para Capacidad Vital Forzada (CVF), Volumen Espiratorio Forzado en el primer segundo (VEF1) y relación VEF1/FVC. En el caso de esta última relación, si la misma fue menor a 70% se definió como "patrón obstructivo", mayor a 85% como "patrón restrictivo" y "normal" entre 70-85%. Si los valores CVF y VEF1 se encontraban disminuidos con una relación VEF1/FVC conservada, este patrón fue considerado como "combinado" (17).

Para la realización de las EC, el personal técnico utilizó elementos de protección personal de nivel III, y en cumplimiento de las normas para la realización de PFT durante la pandemia (18).

El 6MWT, se realizó en todos los pacientes que no presentaban contraindicaciones o impedimentos físicos para su realización, de acuerdo a las recomendaciones internacionales (19) y considerando las características de cada paciente en particular (20). El estudio se realizó en un corredor adecuadamente acondicionado de 30 mts y con los elementos de seguridad necesarios, siendo controlado por un enfermero o técnico respiratorio, el paciente realiza la prueba con medición continua de la SpO<sub>2</sub>, frecuencia cardíaca (FC) y escala de

Borg para disnea y fatiga (21). Se informó la distancia caminada total en metros, como porcentaje del predicho alcanzado del calculado para cada paciente (20), la SpO<sub>2</sub>, saturación mínima registrada y el promedio de la misma durante la todo el test.

También se informa las interrupciones o suspensiones de la prueba por fatiga del paciente o por eventos de seguridad, como desaturaciones (SpO<sub>2</sub> menor a 90%, que se correlaciona con una Pao<sub>2</sub> de 60 mmHg), taquicardia o bradicardia desproporcionada, disnea significativa, dolor precordial, etc. Se utilizó en esta prueba un equipo marca MIR modelo "SpiroDoc" (MIR, Vía Maggiolino 125-00155, Roma - Italia). Se interpretaron los resultados de la prueba, como: "normal" o "alterada", en relación a no haber alcanzado los objetivos del predicho calculado o si la misma fue interrumpida por cualquiera de las causas enunciadas.

El software SPSS V23.0 fue utilizado para realizar el análisis estadístico. Las variables cuantitativas se describen con media como medida de centralidad y desvío estándar como medidas de dispersión. Las variables cualitativas se describen con frecuencia absoluta y su respectivo porcentaje.

La comparación de medias entre grupos de severidad se llevó a cabo mediante el test ANOVA de un factor con comparación Post Hoc de Bonferroni. Las evaluaciones de diferencia de proporciones entre severidad y variables de interés se realizaron con la prueba Chi cuadrado de Pearson. El nivel de significancia estadística se fijó en  $\alpha = 0.05$ .

## RESULTADOS

Se incluyeron 235 pacientes con antecedentes de COVID-19, el 51.5% (n=121) fueron varones, siendo el género que presentó el antecedente de cuadros más severos con diferencias estadísticamente significativas entre los grupos ( $\chi^2 = 11.09$ , g.l.=2, p=0.004), ver Tabla 1. La edad media fue de 48.49 ( $\pm 12.08$ ) años (20-79 años), con diferencias estadísticamente significativas en relación a las medias de edades de acuerdo con el antecedente de severidad de la infección (F=25.1, g.l.=2, p=0.01), ver **Tabla 1**. Otros datos demográficos y comorbilidades muestran en la tabla 1. De acuerdo a los antecedentes de COVID-19, 62.6% (n=147) fueron cuadros leves, 30.2% (n=71) moderados, 7.2% (n=17) severos/críticos. Se decidió unificar el análisis de los resultados de los cuadros severos y críticos en un solo grupo, por la baja frecuencia de cuadros críticos de la muestra.

La SpO<sub>2</sub> basal en reposo, se obtuvo en el 88.5% (n=208) de los casos, con una media de 97.47 ( $\pm 1.77$ ) %.

Se aceptaron para análisis 229 (97.4%) espirometrías, donde en la relación VEF1/FVC se encontró dentro de la normalidad en el 64.6% (n=148), restricción en el 32.5%(n=75) y obstrucción en 2.6%(n=6) de los casos. Donde la restricción se halló en 31.0% (n=45) de los casos leves, 34.3% (n=23) de los moderados y en el 41.7% (n=7) de los casos severos, dichas proporciones no mostraron diferencias estadísticamente significativas ( $p>0.05$ ). En relación a la afectación de la VEF1, se observó una mayor frecuencia de afectación en el grupo con antecedentes de COVID-19 severo/crítico (82.4%) ( $X^2=43.5$ , g.l.=2,  $p=0.0001$ ) (Gráfico 1). LA CVF, se observó disminuida en el 94.1% de los casos severo/críticos y en el 47.1% de los casos moderados ( $X^2=44.0$ , g.l.=2,  $p=0.0001$ ) (Gráfico 2).

El 6MWT se realizó en 208 (88.5%) pacientes de la serie. La mayoría de los pacientes no evaluados, pertenecieron al grupo con antecedentes de COVID-19 leves (n=20). El resultado del estudio fue "alterado" en el 39.9% (n=83) de los casos totales, y según severidad en el 40.2% (n=51) de los casos "leves", 31.8% (n=21) en los "moderados" y 73.3% (n=11) de los "severos/críticos", siendo dichas proporciones estadísticamente diferentes ( $X^2=8.79$ , g.l.=2,  $p=0.012$ ).

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio que incluye una gran serie de pacientes evaluados con diagnóstico de "Covid Prolongado", en un hospital de Argentina. Incluyendo pacientes con antecedentes de COVID-19 en todos los niveles de severidad de esta afección, siendo comparable con pocos estudios de la literatura que evalúen el espectro completo de la afección posterior a la infección aguda(15).

En cuadros severos de COVID-19, ha sido demostrado que se desencadenan diferentes eventos fisiopatológicos que incluyen: destrucción difusa del epitelio alveolar, formación de membranas hialinas, daño capilar y sangrados, proliferación de fibrosis alveolar septal y consolidación pulmonar(15,22). Siendo característico en esta enfermedad la extensa injuria de las células del epitelio alveolar y de las células epiteliales con fibrocalcificación secundaria(23), indicando el riesgo potencial de remodelamiento vascular y alveolar, liderando la fibrosis pulmonar y/o la hipertensión pulmonar secundaria(24). Además, si consideramos la experiencia las secuelas posteriores a la infección por SARS-CoV-1 y MERS, donde se demostró que estas infecciones podían dejar una importante proporción de pacientes con alteraciones de la función pulmonar(25) y limitaciones al ejercicio en las pruebas de ejercicio cardio-pulmonar(26). Preocupa la posible ocurrencia de secuelas funcionales pulmonares a largo plazo en pacientes que pade-

cieron COVID-19 y más aún, cuando un número importante de pacientes (30 al 60% dependiendo las series), presentan síntomas, como fatiga y disnea, luego de la resolución del cuadro agudo(27,28). Si esto le agregamos la magnitud del problema, donde en Argentina nos acercamos a los 3 millones de contagiados, nos resulta muy relevante, evaluar de forma realista y práctica, el grado de impacto de esta nueva enfermedad a nivel de la función pulmonar.

La espirometría computada es un método accesible de evaluación mecánica de la función pulmonar, donde cuando es utilizada por especialistas, es una herramienta muy útil en la investigación de disnea post aguda, como se ha descrito en otras enfermedades infecciosas(25,26). Nuestros hallazgos demuestran a los 30 días del alta epidemiológica, una mayor frecuencia de alteraciones en la CVF como así también en la VEF1, en los casos con antecedentes de COVID-19 severo/crítico, con una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos ( $p=0.0001$ ). Demostrando, al igual que otras series, aunque de menos pacientes evaluados(9), que la espirometría es un buen indicador de compromiso funcional en la etapa de seguimiento precoz de los casos recuperados de COVID-19.

La disminución de la VEF1 y CVF en los casos con antecedentes más severos, demostró la prevalencia del patrón espirométrico combinado, sin una presencia significativa de patrones obstructivos o restrictivos. Aunque en los casos moderados, existió una tendencia marcada hacia la restricción, esta no fue estadísticamente significativa como hallazgo de grupo (media:  $84.77 \pm 6.08$ ). Infiriendo que existe claridad en la demostración de los clásicos "patrones" funcionales respiratorios, en los casos mas severos. Sería recomendable analizar los antecedentes previos de cada paciente, ya que desconocemos la existencia de alteraciones funcionales previas en esta muestra, que puede haber influido en los resultados observados.

Si bien, la pandemia ha motivado importantes restricciones para la realización de PFT, por el alto riesgo de infecciones al personal de salud y otros pacientes ante la realización de esfuerzos respiratorios con una alta generación de aerosoles (18). La utilización de medidas preventivas como la utilización de adecuados elementos de protección personal, la circulación ordenada de pacientes y personal y la utilización del material descartable adecuado, y otras modificaciones en el funcionamiento del laboratorio de función pulmonar, evitó la aparición de contagios en la población y personal del estudio. Además de lo mencionado, la utilización de filtros biológicos individuales y descartables, ha sido una inversión muy rentable por parte del hospital, para el cuidado de las personas y ha profesionalizado la realización de la PFT.

La 6MWT, aporta importante información en relación de la capacidad del paciente para el ejercicio, teniendo una gran correlación con las actividades desarrolladas en la vida cotidiana. Permite también, demostrar cuadros de hipoxemia silente, además de cuantificar disnea y fatiga muscular(29,30). Siendo un importante indicador de suficiencia respiratoria y cardiovasculares.

En este estudio, se halló una importante proporción de pacientes que demostraron alteraciones en esta prueba (39.9%), si bien no sorprende estas alteraciones en el grupo de cuadros severo/críticos (73.33%), donde la infección grave pudo agredir de manera más intensa el pulmonar y todo el organismo, llama la atención la importante cantidad de pacientes con antecedentes moderados, que demostraron alteraciones en el 6MWT (31.82%), y también en aquellos con cuadros considerados leves, donde el 40,16% presentó estas alteraciones. Haciéndonos suponer, que los cuadros leves y moderados de COVID-19 el impacto de la enfermedad es superior a lo considerado, y que demuestran aún a los 30 días del alta, una importante repercusión funcional con la presencia de hipoxemia silente, debilidad muscular y alteraciones cardiológicas en muchos de estos casos.

Nuestros hallazgos coinciden con las recomendaciones de otros estudios, donde en los casos con antecedentes de COVID-19 leves, sin síntomas respiratorias y con prueba de marcha normal, la espirometría no aportaría información para la toma de decisiones. Aunque, en estos casos, es de utilidad en los casos de pacientes con antecedentes respiratorios o exposición a sustancias lesivas del aparato respiratorio, etc. No obstante, la espirometría nos permite determinar afección funcional en pacientes con antecedentes de COVID-19 severo/crítico evaluados a los 30 días de alta epidemiológica, pudiendo extenderse también a los casos con antecedentes moderados. Si bien, es discutida la información que podría aportar la espirometría en el estudio de la afección pulmonar por COVID-19 a largo plazo (12 semanas)(8 -32), donde se recomienda la realización de estudios completos de PFT (incluyendo estudios de difusión, volúmenes pulmonares y otros), consideramos que es un método útil de seguimiento longitudinal en pacientes con alteraciones bien definidas inicialmente o ante la ocurrencia de nuevos síntomas respiratorios en la evolución.

En pacientes con antecedentes de COVID-19 leves a moderados, que presentan espirometría normal, pero persisten sintomáticos o con 6MWT anormal, debería ser estudiados en estudios de función pulmonar más avanzados.

Dentro de las limitaciones más importantes de este estudio, se menciona el reclutamiento de pacientes motivados y con posibilidades para concurrir a las citas, que podría ser un defecto de selección, la imposibilidad de evaluar la difusión de gases (difusión de monóxido de carbono – DLCO), al igual que la determinación de los volúmenes pulmonares, considerados técnicas de función pulmonar avanzada y no disponibles en los efectores públicos. Además, no contar con estudios respiratorios previos de los pacientes, como espirometrías en los pacientes fumadores, que pudiera alterar la interpretación de los hallazgos funcionales.

### CONCLUSIONES

En esta amplia serie de pacientes, evaluados posteriormente al alta epidemiológica por COVID-19 de distintos grados de severidad, hemos demostrado con pruebas de estudios clínicos y funcionales respiratorios básicos, la existencia de frecuentes alteraciones respiratorias. Si bien, era esperable encontrarnos con alteraciones en la 6MWT y en la espirometría, en personas que padecieron cuadros severos/críticos, llama la atención la alta frecuencia de alteraciones en la 6MWT en pacientes que cursaron cuadros leves o moderados.

Siendo necesario confirmar estos hallazgos con series de mayor tamaño, y a su vez, estudiar la evolución de éstos a largo plazo.

### BIBLIOGRAFÍA

- 1- World Health Organization. WHO; 2020. Report of the WHO-China Joint Mission on Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) pp. 1–9. <https://www.who.int/publications/m/item/who-convened-global-study-of-the-origins-of-sars-cov-2>
- 2- Terceiro, D., & Vietto, V. (2020). COVID-19: Presentación clínica en adultos. Evidencia, Actualización En La práctica Ambulatoria, 23(2), e002042. Recuperado a partir de <http://www.evidencia.org/index.php/Evidencia/articulo/view/4290>.
- 3- Wu Z and McGoogan J. Characteristics of and Important Lessons from the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) Outbreak in China. Summary of a Report of 72,314 Cases from the Chinese Center for Disease Control and Prevention. JAMA. Published online February 24, 2020. doi:10.1001/jama.2020.2648
- 4- Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC, Peacock SJ, Prescott HC. Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a review. JAMA. 2020; 324:782–793.



- 5- Cevik M, Kuppalli K, Kindrachuk J, Peiris M. Virology, transmission, and pathogenesis of SARS-CoV-2. *BMJ*. 2020;371.
- 6- Sonnweber T, Sahanic S, Pizzini A, Luger A, Schwabl C, Sonnweber B. Cardiopulmonary recovery after COVID-19, an observational prospective multi-center trial. *Eur Respir J*. 2020 <http://erj.ersjournals.com/lookup/doi/10.1183/13993003.03481-2020>
- 7- Van den Borst B, Peters J, Brink M, Schoon Y, Bleeker-Rovers C, Schers H. Comprehensive health assessment three months after recovery from acute COVID-19. *Ann Med*. 2020;0(0):1–14. doi: 10.1080/07853890.2020.1840620.
- 8- NICE: National Institute for Health and Care Excellence. COVID-19 rapid guideline: managing the long-term effects of COVID-19. <https://www.nice.org.uk/guidance/ng188/resources/covid19-rapid-guideline-managing-the-long-term-effects-of-covid19-pdf-66142028400325>.
- 9- Huang Y, Tan C, Wu J. Impact of coronavirus disease 2019 on pulmonary function in early convalescence phase. *Respir Res*. 2020;21:163.
- 10- Zhao YM, Shang YM, Song WB. Follow-up study of the pulmonary function and related physiological characteristics of COVID-19 survivors three months after recovery. *EClinicalMedicine*. 2020;25.
- 11- Huang C, Huang L, Liu C, et al. Chest CT and clinical follow-up of discharged patients with COVID-19 in Wenzhou City, Zhejiang, China. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17:1231–1237.
- 12- Carfi A, Bernabei R, Landi F. Persistent symptoms in patients after acute COVID-19. *JAMA*. 2020;324:603–605.
- 13- Iong Q, Xu M, Li J. Clinical sequelae of COVID-19 survivors in Wuhan, China: a single-centre longitudinal study. *Clin Microbiol Infection*. 2020 doi: 10.1016/j.cmi.2020.09.023. published online Sept 23.
- 14- George P, Barratt S, Condliffe R, et al., Respiratory Follow-Up of Patients with COVID-19 Pneumonia [published online ahead of print, 2020 Aug 24]. *Thorax*, 2020, <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314>. ;[thoraxjnl-2020-215314](https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-215314).
- 15- Mo X, Jian W, Su Z, et al. Abnormal pulmonary function in COVID-19 patients at time of hospital discharge. *Eur Respir J* 2020;55. Doi:10.1183/13993003.01217-2020.
- 16- WHO R&D Blueprint Novel Coronavirus COVID-19 Therapeutic Trial Synopsis, Accessed, [https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID19\\_Treatment\\_Trial\\_Design\\_Master\\_Protocol\\_synopsis\\_Final\\_18022020.pdf](https://www.who.int/blueprint/priority-diseases/key-action/COVID19_Treatment_Trial_Design_Master_Protocol_synopsis_Final_18022020.pdf). (Accessed 28 September 2020).
- 17- Graham B.L., Steenbruggen I, Miller M.R. et al. Standardization of Spirometry 2019 Update An Official American Thoracic Society and European Respiratory Society Technical Statement. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 200, Iss 8, pp e70–e88, Oct 15, 2019.
- 18- Arce SC, Baldasaria RA, Brea Folco JC, et al. Bioseguridad y prevención de infecciones cruzadas durante la realización de estudios de función pulmonar. *Rev Argentina de Med Resp. Suplemento especial COVID-19:25-31 - Mayo 2020*.
- 19- ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):111-117.
- 20- Maillou M, Malaguti C. Prueba de Marcha de Seis Minutos. Una Actualización Práctica del Posicionamiento Oficial de la ATS. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica*. 2006;37(4):132-142.
- 21- Borg GA. Psychophysical bases of perceived exertion. *Med Sci Sports Exerc*. 1982;14(5):377-81. PMID: 7154893.
- 22- Shi H, Han X, Jiang N, et al. Radiological findings from 81 patients with COVID-19 pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet Infect Dis*. 2020;20:425-34.
- 23- Venkataraman T, Frieman MB. The role of epidermal growth factor receptor (EGFR) signaling in SARS coronavirus-induced pulmonary fibrosis. *Antiviral Res*. 2017;143:142-50.
- 24- Frija-Masson J, Debray MP, Gilbert M, Lescure FX, Travert F, Borie R, et al. Functional characteristics of patients with SARSCoV-2 pneumonia at 30 days post infection. *Eur Respir J*.2020:2001754.
- 25- Ahmed H, Patel K, Greenwood D, et al. Long-term clinical outcomes in survivors of severe acute respiratory syndrome and Middle East respiratory syndrome coronavirus outbreaks after hospitalization or ICU admission: A systematic review and meta-analysis. *J Rehabil Med*. 2020;52(5).

Tabla 1. Distribución de los pacientes evaluados de acuerdo a la severidad del antecedente de COVID-19.

	SEVERIDAD			VALO P
	LEVE	MODERADO	GRAVE/CRITICO	
<b>SEXO [%(N)]</b>				
FEMENINO	73(83)	24(27)	3(4)	<b>0,004*</b>
MASCULINO	53(64)	36(44)	11(13)	
<b>EDAD (MEDIA±DE)</b>				
	44±12	56±11	53±11	<b>0,01**</b>
<b>TABAQUISMO [%(N)]</b>				
NO	68(105)	27(42)	5(8)	0,06*
SI	53(41)	37(29)	10(8)	
<b>OBESIDAD [%(N)]</b>				
NO	67(118)	25(42)	5(9)	<b>0,001*</b>
SI	44(29)	44(29)	12(8)	
<b>HTA [%(N)]</b>				
NO	75(115)	18(27)	7(11)	<b>0,0001*</b>
SI	39(32)	54(44)	7(6)	

\* VALOR P DE TEST CHI CUADRADO DE PEARSON, \*\* VALOR P DE TEST ANOVA DE UN FACTOR (AJUSTE BONFERRONI DIFERENCIA LEVE VS. GRAVE CRITICA), EN NEGRITA VALORES P ESTADISTICAMENTE SIGNIFICATIVOS.

Gráfico 1. Valor de la VEF1 en relación a la severidad del antecedente de COVID-19

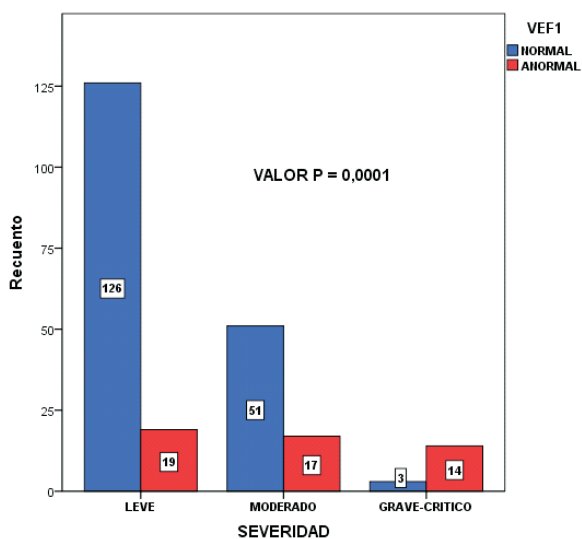
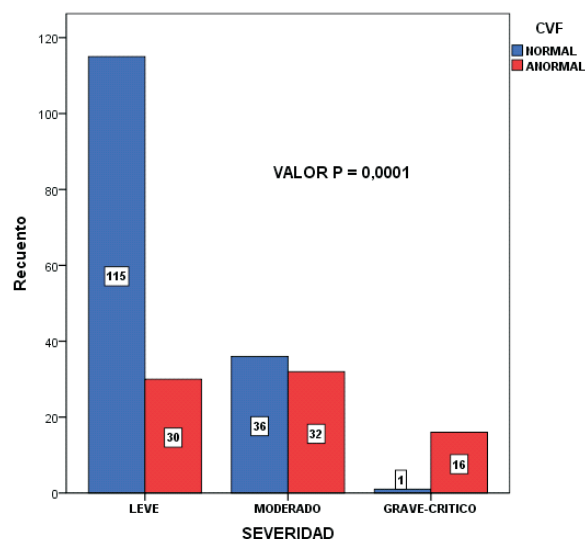


Gráfico 2. Valor de la CVF en relación a la severidad del antecedente de COVID-19



## CRIOCOCCOSIS MENÍNGEA, ABORDAJE DE UNA ENCRUCIJADA. REPORTE DE CASO

Meningeal cryptococcosis, approaching a crossroads. Case report

Castro, Maximiliano Gabriel 1,2,5; Butarelli, Elisa 1,3; Castillo, Agustina 1,4

1 Hospital JB Iturraspe. Santa Fe, Argentina.

2 mgabrielcastro@outlook.com

3 elisa.butarelli37@gmail.com

4 aguscastillolandaburo@gmail.com

5 Autor corresponsal

### RESUMEN

La criptococosis meníngea es una de las infecciones del SNC más frecuentes en los pacientes que viven con VIH en estadio SIDA.

La misma presenta una elevada morbimortalidad, por lo que incluso cuando el paciente sobrevive implica elevados costos para el sistema de salud y consecuencias tanto físicas como psicológicas y socioeconómicas a largo plazo.

Se presenta el caso de una paciente con un episodio de criptococosis meníngea de evolución particularmente tórpida, la cual requirió un abordaje multidisciplinario debido a los múltiples diagnósticos alternativos que debieron plantearse en este contexto.

Concluimos que la criptococosis meníngea continúa siendo una patología de difícil abordaje debido a la posibilidad de múltiples infecciones concomitantes debido a la baja inmunidad de los pacientes en los que se desarrolla.

La necesidad de abordar esta patología en países en vías de desarrollo con escaso acceso a algunos de los fármacos de primera elección, y con recursos diagnósticos suficientes pero limitados, jerarquiza la necesidad de compartir esta experiencia clínica a la comunidad médica.

Palabras clave: criptococosis meníngea; SIDA; infección oportunista.

Keywords: meningeal cryptococcosis; AIDS; opportunistic infection.

### INTRODUCCIÓN

El *Cryptococcus* sp., agente etiológico de la criptococosis diseminada, es una levadura capsulada que habita en superficies contaminadas con materia fecal, de palomas o gallinas(1,2). Es un patógeno oportunista con elevado neurotropismo, afectando particularmente a pacientes con infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) con un recuento menor a 100 CD4+ (1,3-6), si bien se han descrito casos con un recuento mayor e incluso con VIH negativo(7).

La criptococosis meníngea es la manifestación más frecuente(2), y se encuentra dentro de las tres patologías más prevalentes en el sistema nervioso central (SNC) de los pacientes con VIH y síndrome de la inmunodeficiencia adquirida (SIDA)(6). Su prevalencia varía según el territorio, siendo en países de bajos recursos, casi tan frecuente como la tuberculosis meníngea y la encefalitis por toxoplasmosis(4).

Un reporte de 2016 mostró una incidencia mundial 4 veces inferior (223100 casos) a la época previa a la terapia antirretroviral de alta efectividad (TAARV), donde se publicaron 957900 casos anuales, siendo el 5,67% de ellos en sudamérica de los cuales sólo 501-1000 casos corresponden a Argentina(8). Sin embargo, la letalidad no ha cambiado, siendo del 20% a los 3 meses y alcanzando el 70% en algunos países(1,9) y, en ausencia de tratamiento antimicótico específico, del 100%.

En países subdesarrollados, y en el África subsahariana en particular, se le atribuye el 15% de la mortalidad asociada a SIDA de manera global(10,11), coincidente con un reporte de la ciudad autónoma de Buenos Aires en el cual se afirmaba que es una de las principales causas de mortalidad en pacientes VIH en estadio SIDA en conjunto con la tuberculosis(12).

En contraposición con esto, un estudio realizado en el Hospital Muñiz (Buenos Aires, Argentina) mostró una reducción en la mortalidad por criptococosis en los últimos años(13).

### CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 41 años de edad, sin hábitos tóxicos. Se le diagnosticó infección por VIH (CD4+ 38 células/mm<sup>3</sup>; CV 1.364.000 copias) en el contexto de un síndrome febril prolongado. Sin identificarse una infección oportunista como causa del síndrome febril, por lo que se lo interpretó secundario al VIH y se le otorgó el alta hospitalaria con pautas de alarma y seguimiento por ambulatorio. Un mes después, consultó por un cuadro de cefalea subaguda de intensidad 9/10,

asociada a registros febriles constatados y vómitos persistentes. No se constataron alteraciones neurológicas ni signos de irritabilidad meníngea. Se evaluó la retina con un fondo de ojo, sin hallazgos patológicos. Los resultados de laboratorio se presentan en la **Tabla 1**.

Se solicitó una tomografía axial computada (TAC) de sistema nervioso central (SNC) sin lesiones focales ocupantes de espacio (LOE), se extrajeron dos frascos de hemocultivos y se le realizó una punción lumbar (PL). El análisis del líquido cefalorraquídeo (LCR) era de aspecto cristal de roca, con 0.34 g/l de proteínas, glucosa no consumida, con ausencia de glóbulos blancos y una presión de apertura de 19 cmH<sub>2</sub>O (paciente en decúbito lateral). Uno de los dos frascos de hemocultivos tomados positivizó al 4° día para *Cryptococcus Neoformans* (CN), por lo cual se inició tratamiento antimicótico endovenoso con Anfotericina B Desoxicolato.

Se realizó nueva PL de la cual se obtuvo un líquido límpido e incoloro, pero que evidenció una glucosa consumida, hiperproteorraquia (2,39 g/l), en ausencia de leucocitosis y con una presión de apertura normal (8 cmH<sub>2</sub>O). El LCR resultó tinta china positiva, con cultivo positivo para dicho microorganismo y antigenorraquia positiva 1/1024. Se realizó el diagnóstico de criptococosis meníngea.

Luego de 10 días de iniciado el tratamiento, la paciente desarrolló signos de irritación meníngea e hipertensión endocraneana, con un fondo de ojo con papiledema bilateral. Interpretando una complicación de la criptococosis se repitió la PL, objetivándose presión de apertura elevada (32 cmH<sub>2</sub>O).

Se realizaron PLs evacuadoras durante 3 días consecutivos, extrayendo un volumen total de 25 ml de LCR. Luego de una significativa mejoría clínica a los 20 días de inducción con Anfotericina liposomal, y con insuficiencia renal persistente, se decidió rotar el tratamiento a Fluconazol endovenoso.

La paciente evolucionó con empeoramiento de cuadro clínico: fiebre, alteración fluctuante del sensorio y síndrome cerebeloso. Paralelamente, el servicio de Microbiología informó que el cultivo de LCR de la PL realizada en el primer episodio de empeoramiento resultó positivo para CN.

Se plantearon como diagnósticos diferenciales: evolución tórpida de la criptococosis meníngea, una complicación (criptococomas), síndrome de reconstitución inmune(14) o infección por un patógeno oportunista concomitante. Por esto, se realizaron nuevos hemocultivos -sin rescate microbiológico- y tres PLs en días consecutivos, que

presentaron aspecto cristal de roca, la glucosa consumida, la hiperproteorraquia, escasos leucocitos y elevada presión de apertura (28 cmH<sub>2</sub>O, 25 cmH<sub>2</sub>O y 17 cmH<sub>2</sub>O, respectivamente). Se solicitó de la primera muestra un nuevo dosaje de antigenorraquia.

En una nueva TAC de cráneo con contraste, se visualizaron imágenes hipodensas sin realce en región periventricular y en cerebelo. En la resonancia magnética nuclear con gadolinio (Figura 1) se observaron imágenes hipointensas en T1, sin realce con gadolinio, e hiperintensas en T2, por lo que se planteó como diagnóstico diferencial la Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva, con PCR para virus JC negativa.

Se retomó el tratamiento de inducción con Anfotericina Desoxicolato -asociando fluconazol endovenoso- y se agregó tratamiento empírico con trimetoprima sulfametoxazol, cubriendo toxoplasmosis cerebral debido a alta prevalencia de dicha infección en nuestro medio.

La paciente evolucionó con mejoría progresiva del cuadro clínico. El dosaje pendiente de antigenorraquia arrojó un título de 1/256. En este contexto, se reinstauró el TAARV.

Luego de 68 días de internación y sólo persistiendo una leve debilidad en ambos miembros inferiores, sin otros síntomas ni hallazgos al examen neurológico, la paciente fue externada para continuar con tratamiento vía oral.

A los dos meses de tratamiento, la paciente se presenta con un recuento de CD4+ de 356 cél/mm<sup>3</sup> y carga viral indetectable.

## COMENTARIO

Se presenta el caso de M.E., una paciente joven con diagnóstico reciente de infección por el VIH, la cual presentó un cuadro de criptococosis meníngea cuya mala evolución inicial derivó en la necesidad de un abordaje interdisciplinario, focalizado en el estudio de las posibles complicaciones responsables de su empeoramiento clínico, y en la individualización del tratamiento.

Entre los diferentes eventos que marcaron la singularidad de este caso destaca la internación previa por un síndrome febril. El VIH es una causa conocida de fiebre, pero su diagnóstico es de exclusión. Esto deriva de que, en la mayoría de los casos, se encuentra el diagnóstico etiológico cuando se realizan pruebas exhaustivas(15).

Por otro lado, la paciente presentó una PL normal al ingreso, pero sus hemocultivos positizaron precozmente. Se debe tener en consideración que las infecciones por CN son primariamente pulmonares, secundariamente hematógenas y posteriormente afecta otros órganos, además de que han sido descritos casos de criptococosis meníngea con PL inicial normal(6,16).

Al inicio de la internación la paciente tenía características que se encuentran vinculadas a mala evolución clínica, como la alteración del estado de consciencia, el bajo recuento celular del LCR, la presión de apertura mayor a 22 cmH<sub>2</sub>O y los títulos elevados de antígenorraquia; así como posteriormente, la falta de clearance del cultivo a las 2 semanas, que es otro predictor de mala evolución(17-20).

Considerando la falta de disponibilidad de Flucitosina en nuestro país(21), se decidió realizar una inducción de 6 semanas con Anfotericina, teniendo en cuenta además, la aparición de imágenes en SNC compatibles con criptocomas (22). Se asoció Fluconazol en busca de sinergia terapéutica(23,24), a pesar de que no se ha demostrado que sea más efectiva que la Anfotericina monodroga, y atendiendo a la individualidad de la paciente considerando que casos similares no se encuentran contemplados en los ensayos clínicos(9,25-27). A pesar de su perfil de efectos adversos subóptimo, la falta de disponibilidad de la formulación liposomal obligó a utilizar Anfotericina B desoxicolato(7,28).

El abordaje unicista puede no ser suficiente por la alta probabilidad de presentar más de una patología en este tipo de paciente, y ante la aparición de imágenes nuevas en SNC asociado a IgG+ para *Toxoplasma gondii*, esta debió tratarse empíricamente(3,4).

Como conclusión, la criptococosis diseminada es una patología con alta morbimortalidad, y se desarrolla con bajos niveles de inmunidad celular. Ante la mala evolución, el clínico debe considerar intensificar el tratamiento, y quizás, abordar diagnósticos diferenciales. La principal intervención debería radicar en un diagnóstico precoz del VIH, para cumplir los objetivos 90-90-90 y eventualmente realizar un diagnóstico precoz de las infecciones oportunistas. Por otro lado, resaltar la importancia de evaluar el acceso a fármacos de probada eficacia como la Flucitosina(27,29,30).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Williamson PR, Jarvis JN, Panackal AA, Fisher MC, Molloy SF, Loyse A, et al. Cryptococcal meningitis: epidemiology, immunology, diagnosis and therapy. *Nat Rev Neurol.* enero de 2017;13(1):13-24.
2. Firacative C, Lizarazo J, Illnait-Zaragozı MT, Castañeda E. The status of cryptococcosis in Latin America. *Mem Inst Oswaldo Cruz* [Internet]. 5 de abril de 2018 [citado 8 de mayo de 2021];113(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5888000/>
3. Bowen LN, Smith B, Reich D, Quezado M, Nath A. HIV-associated opportunistic CNS infections: pathophysiology, diagnosis and treatment. *Nat Rev Neurol.* 27 de octubre de 2016;12(11):662-74.
4. Tan IL, Smith BR, von Geldern G, Mateen FJ, McArthur JC. HIV-associated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol.* julio de 2012;11(7):605-17.
5. Thakur KT, Boubour A, Saylor D, Das M, Bearden DR, Birbeck GL. Global HIV Neurology: A Comprehensive Review. *AIDS Lond Engl.* 1 de febrero de 2019;33(2):163-84.
6. Spec A, Powderly WG. Cryptococcal meningitis in AIDS. *Handb Clin Neurol.* 2018;152:139-50.
7. Tugume L, Rhein J, Hullsiek KH, Mpoza E, Kiggundu R, Ssebambulidde K, et al. HIV-Associated Cryptococcal Meningitis Occurring at Relatively Higher CD4 Counts. *J Infect Dis.* 23 de febrero de 2019;219(6):877-83.
8. Park BJ, Wannemuehler KA, Marston BJ, Govender N, Pappas PG, Chiller TM. Estimation of the current global burden of cryptococcal meningitis among persons living with HIV/AIDS. *AIDS Lond Engl.* 20 de febrero de 2009;23(4):525-30.
9. Tenforde MW, Shapiro AE, Rouse B, Jarvis JN, Li T, Eshun-Wilson I, et al. Treatment for HIV-associated cryptococcal meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 25 de julio de 2018;7:CD005647.
10. Rajasingham R, Smith RM, Park BJ, Jarvis JN, Govender NP, Chiller TM, et al. Global burden of disease of HIV-associated cryptococcal meningitis: an updated analysis. *Lancet Infect Dis.* agosto de 2017;17(8):873-81.

11. Lawrence DS, Boyer-Chammard T, Jarvis JN. Emerging concepts in HIV-associated cryptococcal meningitis. *Curr Opin Infect Dis*. febrero de 2019;32(1):16-23.
12. SADI - Sociedad Argentina de Infectología - HIV [Internet]. [citado 6 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sadi.org.ar/documentos/guias-recomendaciones-y-consensos/itemlist/tag/HIV?start=5>
13. Arechavala A, Negroni R, Messina F, Romero M, Marín E, Depardo R, et al. Cryptococcosis in an Infectious Diseases Hospital of Buenos Aires, Argentina. Revision of 2041 cases: Diagnosis, clinical features and therapeutics. *Rev Iberoam Micol*. marzo de 2018;35(1):1-10.
14. Balasko A, Keynan Y. Shedding light on IRIS: from Pathophysiology to Treatment of Cryptococcal Meningitis and Immune Reconstitution Inflammatory Syndrome in HIV-Infected Individuals. *HIV Med*. enero de 2019;20(1):1-10.
15. De Munter P, Derdelinckx I, Peetermans WE, Vanderschueren S, Van Wijngaerden E. Clinical presentation, causes and outcome of febrile episodes in a prospective cohort of HIV-infected patients. *Infect Dis Lond Engl*. enero de 2017;49(1):65-70.
16. Garlipp CR, Rossi CL, Bottini PV. Cerebrospinal fluid profiles in acquired immunodeficiency syndrome with and without neurocryptococcosis. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. diciembre de 1997;39(6):323-5.
17. Jarvis JN, Bicanic T, Loyse A, Namarika D, Jackson A, Nussbaum JC, et al. Determinants of Mortality in a Combined Cohort of 501 Patients With HIV-Associated Cryptococcal Meningitis: Implications for Improving Outcomes. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de marzo de 2014;58(5):736-45.
18. Graybill JR, Sobel J, Saag M, van Der Horst C, Powderly W, Cloud G, et al. Diagnosis and management of increased intracranial pressure in patients with AIDS and cryptococcal meningitis. The NIAID Mycoses Study Group and AIDS Cooperative Treatment Groups. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. enero de 2000;30(1):47-54.
19. Pasquier E, Kunda J, De Beaudrap P, Loyse A, Temfack E, Molloy SF, et al. Long-term Mortality and Disability in Cryptococcal Meningitis: A Systematic Literature Review. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 19 de marzo de 2018;66(7):1122-32.
20. Hakyemez IN, Erdem H, Beraud G, Lurdes M, Silva-Pinto A, Alexandru C, et al. Prediction of unfavorable outcomes in cryptococcal meningitis: results of the multicenter Infectious Diseases International Research Initiative (ID-IRI) cryptococcal meningitis study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis Off Publ Eur Soc Clin Microbiol*. julio de 2018;37(7):1231-40.
21. Molloy SF, Kanyama C, Heyderman RS, Loyse A, Kouanfack C, Chanda D, et al. Antifungal Combinations for Treatment of Cryptococcal Meningitis in Africa. *N Engl J Med*. 15 de marzo de 2018;378(11):1004-17.
22. Perfect JR, Dismukes WE, Dromer F, Goldman DL, Graybill JR, Hamill RJ, et al. Clinical practice guidelines for the management of cryptococcal disease: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis Off Publ Infect Dis Soc Am*. 1 de febrero de 2010;50(3):291-322.
23. Concha-Velasco F, González-Lagos E, Seas C, Bustamante B. Factors associated with early mycological clearance in HIV-associated cryptococcal meningitis. *PLoS One*. 2017;12(3):e0174459.
24. Lofgren SM, Abassi M, Rhein J, Boulware DR. Recent advances in AIDS-related cryptococcal meningitis treatment with an emphasis on resource limited settings. *Expert Rev Anti Infect Ther*. abril de 2017;15(4):331-40.
25. Pappas PG, Chetchotisakd P, Larsen RA, Manosuthi W, Morris MI, Anekthananon T, et al. A Phase II Randomized Trial of Amphotericin B Alone or Combined with Fluconazole in the Treatment of HIV-Associated Cryptococcal Meningitis. *Clin Infect Dis*. 15 de junio de 2009;48(12):1775-83.
26. Campbell JI, Kanters S, Bennett JE, Thorlund K, Tsai AC, Mills EJ, et al. Comparative effectiveness of induction therapy for human immunodeficiency virus-associated cryptococcal meningitis: a network meta-analysis. *Open Forum Infect Dis*. enero de 2015;2(1):ofv010.
27. Mourad A, Perfect JR. The war on cryptococcosis: A Review of the antifungal arsenal. *Mem Inst Oswaldo Cruz [Internet]*. 19 de febrero de 2018 [citado 8 de mayo de 2021];113(7). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5851043/>

Tabla 1- Principales parámetros de laboratorio y su evolución durante la internación

Parámetros	INGRESO	DÍA +9	DÍA +30	DÍA +60
Hb (g/dL)	9.8	6.3	5.8	8.2
GB (cél x10 <sup>3</sup> /uL)	2140	5340	8460	1920
Neutrófilos (%)	53,7%	81%		27
Linfocitos (%)	35%			52
Plaquetas (cél x10 <sup>3</sup> /uL)	163000	149000	194000	115000
Urea (g/L)	0,24	0,47	0,20	0.26
Creatinina (mg/dL)	0,75	1,71	1,93	1.55
Sodio (mEq/L)	141	143	123	136
CD4+ (cél/uL)	38 (4.0%)			
Carga viral (copias/mL)	1364876			
Serologías	VDRL negativa HEPATITIS B negativa; HEPATITIS C negativa CMV IgG positivo IgM negativo TOXOPLASMOSIS IgG positivo IgM negativo			

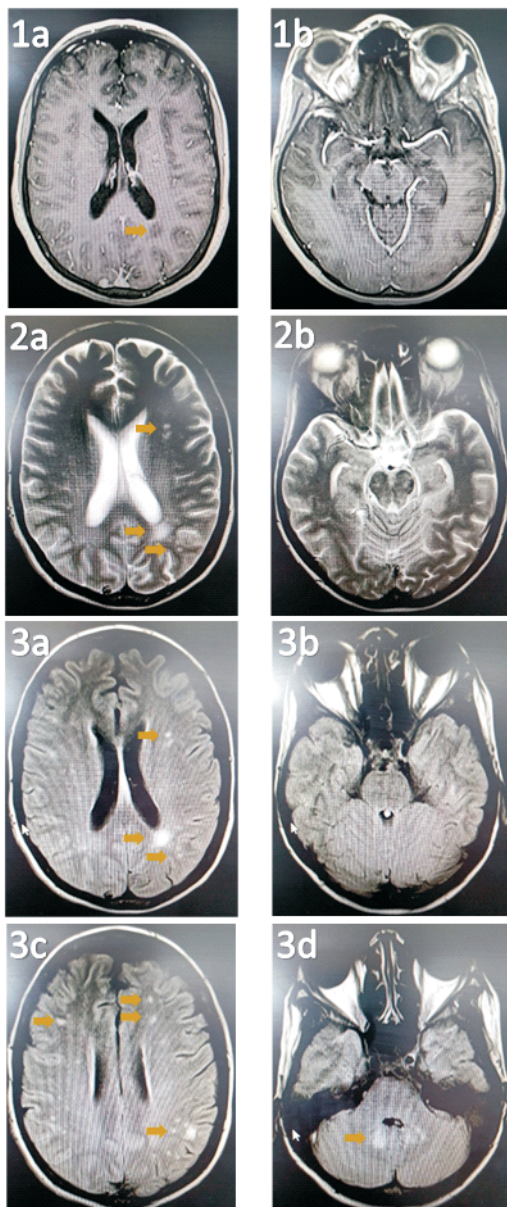


Figura 1- Resonancia magnética nuclear. 1a y 1b) T1 con gadolinio. Se observa lesión hipointensa sin realce (flecha).

2a y 2b) T2. Se observa hiperintensidad de la lesión antes descrita y aparición de nuevas lesiones hiperintensas (flechas).

3a, 3b, 3c y 3d) FLAIR. Se observa hiperintensidad de las lesiones antes descritas y aparición de nuevas lesiones satélites a las anteriores y subcorticales (flechas) así como también periventriculares cerebelosas (3d, flecha).

Se observa así también realce leptomeníngeo.

## LA VENTANA DE LA FERTILIDAD EN LA MUJER: EL ROL DEL MOCO CERVICAL COMO BIOMARCADOR.

The window of fertility in women: the role of cervical mucus as a biomarker.

Guillermo Kerz<sup>a</sup>; Melisa M. L. Velázquez, Paz, Maria, Cristina, Zerbini, Elsa.

Contacto: Dr. Guillermo Kerz. gkerz@ucsf.edu.ar.

Universidad Católica de Santa Fe.

Melisa Velázquez: melisavel@gmail.com

Maria Cristina Paz: mcpazhospital@hotmail.com

Elsa Zerbini: elsazerbini@gmail.com

### RESUMEN

Los biomarcadores son signos físicos o mediciones de laboratorio, que sirven como indicadores de procesos fisiopatológicos.

Un adecuado biomarcador debe estar en clara relación con los procesos fisiopatológicos que lo causan. Numerosos estudios centraron su objetivo en la identificación de diversos biomarcadores durante la ventana de la fertilidad, pudiéndose definir como uno de ellos al moco cervical. En efecto, la íntima relación que existe entre las hormonas sexuales producidas durante el ciclo menstrual y los tipos de moco, fértil (moco E) e infértil (Moco G), siguen ubicando a estos últimos como biomarcadores precisos de la ventana de la fertilidad.

**Palabras clave:** ventana de la fertilidad; moco cervical; periodo fértil; periodo infértil.

The window of fertility in women: the role of cervical mucus as a biomarker.

#### Abstract

Biomarkers are physical signs or laboratory measurements indicating pathophysiological processes. A proper biomarker must be clearly connected with the pathophysiological processes that cause it. Numerous studies focused their goal on identifying a variety of biomarkers during the fertility window, including cervical mucus. Indeed, the close relationship between sexual hormones produced during the menstrual cycle and the types of mucus, both fertile (E mucus) and infertile (G mucus), continue to place them as accurate fertility window biomarkers.

Keywords: fertility window; cervical mucus; fertile period; infertile period.

### INTRODUCCIÓN

El estudio de la ventana de la fertilidad permite la determinación del periodo fértil, durante el cual la relación sexual podría resultar en un embarazo. Como todo periodo, la ventana de la fertilidad presenta un comienzo y un final y se han identificado numerosos biomarcadores para determinar ese comienzo y ese final (Brown 2011, Blackwell et al., 2013). (Figura 1)

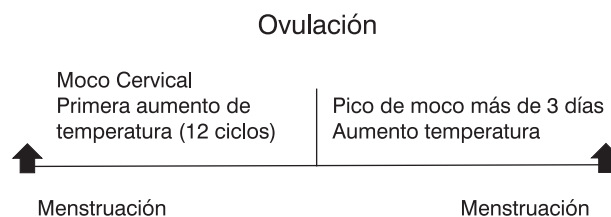


Figura 1 - Adaptación:  
Ventana de la Fertilidad y métodos sintotérmicos

La duración de la ventana de la fertilidad depende de los enfoques conceptuales adoptados, donde la supervivencia del espermatozoide y del óvulo son determinantes.

Wilcox et al., estimaron la probabilidad de concepción 5 días antes de la ovulación y 1 día luego de la misma. En relación con ello, Fehring (2002) propuso que identificar el día en que se produce el pico de moco cervical (evento clave durante la ventana de la fertilidad) permite aumentar las probabilidades de embarazo, dado que las características del moco en ese momento del ciclo menstrual proveen un medio adecuado para la supervivencia del espermatozoide y su transporte al tracto reproductor femenino alto.

Por otra parte, se ha diferenciado la ventana de la fertilidad fisiológica de la ventana de la fertilidad clínica, definiéndose esta última como la sensación de humedad que produce el moco cervical a nivel de la vulva. Dicha sensación y/o visualización del moco estrogénico a nivel de la vulva, marcaría el comienzo de la ventana de la fertilidad clínica, periodo durante el cual se ve facilitado el transporte de los espermatozoides dado que el moco es acuoso, filante, tipo clara de huevo (tipo [E]: Estrogénico).

Por el contrario, por fuera de tal periodo, se ve impedido dicho transporte dado que el moco es espeso, grumoso (tipo [G]: Gestagénico o Progestacional). (Ecochard, Duterque, Leiva, Bouchard, & Vigil, 2015, p.1320)

#### El moco cervical como biomarcador

El moco cervical es un hidrogel producido por las glándulas cervicales. Se lo define como una mezcla compleja de agua, lípidos, colesterol, iones inorgánicos, proteínas, células y mucopolisacáridos



producidos y/o provenientes principalmente del epitelio endocervical.

Los primeros reportes que evaluaron las propiedades bioquímicas del moco, le atribuyeron a las glicoproteínas que lo componen un rol muy importante, (indicando que el tamaño de las mucinas intervinientes probablemente contribuye a la permeabilidad del canal endocervical, participando como el principal andamiaje de la estructura gelatinosa del moco.

En efecto, la variación del moco durante el ciclo menstrual en cuanto a la composición y estructura de los carbohidratos, es particularmente observable en los residuos de azúcar que contienen grupos sulfato y residuos de ácido siálico.

Las moléculas de azúcares cargadas consolidan y protegen la estructura de la mucina, pero su papel exacto en las propiedades reológicas del moco sigue siendo difícil de interpretar. Se supone que la glicosilación terminal de las mucinas puede ser el principal factor determinante de dichas propiedades del moco.

Esto es, debido a la repulsión mutua de cargas entre las moléculas de mucina y entre las cadenas laterales de carbohidratos de las mucinas que, al perderse, alteran la disposición de las moléculas de mucina en la solución, lo que causaría la disminución de la viscosidad del moco.

Por otro lado, se sabe que la secreción diaria de moco cervical varía de acuerdo con las fases del ciclo: 600 a 700 mg/día a mitad del ciclo o días preovulatorios, y 40 a 60 mg/día en la fase folicular temprana (postovulatoria).

La acción de los estrógenos, a partir de cierto umbral de concentración, estimula la producción de un moco con las características ya señaladas, que facilita el transporte de los gametos masculinos. La progesterona, por su parte, anula estos efectos.

La importancia del moco cervical en la fertilidad radica en su capacidad de aceptar, filtrar, preparar, almacenar y liberar esperma para su transporte y fertilización en el oviducto, dado que las células espermáticas son incapaces de sobrevivir y transportarse en ausencia de niveles suficientes de moco tipo estrogénico.

Éste tiene un efecto potenciador sobre la capacitación de los espermatozoides, y actúa como un "filtro pasivo" que selecciona y excluye las células espermáticas con mecanismos defectuosos de locomoción. En efecto, la migración a través del moco cervical aumenta la capacidad de los espermatozoides de experimentar una reacción acrosómica.

Por el contrario, dado que la cantidad de moco cervical es escasa durante la fase lútea y con bajo contenido de agua, éste funciona como una verdadera barrera para las células espermáticas durante este periodo.

En cuanto a las variaciones descritas del moco cervical, Menarguez et al. (2003) han destacado la importancia de: 'observar la heterogeneidad en la fase estrogénica, del moco cervical, no así la homogeneidad durante la fase progestacional'.

En esta misma dirección, Hume había afirmado tempranamente que los patrones de moco cervical ponían de manifiesto el aumento de estradiol, mostrándose estos patrones mucosos como marcadores exactos de las fases de fertilidad e infertilidad en el ciclo de la mujer, y confirmando que están influidos por variables del contexto, tales como el estado endócrino, que regula los cambios cíclicos característicos, así como por el pH.

#### **Moco fértil o estrogénico**

En 1968, los estudios realizados por Erik Odeblad con resonancia magnética nuclear demostraron la presencia de un moco de baja viscosidad (E) y otro de alta viscosidad (G). El moco tipo E se lo consideró estimulado por los estrógenos mientras que el tipo G, por la progesterona según.

En este sentido, se sabe que los estrógenos incrementan la hidratación del moco, produciendo una secreción acuosa de baja viscoelasticidad, lo que permite la espermomigración mencionada anteriormente. Además del flujo de agua hacia la luz cervical, el aumento de los canales de K<sup>+</sup>, el cambio de pH y el efecto antibacteriano del moco también responden al aumento del nivel de estrógenos.

Además, mediante la técnica de *spread it out* desarrollada por Odeblad (que consiste en la extensión del moco cervical sobre el portaobjeto, por medio de una aguja y en todas direcciones), es posible observar los distintos tipos de moco al microscopio óptico según los patrones que adoptan en los extendidos, reflejando los cambios mencionados que ocurren dentro del cuello uterino. Por el contrario, el fenómeno de cristalización no es posible observarlo *in vivo*.

De acuerdo a lo descrito, los estrógenos causarían un aumento en el fenómeno de cristalización a través de mecanismos que estimulan el metabolismo electrolítico en el epitelio cervical. y, por ende, la aparición del moco tipo fértil (estrogénico), de menor viscosidad, cuyas características de cristalización en hojas de helecho aumenta la probabilidad de concepción. (Figura 2)

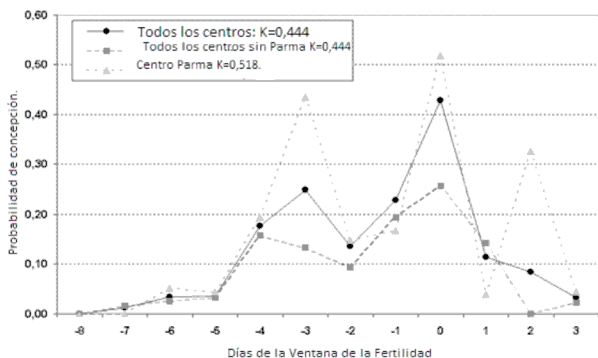


Figura 2: Moco cervical y probabilidad de concepción, donde el día "0" indica el día de ovulación (adaptación)

En efecto, es ampliamente aceptado que las propiedades biofísicas del moco cervical son cruciales para la penetración espermática y por lo tanto para la fecundación. En tal sentido "Bigelow et al.", concluyeron que las características del moco en el día del coito proporcionan un predictor clínicamente importante de la probabilidad de concepción independiente del conocimiento del momento de la ovulación. Dichos autores, llegaron a la conclusión de que los cambios en la calidad del moco a lo largo del intervalo fértil predicen las probabilidades de concepción específicas del día".

**Moco Infértil o Gestagénico**

El moco infértil o tipo G, se trata de un moco de alta celularidad, que no cristaliza. Luego de la ovulación, con la formación del cuerpo lúteo y el aumento de la síntesis de progesterona, el moco cervical se transforma en un moco compacto, que inhibe la capacitación, la motilidad y la penetración espermática. Es un moco opaco, espeso con gran cantidad de células polimorfonucleares. Forma un verdadero tapón mucoso (cita?).

Esto sucede bajo influencia progestacional, disminuyendo la hidratación y los espacios intermicelares, restringiendo de este modo la penetración espermática.

Inmediatamente luego de la ovulación, se puede observar moco del tipo G. Esto es debido a que los niveles de progesterona se encuentran por encima de los niveles de estrógenos, apareciendo un moco con alta celularidad e incapaz de cristalizar. (Figura 3)

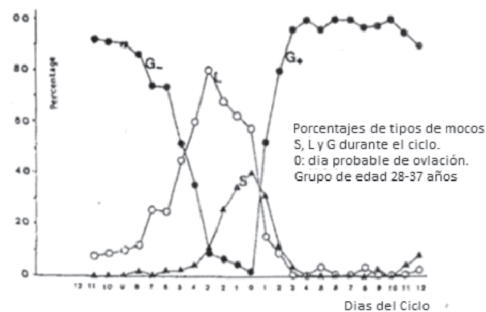
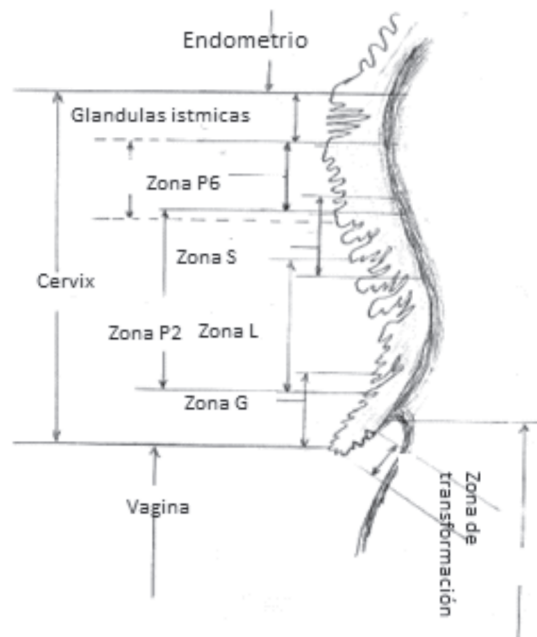


Diagrama de porcentajes de los tipos de secreción L, S y G según Odeblad

Figura 3: Adaptación; Subtipos de moco [G]

**Geolocalización del Moco E y G en el cuello uterino**

El moco infértil tipo (G) se produce en la parte inferior del cuello uterino, muy cerca del orificio cervical externo, mientras que el tipo fértil (E) se produce en la parte media y superior del canal endocervical (Figura 4)



Prof. Erik Odeblad  
Diferentes zonas del Cervix, donde se producen los diferentes tipos de moco.

Figura 4: Adaptación Geolocalización de producción de moco [G] y [E] en el cuello uterino

Dada la secreción localizada de los distintos tipos de moco, sería importante esclarecer empíricamente si en la cirugía de cuello uterino (conización), la profundidad del cono podría afectar la fertilidad, teniendo en cuenta la geolocalización de las criptas endocervicales.

### **El rol del moco cervical en el comienzo y finalización de la ventana de la fertilidad**

Según algunos autores, el comienzo de la ventana de la fertilidad en la mujer se producirá 5 días antes de la ovulación y su finalización 1 día luego de la misma. En otras palabras, la longitud de la ventana de la fertilidad se basa fisiológicamente en la vida in vivo de los gametos y se determina por la probabilidad de concepción del coito.

Por su parte, Brown definió el comienzo de la ventana de la fertilidad cuando el glucuronido 3 estradiol supera los  $15 \mu\text{g}/24 \text{ h}$  en orina, dado que a partir de dicha concentración fue posible detectar la sensación de humedad a nivel de la vulva y observar la transformación de moco infértil a moco tipo fértil al microscopio.

Estos eventos, son acompañados por la maduración folicular, durante la cual los estrógenos aumentan, hasta alcanzar el pico estrogénico antes de la ovulación. En efecto, el hito de la ventana de la fertilidad lo determina la ovulación, donde el folículo en maduración, llamado folículo maduro o de Graaf, alcanza su diámetro de ovulación, y libera el ovocito. Al mismo tiempo, las criptas endocervicales son estimuladas por el pico estrogénico a producir un mayor volumen de moco fértil (E).

Una vez producida la ovulación y formado el cuerpo amarillo, el moco cambia a infértil o tipo G, por acción de la progesterona, marcando el comienzo del fin de la ventana de la fertilidad. Sin embargo, el síntoma único del cambio en el tipo de moco, no es prueba suficiente de que ha ocurrido la ovulación dado que puede ser informado incluso en ausencia de niveles crecientes de estrógenos, como ocurre durante la lactancia (Kennedy et al., 1995; Blackwell et al., 2018)

Desde la década de 1930, se han investigado numerosos biomarcadores de la ventana fértil con el objetivo de empoderar a mujeres y parejas que buscan utilizar métodos basados en la conciencia de fertilidad o implementan la planificación familiar natural para evitar el embarazo, así como para ampliar la comprensión de la fisiología reproductiva humana.

Estos biomarcadores incluyen cálculos calendarios informados por ciclos previos, temperatura corporal basal, fluido cervical (moco), auto palpación del cuello uterino y dispositivos utilizados en el hogar para medir las hormonas reproductivas en la orina, incluyendo LH y estrógenos o metabolitos de alguna de ellas.

En los últimos años se ha incrementado el interés por la ventana de la fertilidad, a través de aplicaciones utilizadas en celulares, basándose en el calendario y orientadas a los síntomas, pero hasta la fecha no se ha podido demostrar una eficiencia significativa de las mismas.

Es por ello, que se necesitan futuras investigaciones para relacionar con mayor precisión cada tipo de moco cervical con las concentraciones séricas de estradiol y progesterona subyacentes. De esta manera, los cambios que experimenta el moco cervical serían un signo apropiado para ser empleado como un preciso biomarcador de la ventana de la fertilidad, teniendo en cuenta su hormono-dependencia con el ciclo menstrual.

**Conflicto de interés:** El primer autor declara pertenecer al comité editorial de la revista del Colegio de Médicos de Santa Fe. 1ra. Circunscripción

**SÍNDROME DE EISENMENGER Y EMBARAZO. MANEJO MULTIDISCIPLINARIO DE UN CASO CLÍNICO.**

Eisenmenger syndrome and pregnancy. Interdisciplinary management of a clinical case

**Autores**

Dra. Colombo Eliana\*, Medica Tocoginecologa, Instructora de Residentes Hospital Cullen.

Dr. Arias Carlos, Medico Tocoginecologo, Jefe de servicio de Obstetricia Hospital Cullen, col.

Contacto: elianacolombos@gmail.com; carlosarias56@gmail.com

**RESUMEN**

El embarazo está contraindicado en toda paciente con hipertensión pulmonar, y particularmente en aquellas con síndrome de Eisenmenger (SE). Se describe el caso de una paciente con gestación avanzada y SE que cursó internación en el Hospital José María Cullen, de la ciudad de Santa Fe, quien gracias al manejo multidisciplinario, realizó parto vaginal eutócico de recién nacido de término, y pese a las complicaciones de su cardiopatía preexistente pudo externarse junto a su recién nacido.

**Palabras clave:** Cardiopatía congénitas y embarazo, Síndrome de Eisenmenger y embarazo.

**Abstract:** Pregnancy is contraindicated in patients with pulmonary hypertension, and especially in those with Eisenmenger Syndrome (SE).

This report describes the case of a patient in an advanced stage of pregnancy and SE, who was admitted to the José María Cullen Hospital in Santa Fe city.

As a result of a multidisciplinary management of the case, the patient gave birth to a full-term newborn through eutocic vaginal delivery, and despite the complications of her pre existing heart disease, she was able to obtain the medical discharge together with her newborn.

**INTRODUCCIÓN**

A nivel mundial, las pacientes con cardiopatías que se embarazan son un desafío para los equipos de salud. En la Argentina cada año nacen 7.000 niños con cardiopatías congénitas, más del 85% de la población sobrevive hasta la edad adulta y las mujeres de esta población pueden concebir con menos riesgos si son evaluadas y seguidas por un equipo de salud con experiencia en el manejo de este complejo grupo<sup>1</sup>.

Según recomendaciones de la Asociación Americana de Cardiología existen contraindicaciones indiscutibles al embarazo, dentro de las cuales se encuentra el síndrome de Eisenmenger (SE).

**Caso clínico:** Paciente de 27 años que ingresa al servicio de obstetricia del Hospital Cullen, cursando su quinta gesta, cuatro partos vaginales anteriores, un embarazo de 34,3 semanas, derivada del consultorio de hipertensión pulmonar por progresión de su disnea. La paciente presentaba diagnóstico de *síndrome de Eisenmenger (ductus arterioso persistente – Hipertensión pulmonar severa)* y había abandonado los controles y medicación.

Durante la internación permanece en seguimiento por obstetricia, cardiología y hematología. Se instaura tratamiento médico con Sildenafil, Enoxaparina y Furosemida y se realiza maduración pulmonar fetal. Ecografía obstétrica y laboratorio al ingreso normales. ECG: sobrecarga derecha. Ecocardiograma materno: FSVI conservada. Septum paradojal. CD dilatadas, FSVI límite normal. IT moderada, IP leve. Se observa Ductus arterioso permeable. Ecocardiograma Fetal: Normal.

Se realiza ateneo inter-servicios (obstetricia, cardiología, hematología, anestesiología, unidad de terapia intensiva (UTI), neonatología y dirección del hospital) para tomar conducta sobre modo de finalización del embarazo. Se decide, inducción del trabajo de parto en condiciones controladas, con misoprostol vía vaginal, monitoreo cardíaco continuo, y analgesia para parto. Se realiza a las 37 semanas (examen vaginal: Bishop 8) con 50 mcg de misoprostol. El servicio de UTI coloca un introductor vascular femoral derecho flexible por posibilidad de requerir ECMO durante el procedimiento.

Se realiza el control del trabajo de parto en quirófano cardiovascular, bajo control de médicos tocoginecólogos, anestesiólogo, cardiólogo, terapeutas y neonatólogos, soporte extracorpóreo de ECMO en Stand By y óxido nítrico para eventual descompensación.

Cuando la paciente presenta 8 cm de dilatación cervical, se realiza analgesia por vía raquídea (plaquetas: 81000), y se realiza rotura artificial de membranas, realiza parto vaginal (PV) eutócico, neonato vital, alumbramiento espontáneo y completo.

Se colocan 600 mcg de misoprostol intrarectal para prevenir atonía uterina. Se transfunden 10U de plaquetas y se realiza esterilización tubaria laparotómica, por solicitud de la paciente.

Egresada de quirófano compensada, sin requerir asistencia de ECMO, pasa a UTI donde permanece con monitoreo continuo, ecocardiografía doppler diario y oxigenoterapia. A los 5 días vuelve a sala de común donde permanece en internación conjunta con lactancia positiva, recibiendo alta hospitalaria a las 48 hs.

La paciente reingresa a los 11 días, por cuadro de metrorragia y shock hipovolémico, se realizó reanimación y transfusión de 2 UI de glóbulos rojos.

Se realizó ecografía con sospecha de malformación arterio-venosa (MAV) (Figura 1 y 2). Servicio de Hemodinamia realizó embolización de la arteria uterina derecha por arteriografía con anestesia local y control cardiológico (Figura 3). La paciente evolucionó favorablemente externándose a las 48 hs; el control ecográfico a los 3 meses resultó un estudio normal.

## DISCUSIÓN

El SE es una complicación tardía de un defecto cardíaco congénito no corregido a tiempo, en el caso de nuestra paciente del conducto arterioso permeable, que evoluciona hacia una enfermedad vascular pulmonar. El trastorno se presenta cuando la presión arterial sistólica pulmonar comienza a igualarse a la presión arterial sistémica y la dirección del shunt se invierte de pulmonar a sistémica.

En nuestro país no existen estadísticas sobre el tema, y las internacionales son variables. En la revista americana de cardiología de 2019 el SE se asoció en pacientes embarazadas con un riesgo alto de eventos cardíacos (65.5%), y la mortalidad materna fue del 10.3%, la progresión a insuficiencia cardíaca del 48.3%<sup>2</sup>, en dicho reporte se informa también que las pacientes de países en vía de desarrollo presentan peor pronóstico materno y fetal<sup>3</sup>.

La edad promedio de supervivencia de los pacientes con SE es de 33 años. El objetivo del tratamiento es evitar cualquier factor que desestabilice el delicado balance fisiológico que presentan<sup>4</sup>

En este sentido, el embarazo plantea una carga adicional de volumen circulatorio para el *ventrículo derecho*, la caída de la *resistencia vascular sistémica* aumenta la *derivación de derecha a izquierda*, generando hipoxemia marcada, lo que puede causar aborto, *parto prematuro* o retraso del

*Crecimiento fetal intrauterino*. La hipoxemia crónica genera policitemia que aumenta la viscosidad sanguínea, lo cual sumado al estado de hipercoagulabilidad de la gestación puede generar trombosis poniendo en riesgo la vida materna y fetal.<sup>2</sup>

Además en madres con cardiopatías congénitas el riesgo fetal de prestar anomalías congénitas es mayor (0.8% madres sanas vs 3-6% madres con cardiopatías)<sup>1</sup>, en nuestro caso la paciente no presentó poliglobulia, y si bien se indicó heparina profiláctica esta debió suspenderse por presentar plaquetopenia, y tanto por diagnóstico prenatal (ecocardiografía fetal normal) como postnatal se descartó patología cardiológica congénita en el recién nacido.

Con respecto a la vía de finalización del embarazo, en condiciones fisiológicas, con cada contracción uterina aumenta un 10 a 30% el gasto cardíaco durante la primera etapa del PV, y hasta el 50% en la segunda. La pérdida sanguínea esperable es de aproximadamente 400 ml, pero es 800–1,000ml en una cesárea. Sin embargo el momento más crítico es el postparto inmediato, donde se produce un aumento en el volumen sanguíneo secundario al aumento del retorno venoso desde el útero y vena cava inferior por descompresión. Cabe destacar que las pacientes con SE son particularmente vulnerables a los cambios hemodinámicos. Los riesgos adicionales de la cirugía incluyen sangrado excesivo, arritmia postoperatoria, TVP y embolia paradójica. Por lo anteriormente descrito el PV es preferible y más seguro en estas pacientes<sup>6</sup>.

Es de vital importancia que el nacimiento se produzca en un centro de atención terciaria con manejo multidisciplinario de expertos en cardiología, medicina materno-fetal, anestesia y neonatología entrenados y en conocimiento del caso problema.

La terapia con *vasodilatadores pulmonares* puede mejorar el resultado para las madres con SE, reduciendo *la resistencia vascular pulmonar* y, por lo tanto, estabilizando la función ventricular derecha, el *óxido nítrico* inhalado puede ser útil en el momento del parto. En nuestro caso estaba como terapia alternativa en stand by pero no fue necesario utilizarlo dado que las condiciones maternas no lo requirieron.

Finalmente el período expulsivo del parto debe ser rápido y cuidadoso, evitando pujos fuera de contracción, y ayudando al descenso y desprendimiento mediante parto asistido de ser necesario.

La oxitocina es una droga vasoactiva que debe evitarse en pacientes con SE por sus efectos

Hemodinámicos, por lo cual la inducción debió realizarse con misoprostol, y para prevenir la hemorragia postparto se utilizó la misma droga por vía intrarrectal, que asociados al masaje uterino generaron una buena contracción uterina evitando una pérdida hemática desmedida, dado los riesgos que se presentaban para hemorragia postparto, plaquetopenia y multiparidad.

La anticoncepción es un tema importante a tratar con estas pacientes, por la contraindicación a nuevos embarazos. Debería recomendarse un método eficaz como la vasectomía a la pareja o la ligadura tubarica, dado que los anticonceptivos combinados con estrógenos no se recomiendan por su riesgo trombogénico y el DIU presenta un riesgo aumentado de endocarditis y hemorragias en estas pacientes<sup>4</sup>. El puerperio es uno de los momentos hemodinámicos más críticos, y en las pacientes con SE es donde se reporta la mayor mortalidad, es por esto que se recomienda de manera universal que se lleve a cabo en UTI.

## CONCLUSIONES

A pesar de los avances en diagnóstico, manejo y tratamiento en el abordaje de las pacientes con cardiopatías, el embarazo sigue estando contraindicado en muchas de ellas por el riesgo de descompensación cardiológica que genera.

De esta manera las pacientes embarazadas con cardiopatías siguen siendo un desafío para el sistema y los profesionales de la salud. Por lo cual es de vital importancia contar con redes de manejo adecuado para poder diagnosticar y derivar oportunamente estas pacientes a un nosocomio de tercer nivel donde, de manera multidisciplinaria y contando con los profesionales y el equipamiento adecuado, puedan manejarse estos casos garantizando la mejor atención para el binomio madre-hijo.

## BIBLIOGRAFÍA

- 1- Mouratian M, Capelli H. (2009) Síndrome de Eisenmenger. Estrategias para el manejo de una población especial. PROSAC. 4(2): p. 89-97.
- 2- Braz J. (2016). Eisenmenger syndrome in pregnancy. Revista brasileña de cirugía cardiovascular. 31 (4) 325–329
- 3- Clennon EK., Pare E., Amato P., Caughey AB. (2019) Uso de sustitutos gestacionales para mujeres con síndrome de Eisenmenger: un análisis de costo-efectividad. J Matern Fetal Neonatal Med, pp. 1 – 6.

- 4- Canobbio MM, Warnes CA, Aboulhosn J. y col. (2017) Management of Pregnancy in Patients With Complex Congenital Heart Disease: A Scientific Statement for Healthcare Professionals From the American Heart Association. J Am Coll Cardiol. Circulation 135, 50-80.

- 5- Warnes, C. A. (2015). Pregnancy and Delivery in Women With Congenital Heart Disease. Circulation Journal, 79(7), 1416–1421.

- 6- Sliwa K., Baris L. (2020). Pregnant women with Uncorrected Congenital Heart Disease: Heart failure and mortality. J Am Coll Cardiol. 8 (2): 100-110

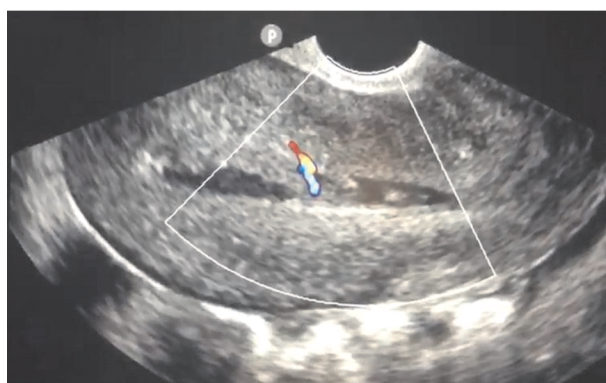


Figura 1



Figura 2

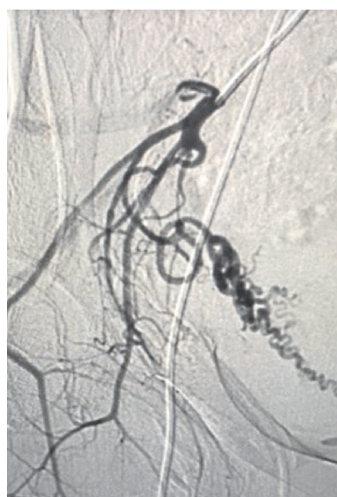


Figura 3

## ENCEFALITIS POR VIRUS VARICELA ZOSTER; EN UN NIÑO DE 11 AÑOS DE EDAD INMUNOCOMPETENTE, INTERNADO EN LA CIUDAD DE SANTA FE, ARGENTINA.

Varicella Zoster Virus Encephalitis; in an immunocompetent 11-year-old child, hospitalized in Santa Fe city, Argentina

### Autores

- 1- BALLARINI, María Sol (sol.balla.27@gmail.com)
- 2- CARDOZO, María Jose (Email: majo\_crazy19@hotmail.com)
- 3- TUCHIN, María Laura (laurituchin@hotmail.com)

### INTRODUCCIÓN

El virus Varicela Zóster (VVZ), se conoce por ser responsable de un amplio espectro de enfermedades neurológicas que van desde neuralgia postherpética hasta neuritis, encefalitis, mielitis, ventriculitis y meningitis.

El VVZ afecta exclusivamente al ser humano; después de la infección inicial permanece latente en la raíz de los ganglios dorsales de la médula espinal. La reactivación es común especialmente en ancianos e inmunocomprometidos y la manifestación cutánea es la más frecuente. Las complicaciones neurológicas pueden ocurrir en forma simultánea con la erupción o meses después.

### OBJETIVOS

Describir un caso de presentación simultánea de encefalitis por VVZ con manifestaciones cutáneas en un paciente sin antecedentes de inmunodeficiencia, con una infección primaria previa, antes de los 12 meses de edad.

### DESCRIPCIÓN Y PRESENTACIÓN CASO CLÍNICO

Paciente masculino, 11 años de edad que presentó varicela a los 6 meses sin complicaciones; dos cirugías, criptorquidia a los 11 meses y amigdalectomía a los 9 años. Eutrófico con vacunas completas.

Comienza con 3 días de vómitos, cefalea intensa fronto-occipital y fiebre (38°C). Consulta de forma ambulatoria, se indican analgésicos y metoclopramida IM, enviando a su domicilio.

Posteriormente agrega desorientación, ataxia, bradipsiquia y lesiones vesiculares en ramillete en región dorsal derecha que compromete una metamera; consulta nuevamente y se decide su internación. Al ingreso, paciente lúcido, vigil, pupilas isocóricas y reactivas, fonofobia y fotofobia, sin signos de irritación meníngea, con ataxia estática. Afebril. Suficiencia cardiopulmonar. Presenta en región dorsal derecha sobre parrilla costal lesiones previamente descritas.

Se decide por sospecha de meningoencefalitis realizar laboratorio: GB 6900 (68/21) VSG 20, PCR (-), Glucemia 0.67g/l; tomografía de encéfalo, sin alteraciones; por lo que se realiza punción lumbar (LCR: incoloro, límpido, proteínas 0,1 gr/l, glucorraquia 0,35mg/l, Pandy negativa, acelular) y se solicita cultivo y virológico en LCR. Se toma Hemocultivo y se medica con ceftriaxona 80mg/kg/día, Aciclovir 60mg/kg/día cada 8 hs y dexametasona 0.6 mg/kg/día cada 8 hs EV.

Paciente que evoluciona favorablemente, con cultivos negativos, por lo que suspende dexametasona y ceftriaxona al 3er día, continuando con Aciclovir; mejorando sintomatología neurológica y exantema vesicular. Posteriormente se recibe PCR (+) de LCR a VVZ. Cumple tratamiento 14 días con Aciclovir EV, y se otorga alta médica.

### CONCLUSIÓN

La presentación de Herpes Varicela Zóster en la infancia es poco común, las complicaciones severas del sistema nervioso central secundario a la reactivación son extremadamente raras sobre todo en pacientes inmunocompetentes. Los pacientes que tienen una infección primaria por el VVZ, antes de los 12 meses de edad como en el presente caso; se encuentran en un riesgo mayor de reactivación, incluyendo manifestaciones en el SNC en la adolescencia a pesar del estado inmunológico. Debido al beneficio de la terapia antiviral temprana y su contribución en la disminución de la morbilidad y mortalidad, es de vital importancia el reconocimiento de las complicaciones neurológicas del VVZ.

### BIBLIOGRAFÍA

- Meningoencefalitis herpética: ¿cuándo sospecharla?. María de las Mercedes Magaz. Revista del hospital Italiano de Buenos Aires. Diciembre 2015
- Encefalitis. M. L. Navarro Gómez y Otros. Protocolos diagnóstico-tratamiento de la AEP: Infectología Pediátrica
- Herpes Zóster y encefalitis: Reporte de un caso y revisión de la literatura. Gonzalez-Saldaña Napoleón y Otros. Revista de enfermedades infecciosas en pediatría 2013.
- Red Book. Enfermedades infecciosas en pediatría. Kimberlin y otros. Informe 2018-2021. 31 Edición. Editorial médica Panamericana.

## TROPONINAS, UTILIDAD CLÍNICA EN SITUACIONES ESPECIALES

Troponins, clinical usefulness in special situations

Castro, Maximiliano 1,2; Montiel, Julia 1,3; Cuevas, Gisel 1,4,5  
 1- Hospital JB Iturraspe. Santa Fe, Argentina.  
 2- mgabrielcastro@outlook.com  
 3- juliamontiel94@gmail.com  
 4- giselcvs@gmail.com  
 5- Autor corresponsal

### RESUMEN

El aumento de los niveles plasmáticos de troponinas implica daño miocárdico, y como tal son una herramienta fundamental para la práctica clínica, actualmente consideradas una pieza fundamental de la definición del infarto agudo de miocardio (IAM).

Sin embargo, al mismo tiempo que son útiles como predictores de mal pronóstico, las elevaciones son de difícil interpretación debido a que pueden estar en ausencia de un evento coronario, particularmente cuando se utilizan los ensayos de nuevas generaciones de alta sensibilidad y ultrasensibles y cuando dichas elevaciones son leves a moderadas.

Nos proponemos por lo tanto revisar la evidencia sobre la utilidad de las elevaciones de troponinas en situaciones especiales: anatomía coronaria normal, patología crítica no cardiovascular, enfermedad renal crónica y edad avanzada, insuficiencia cardíaca e hipertrofia del ventrículo izquierdo; donde se encuentran valores basales de troponinas muy elevados en ausencia de eventos isquémicos coronarios agudos.

**Palabras clave:** troponinas; enfermedad renal crónica; insuficiencia cardíaca; hipertrofia ventricular; punto de corte.

### INTRODUCCIÓN

La troponina I cardíaca (cTnI) y la T (cTnT) son proteínas reguladoras que controlan la interacción mediada por calcio de la actina y la miosina en el miocardiocito.

Su utilidad en la práctica clínica se deriva de que su valor -y, fundamentalmente, el cambio en su valor plasmático es un indicador de daño miocárdico y - más específicamente- de destrucción de los miocardiocitos, ya que sólo se liberan al torrente sanguíneo cuando se rompe la membrana celular (1). A diferencia de la cTnI, la cTnT se expresa en menor medida en el músculo esquelético.

Su medición se realiza a través de ensayos inmunoabsorbentes ligados a enzimas (ELISA), en la mayoría de los cuales los anticuerpos de captura

Son monoclonales específicos para la cTn que se está midiendo. Cada ensayo es diferente porque los anticuerpos utilizados son diferentes, lo que deriva en que cada laboratorio determina su propio punto de corte.

Posterior al desarrollo de los ensayos de cTn, se han puesto a disponibilidad kits de ensayos de alta sensibilidad (hsTnT) definidos como aquellos con un coeficiente de variación del límite superior de referencia (LSR) <10%, y más recientemente kits ultrasensibles.

La capacidad de los ensayos de hsTnT para detectar niveles más bajos de troponinas en sangre, con una mayor precisión (sensibilidad analítica), ha demostrado una mejor performance para el diagnóstico temprano de IAM.

Sin embargo, estudios en pacientes en departamentos de emergencia han mostrado que mientras que los ensayos de hsTnT aumentan ligeramente la sensibilidad para IAM a expensas de un descenso de la especificidad, sí se comportan de manera significativamente superior que los ensayos de cTnT para su identificación. (2)

Aún más, se ha visto que con ensayos de hsTnT y hsTnI, la mayoría de los individuos sanos tiene niveles bajos pero detectables de troponinas en sangre, y se ha llegado a postular que para ser considerados de alta sensibilidad es esperable que esto suceda (3).

Por otro lado, situaciones fisiológicas -como el ejercicio extenuante-, patologías tanto cardíacas, no cardíacas y quirúrgicas aumentan los niveles de troponinas por arriba del percentil 99. (1)

Con respecto a los falsos positivos de la técnica -es decir la detección de troponinas en ausencia de las mismas, independientemente del cuadro de base- se da más comúnmente por reacciones cruzadas o por anticuerpos heterófilos. (4)

Todo esto se complejiza debido a la dificultad de definir la población de referencia y el LSR, ya que depende del estrato etario y del sexo.

Por esto, el Clinical and Laboratory Standards Institute recomienda la inclusión de al menos 120



pacientes por grupo de sexo y edad. Y a la dificultad de reclutar una muestra tan numerosa se suma la necesidad de descartar un gran número de pacientes debido a comorbilidades (habitualmente evaluadas a través del interrogatorio, uso de otro biomarcador como el pro-BNP y la ecocardiografía).

Esto deriva en que en muchas ocasiones se utilicen valores extrapolados o en base a muestras poco representativas. (3)

Por sobre todo lo anterior, el diagnóstico de IAM se complica no sólo por la necesidad de evitar los falsos positivos sino también por la dificultad para elaborar esquemas diagnósticos que eviten los falsos negativos.

La cinética no lineal de liberación de troponinas al torrente sanguíneo, su dependencia del tipo de IAM, del grado de oclusión de las arterias coronarias y la consecuente dificultad para determinar el momento ideal de la medición son factores a tener cuenta al definir algoritmos diagnósticos adecuados.

Si bien una propuesta es la utilización de mediciones de la variabilidad biológica, las publicaciones al respecto son escasas. (3)

Con todo lo anterior, la medición de troponinas séricas es una valiosa herramienta diagnóstica y condición sine qua non para el diagnóstico de IAM (5). Más allá de las dificultades planteadas, en sujetos sin otras patologías las elevaciones de troponinas en un contexto clínico sugerente permiten al médico tratante definir la presencia de un IAM.

Nos proponemos por lo tanto revisar la utilidad de las elevaciones de troponinas en situaciones patológicas especiales, principalmente la enfermedad renal crónica, donde se encuentran valores basales elevados en ausencia de eventos isquémicos coronarios agudos.

## DESARROLLO

### *Elevaciones enzimáticas con angiografías normales*

Un estudio (6) incluyó pacientes con cTnI elevada que se sometieron a angiografías bajo sospecha de enfermedad coronaria, cuando las mismas mostraran coronarias normales o con lesiones leves (oclusión menor al 50% del diámetro sin características complejas ni trombos). A todos se les midió secuencialmente la cTnI para documentar variaciones asociadas a lesiones miocárdicas agudas.

Usando los criterios de la OMS, se diagnosticó IAM con al menos dos de los siguientes: (i) dolor torácico Típico, (ii) ECG de alta probabilidad y (iii) creatinina quinasa sérica (CK) dos veces límite superior normal.

Incluyó 21 pacientes con una edad media de 50 años (rango 33–73), de los cuales el 72% eran mujeres. Ninguno tenía antecedentes de enfermedad coronaria, cerebrovascular o vascular periférica, ni falla renal. Ninguno recibió terapia trombolítica. La angiografía coronaria se llevó a cabo en una mediana de 5 días (rango 1–150) después de la presentación.

La liberación de troponina se atribuyó a taquiarritmias en 6 pacientes, 2 de los cuales tenían compromiso hemodinámico. Todos tenían de 1 a 2 mm de depresión del ST (horizontal o descendente) en el ECG durante o después de la taquicardia.

El esfuerzo físico fue el factor precipitante en 2 pacientes, pericarditis en 2 e insuficiencia cardíaca congestiva severa en uno. En 10 de 21 pacientes no hubo ninguna causa identificable para el aumento de la concentración de cTnI. Cuatro tenían un ECG de alta probabilidad de síndrome coronario agudo; 1 tenía un ECG de probabilidad intermedia; y 5 tuvieron cambios de ECG de baja probabilidad. Tres pacientes cumplieron los criterios de la OMS para IAM.

5 de 21 pacientes tenían anormalidades en el movimiento de la pared ventricular izquierda. No hubo muertes ni IAM en el seguimiento de 42 +/- 24 semanas. Por lo tanto, se observó que la troponina es un marcador sensible de injuria miocárdica y puede aumentar por causas diferentes al IAM.

Sin embargo, los pacientes que cumplieron la definición de IAM de la OMS con angiografías normales representan la incógnita de si realmente constituyeron falsos positivos de elevación de cTnI o bien reflejan fenómenos funcionales.

A pesar de que este estudio mostró un pronóstico favorable a mediano plazo, la pequeña muestra de pacientes no permite elaborar otras conclusiones al respecto.

### *Pacientes críticos*

Otros autores evaluaron las elevaciones de troponinas como factor de riesgo de mortalidad en pacientes críticos sin SCA (7), similar a lo descrito en pacientes con sepsis (8) y posteriormente en pacientes con COVID-19 (9).

Analizaron 58 pacientes críticos consecutivos sin SCA y se los comparó en base a la presencia de elevaciones de troponinas cardíacas.

Se excluyeron pacientes con enfermedad coronaria relevante mediante ecocardiografía de estrés o Autopsia; y en aquellos pacientes con elevaciones de troponinas, se realizó ecocardiografía de estrés con dobutamina dentro de los tres meses posteriores a la recuperación.

Las determinaciones de cTn se realizaron al momento de la inclusión al estudio y de manera seriada luego. Se denominó a los pacientes como "grupo de troponina positiva" si presentaban al menos dos mediciones por encima del percentil 99 (cTnI o cTnT).

De los 58 pacientes críticos, 32 (55%) corresponden al grupo de troponina positiva, la mayoría de los cuales (72%) tuvo elevaciones tanto de cTnT como cTnI. 27 pacientes (47%) tenían sepsis o síndrome de respuesta inflamatoria sistémica. Se diagnosticó shock séptico en 24 pacientes (41%). 17 (71%) de 24 pacientes con shock fueron positivos para troponina, en comparación con 15 (44%) de 34 pacientes sin shock ( $p = 0.04$ ).

Este estudio con un número bajo de inclusión de pacientes, concluye que los pacientes críticos son una población con aumento frecuente de las troponinas; y ese hallazgo se vincula a una peor función ventricular y mayor mortalidad.

Para evacuar las dudas derivadas de estudios con baja inclusión de pacientes, una revisión sistemática (10) incluyó estudios de pacientes adultos en estado crítico internados en UCIs no coronarias con al menos un valor de cTn medido durante su estadía en UCI y en los que se reporte al menos 1 de los siguientes: frecuencia de un nivel elevado de cTn (prevalencia o incidencia) o la asociación de cTn elevado con mortalidad o con duración de la estancia.

Se excluyeron estudios que tenían pacientes de cirugía cardíaca y que examinaron la cTn en contexto de embolia. El objetivo fue evaluar la frecuencia de la elevación de la cTn y examinar la asociación entre el valor de cTn con mortalidad y duración de la estancia en la UCI y Hospitalaria.

Incluyeron un total de 23 estudios con 4492 pacientes, con gran variabilidad en sus características, entre los que había traumatizados (40,7%), quirúrgicos (20,2%), con afecciones médicas no cardiológicas (18,5%), con sepsis o shock séptico (3,9%), entre otros. 18 estudios utilizaron cTnI, 2 utilizaron cTnT, y 3 estudios utilizaron ambos.

En 20 estudios, la elevación de Tn se encontró en el 43% (IQR 38%) de 3278 pacientes. La frecuencia de una medición elevada de la cTn entre aquellos con patologías médicas de la UCI fue del 53% (IQR 47%), con patología médico-quirúrgica 43% (IQR 35%) y con trauma quirúrgico 32% (IQR 45%).

Entre los pacientes ingresados con sepsis o shock séptico, la frecuencia fue del 60% (IQR 30%) y el nivel de cTn fue elevado en todos los pacientes con shock hipovolémico en 1 estudio.

La mortalidad global se calculó en 20 estudios (4276 pacientes) en un análisis no ajustado, se encontró asociación entre los niveles de cTn y mayor riesgo de muerte (37,1% vs 13,6%, OR 3,88 IC 95% 3,28-4.60,  $P.001$ ). El aumento del riesgo de muerte fue más moderado en el análisis ajustado (6 estudios, 1706 pacientes; OR 2,5 IC 95% 1.9-3.4,  $P.001$ ). Se concluye que son habituales los valores elevados de cTn en pacientes críticamente enfermos, y están asociadas con un aumento de la mortalidad y la duración de la estancia en la UCI, a pesar de que las causas del aumento de las cTn deben ser esclarecidas.

#### *Enfermedad renal crónica y personas mayores.*

Se discute el rendimiento de ensayos de hsTn para detectar con precisión IAM, en particular sin elevación del ST, en pacientes de edad avanzada y en aquellos con enfermedad renal crónica (ERC); debido a que en ellos es común el hallazgo de niveles elevados de cTnT y cTnI.

Esto es de particular importancia porque ambos grupos tienen un alto riesgo de IAM, lo que reduce la utilidad diagnóstica de las cTn ante un SCA. Sin embargo, la pérdida de especificidad en estos pacientes podría compensarse incrementando el punto de corte para el diagnóstico.

Particularmente los pacientes con ERC que no sólo tienen mayor número de comorbilidades sino que también son una población más añosa, están infrarrepresentados en los estudios que evalúan las terapéuticas en SCA. A su vez, la enfermedad coronaria continúa siendo su principal causa de muerte, y es más probable que mueran por enfermedad cardiovascular que por progresión a falla renal terminal. (11)

Un análisis post hoc de 2 estudios (12) evaluó si el aumento de la edad y la baja tasa estimada de filtración glomerular (eGFR) alteraban el rendimiento diagnóstico de la hsTnT. La población estudiada fueron 367 pacientes mayores de 18 años con sospecha de IAM incluidos prospectivamente en estudios que evaluaban la performance de troponinas ultrasensibles, en tres centros de París.

El diagnóstico de IAM, ya sea con o sin elevación del ST, requirió un aumento de cTnI por sobre el 10% del valor de corte, asociado a uno o más de los siguientes: síntomas de isquemia, nuevos cambios en ST o T o una nueva onda Q en el ECG, e imagen mostrando nueva pérdida de miocardio viable.

El diagnóstico final fue IAM para 57 pacientes, entre los que 43 (75%) presentaron IAMSEST. El IAMSEST fue más frecuente en pacientes de edad avanzada (23% vs 8%;  $p=0,008$ ). Los pacientes mayores de 70 años y aquellos con un eGFR bajo tuvieron mayores

Niveles de hsTnT tanto en el análisis general como entre aquellos pacientes que no tuvieron IAM.

La sensibilidad y especificidad de hsTnT >14 ng/L para IAM fueron del 96% y del 51% en pacientes >70 años. Comparado con pacientes más jóvenes, la sensibilidad no varió de manera significativa y la especificidad subió al 88% ( $p < 0.0001$ ), similar a lo que ocurrió en el grupo con IAMSEST.

Dado un hsTnT >53,5 ng/L para el diagnóstico de IAM, la sensibilidad fue del 87% y la especificidad del 87% en >70 años. Con un límite de 35,8 ng/L para IAM, la sensibilidad fue del 94% y la especificidad fue del 86% en pacientes con eGFR bajo. La edad más avanzada fue el predictor independiente de mayor peso en el análisis multivariado (OR 3.9 IC 95% 2.2-7.1,  $p < 0.001$ ).

El estudio concluye que se requieren umbrales adaptados de hsTnT para un diagnóstico preciso de IAM en pacientes mayores de 70 años y en aquellos con eGFR bajo.

Otro trabajo (13) realizado en pacientes con ERC (excluyendo aquellos en diálisis) partió de la hipótesis de que la performance de las Tn en IAMSEST se ve reducida en éstos -siendo que a su vez el IAMSEST es el tipo más frecuente en los mismos- y se propuso evaluar la utilidad de los cambios dinámicos para mejorar la misma.

Para esto, se realizó un análisis post-hoc de dos cohortes, con un total de más de 8500 pacientes. La primera cohorte comprendía 1494 pacientes (280 de ellos con ERC); mientras que la segunda incluyó 7059 pacientes, 1581 con ERC. En ambos casos, los pacientes con ERC eran de mayor edad, con una mayor proporción de sexo femenino y mayor frecuencia de diabetes e hipertensión arterial. También tuvieron en mayor proporción antecedentes de cardiopatía isquémica y presentaron con más frecuencia IAMSEST.

Los niveles de Tn iniciales fueron más elevados en pacientes con ERC, y se correlacionaron inversamente con el eGFR, excepto en el subgrupo de pacientes con medidas de cTnI ultrasensible y diagnóstico final de IAMSEST. En ambas cohortes, los pacientes con ERC tenían más probabilidades de que se les adjudique IAMSEST que a los que no eran ERC. Las especificidades de hsTnI y hsTnT para detectar IAMSEST se redujeron en pacientes con ERC (82% frente a 91% para hsTnI y 26% frente a 73% para hsTnT).

La utilización de un punto de corte optimizado en pacientes con ERC de 54 ng/L para hsTnI y 50 ng/L para hsTnT conllevó un aumento de la especificidad

Para hsTnT y hsTnI del 26 al 80% y del 82 al 90% y una disminución de la sensibilidad del 94 al 66%, mientras que el cambio en la sensibilidad de la hsTnI no fue significativo (Tabla 1). Por otro lado, los autores también evaluaron la utilidad de los cambios dinámicos con respecto al valor inicial de troponinas (Tabla 2).

Los autores elaboraron un algoritmo que evaluó tanto el valor al ingreso como el aumento del valor a las 3 horas en pacientes con dolor torácico agudo, y se encontró que con una hsTn por debajo del percentil 99 y sin un aumento posterior se puede descartar razonablemente la presencia de IAMSEST.

Al contrario, con niveles iniciales por arriba de los valores optimizados al ingreso o bien en pacientes con valores por arriba del percentil 99 y con elevación de troponinas en 2,8 hsTnI/2,5 hsTnT veces, la probabilidad de IAMSEST resultó lo suficientemente alta como para requerir angiografía (Tabla 3).

Sin embargo, el poder de discriminación del algoritmo disminuye debido a la gran proporción de pacientes (73,7%) que entran en la categoría intermedia que requiere observación, no pudiéndose descartar ni confirmar IAMSEST en primera instancia.

El estudio APACE (14), prospectivo, multicéntrico e internacional, incluyó 2813 pacientes mayores a 18 años en departamentos de emergencias con síntomas sugestivos de IAM dentro de las últimas 12 horas y buscó examinar la utilidad clínica de los 7 ensayos de cTn más sensibles.

Del grupo, 447 presentaron falla renal definida como eGFR < 60 mL/minuto, el 36% de los cuales presentaron como diagnóstico final IAM -incluyendo en la definición del mismo las troponinas.

Coincidentemente, en aquellos pacientes con falla renal y cTn por arriba del percentil 99, el IAM fue el diagnóstico más frecuente para todos los ensayos (45-90%).

Si bien la precisión diagnóstica definida por el área bajo la curva ROC fue elevada para todos los ensayos en pacientes con falla renal y sin una diferencia significativa con la de pacientes sin falla renal (0,87-0,89 al ingreso y 0,91-0,95 a las 3 horas), los puntos de corte seleccionados fueron significativamente más altos en estos pacientes (factor de 1,9 a 3,4 con respecto al percentil 99), particularmente en los ensayos de hsTnT y hsTnI.

### *Insuficiencia cardíaca e hipertrofia del ventrículo izquierdo*

La hipertrofia del ventrículo izquierdo (HVI) es un hallazgo frecuente en la población general, estimado en el 16% de los hombres y el 19% de las mujeres en el estudio Framingham (15) y es un predictor independiente de morbilidad cardiovascular. Sin embargo se ha postulado que estos pacientes presentan elevaciones de las cTn incluso en ausencia de enfermedad coronaria, por mecanismos diversos.

Un estudio (16) incluyó 74 pacientes mayormente hospitalizados a los cuales se les realizó ecocardiogramas en ausencia de enfermedad coronaria, ERC, insuficiencia cardíaca y depresión de la FEVI. El mismo encontró que cuando se divide la masa del ventrículo izquierdo en tertiles, el tercil inferior no presenta elevaciones detectables de la cTnI, mientras que el segundo tercil la presentó en el 4% y el tercer tercil en el 28% de los casos.

La situación es particularmente difícil en el contexto de insuficiencia cardíaca (IC), siendo necesario diferenciar entre IC aguda y crónica.

En el marco de IC aguda, en pacientes sin diagnóstico previo de IC, es necesario evaluar la presencia de patología coronaria. Sin embargo, en este contexto los valores de cTn tienden a ser superiores a los de la población general, tanto por la presencia de patologías cardíacas de base como por ascensos agudos (17). Además el aumento de cTn en este contexto funciona como un predictor de mortalidad y hospitalizaciones. (18)

Por otro lado, en pacientes con IC crónica por mecanismos diversos coronarios y no coronarios, existen elevaciones de cTn en casi el 100% por arriba del percentil 99 cuando se utilizan ensayos de hsTn, siendo también en este contexto un marcador de severidad y predictor de mal pronóstico a medida que se encuentran elevaciones mayores. Sin embargo, estos pacientes presentan un mayor riesgo de eventos coronarios, por lo que las elevaciones crónicas de cTn representan una dificultad para el diagnóstico precoz y preciso. (17)

### **CONCLUSIONES**

El aumento de los niveles plasmáticos de troponinas implica daño miocárdico, son una herramienta fundamental para la práctica clínica, y actualmente una pieza fundamental de la definición de IAM.

Sin embargo, en situaciones especiales al mismo tiempo que son útiles como predictores de mal pronóstico, las elevaciones son de difícil interpretación debido a que pueden estar en

Ausencia de un evento coronario, particularmente cuando se utilizan los ensayos de alta sensibilidad y cuando dichas elevaciones son leves a moderadas.

Una vez más, el pensamiento crítico vuelve a ser fundamental para el empleo juicioso de esta valiosa herramienta y para la toma de decisiones. Mientras que para los pacientes con ERC la medicina basada en la evidencia nos trae puntos de corte optimizados y estrategias basadas en algoritmos, tales recursos no están disponibles actualmente para los pacientes con IC aguda o crónica; requiriendo aún más de la individualización del caso por parte del clínico, ya que al mismo tiempo y particularmente en la IC aguda, son situaciones en las que la patología coronaria coexiste con frecuencia.

Por último, hay que resaltar las elevaciones de las troponinas en pacientes críticos, ya que las hospitalizaciones prolongadas que requieren los mismos pueden intercurrir con situaciones de sospecha de SCA y nuevamente los niveles de troponinas basales dificultan el diagnóstico.

### **BIBLIOGRAFÍA:**

- 1- López-Sendón J. Troponinas de alta sensibilidad. Quien mucho abarca, poco aprieta. Rev Arg Cardiol. 2018; 86(5):321-3.
- 2- Hammerer-Lercher A, Ploner T, Neururer S et al. High-sensitivity cardiac troponin T compared with standard troponin T testing on emergency department admission: how much does it add in everyday clinical practice? J Am Heart Assoc. 2013; 2(3):e000204.
- 3- Jaffe AS, Ordonez-Llanos J. Troponina cardíaca ultrasensible: de la teoría a la práctica clínica. Rev Esp Cardiol. 2013;66(9):687-91.
- 4- Grados-Saso D, Escota-Villanueva J, Alonso-Lorente A et al. Interferencia analítica en la determinación de troponina por anticuerpos heterófilos. Rev Colomb Cardiol. 2019; 26(6):338-41
- 5- Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS et al. Third universal definition of myocardial infarction. Circulation. 2012;126(16):2020-35.
- 6- Bakshi, T. K., Choo, M. K. F., Edwards, C. C., Scott, A. G., Hart, H. H., & Armstrong, G. P. (2002). Causes of elevated troponin I with a normal coronary angiogram. Internal medicine journal, 32(11), 520525.

- 7- Ammann, P., Maggiorini, M., Bertel, O., Haenseler, E., Joller-Jemelka, H. I., Oechslin, E., & Fehr, T. (2003). Troponin as a risk factor for mortality in critically ill patients without acute coronary syndromes. *Journal of the American College of Cardiology*, 41(11), 2004-2009.
- 8- Vallabhajosyula S, Sakhuja A, Geske JB, Kumar M, Poterucha JT, Kashyap R, Kashani K, Jaffe AS, Jentzer JC. Role of Admission Troponin-T and Serial Troponin-T Testing in Predicting Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock. *J Am Heart Assoc*. 2017 Sep 9;6(9):e005930. doi: 10.1161/JAHA.117.005930. PMID: 28889100; PMCID: PMC5634261.
- 9- Singh N, Anchan RK, Besser SA, Belkin MN, Cruz MD, Lee L, Yu D, Mehta N, Nguyen AB, Alenghat FJ. High sensitivity Troponin-T for prediction of adverse events in patients with COVID-19. *Biomarkers*. 2020 Dec;25(8):626-633. doi: 10.1080/1354750X.2020.1829056. Epub 2020 Nov 24. PMID: 32981387; PMCID: PMC7711742.
- 10- Lim, W., Qushmaq, I., Devereaux, P. J., Heels-Ansdell, D., Lauzier, F., Ismaila, A. S., ... & Cook, D. J. (2006). Elevated cardiac troponin measurements in critically ill patients. *Archives of internal medicine*, 166(22), 2446-2454.
- 11- Wong, J. A., Goodman, S. G., Yan, R. T., Wald, R., Bagnall, A. J., Welsh, R. C., & Yan, A. T. (2009). Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *European heart journal*, 30(5), 549-557.
- 12- Chenevier-Gobeaux, C., Meune, C., Freund, Y., Wahbi, K., Claessens, Y. E., Doumenc, B., ... & Ray, P. (2013). Influence of age and renal function on high-sensitivity cardiac troponin T diagnostic accuracy for the diagnosis of acute myocardial infarction. *The American journal of cardiology*, 111(12), 1701-1707.
- 13- Kraus D, von Jeinsen B, Tzikas S et al. Cardiac troponins for the diagnosis of acute myocardial infarction in chronic kidney disease. *J Am Heart Assoc*. 2018; 7(19):e008032).
- 14- Twerenbold, R., Wildi, K., Jaeger, C., Gimenez, M. R., Reiter, M., Reichlin, T., & Moreno Weidmann, Z. (2015). Optimal cutoff levels of more sensitive cardiac troponin assays for the early diagnosis of myocardial infarction in patients with renal dysfunction. *Circulation*, 131(23), 2041-2050.
- 15- Levy D, Anderson KM, Savage DD, Kannel WB, Christiansen JC, Castelli WP. Echocardiographically detected left ventricular hypertrophy: prevalence and risk factors. The Framingham Heart Study. *Ann Intern Med*. 1988 Jan;108(1):7-13. doi: 10.7326/0003-4819-108-1-7. PMID: 2962527.
- 16- Hamwi SM, Sharma AK, Weissman NJ et al. Troponin-I elevation in patients with increased left ventricular mass. *Am J Cardiol*. 2003; 92(1):88-90.
- 17- Wong JA, Goodman SG, Yan RT, et al. Temporal management patterns and outcomes of non-ST elevation acute coronary syndromes in patients with kidney dysfunction. *Eur Heart J*. 2009; 30(5):549-57.
- 18- Roset A, Jacob J, Herrero-Puente P, et al. High-sensitivity cardiac troponin T 30-days all-cause mortality in patients with acute heart failure. A propensity score-matching analysis based on the EAHFE Registry- TROPICA4 Study. *Eur J Clin Invest*. 2020; 50(6):e13248.

	Punto de corte	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
<b>Hs-cTnI</b>					
Sin ERC	30 ng/L	88% (82%-92%)	91% (89%-93%)	10,09 (8,22-12,38)	0,14 (0,09-0,20)
ERC	30 ng/L	92% (83%-97%)	82% (76%-87%)	5,0 (3,72-6,72)	0,10 (0,05-0,22)
	54 ng/L	82% (71%-90%)	90% (85%-94%)	8,10 (5,33-12,32)	0,20 (0,12-0,33)
<b>Hs-cTnT</b>					
Sin ERC	14 ng/L	85% (83%-88%)	73% (71%-74%)	3,11 (2,95-3,29)	0,20 (0,17-0,24)
ERC	14 ng/L	94% (92%-96%)	26% (23%-29%)	1,27 (1,22-1,33)	0,22 (0,15-0,33)
	50 ng/L	66% (61%-70%) #	80% (78%-83%) #	3,34 (2,92-3,82)	0,42 (0,37-0,48)

Tabla 1- Adaptación de los datos extraídos de Kraus et al (2018) (13). Comparación del percentil 99 versus puntos de corte optimizados de troponinas al ingreso para predecir IAMSEST. # p<0,001 comparado con el percentil 99.

	Punto de corte de cambio con respecto al valor inicial	Sensibilidad	Especificidad	LR+	LR-
<b>Hs-cTnI</b>					
<b>Valor inicial &lt;30 ng/L</b>	<b>14,5 ng/L</b>	60% (15%-95%)	94% (89%-98%)	10,8 (3,91-29,8)	0,42 (0,14-1,24)
	<b>2,8 veces</b>	60% (15%-95%)	90% (84%-95%)	6,3 (2,57-15,43)	<b>0,44</b> <b>(0,15-1,3)</b>
<b>Valor inicial &gt;30 ng/L</b>	<b>14,5 ng/L</b>	95% (83%-99%)	50% (25%-75%)	1,9 (1,16-3,11)	0,1 (0,05-0,43)
	<b>2,8 veces</b>	41% (26%-58%)	<b>88% (62%-98%)</b>	<b>3,28</b> <b>(0,85-12,66)</b>	0,67 (0,49-0,93)
<b>Hs-cTnT</b>					
<b>Valor inicial &lt;14 ng/L</b>	<b>36,0 ng/L</b>	55% (32%-76%)	92% (87%-96%)	7,27 (3,74-14,14)	0,49 (0,31-0,78)
	<b>2,5 veces</b>	86% (65%-97%)	84% (77%-89%)	5,31 (3,6-7,84)	<b>0,13</b> <b>(0,06-0,47)</b>
<b>Valor inicial &gt;14 ng/L</b>	<b>36,0 ng/L</b>	70% (64%-75%)	89% (86%-92%)	6,37 (4,82-8,43)	0,34 (0,29-0,4)
	<b>2,5 veces</b>	41% (36%-47%)	<b>92% (89%-95%)</b>	<b>5,37</b> <b>(3,77-7,64)</b>	0,64 (0,58-0,7)

Tabla 2- Adaptación de los datos extraídos de Kraus et al (2018) (13). Utilidad diagnóstica de las elevaciones de troponinas con respecto al valor inicial. Se resaltan los valores más relevantes para la toma de decisiones clínicas.

	<b>Interpretación</b>	<b>Conducta</b>
<b>Hs-cTnI</b>		
<b>&lt;30 ng/L</b> + <b>2do valor &lt;2,8 veces el inicial</b>	Sensibilidad para descartar IAMSEST (enfoque rule-out) 100% (94%-100%)	Descartar IAMSEST
<b>30 ng/L-54 ng/L</b> + <b>2do valor &gt;2,8 veces el inicial</b>	Sensibilidad 90% (79%-96%) Especificidad 87% (81%-91%) LR+ 6,74 (4,63-9,81) LR- 0,12 (0,06-0,26)	Confirmar IAMSEST
<b>&gt;54 ng/L</b>		
<b>Hs-cTnT</b>		
<b>&lt;14 ng/L</b> + <b>2do valor &lt;2,5 veces el inicial</b>	Sensibilidad para descartar IAMSEST (enfoque rule-out) 98% (97%-99%)	Descartar IAMSEST
<b>14 ng/L-50 ng/L</b> + <b>2do valor &gt;2,5 veces el inicial</b>	Sensibilidad 80% (76%-84%) Especificidad 78% (76%-84%) LR+ 3,68 (3,26-4,15) LR- 0,26 (0,21-0,31)	Confirmar IAMSEST
<b>&gt;50 ng/L</b>		

Tabla 3- Adaptación de los datos extraídos de Kraus et al (2018) (13). Algoritmo para toma de decisiones en contexto de dolor torácico en pacientes con ERC en base a los valores iniciales de troponinas y los cambios dinámicos hallados. Aquellas situaciones intermedias (no mostradas) se incluyen dentro del grupo asignado a continuar observación, el cual constituye un porcentaje significativo del total de pacientes.



## TUMOR DEL SENO ENDODÉRMICO: REPORTE DE UN CASO

Endodermal sinus tumor: case report

Autores: Sanchez, Agostina; Rodaro, Flavia; Epelbaum Julio; Kurganoff Mario; Durando Luciano  
Hospital Dr. Jaime Ferre. Rafaela, Santa Fe. Servicio de Tocoginecología  
Mail: agosanchez02@gmail.com, flaviarodaro75@gmail.com, jepelbaum940@gmail.com, elefantitoargen@gmail.com

### INTRODUCCIÓN

Los tumores del seno endodérmico ovárico (TSEO) son un tipo de neoplasia maligna derivada de las células multipotenciales primitivas del ovario, que se diferencian en estructuras del saco vitelino.

Son tumoraciones muy infrecuentes, caracterizadas por un crecimiento muy rápido y que suele presentarse en adolescentes y mujeres jóvenes en edad reproductiva, con una prevalencia estimada del 1-3% de las neoplasias ováricas malignas. Generalmente son unilaterales y curables si se diagnostican tempranamente.

Cuanto más joven es el paciente, más probable que este tumor de células germinales sea maligno. Para ambas edades las variantes más frecuentes de tumores benignos de células germinales son los teratomas maduros quísticos (95%), sin embargo, en los niños predominan las variantes malignas como los teratomas inmaduros, disgerminoma, carcinoma primario, tumor del seno endodérmico o saco vitelino, que ocupa el segundo lugar por orden de frecuencia entre todos los tumores malignos procedentes de las células germinales. Son frecuentes las formas mixtas con diferentes tipos histológicos

El diagnóstico de sospecha se basa en la combinación de la historia clínica, exploración física, pruebas de imagen y marcadores tumorales; aunque la confirmación definitiva se obtiene normalmente, tras la valoración histológica de las muestras quirúrgicas. La terapia de elección en la actualidad es la cirugía combinada con quimioterapia adyuvante, obteniendo en muchas ocasiones, remisiones completas de la enfermedad.

### OBJETIVOS

- Establecer diagnósticos diferenciales en pacientes jóvenes con formaciones anexiales.

- Exponer manejo clínico durante el abdomen agudo ginecológico.

### MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó el análisis retrospectivo de caso clínico, paciente de 14 años, nuligesta, sin antecedentes

patológicos personales que consulto al Servicio de Tocoginecología del Hospital Dr. Jaime Ferre por traumatismo abdominal, encontrándose dentro de la evaluación física gran formación abdominal dolorosa.

### RESULTADOS

Paciente de 14 años, nulípara, sin inicio de relaciones sexuales, IMC 25, sin antecedentes patológicos personales, consulta a la guardia general por traumatismo abdominal haciendo deporte.

Se realiza una ecografía que informa en la región medioabdominal presencia de una gran masa de bordes lisos, ecoestructura mixta, predominio líquido de 200 x 100 x 205 mm.

Doppler color vascularización casi nula. Pequeña cantidad de líquido libre en fondo de saco de Douglas. Hígado de morfología normal y ecoestructura conservada. Vesícula alitiásica. Vía biliar no dilatada. No se visualiza páncreas. Bazo homogéneo.

Es derivada al servicio de Tocoginecología el día 1/11/2019 para evaluación. Al ingreso paciente afebril normotensa. A la anamnesis FUM 17/10/19, refiere menarca hace 1 año, ritmo menstrual regular (5/28), niega inicio de relaciones sexuales.

Al examen físico se constata distribución del vello, desarrollo mamario y genital acorde a la edad. Abdomen globuloso, blando, impresiona a la palpación superficial gran formación móvil, que ocupa la totalidad del abdomen, hasta apófisis xifoides. A la palpación profunda se constata dolor de intensidad 5/10. Sin defensa ni despegue. RHA positivos, catarsis y diuresis conservada. Niega síntomas urinarios.

Se decide internación para realizar estudios complementarios. Laboratorio: GB 17.4 HCT 35.2 HB 11.5 PLAQ 453 KPTT 34 UREMIA 18 TP 18.7 TASA 46% CEA <0.5 CA 125 298.3 U/M. Resto de marcadores pendiente resultado.

Se realiza tomografía abdominopelvíana con doble contraste donde se advierte voluminosa formación expansiva mixta sólido quística, que presenta

Intenso realce tras la administración de contraste endovenoso y que compromete a la región de hipogastrio extendiéndose hacia la región centroabdominal midiendo unos 260 x 157 x 82 mm, hallazgo sugestivo de proceso neofornativo primario de origen anexial.

Se observa escasa cantidad de líquido periesplénico y perihepático. Útero desviado a la derecha de configuración habitual. La vejiga presenta morfología normal y contenido homogéneo, sin alteraciones. Se decide laparotomía exploradora posterior a la valoración por el servicio de Clínica Médica debido a la alteración de su coagulograma, el cual decide postergar la cirugía y comenzar tratamiento con vitamina K 1 ampolla subcutánea cada 8 horas. Se solicita laboratorios cada 24 hs.

Dada la desmejoría clínica de la paciente, distensión abdominal y síndrome febril se presenta en ateneo interdisciplinario y se decide laparotomía exploradora el día 4/11/2020.

Se constata intraoperatorio gran formación anexial derecha heterogénea, con contenido hemorrágico, de 25 x 20 cm de diámetro aproximadamente. Se observa rotura de cápsula. No se puede constatar límite definido con parénquima ovárico.

Se realiza anexectomía derecha debido a la imposibilidad de establecer un diagnóstico certero intraoperatorio por congelación. Por la sospecha clínica de una patología oncológica, se realiza semiología abdominal sin evidenciar implantes, y se decide realizar omentectomía y apendicectomía. (Figura 1)

La paciente curso una evolución favorable de su postoperatorio externándose a la espera de la biopsia definitiva y de los marcadores tumorales.

El día 11/11/19 reingresa presentando una infección de herida quirúrgica a una E. coli requiriendo tratamiento por 7 días con Imipenem. Durante esta internación se reciben los marcadores tumorales faltantes: SUB UNIDAD BETA: < 25 ALFA FETO PROTEINA: 23.114,4 CA 19-9: 14,2 LDH: 994. Luego del tratamiento antibiótico y dada su buena evolución se externa.

El día 15/11/2019 se recibe anatomía patológica que informa: epiplón y apéndice de características conservadas, con ausencias de células neoplásicas. Las secciones histológicas corresponden a un tumor de ovario de origen germinal correspondiente a tumor del saco vitelino, posee patrón macro y microquístico conteniendo material líquido mucinoso en sus luces.

Las células tumorales presentan pérdida de la relación núcleo-citoplasma con macrocaricosis, anisocaricosis, hiperchromatismo nuclear y nucléolos conspicuos. Se acompañan de moderada cantidad de citoplasmas amfocitos y ligeramente basófilos.

Se disponen de manera difusa, delimitando espacios macro y microquísticos. La estroma circundante es escasa, laxa y mixomatosa por sectores. El recuento de mitosis es moderado. Se destaca la presencia de extensas áreas de necrosis de tipo isquémica en el seno del tumor sin evidencia de permeaciones vasculares linfáticas o hemáticas.

Cabe mencionar que el tumor sobrepasa los límites del ovario con extensión histológica al tejido adiposo circundante. Los extendidos obtenidos de líquido abdominal muestran, sobre un fondo proteináceo y hemático, solo ocasionales células mesoteliales sin atipias.

## DISCUSIÓN Y CONCLUSIONES

Los tumores del seno endodérmico se consideran neoplasias malignas potencialmente graves y de aparición infrecuente. El pronóstico depende, en gran parte, del estadio inicial y de la extensión de las lesiones en el momento de planificar cirugía. En nuestra paciente se concluyó que corresponde a un estadio Ic según la clasificación de FIGO.

Así pues, destacamos la importancia de conocer la existencia de esta entidad e intentar un diagnóstico precoz para lograr un tratamiento efectivo y conservador, ya que la prevalencia de esta patología es, fundamentalmente, en mujeres en edad reproductiva. Además, es importante identificar precozmente los factores pronósticos para optimizar el abordaje terapéutico e intentar asegurar los mejores resultados de supervivencia, con el menor número de efectos adversos.

Es importante tener presente esta enfermedad cuando se presenten tumores de ovarios en niñas prepuberales y adolescentes, realizando un adecuado examen físico y estudios complementarios para el diagnóstico temprano de formaciones tumorales en pacientes con inicio de ciclos menstruales, mientras más precoz se realice, mejor pronóstico y posibilidad de mantener la fertilidad.

Estas observaciones contribuyen a lograr una mejor calidad de vida con la conservación de la función sexual y reproductiva.

Es imprescindible el reporte de los mismos, con el objetivo de mejorar el conocimiento y la evidencia científica, para poder aplicar en la práctica clínica un correcto diagnóstico y un tratamiento, intentando que este sea lo más conservador posible.

## BIBIOGRAFIA

- 1- M. Navarro, R. Sotelo, R. Martínez de la Ossa, I. Blanca (2006) Endodermal sinus tumor
- 2- Marta Fernández Ruiz, Manuel Pantoja Garrido, Zoraida Frías Sánchez , Francisco Márquez Maraver<sup>2</sup> , Enrique Rodríguez Zarco<sup>2</sup> , Almudena Perea Cruz REV CHIL OBSTET GINECOL 2018; 83(2): 210 – 217 Tumor ovárico del seno endodérmico
- 3- Ojeda Díaz, Orlando. (2012). Tumor del seno endodérmico: presentación de un caso. Revista Archivo Médico de Camagüey, 16(2), 199-204. Recuperado en 14 de abril de 2021, de [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1025-02552012000200009&lng=es&tlng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552012000200009&lng=es&tlng=es).
- 4- Paloma Valeria Bobadilla Montes de Oca,\* Isidoro Tejocote Romero,\*\* Thelma Rizzo PicaVol. IV, No. 2 • mayo-agosto 2012 pp 95-101 Tumor de senos endodérmicos. Reporte de un caso

Figura 1 Pieza quirurgica



## TRATAMIENTO MININVASIVO EN LA PERFORACIÓN POR ESPINA DE PESCADO.

Dr. Alejandro García Hevia Jefe de Residentes\*, Dra. Aida Virginia Canga médica de planta M.A.A.C., Dr. Pablo Manuel Fernández Instructora de Residentes M.A.A.C. Dr., José Brizuela, residente del servicio, Jorge Alberto Obeid Jefe de Servicio M.A.A.C., \*Servicio de Cirugía General Sanatorio Diagnóstico | Santa Fe Argentina.

Correspondencia: alejandrogarciahevia@gmail.com (responsable), vcanga@hotmail.com, drfernandezpablom@gmail.com, josewbs@hotmail.com, jorgealbertoobeid@gmail.com

**ORCID:** ID ORCID: Jorge A. Obeid, 0000-0002-0047-8827; Alejandro García Hevia, 0000-0002-3383-9406; Aída V. Canga, 0000-0002-1639-5727; Pablo M. Fernández, 0000-0001-7331-6629. José Brizuela 0000-0002-6840-5966.

### PALABRAS CLAVES:

Espina de pescado; Divertículo de Meckel; absceso hepático; drenaje percutáneo; videolaparoscopia.

### INTRODUCCIÓN

El TGI puede ser perforado por cuerpos extraños (CE) ingeridos; produciendo perforación y/o formación de abscesos.

### REPORTE DE CASOS

Presentamos 2 casos, un divertículo de Meckel perforado y un paciente con un absceso hepático; se resolvieron con drenaje percutáneo y VLP.

### DISCUSIÓN

La ingesta de CE es frecuente, siendo los huesos y las espinas de pescado los más frecuentes. Los pacientes pueden presentarse con un abdomen agudo aunque el cuadro puede ser de larga data. La TC se considera el método imagenológico de elección. El tratamiento debe basarse en el cuadro clínico y el sitio de la perforación. La extracción del CE es esencial para prevenir las recurrencias.

### CONCLUSIÓN

Las perforaciones por espina de pescado representan una inusual complicación siendo en muchas ocasiones un hallazgo intraoperatorio. Es de destacar que esta patología pudo resolverse con un abordaje mínimamente invasivo.

### INTRODUCCIÓN

El tracto gastrointestinal (TGI) puede ser perforado o penetrado por cuerpos extraños (CE) ingeridos; aunque la mayoría de los mismo pasan a través del mismo sin complicaciones, en algunos casos se produce perforación y/o formación de abscesos secundarios.<sup>1</sup> Presentamos 2 casos ocurridos en nuestro servicio cuya resolución fue íntegramente por un abordaje mínimamente invasivo.

### REPORTE DE CASOS

#### Caso 1

Mujer de 38 años de edad ingresa con dolor abdominal localizado en hemiabdomen inferior de 24 horas de evolución. Presentaba radiografía y ecografía de abdomen normales. Se realizó tomografía computada (TC), donde se observan niveles hidroaéreos en hipogastrio.

Se decide realizar videolaparoscopia (VLP) exploradora, donde se constata divertículo de Meckel perforado por una espina de pescado. Se retira el CE y se realiza resección del divertículo con endo GIA (figura 1). La paciente permanece internada por 5 días con antibióticoterapia, luego de lo cual es dada de alta.

#### Caso 2

Hombre de 55 años de edad consulta por cuadro de 8 días de evolución caracterizado por dolor abdominal en hemiabdomen superior, agrega fiebre en las últimas 48 horas. Al interrogatorio refiere consumo de pescado que coincide con el comienzo del dolor.

En el examen físico el paciente se encuentra en regular estado general febril, taquicárdico e hipotenso que responde a la fluidoterapia.

El paciente ingresa a UTI. Se solicita ecografía abdominal que informa la presencia de un absceso hepático, sugiriendo la realización de una TC, la cual confirma el diagnóstico, destacándose en el interior una imagen lineal, densa compatible con CE (figura 2 a).

Se decide realizar drenaje percutáneo guiado bajo ecográfica, se coloca catéter de 10 Fr. A las 96 hs el paciente mejora, se constató la salida de 180 ml de material purulento (figura 2 b), se realiza TC de control donde se constata franca disminución de la colección (figura 2 c).

Luego de 10 días de ingresado se retira el catéter (ya sin débito) y el paciente es dado de alta.

Transcurrido 40 días del posoperatorio el paciente refiere en la consulta de control persistencia del dolor a nivel de epigástrico, por lo que se realiza nueva TC (figura 3). Se decide programar cirugía VLP, en la misma se constata a nivel del borde hepático plastrón que se libera con maniobras de disección roma con suero, se observa espina de pescado perforando el hígado, la cual se retira con éxito. El paciente es dado de alta a las 48 hs.

### DISCUSIÓN

La ingesta de CE es un fenómeno frecuente, siendo los huesos y las espinas de pescado la mayoría de ingestas accidentales en adultos.

La literatura menciona que las poblaciones con mayor riesgo de perforación intestinal por CE son los prisioneros, los enfermos mentales, los alcohólicos, los niños y las personas con prótesis dentales.<sup>1-2-3</sup>

En nuestro medio, a pesar de que nuestra población tiene una dieta con consumo de pescado, no contamos con datos estadísticos epidemiológicos respecto de esta patología.

La mayoría de los CE recorrerán todo el TGI sin producir patología produciéndose su expulsión en una semana aproximadamente; sin embargo, hay ciertas localizaciones que por su estrechez son puntos de impacto: píloro, ángulo de Treitz, válvula ileocecal o unión recto sigma; solo menos del 1% provoca una perforación intestinal.<sup>2-3</sup>

Respecto de la perforación por CE en los divertículos de Meckel, ésta es una rara complicación. Santos B. y col reportan que el 8% se sometió a cirugía debido a una perforación por CE.<sup>4</sup>

Por otro lado, en el caso de los abscesos hepáticos la perforación puede ocurrir en cualquier sitio del TGI siendo los sitios más comunes involucrados el píloro y el duodeno.<sup>5</sup>

Los pacientes que sufren perforación por espina de pescado pueden presentarse con un abdomen agudo, aunque en otros casos el inicio del dolor abdominal puede ser de larga data.<sup>6</sup>

En el interrogatorio es importante la consulta por la ingestión de pescado, sin embargo, muchos de los pacientes no mencionan ese antecedente, lo que dificulta el diagnóstico.<sup>5-6</sup> En este sentido en el segundo caso el paciente refería claramente el antecedente de ingestión de pescado, lo que junto a los estudios por imágenes permitieron el diagnóstico.

Debido a la heterogeneidad en la presentación puede imitar diversas condiciones clínicas planteándose como diagnóstico diferencial preoperatorio apendicitis, diverticulitis, colecistitis dependiendo del sitio de dolor. El diagnóstico preoperatorio correcto puede hacerse en tan solo el 23% de los casos.<sup>6</sup>

La clínica de los abscesos hepáticos secundarios a CE no difiere de los de otro origen.<sup>5</sup>

Desde el punto de vista imagenológico las espinas de pescado, a diferencia de otros CE, no se diagnostican fácilmente en una radiografía simple del abdomen, ya que depende de la opacidad del hueso, que puede variar entre especies. La ecografía tiene una alta sensibilidad para detectar CE hiperreflectantes incluidos CE que son radiotransparentes.<sup>6</sup>

La TC se considera el método imagenológico de elección, porque permite identificar la presencia, el sitio y las consecuencias de la perforación. Se puede ver extravasación del medio de contraste oral, engrosamiento de la pared intestinal y aire libre en la cavidad abdominal, como signos directos. La infiltración grasa, el absceso o el flegmón adyacente al intestino, y la obstrucción intestinal asociada, son signos indirectos.<sup>7</sup>

La TC permite la evaluación de otros diagnósticos diferenciales y muestra los órganos circundantes que pueden verse afectados. Sin embargo, la perforación intestinal puede no ser siempre evidente. Teniendo todo esto en cuenta en un porcentaje no menor de casos el diagnóstico definitivo suele realizarse VLP.<sup>6-7</sup>

En el primer caso del divertículo de Meckel los estudios por imágenes no fueron diagnósticos, por lo que se recurrió a la laparoscopia diagnóstica (la sospecha diagnóstica preoperatorio fue de apendicitis aguda). Mientras que en el segundo caso la TC demostró la presencia de un absceso con una imagen compatible con espina de pescado (figura 2 y 3)

El tratamiento debe basarse teniendo en cuenta principalmente el cuadro clínico y el sitio de la perforación. La extracción del CE es esencial, sobre todo para prevenir la recurrencia de los abscesos hepáticos.<sup>5-6</sup>

Con respecto al tratamiento de la perforación del divertículo de Meckel en nuestro caso realizamos la resección del divertículo, al igual que Santos B. y col. realizamos cirugía laparoscópica utilizando grapadora lineal (figura 1).<sup>8</sup>

Respecto al tratamiento de los abscesos hepáticos secundarios a perforación por espina de pescado la bibliografía expone varios enfoques.

Chung y col. sugirió que se puede utilizar antibióticos en primera instancia, para pacientes con abscesos hepáticos que mide menos de 5 cm, recomendando el drenaje percutáneo en los de más de 5 cm.

Por otro lado, Bekki T. y col. realizaron el drenaje y extracción del CE por vía íntegramente laparoscópica.<sup>5</sup>

Gonçalves J. y col realizaron drenaje del absceso guiado por ecografía, para cultivo y luego se realizó laparotomía para completar el drenaje y eliminar el CE.<sup>9</sup> Beckers G. y col realizaron un enfoque laparoscópico; realizaron una ecografía preoperatoria y colo-caron una aguja de Chiba, como una guía, para garantizar el acceso más directo hacia el absceso.

Luego ampliaron usando electrocauterio, dejando un drenaje en la cavidad del absceso.<sup>10-11</sup>

En nuestro caso realizamos tratamiento en 2 tiempos, en un primer momento drenaje percutáneo del absceso hepático ya que el paciente se encontraba en regular estado general, una vez resuelto el mismo y con el paciente en mejores condiciones, se realizó la extracción del CE por VLP (figura 2). Al igual que otros autores, la perforación gastrointestinal que originó la migración de la espina de pescado nunca se constató.<sup>10-11</sup>

### CONCLUSIÓN

Las perforaciones por espina de pescado representan una inusual complicación, de difícil diagnóstico, siendo en muchas ocasiones un hallazgo intraoperatorio. Es de destacar que esta patología pudo resolverse con un abordaje mínimamente invasivo, combinando tratamiento percutáneo y laparoscópico, obteniéndose buenos resultados y permitiéndole al paciente beneficiarse de todos los atributos que presente este abordaje.

### BIBLIOGRAFÍA

1- Mima K., Sugihara H., Kato R., Matsumoto C.. Laparoscopic removal of an ingested fish bone that penetrated the stomach and was embedded in the pancreas: a case report. *Surgical Case Reports* (2018) 4:149. <https://doi.org/10.1186/s40792-018-0559-4>

2- Barragán C., Rueda J., Espitia E., Uriza L.. Perforación intestinal por espina de pescado, revisión de la literatura científica y presentación de dos casos. *Rev Colomb Cir.* 2012;27:79-84.

3- Yanowsky Reyes G., Aguirre J., Rodríguez F., Trujillo Ponce S.. Cuerpos extraños en vías digestivas. *Archivos de medicina* 2013. Vol. 9 No. 2:2. doi: 10.3823/097.

4- Wong J., Dk. Norsuhazenah Pg. Hj. Suhaili and Kenneth Y.Y. Kok. Fish Bone Perforation of Meckel's Diverticulum: A Rare Event?. *Asian Journal of surgery.* VOL 28. Nº4. October 2005.

5- Bekki T., Fujikuni N., Tanabe K., Amano H.. Liver abscess caused by fish bone perforation of stomach wall treated by laparoscopic surgery: a case report. *Surgical Case Reports* (2019) 5:79. <https://doi.org/10.1186/s40792-019-0639-0>.

6- Beecher S., O'Leary D., McLaughlin R.. Diagnostic dilemmas due to fish bone ingestion: Case report & literature review. *International Journal of Surgery Case Reports* 13 (2015) 112–115

7- Sierra-Solís A. Perforaciones intestinales por espinas de pescado: infrecuentes y curiosas. *Semergen.* 2013; 39 (2): 117-119. Elsevier España, S.L

8- Santos B., Pinto A., Barbosa B, Simões V. Silva D. and Davide J. Perforation of Meckel's diverticulum by a swallowed fish bone: case report and literature review. *Journal of Surgical Case Reports*, 2019;1, 1–3

9- Gonçalves R., Murinello A., Gomes da Silva S., Santos Coelho J., Lopes Santos B. A. and et.. Hepatic Abscess due to *Streptococcus anginosus* and *Eikenella corrodens*, Secondary to Gastric Perforation by a Fish Bone. *GE Port J Gastroenterol.* March 29, 2019. DOI: 10.1159/000497333

10- Chong L, Sun K., Wu C., Sun C. Successful treatment of liver abscess secondary to foreign body penetration of the alimentary tract: A case report and literature review. *World J Gastroenterol* 2014 April 7; 20(13): 3703-3711.

11- Beckers G., Magema J.-Ph., Poncelet V. & Nita T. (2019): Successful laparoscopic management of a hepatic abscess caused by a fish bone, *Acta Chirurgica Belgica.* DOI: 10.1080/

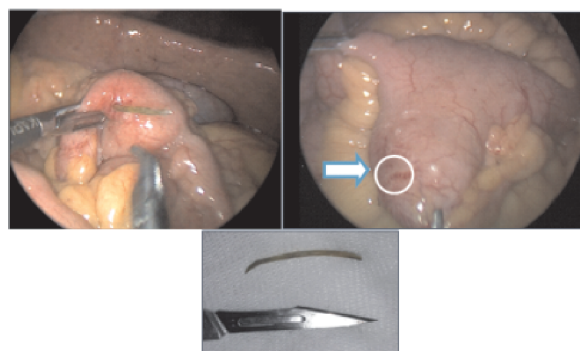


Figura 1. Perforación de Divertículo de Meckel por espina de pescado. La flecha y el círculo señalan la zona de perforación del divertículo.

