

Medicina interna tras la covid-19

Internal Medicine after Covid-19

Jesús Díez Manglano

Presidente de la Sociedad Española de Medicina interna

En los últimos dos años la coronavirus disease 19 o COVID-19 nos ha exigido un esfuerzo extraordinario en nuestro trabajo clínico habitual. Enfrentarnos a una enfermedad nueva, sin tratamiento conocido, que provoca en muchas personas cuadros muy graves y con una elevada mortalidad, ha supuesto un reto ineludible para nuestra especialidad.

Hemos desplegado nuestros recursos y hemos desarrollado los mayores esfuerzos para ayudar a nuestros pacientes. Esto ya ocurrió con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana, o incluso más recientemente con la amenaza de infección por el virus Ebola. Dos actitudes han distinguido la acción de los internistas: en primer lugar la disposición a trabajar de forma participativa y colaborativa con profesionales sanitarios de otros estamentos como las enfermeras, farmacéuticos, fisioterapeutas, celadores y auxiliares de enfermería, así como con los médicos de otras especialidades, y en segunda lugar el interés permanente por conocer los avances continuos en el tratamiento y diagnóstico de la enfermedad mediante la lectura y estudio de la bibliografía, la elaboración de protocolos clínicos, y por supuesto, generando nuevo conocimiento con estudios de investigación. En este sentido hay que destacar la importante contribución de los estudios derivados del registro SEMI-COVID-19, que en un tiempo record consiguió incluir miles de pacientes con la enfermedad^{1,2}. Además los internistas han participado en comités asesores de las autoridades sanitarias y en medios de comunicación transmitiendo a la población información contrastada y veraz.

La Medicina Interna es una especialidad hospitalaria con una visión global de la persona enferma. El internista se preocupa por todas las necesidades de salud de su paciente con una aproximación rigurosa basada en los mejores conocimientos científicos, despliega las habilidades clínicas más adecuadas y utiliza los recursos sanitarios de forma racional y razonada. Sus objetivos son conseguir la mayor supervivencia de las personas, con la mejor capacidad funcional y la mejor calidad de vida posible. Todo ello contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario. Además los internistas siguen atendiendo a los pacientes cuando ya no existen expectativas

de curación y hasta el final de su vida, priorizando la calidad de vida y el confort.

Recientemente la Sociedad Española de Medicina Interna, junto con otras sociedades científicas y asociaciones de pacientes, ha elaborado el documento “El hospital del futuro”^{3,4}. Este documento reflexiona sobre los cambios que deben darse en los hospitales para adaptarse a las necesidades de la sociedad en los años venideros. Se proponen cambios organizativos con estructuras más matriciales y menos jerárquicas, y con una clara orientación hacia el paciente. Algunos de estos cambios ya están en camino o incluso ya han llegado⁵.

La pandemia de COVID-19 ha condicionado cambios en los profesionales y las organizaciones sanitarias. Sin embargo, la verdadera incógnita es cuántos de estos cambios van a permanecer en el futuro, y en consecuencia cómo va a evolucionar la medicina interna en los próximos años. Garantizar la continuidad con una óptima calidad asistencial durante 24 horas al día y 365 días al año y con participación y satisfacción de los pacientes, los familiares y los profesionales es el verdadero reto al que nos enfrentamos³. Para ello hay que implementar las prácticas de valor y eliminar aquellas acciones innecesarias⁶. Y además hay que trasladar esta actitud a la formación de los residentes y nuevos especialistas y a la formación de los estudiantes de pregrado.

La pandemia también ha traído cambios en la relación médico-paciente. Se ha retrocedido en el contacto físico aumentando la impersonalidad de la atención. Sin embargo, no podemos olvidar los aspectos humanos de nuestra profesión y de nuestra especialidad. Si “curar a veces, aliviar a menudo y consolar siempre” sigue siendo nuestra realidad del día a día, no debemos olvidar que para aliviar y consolar hay que dar la mano a nuestros pacientes, mirarles a los ojos, sonreírles y mostrarles empatía y comprensión. No podemos refugiarnos tras mascarillas, guantes y pantallas más allá de lo estrictamente necesario.

La actualización permanente en nuestros conocimientos y cuidados constituyen un imperativo ético para los internistas. En los próximos años se pondrán en marcha procesos de recertificación que

El crecimiento de la población anciana y el aumento de las enfermedades crónicas hacen que el internista sea un médico cada vez más necesario en el contexto actual y que será imprescindible en el contexto sanitario del futuro

comprueben la actualización de los conocimientos y garanticen a la población la mejor asistencia disponible. También es imprescindible la presencia de internistas en las facultades de medicina para enseñar anamnesis, exploración física, razonamiento clínico y resolución de problemas clínicos complejos.

En los primeros años de este siglo XXII a investigación dirigida por especialistas en medicina interna ha tenido un desarrollo exponencial y esta tendencia va a continuar. Algunos campos de conocimiento como la multimorbilidad, la complejidad, la polifarmacia, la enfermedad sistémica, la inmunidad o los cuidados paliativos son propios de los internistas, y van a experimentar un gran desarrollo en el futuro. Se ha demostrado que los internistas diseñan, desarrollan, analizan y publican investigaciones de alta relevancia para los pacientes.

Las previsiones demográficas en España y en Europa, apuntan a un envejecimiento progresivo de la población en los próximos 30 años. El crecimiento de la población anciana y el aumento de las enfermedades crónicas hacen que el internista sea un médico cada vez más necesario en el contexto actual y que será imprescindible en el contexto sanitario del futuro. Por ello las autoridades sanitarias deberían planificar las necesidades de especialistas en medicina interna, que se van a incrementar en las próximas décadas y deberían valorar el aumento del número de plazas para formación de especialistas en medicina interna.

Todos los atributos mencionados anteriormente, actividad holística orientada al enfermo, conocimiento clínico, formación continuada, docencia, investigación, trabajo colaborativo y participativo, preocupación por la sostenibilidad del sistema sanitario y respuesta ante emergencias epidémicas definen al internista actual y al internista del futuro. Por lo tanto, elegir y ejercer la medicina interna son decisiones inteligentes hoy, y serán buenas opciones para los médicos del futuro.

BIBLIOGRAFÍA

1. Casas-Rojo JM, Antón-Santos JM, Millán-Núñez-Cortés J, Lumbreras-Rojo C, Ramos-Rincón JM, Roy-Vallejo E, et al. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: Resultados del registro SEMI-COVID-19. *RevClinEsp.* 2020; 220: 480-94.
2. Díez-Manglano J, Solís-Marquinez MN, Álvarez García A, Alcalá-Rivera N, Maderuelo Riesco I, GericóAseguinolaza M, et al; for the SEMI-COVID-19 network. Healthcare workers hospitalized due to COVID-19 have no higher risk of death than general population. Data from the Spanish SEMI-COVID-19 Registry. *PLoS ONE.* 2021; 16: e0247422.
3. Díez Manglano J, Gómez Huelgas R, Elola Somoza FJ (eds). *El Hospital del Futuro.* Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, 2021. Accesible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/el-hospital-del-futuro>. Último acceso: 20 septiembre 2021.
4. Gómez-Huelgas R, Díez-Manglano J, Carretero Gómez J, Barba R, Corbella X, García-Alegría J, et al. El hospital del futuro en 10 puntos. *RevClinEsp* 2020; 220: 444-9.
5. García-Alegría J, Gómez-Huelgas R. Enfermedad COVID-19: el hospital del futuro ya está aquí. *RevClinEsp.* 2020; 220: 439-41.
6. Varela J, Zapatero A, Gómez-Huelgas R, Maestre A, Díez-Manglano J, Barba R. Por una Medicina Interna de alto valor. Sociedad Española de Medicina Interna. Madrid, 2017. Accesible en: <https://www.fesemi.org/publicaciones/por-una-medicina-interna-de-alto-valor>. Último acceso: 20 septiembre 2021.

Hospitalización, multimorbilidad y edad avanzada: ¿realmente actuamos bien?

Hospital admissions, multimorbidity and elderly patients: Are we really going in the right direction?

Juan Carlos Piñeiro-Fernández, Emilio Casariego-Vales

Servicio de Medicina Interna. Hospital Universitario Lucus Augusti. SERGAS. España

En España, el envejecimiento poblacional es un hecho (el censo de julio de 2020 incluye 569.277 personas de 90 o más años), los avances sanitarios no cesan y la expectativa de vida aumenta cada año¹. Lo que sin duda es un éxito a nivel poblacional, tiene un gran impacto en la organización de la atención sanitaria y nos obliga a realizar muchos cambios, y muy complejos. Este fenómeno tiene una significativa repercusión en el ámbito hospitalario, ya que la mitad de todas las estancias son de población anciana o muy anciana² y se han incrementado exponencialmente los ingresos repetidos de pacientes con multimorbilidad³. Los ingresos de pacientes nonagenarios^{4,5} o centenarios⁶ hace tiempo que no representan un fenómeno aislado, sino más bien una norma que ha llegado para quedarse. Además, la pandemia por la COVID-19 ha puesto de nuevo de manifiesto el riesgo aumentado de hospitalización y muerte en este grupo etario, relacionadas con la limitación funcional y fragilidad propia de la senescencia, que se agravan considerablemente durante el ingreso⁷.

En este mismo número de Galicia Clínica⁵, García Ibarbia et al analizan retrospectivamente las características clínicas y la evolución hospitalaria de 932 pacientes con 90 o más años ingresados en un servicio de Medicina Interna durante el año 2017. Como hallazgos más relevantes destacan: el número de pacientes nonagenarios (representan el 22,5% de los ingresos anuales en su servicio), la importancia de la multimorbilidad (en el 78,9% de los pacientes coexistieron 4 o más enfermedades), el notable grado de dependencia (Índice de Barthel medio: dependencia moderada) y la elevada tasa de mortalidad (21,7% durante el ingreso y 55,3% al año). Se constata que el perfil de los pacientes de mayor edad ingresados en nuestros hospitales es el de personas con elevadas necesidades asistenciales, a lo hay que añadir otra característica muy relevante como es su alta tasa de reingresos³.

A pesar de que llevamos más de dos décadas “preparándonos” para este fenómeno, la atención hospitalaria dirigida a estos pacientes, que precisan tantos recursos sanitarios, sigue siendo un reto sin resolver⁸. Conocemos el problema, su importancia, sus características y sus repercusiones, pero el cómo abordarlo sigue sin tener una respuesta clara y concreta por

parte de la administración sanitaria⁸. Sin embargo, existen medidas conocidas y bien definidas que pueden aportar mejoras sustanciales^{7,9}.

El primer aspecto es reconocer que ningún paciente adquiere la multimorbilidad de forma sobrepuesta, repentina y sin margen de maniobra. De hecho, con una red asistencial tan universal y estructurada como la del SERGAS, no debiera ser demasiado complicado establecer las necesidades asistenciales adecuadas en las fases precoces de la evolución de sus enfermedades crónicas. De este modo, podremos planificar la atención teniendo en cuenta las características de cada paciente, incluso antes de su primer ingreso hospitalario. Esto nos permite gestionar planes sistemáticos acordes a la complejidad de cada caso y que tengan en cuenta las necesidades personales y sociales, dedicados ante todo a mejorar la calidad de vida, la situación funcional, controlar la multimorbilidad y reducir los reingresos, con una atención predominantemente ambulatoria y la creación de equipos de trabajo (médicos y Enfermería gestora de casos) estables, intentando simplificar la asistencia^{3,4,7,8}. Para ello, es imprescindible establecer una colaboración real, eficaz y continuada entre la Atención Primaria, la Atención Hospitalaria y los Servicios Sociales^{9,10}. Nadie duda que la Atención Primaria es el eje pivotal en el seguimiento ambulatorio de estos pacientes, pero hace falta una planificación realista, sencilla y sensata de la relación con el ámbito hospitalario, donde los internistas podemos ofrecer el soporte adecuado para los pacientes de mayor complejidad⁹. Parece claro que esto debe de ser así pero, hasta la fecha, ni la planificación ni los resultados han sido convincentes.

El segundo aspecto a considerar es: ¿debemos cambiar la actuación médica durante el ingreso hospitalario? La elevada presión asistencial, la falta de formación específica y la pobre coordinación conducen a una inercia que perpetúa el abordaje en exclusiva del problema causante del ingreso, dedicándole menos atención a los problemas fundamentales. Sin embargo, el ingreso es una oportunidad única para coordinar la asistencia, garantizando una visión holística e identificando la gravedad y las necesidades reales del paciente¹⁰. Diseñar y planificar estas acciones, teniendo en cuenta los deseos del paciente, no siempre es

Conocemos el problema, hay acuerdos sobre la necesidad de reformas, existen soluciones plausibles, pero el tiempo pasa y no se cumplen las promesas...

fácil¹¹. Por una parte, son situaciones de elevada complejidad que hacen imprevisible su evolución^{3,7}. Por otra, no disponemos de un soporte científico sólido para su seguimiento ya que son pacientes excluidos de los ensayos clínicos y no están bien representados en las guías de práctica clínica habituales¹¹, de modo que es preciso diseñar protocolos de actuación durante el ingreso, tanto para este subgrupo de pacientes como para los clusters de enfermedades más habituales¹². Por último, no siempre es posible aumentar el tiempo de supervivencia dado que en muchos casos nos encontramos con enfermos que se encuentran en estadios muy avanzados de sus enfermedades crónicas, por lo que es necesario centrar el objetivo debiendo tomar decisiones personalizadas en función de las posibilidades médicas, prioridades y necesidades del enfermo, evitando el encarnizamiento terapéutico o el nihilismo^{6,11}.

En tercer lugar, es imprescindible planificar de manera sistemática los cuidados al alta para garantizar la continuidad asistencial. En nuestra experiencia, la implantación de programas de atención personalizada y proactiva al alta en los pacientes de mayor complejidad, ofrece beneficios notables⁷. Para ello, es preciso disponer de equipos hospitalarios que integren la Enfermería como gestora de casos o la telemedicina como herramientas esenciales, contar con unidades funcionales de altas prestaciones como los hospitales de día o la Hospitalización a Domicilio, fortalecer la asistencia compartida con los equipos de Atención Primaria y coordinarse de forma eficaz con los Servicios Sociales^{9,10}. Para llevar a cabo este objetivo, es fundamental establecer una organización diferente, con una actuación global, planes realistas y presupuestos adecuados que engloben a todas las administraciones. Sin esta coordinación y liderazgo nunca tendremos el éxito necesario.

Por consiguiente, en estos momentos, la Medicina Interna tiene una posición privilegiada para impulsar cambios profundos como los señalados para la asistencia de los pacientes muy complejos y/o muy ancianos. En paralelo, existe otra necesidad organizativa aún mayor. La Sociedad Española de Medicina Interna ha participado, con otras muchas entidades, en el desarrollo del denominado “Hospital del futuro”¹⁰. En sus conclusiones se insiste en la necesidad de crear redes que pongan (por fin) al paciente en el centro de la atención, en crear sistemas alternativos a la hospi-

talización convencional que aseguren la continuidad asistencial y que prioricen los cuidados ambulatorios, terminando con la fragmentación de la asistencia⁸. El “Hospital del Futuro” debe considerarse como un componente más de la “Atención Sanitaria del Futuro”¹⁰. Pero mientras hablamos del “futuro”, la realidad es que los pacientes que necesitan todos estos cambios ya están aquí y conviven con nosotros.

Por todo ello, los clínicos demandamos que las reformas organizativas se hagan con urgencia. Es evidente que la solución no es simple, pero sí es posible y en su desarrollo deben tomar parte activamente todos los implicados, siendo la única manera de alcanzar cambios organizativos, asistenciales y formativos profundos. Conocemos el problema, hay acuerdos sobre la necesidad de reformas, existen soluciones plausibles, pero el tiempo pasa y no se cumplen las promesas...¿a qué estamos esperando?

BIBLIOGRAFÍA

1. Instituto Nacional de Estadística - Población residente por fecha, sexo, grupo de edad y nacionalidad. [Consultado el: 12/06/2021]. Disponible en: <https://www.ine.es/jaxiT3/Datos.htm?t=9689>.
2. Pérez Díaz J, Abellán García A, Aceituno Nieto P, Ramiro Fariñas D. Un perfil de las personas mayores en España, 2020. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 25, 39p. [Consultado el: 15/06/2021]. Disponible en: <http://envejecimiento.csic.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2020.pdf>.
3. Matesanz-Fernández M, Monte-Secades R, Iñiguez-Vázquez I, Rubal-Bran D, Guerrero-Sande H, Casariego-Vales E. Characteristics and temporal pattern of the readmissions of patients with multiple hospital admissions in the medical departments of a general hospital. *Eur J Intern Med.* 2015;26(10):776-81.
4. Singer M, Conde-Martel A, Hemmersbach-Miller M, Ruiz-Hernández JJ, Arencibia Borrego J, Alonso Ortiz B. Mortality hospital of nonagenarian patients in Internal Medicine. *Rev Clin Esp (Barc).* 2018;218(2):61-65.
5. Romay-Lema E, Piñeiro-Fernández JC, Ventura-Valcárcel P, Iñiguez-Vázquez I, Gómez-Méndez R, Rabuñal-Rey R, et al. Hospitalización en pacientes centenarios en Galicia en el periodo 2004-2013. *Galicia Clin.* 2017; 78 (1): 7-10
6. García Ibarbia C, Hernández Hernández JL, Olmos Martínez JM, Narcis Nan Nan D Características Epidemiológicas y Clínicas de los Pacientes Nonagenarios Hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital Terciario. *Galicia Clin* 2021; 82-3: Galicia Clin 2021; 82-3: 142-145
7. Berntsen GKR, Dalbakk M, Hurley JS, Bergmo T, Solbakken B, Spansvoll L, et al. Person-centred, integrated and pro-active care for multi-morbid elderly with advanced care needs: a propensity score-matched controlled trial. *BMC Health Serv Res.* 2019;19(1):682.
8. Wagner EH. Organizing Care for Patients With Chronic Illness Revisited. *Milbank Q.* 2019;97(3):659-664.
9. Casariego-Vales E, Zapatero-Gaviria A, Elola-Somoza FJ, en nombre del Comité de Estándares de Unidades de Medicina Interna. La Medicina Interna del siglo XXI: estándares de organización y funcionamiento. *Rev Clin Esp.* 2017;217:526---33
10. Gómez Huelgas R, Díez Manglano J, Carretero Gómez J, Barba R, Corbella X, García Alegría J, et al. The Hospital of the Future in 10 points. *Rev Clin Esp (Barc).* 2020;220(7):444-449.
11. Tinetti ME, Costello DM, Naik AD, Davenport C, Hernandez-Bigos K, Van Liew JR, et al. Outcome Goals and Health Care Preferences of Older Adults With Multiple Chronic Conditions. *JAMA Netw Open.* 2021;4(3):e211271.
12. Matesanz-Fernández M, Seoane-Pillado T, Iñiguez-Vázquez I, Suárez-Gil R, Pérttega-Díaz S, Casariego-Vales E. Description of multimorbidity clusters of admitted patients in medical departments of a general hospital. *Postgrad Med J.* 2021:postgradmedj-2020-139361.

Factores predictivos de mortalidad y de riesgo de ingreso en cuidados intensivos de los pacientes hospitalizados infectados por Sars-cov-2 en el área sanitaria Galicia sur

Predictive factors of mortality and risk of admission in a critical care unit of hospitalized patients infected by Sars-cov-2 in the sanitary area Galicia sur

María Luz Cánovas Martínez¹, Noelia Gago Diéguez¹, Olalla Figueiredo Gonzalez¹, Nuria Adán Valencia¹, Eva Villar Arcay¹, Ariadna Rodríguez Rodríguez¹, Raquel Ruido Dacal¹, Cristina Martínez Reglero²

¹Servicio de Anestesia Reanimación y Dolor del Complejo Hospitalario Universitario Ourense. ²Unidad de Metodología y Estadística. Instituto de Investigación Sanitaria Galicia Sur

RESUMEN

Objetivo: Determinar factores de riesgo de gravedad y mortalidad en pacientes ingresados por COVID 19 en la población de Ourense.

Método: Estudio prospectivo en 342 pacientes hospitalizados en el Hospital Universitario de Ourense por COVID 19 entre el 8 de marzo y 15 de mayo del 2020, periodo correspondiente a la primera ola de contagios.

Se recogieron variables demográficas, patologías y tratamientos previos, analítica y tratamientos durante el ingreso. Se relacionaron con el riesgo de ingreso en cuidados intensivos y con mortalidad.

Se llevó a cabo un análisis univariante y uno multivariante de regresión logística. Para la comparación de variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado. Para la comparación de las variables cuantitativas, se analizó la normalidad de la distribución de los datos en cada uno de los grupos muestrales y se aplicó el test t-Student o Mann-Whitney. El nivel de significación aceptado para todos los contrastes de hipótesis fue de 0,05.

Resultados y Conclusiones: Edad >75, linfocitos <0.9, Dímero D >2500 se correlacionaron positivamente con la mortalidad. Obesidad, linfocitos <0.8, Dímero D >2500, LDH >500 y ferritina >800 se correlacionaron positivamente con el riesgo de ingreso en cuidados intensivos. Tratamiento con Lopinavir/Ritonavir, Hidroxicloroquina, corticoides y anticoagulantes, actuaron como factores protectores frente a la mortalidad.

Palabras clave: COVID; críticos; mortalidad; tratamiento; patologías

ABSTRACT

Objective: To determine severity and mortality risk factors in patients admitted to hospital for COVID 19 in the population of Ourense.

Method: Prospective study in 342 patients hospitalized at the University Hospital of Ourense for COVID 19 between March 8 and May 15, 2020, the period corresponding to the first wave of infections.

Demographic variables, pathologies and previous treatments, laboratory tests and treatments during admission were collected and were related to the risk of admission to critical patients and mortality.

A univariate analysis and a multivariate logistic regression analysis were carried out. For the comparison of qualitative variables, the Chi-square test was used. For the comparison of the quantitative variables, the normality of the distribution of the data in each of the sample groups was analyzed and the t-Student or Mann-Whitney test was applied. The accepted level of significance for all hypothesis tests was 0.05.

Results and Conclusions: Age > 75, lymphocytes <0.9, D-dimer > 2500 were positively correlated with mortality. Obesity, lymphocytes <0.8, D-dimer > 2500, LDH > 500 and ferritin > 800 were positively correlated with the risk of admission to critical patients. Treatment with Lopinavir/Ritonavir, Hydroxychloroquine, corticosteroids, and anticoagulants acted as protective factors against mortality.

Key Words: COVID; critical; mortality; treatment; pathology.

INTRODUCCIÓN

En diciembre de 2019, se identificaron varios casos de neumonía de origen desconocido en Wuhan, Hubei, China. El patógeno fue identificado como nuevo coronavirus (CoV) perteneciente al género b-CoV. El cuadro respiratorio que produce fue rebautizado como Síndrome Respiratorio Agudo Grave (SARS) CoV-2 (SARS-CoV-2, anteriormente llamado en 2019 nuevo CoV). Este nuevo virus comparte un 87,99% de identidad de secuencia con el SARS de murciélago, como CoV y el 79,5% de su secuencia con SARS-CoV como publican Caizheng et al¹, Trilla A² y Shao et al³.

A fecha de agosto del 2020, el número de casos confirmados en el mundo ascendió a 18.614.177, de estos 3.245.365 casos confirmados en Europa y 314.362 en España. En la Comunidad Gallega, en esta misma fecha, el número total de casos confirmados ascendió a 12.640, con 11.428 casos curados, 591 activos y una mortalidad del 4,9%. La provincia de Ourense, según la Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia⁴, al

final de la primera ola, se registraron un total de 2012 casos, con más de 300 ingresos que supuso aproximadamente un 17% de los infectados y una mortalidad global del 6,56%.

Basándonos en el interés científico por conocer que condicionantes o características de los individuos pueden aumentar o disminuir el riesgo de padecer COVID-19 en nuestra provincia hemos planteado como objetivos de este estudio:

- Analizar datos demográficos, comorbilidad, tratamientos previos y datos analíticos de los pacientes ingresados en el Hospital Universitario de Ourense, diagnosticados de COVID-19 para tratar de establecer variables predictoras de mortalidad y de ingreso en unidades de críticos.
- Hacer una estimación de aquellas variables que actuarían como factor protector o factor de riesgo, tanto de mortalidad como de ingreso en críticos y en que medida.
- Correlacionar dichas variables con la gravedad y la mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODO

Se realizó un estudio prospectivo en 342 pacientes durante el periodo comprendido entre el 8 de marzo, fecha de hospitalización del primer paciente ingresado en el Hospital Universitario Ourense con este diagnóstico y el 15 de mayo del 2020, fecha en la que ingresó el último paciente antes del comienzo de la segunda ola de contagios. El estudio fue aprobado por el comité ético de investigación clínica del Centro.

Las variables estudiadas fueron:

- Datos demográficos: Edad; Sexo; Fecha de comienzo de los síntomas; Fecha de ingreso hospitalario; Ingreso en UCI y días de ingreso.
- Patologías previas: hipertensión arterial (HTA); dolor crónico; diabetes; obesidad (índice de masa corporal, IMC³ 30Kg/m²); dislipemia; hiperuricemia; infarto agudo de miocardio (IAM); fibrilación auricular(FA); insuficiencia cardíaca (IC); otros antecedentes cardíacos (AC); tromboembolismo pulmonar (TEP); ictus; enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC); asma; historia de cáncer previo y actual e insuficiencia renal crónica (IRC).
- Tratamientos previos: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA); bloqueadores de los receptores de la angiotensina II (ARAII); inhibidores de la aldosterona; antagonistas del calcio (ACA); diuréticos; anticoagulantes (ACO); antiagregantes; antiinflamatorios no esteroideos (AINES); corticoides; paracetamol; metamizol; estatinas; antidiabéticos orales (ADO); insulina; tramadol; tapentadol; oxicodona/naloxona; fentanilo; buprenorfina; anticonvulsivantes; antidepresivos (ADT); lidocaína intravenosa (i.v.); vitamina D; hidromorfona; ketamina; cannabinoides (THC); biológicos; fibratos; quimioterapia (QT); radioterapia (RT); trasplante y tratamiento inmunosupresor.
- Datos de laboratorio: ferritina; dímero D; LDH y linfocitos.
- Tratamientos recibidos para la COVID-19: lopinavir/ritonavir; hidroxiquina; azitromicina; remdesivir; tocilizumab; corticoides; anticoagulantes; otros tratamientos (interferón y otros antibióticos)
- Soporte Respiratorio: oxígeno por gafas nasales; ventimask; Monaghan (ventilación con reservorio); ventilación mecánica (días) y ECMO (oxigenación por membrana extracorpórea).
- Prono.
- Desenlace: alta; éxitus.

Estudio Estadístico: Se realizó un análisis descriptivo de los datos. Las variables cualitativas se expresaron en número (nº) y porcentaje (%). Las variables cuantitativas se presentaron con su media y desviación estándar (DE) o mediana y rangos intercuartílicos (RI) si no se ajustaban a una distribución normal. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para contrastar si las variables se distribuían normalmente. Se llevó a cabo un análisis univariante para determinar que

variables podrían presentar efecto independiente sobre el ingreso en críticos y la mortalidad hospitalaria. Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizó la prueba Chi-cuadrado. Para la comparación de las variables cuantitativas, se analizará la normalidad de la distribución de los datos en cada uno de los grupos muestrales y se aplicará el test t-Student o Mann-Whitney.

Posteriormente, incluyendo como variables independientes a aquellas que mostraron en el análisis univariante alguna relación con el ingreso en críticos o la mortalidad se realizó una regresión logística multivariante, analizando los posibles factores de confusión e interacción y la colinealidad entre las variables.

El nivel de significación aceptado para todos los contrastes de hipótesis fue de 0,05. Los datos fueron analizados con el Software SPSS versión 19.

Este estudio forma parte del estudio multicéntrico nacional con código VMA-BUP-2020-01.

RESULTADOS

La edad media de los pacientes que ingresaron durante este periodo fue 69,83±17,01 años, 189 (55%) fueron hombres y 154 (45%) mujeres. La edad de las mujeres fue significativamente superior a la de los hombres (79,2±11,5 frente a 69,4±14,5; p<0,05); 30 pacientes (8,7%) fueron ingresados en cuidados intensivos. La mortalidad global fue del 16,1% (n=55). Las características sociodemográficas y analíticas de supervivientes, fallecidos, ingresados y no ingresados en críticos se representan en la Tabla I. Un total de 288 fueron dados de alta (82,2%). El tiempo desde el inicio de los síntomas hasta el ingreso hospitalario fue de 10,7 días con un rango (r) entre 1 y 13 días. La estancia media en el hospital previa al alta fue 12,4 días (r:1-67).

Los patologías previas más frecuentes fueron: obesidad en 221 pacientes (64,6%), HTA en 172 (50,3%) y dislipemia en 121 (35,4%). 81 pacientes (23,8 %) padecían dolor crónico. El tipo de dolor más frecuente fue Somático (10,2%), Mixto (7,6%), Neuropático (5%) y Visceral (0,9%).

Los tratamientos previos al ingreso, que tomaban estos pacientes, se representan en la Tabla II, siendo los más frecuentes estatinas, antihipertensivos (diuréticos, ARA II, IECA, ACA e inhibidores de la aldosterona) y los antiagregantes. Los fármacos más utilizados en el tratamiento del dolor fueron los adyuvantes, entre los que destacan antidepresivos tricíclicos (ADT) en 57 pacientes (16,6%) y anticonvulsivantes en 45 (13,5%), seguidos del paracetamol en 50 (0,6%).

Los tratamientos de la COVID-19 recibidos durante el ingreso se representan en la Tabla III.

Con respecto al soporte de oxígeno: 29 pacientes (8,47%) precisaron soporte ventilatorio mecánico en unidades de cuidados intensivos; 18 (5,3%) recibieron oxígeno a través de Monaghan/reservorio; 13 (3,8%) utilizaron ventimask a

Tabla I. Variables sociodemográficas y analíticas

	Supervivientes	Fallecidos	p	UCI	Planta	p
n	287	55	p>0,01	30	312	
Edad Media ± DE	67,88±17,4	88,1±11,5	<0,001	62,19±11,97	70,9±17,6	0,06
Sexo:						
Mujeres	128 (83,9%)	25(16,4%)	p=0,0882	9(5,8%)	144 (94,1%)	p=0,060
Hombres	159 (80,9%)	30 (15,8%)		21(11,7%)	168 (88%)	
Éxitus				6 (20%)	49 (15,7%)	p=0,653
Analítica						
Ferritina (ng/ml)	703,84±889,962	999,24±1429,73	0,03	1670,3±1856,2	656,5±795,6	<0,001
Linfocitos (miles/mm3)	1,37±1,79	0,82±0,51	0,001	0,9±0,33	1,32±1,72	0,01
Dímero D (microgr/ml)	2075±6230	3642,7±5434,4	0,004	10680,3±18833	1654±3014	0,001
LDH (U/l)	555,28±266,03	683,9±297,261	0,21	922,94±357,78	546,46±249,52	0,04

UCI: Unidad de cuidados intensivos, DE: desviación estandar

diferentes concentraciones; 236 (69%) recibieron oxígeno a diferentes concentraciones a través de gafas nasales y 23 (6,8%) no precisaron aporte de oxígeno. 40 (11,7%) de los pacientes precisaron ser pronados de los que 27 (67,5%) se encontraban con ventilación mecánica en unidades de cuidados intensivos.

Factores relacionados con ingreso en unidades de cuidados intensivos

El 11,7% de los hombres y el 5,8% de las mujeres fueron ingresadas en unidades de cuidados intensivos. Sin embargo el ser mujer redujo en un 5,32 % el riesgo de ingreso, actuando como factor protector (OR 0,468. IC 95%: 0,209-1,050. p=0,060).

La edad media de los pacientes que ingresaron en cuidados intensivos fue significativamente inferior a la de aquellos que no (p=0,001) (Tabla I).

No existió relación significativa entre las patologías previas que presentaban los pacientes y el ingreso en cuidados intensivos. Aunque patologías como la obesidad (OR odds ratio: 2. IC 95%: 0,822-5,035. p=0,016), dislipemia (OR 1,35. IC 95%: 0,644-2,818. p=0,23), IC (OR 1,85. IC 95%: 0,152-6,712. p=0,409) y asma (OR 2,56. IC 95%: 0,805-8,159. p=0,11) se relacionaron con el riesgo de ingreso en cuidados intensivos aunque sin significación estadística (p>0.05).

Con respecto a los tratamientos previos que tomaban los pacientes, existió relación significativa entre el ingreso en cuidados intensivos y el tratamiento con IECA (OR 4,52. IC95% 1,545-13,255. p=0,003). Lo mismo sucede con los ARA II (OR 4,14. IC 95% 1,508-12,932. p=0,003), inhibidores de la aldosterona (OR 4,52. IC 95% 1,7-12,13. p=0,001), ACA (OR 4,59. IC95% 1,57-12,23. p=0,001).

El resto de los tratamientos: diuréticos, antiagregantes, anticoagulantes analgésicos, antidiabéticos orales,

Tabla II. Tratamientos previos al ingreso

Tratamientos previos	Si		No	
	n	%	n	%
IECA	209	62,4	126	37,6
ARA II	215	62,9	127	37,1
Inhibidores aldosterona	192	56,1	150	43,9
ACA	212	62,0	130	38,0
Diuréticos	231	67,5	110	32,2
ACO	213	62,3	129	37,7
Antiagregantes	228	66,7	114	33,5
Corticoides	185	54,1	156	45,6
Estatinas	244	71,3	97	28,4
ADO	205	59,9	134	39,2
Insulina	192	56,1	150	43,9
Biológicos*	3	0,87	339	99,1
Fibratos	192	56,1	150	43,9

*Biológicos: anticuerpos monoclonales, trastuzumab, pertuzumab

Tabla III. Tratamientos recibidos durante el ingreso

Tratamientos previos	Si		No	
	n	%	n	%
Lopinavir/ritonavir	140	40,9	201	58,8
Hidroxycloquina	286	83,6	56	16,4
Azitromicina	276	80,7	66	19,3
Tocilizumab	13	3,8	329	96,2
Remdesivir ¹	1	0,3	341	99,7
Corticoides	92	26,9	250	73,1
Anticoagulantes	49	14,3	293	85,7
Otros tratamientos ²	24	6,8	318	93,2
Otros antibióticos	249	72,8	93	27,2

¹ Paciente ingresado en unidad de críticos. ² aciclovir, oseltamivir y tipos de interferón

Tabla IV: Análisis Multivariante de Regresión Logística de los factores de riesgo de ingreso en UCI para pacientes Covid-19

Variables	B	Wald	OR (IC95%)	p
Edad >65	-0,58	11,77	0,94 (0,91-0,97)	0,01
Consumo de antiagregantes	3,96	10,322	0,096 (0,01-0,023)	0,042
Inhib aldosterona	-2,34	4,117	52,52 (4,68-588,61)	0,001
DD > 2000mcgr/ml	0,038	20,35	1,002 (1,001-1,003)	0,000
LDH >650UI	0,002	18,23	1,039(1,022-1,058)	0,000

UCI: Unidad de cuidados intensivos. DD: dímero D. LDH: Lactodehidrogenasa. OR: odds ratio. IC: Intervalo de confianza

Tabla V: Análisis Multivariante de Regresión Logística de los factores de riesgo de mortalidad para pacientes Covid-19

Variables	B	Wald	OR (IC95%)	p
Edad >75 años	0,055	16,62	1,057(1,029-1,088)	0,014
LDH (UI)	0,013	5,97	1,013(1,003-1,024)	0,000
Corticoides	1,385	15,36	3,998(1,999-7,090)	0,006
Hidroxiclороquina	-1,184	7,15	0,306(0,13-0,713)	0,000

LDH: Lactodehidrogenasa. OR: odds ratio. IC: Intervalo de Confianza

insulina, estatinas, vitamina D, fibratos, quimioterapia, radioterapia, inmunosupresores y la condición de trasplantado no influyeron significativamente en el ingreso en cuidados intensivos.

Los pacientes que ingresaron en cuidados intensivos presentaron niveles significativamente mayores de ferritina, dímero D y LDH que los que fueron tratados en planta. La linfopenia fue significativamente más severa en los pacientes que ingresaron en cuidados intensivos $p < 0,001$ (Tabla I). Por lo tanto niveles elevados de ferritina, dímero D, LDH y la linfopenia se relacionaron con el riesgo de ingreso en cuidados intensivos.

El tratamiento con Lopinavir/ritonavir ($p=0,027$), Hidroxiclороquina (0,038), Tocilizumab ($p < 0,001$), corticoides ($p < 0,001$), anticoagulantes ($p=0,001$) y otros antibióticos diferentes a la azitromicina ($p=0,006$) se relacionaron con un mayor grado de ingresos en cuidados intensivos.

En el análisis multivariante se observó que el riesgo de ingreso en cuidados intensivos disminuye a medida que aumenta la edad del paciente y en aquellos que toman antiagregantes. Sin embargo aumenta con el consumo de inhibidores de la aldosterona y niveles más altos de LDH y DD (Tabla IV).

Factores asociados a la mortalidad

55 (16,11%) pacientes fallecieron. 30 hombres (15,8%) frente a 25 mujeres (16,4%) por lo que no existieron diferencias significativas en la mortalidad para cada sexo ($p=0,882$).

La edad media de los pacientes que sobrevivieron fue significativamente menor que la de los éxitos ($p < 0,001$) (Tabla I).

Patologías como la HTA ($p=0,096$), dolor crónico ($p=0,34$), diabetes ($p=0,1$), obesidad $p=0,103$, dislipemia ($p=0,063$), hiperuricemia ($p=0,601$), IAM ($p=0,052$), IC ($p=0,06$), FA ($p=0,08$), TEP/TVP ($p=0,394$), asma ($p=0,753$), cáncer previo ($p=0,601$) o actual ($p=0,295$) no influyeron significativamente en la mortalidad. Otras patologías como: otros an-

tecedentes cardíacos (OR 2.140. IC 95% 0,148-5,515. $p=0,047$); historia de ictus (OR 2.870. IC95% 1,305-6,308. $p=0,07$); EPOC (OR 3,160. IC 95% 1,304-7,398. $p=0,021$) e IRC (OR 4,893. IC 95% 1,576-15,188. $p=0,009$) se relacionaron con el riesgo de muerte por COVID-19.

El tratamiento con fármacos antihipertensivos, anticoagulantes y antiagregantes, analgésicos de los tres niveles de la escalera analgésica de la OMS, hipolipemiantes, quimioterapia y radioterapia así como los fármacos inmunosupresores no incrementaron el riesgo de mortalidad de forma significativa ($p > 0,05$).

En relación a los datos de laboratorio no hubo diferencias significativas en los niveles medios de ferritina entre los pacientes que fueron alta y los fallecidos. Sin embargo los niveles de linfocitos fueron significativamente más bajos en los éxitos que en las altas y las determinaciones de dímero D y LDH significativamente más altas en los éxitos.

49 (15,9%) de los pacientes ingresados en planta y 6 (19,2%) de los ingresados en una unidad cuidados intensivos fueron éxitos. El ingreso en una unidad de cuidados intensivos no fue factor de riesgo de mortalidad $p=0,653$.

Analizando los tratamiento que recibieron los pacientes durante el ingreso, el tratamiento con lopinavir/ritonavir (OR 4,53. IC 95% 0,236-0,871. $p=0,016$); hidroxiclороquina (OR=0,371. IC95% 0,189-7,31. $p=0,003$) actuaron como factores protectores frente a la mortalidad de forma significativa.

El tratamiento con corticoides (OR 3,280. IC95% 1,793-5,999. $p=0,003$); anticoagulantes (OR 2,076. IC95% 0,995-4,328. $p=0,048$) y otros antibióticos diferentes a la azitromicina (OR 2,452. IC95% 1,109-5,999. $p=0,023$) incrementaron el riesgo de mortalidad de forma significativa. Azitromicina (OR 0,776 IC95% 0,382-1,578. $p=0,483$) y remdesivir (OR 0,171. IC95% 0,121-0,243. $p=0,76$) actuaron como factores protectores frente a la mortalidad sin significación estadística.

El tratamiento con tocilizumab (OR 1,162. IC95% 0,244-5,535. $p=0,693$) actuó como factor de riesgo de mortalidad pero sin significación estadística.

El 17,4% de los pacientes que recibieron prono fueron éxitos, frente al 16,6% de los que no estuvieron en prono ($p=0,774$).

En el análisis multivariante se observó que la edad >75 años, el aumento de la LDH y el consumo de corticoides se relacionó con un aumento de mortalidad. Sin embargo el tratamiento con hidroxicloroquina se relacionó con una disminución del riesgo de mortalidad (Tabla V).

DISCUSIÓN

En este estudio analizamos una gran serie de pacientes hospitalizados por COVID-19 incluidos en el estudio observacional y multicéntrico código **VMA-BJUP-2020-01**. Incluyó pacientes ingresados en el EOXI de Ourense de forma consecutiva, procedentes de su domicilio, residencias de ancianos y otros centros hospitalarios. Al igual que en otros estudios, como el de Li Tan et al.⁵ nuestros pacientes fueron predominantemente varones, de edad avanzada, y con varias comorbilidades.

En nuestra serie la edad mediana de los pacientes es más alta que la de otros estudios, como el de Caizheng et al¹, hecho que se pueda atribuir a que nuestra población es de las más envejecidas de Galicia. La mayor edad va acompañada de una mayor morbilidad: obesidad, HTA y dislipemia son las patologías más frecuentes en nuestros pacientes, resultados similares al estudio de Richardson et al⁶.

El porcentaje de pacientes que ingresaron en unidades de cuidados intensivos es similar al de otros estudios multicéntricos nacionales, como el de Casas-Rojo et al.⁷ y menor al porcentaje de ingreso de otros estudios internacionales como el de Zhou et al⁸ y el de Docherty AB et al⁹. Con respecto al tiempo de estancia en una unidad de cuidados intensivos, el tiempo de estancia de nuestros pacientes fue superior al publicado por otros estudios como el de Young et al.¹⁰ y el de Kuwaski et al¹¹. de 7 días para los supervivientes y para los no supervivientes de 8 días. Este hecho se puede explicar debido a que la mayoría de nuestros pacientes ingresados en cuidados intensivos precisaron soporte ventilatorio y más del 80% fueron pronados.

En nuestro estudio se mantienen algunos de los factores descritos en la literatura como predictores de peor pronóstico en la infección por SARS-CoV-2 como es el sexo masculino resultados que coinciden con los de Marta et al¹² y Wang et al.¹³.

La edad de los que ingresaron en cuidados intensivos fue menor de la de aquellos que permanecieron en la planta. Este hecho podría explicar la no relación entre las patologías previas y el pronóstico de los mismos, resultados que coinciden con los de otros estudios como el de Ferrando et al¹⁴. Otro factor que podría influir es que aquellos pacientes con antecedentes de patologías graves, de edad avanzada que desarrollaron un cuadro clínico severo no fueron candidatos a UCI. Sin embargo hay un grupo de personas jóvenes y sin patologías previas conocidas en las cuales la infección por SAS-Cov-2 produce

una reacción inflamatoria severa provocando la necesidad de hospitalización en cuidados intensivos¹⁵.

Cheng et al¹⁶ ha observado que los casos de evolución grave presentaban un aumento de parámetros inflamatorios y citopenias leves. En nuestra población, los niveles elevados de dímero-D y LDH se asociaron con una mayor severidad de la enfermedad. En pacientes con enfermedad pulmonar intersticial severa, el aumento de LDH fue significativo y es uno de los marcadores pronóstico más importantes de lesión pulmonar. Para los pacientes críticamente enfermos con COVID-19, el aumento del nivel de LDH va a indicar un aumento de la actividad y extensión de la lesión pulmonar.

La linfopenia es una característica común en nuestros pacientes pero no parece ser un factor crítico asociado con la gravedad de la enfermedad. Las células epiteliales alveolares lesionadas podrían inducir la infiltración de linfocitos, lo que lleva a una linfopenia persistente que se observa en los pacientes como en el estudio de Yang et al⁵. Niveles altos de ferritina, LDH, dímero D y linfopenia son considerados marcadores de gravedad por otros estudios como el de Casas et al,⁷ Marta et al¹²; y Cheng et al¹⁶.

La mortalidad global en nuestro estudio fue superior a la publicada por la Dirección General de Salud Pública de la Consejería⁴ hecho que se explica porque los pacientes ingresados presentaban más factores de riesgo y mayor gravedad, que la población general Covid-19 positiva de Ourense.

Llama la atención la diferencia de mortalidad entre nuestros pacientes y el estudio Onder et al.¹⁷ teniendo en cuenta que compartimos características demográficas, además de que el desarrollo en el tiempo de la pandemia y su magnitud ha sido casi similar en Italia con respecto a España. Esta diferencia en la mortalidad puede deberse a unos criterios de ingreso hospitalario menos estrictos lo que lleva consigo un mayor número de ingresos más leves en relación con los nuestros. Otros estudios publican unos índices de mortalidad por encima de los nuestros, como los de Yang et al⁵; Richardson et al⁶ y Zhou et al⁸.

El sexo no influyó en la mortalidad en comparación con otros estudios como el COVID 19 in EU/EEA and the UK 2020¹⁸ que publican una proporción del doble de muertes de hombres frente a mujeres, este resultado podría ser debido a que la edad media de las mujeres ingresadas superaba a la de los varones.

Edad avanzada, antecedentes de ictus, IRC, EPOC y antecedentes cardíacos diferentes al IAM, IC o FA, incrementaron el riesgo de mortalidad. Algunas de estas patologías coinciden con las de otras publicaciones como la de Casas-Rojo et al.⁷ y la publicada por el Chinese Center for disease Control and Prevention¹⁹, aunque diferentes grupos de pacientes pueden presentar distintos factores desfavorables de desenlace fatal como los publicado por Shang et al²⁰.

Edad avanzada, aumento de LDH y consumo de corticoides se correlacionaron, en nuestro estudio, con el riesgo de muerte, sin embargo este riesgo disminuye con el tratamiento con

hidroxicloroquina, estos datos que coinciden con los de otros autores como Docherty et al⁷; Marta et al¹²; Wang et al¹³ y Chinese Center for disease Control and Prevention¹⁸. El resto de marcadores analíticos no parecen influir significativamente en el desenlace de los pacientes con COVID-19 como han publicado previamente Ferrando et al¹⁴. La relación entre el tratamiento con corticoides y la mortalidad en nuestro estudio, podría explicarse porque se le administró este tratamiento a pacientes graves y críticos que fueron los que tuvieron un mayor índice de mortalidad.

El tratamiento con hidroxicloroquina, lopinavir/ritonavir actuaron como factores protectores frente a la mortalidad en nuestros pacientes. Aunque la OMS posteriormente suspendió los ensayos clínicos con hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir basándose en la poca o ninguna reducción de la mortalidad y en los efectos secundarios, hidroxicloroquina y lopinavir/ritonavir fueron los fármacos más utilizados en aquellos pacientes que sufrieron la enfermedad en los momentos iniciales de la pandemia en nuestro país. En la actualidad las recomendaciones se basan en el tratamiento con corticoides, remdesivir y tocilizumab, dependiendo de la gravedad del cuadro y de subpoblaciones que desarrollan una respuesta inflamatoria exagerada como publican Rivera et al²¹. En nuestros pacientes el tratamiento con tocilizumab no disminuyó el riesgo de mortalidad, pero su prescripción se llevó a cabo en un número muy reducido de pacientes.

Este estudio tiene diversos puntos fuertes. En primer lugar, este estudio aportó una descripción altamente detallada de los antecedentes personales, tratamientos y evolución de los pacientes con COVID-19 de los 342 paciente ingresados en el EOXI de Ourense. En segundo lugar, es un estudio retrospectivo que analiza la asociación entre la historia previa del paciente, analíticas y tratamientos durante el ingreso con la mortalidad y el ingreso en cuidados intensivos en nuestra población así como los factores que influyen positiva y negativamente.

Sin embargo, reconocemos ciertas limitaciones. En primer lugar, es plausible que, debido a la carga de trabajo de los facultativos participantes durante el periodo de estudio, algunos de los pacientes ingresados no hubieran sido incluidos en la base de datos. En segundo lugar, en el momento del análisis algún paciente no tenían resultado definitivo con respecto al alta o la muerte y, por tanto puede variar mínimamente.

CONCLUSIONES

Respondiendo a los objetivos planteados:

- Edad avanzada y el tratamiento con antiagregantes se relacionaron con un menor riesgo de ingreso en cuidados intensivos, mientras que el tratamiento con inhibidores de la aldosterona y el aumento de LDH y Dímero D, se relacionaron con un mayor riesgo de ingreso en cuidados intensivos.
- Edad >75 años, niveles elevados de LDH y el tratamiento con corticoides se relacionaron con una mayor mortalidad. El tratamiento con hidroxicloroquina se relacionó con una menor mortalidad.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

Los autores de este artículo declaramos no tener ningún conflicto de intereses ni tampoco fuente de financiación.

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

1. Caizheng Yu, Qing Lei, Wenkai Li, Xiong Wang, Wei Liu, Xionglin Fan. Clinical characteristics, associated factors, and predicting COVID-19 mortality risk: a retrospective study in Wuhan, China. *Am J Pre Med.* 2020; 59: 168-175.
2. Trilla A. Un mundo, una salud: la epidemia por el nuevo coronavirus Covid-19. *Med Clin.* 2020; 154: 175-177.
3. Shao A, Zhou Y, Tu S, Sheng J. A novel scoring system in mortality prediction of severe patients with COVID-19. *Eclinicalmedicine.* 2020;24: 1-2.
4. 2020-08-16_COVID19_Web_CifrasTotais. Dirección General de Salud Pública de la Consellería de Sanidad de la Xunta de Galicia.
5. Yan L, Hai-Tao Zhang, Goncalves J, Xiao Y, Wang M, Guo Y. An interpretable mortality prediction model for COVID-19 patients. *Nature Machine Intelligence.* 2020; 2: 283-288.
6. RichardsonS, HirschJS, NarasimhanM, CrawfordJM, McGinnT,Davidson KW, et al. Presenting characteristics, comorbidities, and outcomes among 5700 patients hospitalized with COVID-19 in the New York City Area. *JAMA.* 2020; 323: 2052-2059.
7. Casas-Rojo J.M., Antón-Santos M, Millán J, Lumberras C, Ramos JM, Artero A. Características clínicas de los pacientes hospitalizados con COVID-19 en España: resultados del Registro SEMI-COVID-19. *Rev Clin Esp.* 2020; 220:480-494.
8. Zhou F, Yu T, Du R., Fan G., Liu Y., Liu Z. Clinical course and risk factors for mortality of adult inpatients with COVID-19 in Wuhan, China: a retrospective cohort study. *Lancet.* 2020;395:1054-1062.
9. Docherty A.B., Harrison E.M., Green C.A., Hardwick H.E., Pius R., Norman L. Features of 207133 UK patients in hospital with covid-19 using the ISARIC WHO Clinical Characterisation Protocol: prospective observational cohort study *BMJ.* 2020;369:m1985.
10. Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, Loh J, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA.* 2020; 323: 1488-1494.
11. Kujawski SA, Wong KK, Collins JP, Epstein L, Killerby ME, Midgley CM, et al. First 12 patients with coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the United States. *MedRxiv.* 2020.;20032896.
12. Marta J, Corroza-Laviñeta J, Ostolaza A. Factores de riesgo y predictores de gravedad en pacientes hospitalizados por Covid-19: análisis de 52 casos. *Med Clin.* 2020; 155:360-361.
13. Wang D., Hu B., Hu C., Zhu F., Liu X., Zhang J. Clinical characteristics of 138 hospitalized patients with 2019 novel coronavirus-infected pneumonia in Wuhan, China. *JAMA.* 2020;323:1061-1069.
14. Ferrando C, Mellado-Artigas R, Gea A, Arruti E, Aldecoa C., Bordell A et al. Características, evolución clínica y factores asociados a la mortalidad en UCI de los pacientes críticos infectados por SARS-CoV-2 en España: estudio prospectivo, de cohorte y multicéntrico. *Rev Esp Anestesiol Reanim.* 2020; 67: 425-437..
15. Zhang Q, Bastard P, Liu Z., Le Pen J, Moncada-Velez M, Chen J et al. Inborn errors of type I IFN immunity in patients with life-threatening COVID-19. *Science* 2020;370:422-436.
16. Chen G., Wu D., Guo W., Cao Y., Huang D., Wang H. Clinical and immunologic features in severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest.* 2020; 130: 2620-2629.
17. Onder G., Rezza G., Brusaferro S. Case-fatality rate and characteristics of patients dying in relation to COVID-19 in Italy. *JAMA.* 2020;323:1775-1776.
18. Rapid Risk Assessment. Coronavirus disease 2019 (COVID-19) in the EU/EEA and the UK – eighth update 2020. Disponible en: <https://www.ecdc.europa.eu/en/current-risk-assessment-novel-coronavirus-situation>
19. Chinese Center for Disease Control and Prevention. The Novel Coronavirus Pneumonia Emergency Response Epidemiology Team. *CCDC Weekly.* 2020;2: 113-123.
20. Shang Y, Liu T, Wei Y, Li J, Shao L, Liu M, et al. Scoring systems for predicting mortality for severe patients with COVID-19. *E Clin Med.* 2020; 24:1000426.
21. Rivera M, Valero MC, R del Amo JL, Fernández MA, Martínez S, Tahery Arezu. Agentes terapéuticos utilizados en 238 pacientes hospitalizados por COVID-19 y su relación con la mortalidad. *Med clin.* 2020; 155:375-381.

Factores predictores de formas graves de COVID-19 que requieren hospitalización en pacientes con diabetes mellitus

Predictor factors of severe forms of COVID-19 requiring hospitalisation in patients with diabetes mellitus

¹Antía Fernández-Pombo, ¹Alicia Santamaría-Nieto, ^{1,4}Gemma Rodríguez-Carnero, ²Olaia Díaz-Trastoy, ¹Paula Andújar-Plata, ³Carlos Rábade-Castedo, ¹Alberto Pena-Dubra, ¹Rocío Villar-Taibo

¹Department of Endocrinology and Nutrition, Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela, Universidad de Santiago de Compostela, Spain. ²Department of Endocrinology and Nutrition, University Hospital of Pontevedra, Spain. ³Department of Pneumology, University Clinical Hospital of Santiago de Compostela, Spain. ⁴Epigenomics in Endocrinology and Nutrition Group, Instituto de Investigación Sanitaria de Santiago (IDIS)

ABSTRACT

Aims: To identify possible risk factors of hospitalisation in patients with diabetes (DM) and 2019 novel coronavirus disease (COVID-19), to establish the prevalence of DM among infected patients and that of DM in patients requiring hospitalisation.

Research design and methods: Between March-May 2020, 1202 consecutive subjects in the healthcare area of Santiago de Compostela and Barbanza (Galicia, Spain) were diagnosed with COVID-19, among whom 136 patients with DM were identified. Demographic data, DM characteristics and complications during hospitalisation were collected and analysed.

Results: The prevalence of DM among COVID-19 infected subjects was 11.3%. This ascended to 21.7% in inpatients, while only 8.1% of outpatients had DM ($p < 0.0001$).

Higher levels of glycated haemoglobin significantly increased the risk of hospitalisation (OR: 1.57; 95% CI: 1.03-2.41, $p = 0.037$), with small differences making the difference between inpatients and outpatients ($7.3 \pm 1.3\%$ vs $6.8 \pm 0.9\%$ [56 ± 14 vs 51 ± 10 mmol/mol], respectively, $p = 0.009$). Obesity (BMI ≥ 30 kg/m²) was the only comorbidity associated to hospitalization (OR: 2.94; 95% CI: 1.17-7.30, $p = 0.021$). There were no differences in the type and duration of DM, the type of glucose-lowering drugs, or in the presence of micro/macrovacular complications.

Conclusion: DM does not increase the risk of suffering from COVID-19, but it can worsen the outcome, raising the hospitalisation rate. Thus, obesity and worse chronic glycaemic control, even with small variations, are independent and determining factors for severe forms which require hospitalisation.

Keywords: COVID-19, SARS-CoV-2, diabetes, hospitalisation.

INTRODUCTION

In December 2019 a new coronavirus (SARS-CoV-2), causing a severe acute respiratory syndrome (COVID-19), emerged in China and rapidly spread around the world¹. Thus, on 11 March 2020 the World Health Organization declared COVID-19 a global pandemic. It is characterized by fever, cough, fatigue and shortness of breath, and while most patients have mild symptoms², the disease can also cause pneumonia and multiple organ dysfunction syndrome, with a fatality rate of 1-5%^{3,4}.

It has been shown that hospitalised patients with COVID-19 have some type of comorbidity in 20-51% of the cases^{5,6} which has also been correlated with poorer clinical outcomes⁷. Diabetes mellitus (DM) is considered to be one of the most commonly associated comorbidities. Although DM generally confers an increased risk for infection, these are mainly fungal and bacterial and, therefore, several studies have shown that the prevalence of diabetes in patients with COVID-19 is similar to the general population^{7,8}. However, a higher prevalence of diabetes is seen in patients with severe COVID-19⁹, with these subjects presenting higher rates of hospitalisation¹⁰, higher rates of admission to intensive care unit (ICU) and increased risk of the use of invasive ventilation or death¹¹. This fact could be explained in part due to concomitant factors associated to DM. Thus, the prevalence of diabetes increases with age, which is itself a risk factor for severe clinical course⁹. On the other hand, patients with DM

usually present a greater prevalence of other comorbidities, such as hypertension, obesity, cardiovascular disease and cerebrovascular disease¹², making it unclear whether DM is an independent predictor for severity in COVID-19.

Furthermore, it appears that there are other mechanisms which contribute to the risk of severe COVID-19 in patients with DM. One of the proposed hypotheses is the expression of angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2), which seems to be increased in subjects with DM and may be a site of attachment of the virus. Furin is another molecule involved in viral entry and its expression could also be increased. On the other hand, it is also known that in patients with DM the immune response is impaired, which could cause an exacerbated inflammatory response¹³.

Regarding the characteristics of DM and its relation with the severity of the disease, poor glycaemic control upon hospital admission and during the hospital stay has shown to be a risk factor of worse outcomes in patients with COVID-19⁹. However, while in some studies a higher level of glycated haemoglobin (HbA1c) was related with worse prognosis¹⁴, this has not been confirmed in other series¹⁵. In addition, to date, there are also limited data on the type and duration of diabetes and the effect of glucose-lowering drugs on the course of the disease. Thus, although studies about

COVID-19 are increasing rapidly, there is still much to be learned about the characteristics of patients with COVID-19 and DM, the risk factors for hospitalisation and severe clinical course, including antihyperglycaemic treatment.

The aim of this study was to describe a series of patients with COVID-19 and DM, exploring the differences between inpatients and outpatients to identify those at higher risk of developing severe forms of COVID-19 which require hospital admission, as well as to describe the clinical course of hospitalised patients, therefore contributing to the understanding of the relation between DM and COVID-19.

RESEARCH DESIGN AND METHODS

Study design

This is a retrospective cross-sectional study performed in the healthcare area of Santiago de Compostela and Barbanza (Galicia, Spain), with a total population of 446,798 patients¹⁶.

The data from the medical records of patients with COVID-19 and DM in our healthcare area between March and May 2020 were evaluated. Patients were included in our study when both conditions, DM and infection by SARS-CoV-2 confirmed by microbiological analysis with positive Polymerase Chain Reaction (PCR), were present. Patients with a positive IgM result in a rapid serology test but with negative PCR (suspicion of false positive) were excluded. The hospital's Ethics and Clinical Research Committee approved the study protocol, and patient anonymity was preserved.

The primary objective was to describe a series of patients with COVID-19 and DM and explore the differences between inpatients and outpatients, in order to detect high-risk factors for hospital admission. Secondary objectives included establishing the global prevalence of DM among subjects infected with SARS-CoV-2 in our healthcare area, comparing demographic parameters and hospitalisation rate among patients with COVID-19 and DM vs. non-DM population, and finally to analyse the evolution of COVID-19 throughout hospital stay in the subgroup of inpatients with DM.

Data collection

Study parameters included baseline demographic variables and DM characteristics (age, sex, comorbidities, type and duration of DM, presence of macro and microvascular complications, use of glucose-lowering drugs and current metabolic control measured as the most recent HbA1c value, prior to admission in the case of hospitalised subjects). In the subgroup of patients who required hospitalisation, the length of stay, the development of complications during hospital stay and the severity of the respiratory infection (presence or absence of respiratory failure and pneumonia) were also evaluated. In addition, the need for admission to an intensive care unit and percentage of deaths were recorded.

Statistical analysis

All statistical analyses were performed with the SPSS 22.0 program (Chicago, Illinois; USA). Data are expressed as

mean and standard deviation or median and interquartile range (IR) for quantitative variables. Categorical variables are expressed as numbers and percentages. The hypothesis of a normal distribution was verified by the Kolmogorov-Smirnov test. The T-test was used to compare a quantitative variable in two groups. The χ^2 test was used to compare qualitative variables. Predictors of hospital admission in patients with DM and COVID-19 were analysed, for which a multivariate analysis was carried out using a binary logistic regression model. The level of significance was set at $p < 0.05$.

RESULTS

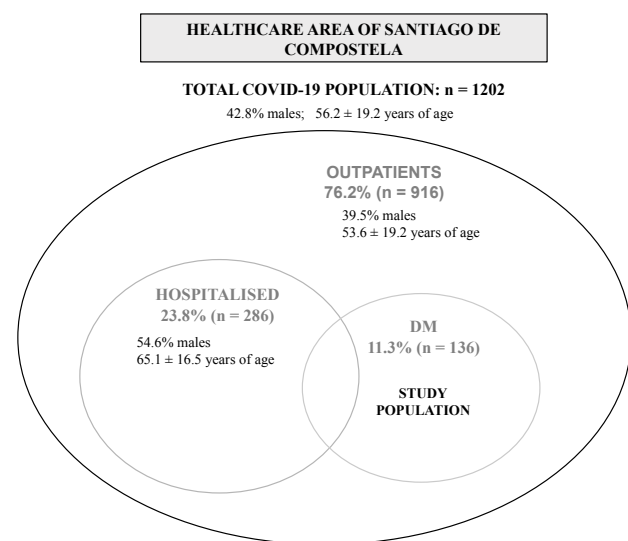
Between March and May 2020, a total of 1202 patients were diagnosed with COVID-19 in our healthcare area. The demographic data and information regarding the type of health care required by these patients are summarized in Figure 1.

Thus, the demographic profile of the inpatient was an elderly male, while outpatients were predominantly females who were more than a decade younger than hospitalised patients (mean age 65.1 years-old for inpatients vs. 53.6 years-old for outpatients, $p < 0.0001$; 54.6% male inpatients vs. 39.5% male outpatients; $p < 0.0001$).

Of the total number of COVID-19 positive patients, 136 subjects with DM were identified, constituting our study population. Therefore, the prevalence of DM among COVID-19 infected patients was 11.3%. The presence of DM also differed between hospitalised patients and outpatients. Thus, the prevalence of DM ascended to 21.7% in inpatients, while only 8.1% of outpatients were had DM ($p < 0.0001$).

In comparison with the non-DM population, COVID-19 infected patients with DM exhibited several particularities. First of all, gender distribution differences were evident, with a greater prevalence of males in the DM group with respect to

Figure 1. Demographics of the COVID-19 population in our healthcare area.



DM: diabetes mellitus.

Table 1. Baseline characteristics of patients with COVID-19 infection and DM.

DM and COVID population (n=136)	Inpatients (n=62)	Outpatients (n=74)	p value
Gender (% male)	69.4%	52.7%	*0.048
Age (years)	70.0 ± 10.6	73.0 ± 12.6	0.141
Type of DM: n (%)			0.115
- Type 1	1 (1.6%)	1 (1.4%)	
- Type 2	55 (88.7%)	72 (97.3%)	
- Steroid-induced	3 (4.8%)	0	
- NODAT	2 (3.2%)	0	
- Pancreatopathy	1 (1.6%)	0	
- Unknown	0	1 (1.4%)	
Duration of DM (years)	9.1 ± 8.5	10.1 ± 8.0	0.503
Metabolic control (HbA1c)	7.3 ± 1.3% (56 ± 14 mmol/mol)	6.8 ± 0.9% (51 ± 10 mmol/mol)	*0.009
DM treatment: n (%)			
- Insulin	20 (32.3%)	16 (21.6%)	0.161
- Metformin	36 (58.1%)	49 (66.2%)	0.345
- DPP-4 inhibitors	17 (27.4%)	25 (33.8%)	0.465
- SGLT2 inhibitors	8 (12.9%)	13 (17.6%)	0.433
- GLP-1 receptor agonists	2 (3.2%)	1 (1.4%)	0.591
- Sulphonylureas	5 (8.1%)	7 (9.5%)	0.756
- Pioglitazone	0	0	-----
- Repaglinide	2 (3.2%)	4 (5.4%)	0.687
- Acarbose	0	0	-----
Complications: n (%)			
- Retinopathy	6 (9.7%)	10 (13.5%)	0.404
- Nephropathy	13 (21.0%)	12 (16.2%)	0.576
- Neuropathy	6 (9.7%)	2 (2.7%)	0.145
- Ischemic cardiopathy	12 (19.4%)	10 (13.5%)	0.394
- Stroke	2 (3.2%)	7 (9.5%)	0.176
- Peripheral arteriopathy	6 (9.7%)	7 (9.5%)	0.993
Comorbidities: n (%)			
- Hypertension	42 (67.7%)	54 (73.0%)	0.505
- Dyslipidemia	49 (79.0%)	54 (73.0%)	0.412
- Obesity	40 (64.5%)	31 (41.9%)	*0.043
- Sleep apnea	5 (8.1%)	5 (6.8%)	0.788
Tobacco use: n (%)			*0.015
- Current smoker	2 (3.2%)	3 (4.1%)	
- Former smoker	20 (32.3%)	9 (12.2%)	
- Non-smoker	38 (61.3%)	60 (81.1%)	
- No data	2 (3.2%)	2 (2.7%)	

*p < 0.05

DM: diabetes mellitus; NODAT: new onset diabetes after transplantation; HbA1c: glycated haemoglobin; DPP-4: dipeptidyl peptidase-4; SGLT2: sodium-glucose co-transporter-2; GLP-1: glucagon-like peptide-1.

the non-DM group (59.9% vs. 40.4%; $p < 0.0001$). Mean age was also higher than in the non-diabetic group, being 71.6 ± 11.8 years of age for DM patients and 54.1 ± 19.1 years of age for non-DM patients ($p < 0.001$). In addition, the hospitalisation rate was higher among patients with DM compared to non-DM subjects (45.3% vs. 21.0%, respectively; $p < 0.0001$).

The comparison of baseline demographic parameters, characteristics, micro and macrovascular complications, comorbidities and treatment of DM between inpatients and outpatients are described in Table 1. The percentage of admitted males was significantly higher, yet no differences were observed in terms of age. There were also no differences in the type and duration of DM or in the type of glucose-lowering drugs used. Patients with DM who required admission did not present a greater number of micro or macrovascular complications, and in terms of associated comorbidities, only obesity constituted a differentiating element in both groups (64.5% of inpatients, and 41.9% of outpatients, $p = 0.043$).

In the multivariate analysis, in addition to obesity (body mass index ≥ 30 kg/m²), a worse metabolic control prior to admission was also a risk factor associated with higher levels of hospitalisation in patients with DM (Table 2). In fact, small differences in HbA1c have made the difference between inpatients and outpatients ($7.3 \pm 1.3\%$ vs $6.8 \pm 0.9\%$ [56 ± 14 vs 51 ± 10 mmol/mol], respectively, $p = 0.009$).

Regarding the evolution of inpatients, the median hospital stay for subjects with COVID-19 and DM was 13 days and the range was 97 days (between 3 and 100). The complications and outcomes of these patients during their hospitalisation are summarized in Table 3. Twenty-three subjects (37.1%) experienced hyperglycaemic decompensation and 11 (17.7%) required intensive care.

DISCUSSION

The present study has shed light on the differences between hospitalised patients and outpatients with DM and COVID-19, identifying several risk factors that can lead to hospital admission in these subjects. A worse metabolic control of DM places COVID-19 patients at high-risk of severe disease, leading to hospitalisation and eventual complications. In fact, in our study we could observe that even small differences in HbA1c seem to matter.

However, despite this association between DM and worse outcomes in COVID-19 patients, the susceptibility to SARS-CoV-2 infection may not be higher in these subjects. A meta-analysis of 12 studies collecting data from 2108 Chinese patients with COVID-19 reported a prevalence of DM of 10.3%⁸, which was similar to the nationwide prevalence of 10.9% reported in 2013¹⁷. In our study, the prevalence of DM among COVID-19 infected subjects was 11.3%, which is, therefore, in concordance with the prevalence estimated in other series and slightly lower than the 2012 estimate in Spain¹⁸.

Table 2. Risk factors associated to hospitalization in patients with DM.

	OR (95% CI)	p value
Age	1.01 (0.90-1.05)	0.580
Gender (male)	0.69 (0.27-1.47)	0.435
Hypertension	0.70 (0.26-1.86)	0.470
Obesity	2.94 (1.17-7.30)	*0.021
Ischemic cardiopathy	1.20 (0.30-4.06)	0.750
Stroke	0.40 (0.06-2.73)	0.350
Atherosclerosis	0.55 (0.12-2.50)	0.450
Sleep apnea	0.69 (0.13-3.55)	0.650
Smoker	1.74 (0.90-2.70)	0.110
HbA1c	1.57 (1.03-2.41)	*0.037

* p < 0.05

OR: odds ratio; CI: confidence interval; HbA1c: glycated haemoglobin.

Table 3. Complications and outcomes of patients with DM and COVID-19 during hospital stay.

Complication/Outcome	n (%)
Pneumonia	36 (58.1%)
Respiratory insufficiency	19 (30.6%)
Hypoxemia	28 (45.2%)
Hyperglycaemic decompensation	23 (37.1%)
ICU hospitalization	11 (17.7%)
Other complications detected	
- Acute kidney failure or exacerbated chronic kidney failure	8 (12.9%)
- Urinary tract infection	3 (4.8%)
- Candidiasis	3 (4.8%)
Death	1 (1.6%)

ICU: intensive care unit.

When it comes to determining the prevalence of DM in COVID-19 patients requiring hospitalisation, the results are diverse. While in an Italian study conducted among 146 hospitalised patients with confirmed SARS-CoV-2 infection, the prevalence of DM was only 8.9% (mean age 65.3 years)⁸, in a Chinese study conducted among 174 hospitalised patients with COVID-19 (median age 59 years) the prevalence of DM was 21.2%¹⁹, which goes in the same direction as our study, where the prevalence of DM ascended to 21.7% in inpatients.

Thus, DM may not increase the risk of SARS-CoV-2 infection, but it can worsen the outcome, raising the hospitalisation rate, as we have observed, as well as the need for intensive care²⁰. It is important to note that DM and uncontrolled glycaemia have already been reported as significant predictors of severity in patients infected with different viruses, including the Pandemic Influenza A (H1N1), Severe Acute Respiratory Syndrome (SARS) coronavirus and Middle East Respiratory Syndrome-related coronavirus (MERS-CoV)²¹⁻²³. In fact, the presence of DM tripled the risk of hospitalization during the H1N1 infection outbreak in 2009²⁴. Thus, it is not surprising that something similar occurs with SARS-CoV-2.

There are several studies reporting data comparing disease severity between COVID-19 patients with and without DM^{19,25-27}. However, to date, there are limited data on the type and duration of DM, the effect of glucose-lowering drugs or chronic glycaemic control prior to admission. In this sense, in a recent multicenter analysis of 7337 cases of COVID-19 including 952 patients with pre-existing type 2 DM, it was found that those with well-controlled blood glucose regulation fared much better than those with poorly controlled blood glucose (upper limit > 10 mmol/L). In fact, a 0.8% (8 mmol/mol) difference in HbA1c made a marked difference in COVID-related outcomes¹⁴. In our study we confirm these findings, providing evidence of the association of the HbA1c value with the course of COVID-19. Considering the high prevalence of other comorbidities (such as cardiovascular disease, obesity and hypertension) in patients with DM, it remained unclear whether DM contributes independently to this increased risk of severity. However, according to our results, poor chronic glycaemic control may be an independent predictor of hospitalisation in patients with SARS-CoV-2 infection, and small differences in HbA1c may improve the outcomes. On the other hand, it is known that adiposity affects both the adaptive and the innate immune system with the development of chronic systemic inflammation²⁸. Considering that DM and obesity are triggers to a cytokine storm, the presence of COVID-19 infection would have a worse inflammatory effect on individuals with both DM and obesity, as we could observe with the higher hospitalisation rate in those patients with DM who presented a body mass index \geq 30 kg/m².

Finally, regarding glucose-lowering drugs, there is no consistent data in the literature on their differential effects on patients with COVID-19. It has been shown that dipeptidyl peptidase-4 (DPP-4) is the primary receptor of MERS-CoV²³. Thus, the relationship of coronaviruses to this cellular type-II transmembrane protein has generated great interest. Although ACE2 is recognized as the main receptor for SARS-CoV-2, a recent modelling study did not rule out its interaction with DPP4²⁹. However, at present, there is insufficient evidence either for or against the use of DPP-4 inhibitors in patients with diabetes and COVID-19³⁰⁻³¹. In addition, the glucagon-like peptide-1 receptor agonist liraglutide was shown to counteract the downregulating effect of DM on the pulmonary expression of ACE2 in rats without influencing glucose and insulin levels³². However, no differences among the type of glucose-lowering drug used, nor the type and duration of DM, were found in our study between admitted patients and outpatients.

The main limitations of this study are its retrospective design and the lack of a comparative group to evaluate differences in hospital evolution between COVID-19 admitted patients with and without DM. However, our study has certain strengths, such as the size of our sample, which included all the patients in the healthcare area with COVID-19 and DM, thus avoiding the risk of inclusion bias. Also, we have de-

scribed the different profiles of patients with COVID-19 and DM regarding its management (as outpatients or inpatients), identifying certain factors which may increase the risk of admission in this population.

In conclusion, patients with DM do not appear to be at increased risk of contracting SARS-CoV-2 compared to the general population, but their worse chronic metabolic control is a determining and independent factor for developing severe forms of COVID-19 which require hospitalisation for more intensive treatment. In fact, even small differences in HbA1c seem to matter, making the difference between inpatients and outpatients. In addition, while obesity was found to be a risk factor of hospitalisation in patients with DM, there was no relation with other comorbidities. Neither did the type and duration of DM and the type of glucose-lowering drugs used influence the risk of admission. Thus, this study provides relevant insights into the relation between the characteristics of DM and COVID-19 severity, but there is still much to be learned and further studies in this regard are needed.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

Funding: This study was not subject to any funding from public or private entities.

Conflicts of interest: The authors declare that there is no conflict of interest that could be perceived as directly or indirectly prejudicing the impartiality of the research reported.

Availability of data and material: We acknowledge that all data and materials, as well as software application, support our reported findings and comply with field standards. Data and study material are not publicly available, but are available from the corresponding author upon reasonable request, ensuring data transparency.

Ethics approval: The Ethics and Clinical Research Committee of our Hospital approved the study protocol, and was in compliance with the Helsinki Declaration. Patient anonymity was preserved. All data were treated in a pseudonymized way, ensuring technical and functional separation between the research team and the person in charge of the pseudonymization.

Authors' contributions: All authors contributed to study conception and design, followed-up patients, researched, analyzed and interpreted data, and reviewed and edited the manuscript.

All authors critically revised the final version of the manuscript and approved it for submission and subsequent potential publication.

REFERENCES

- Wu Z, 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*. 2020. Online ahead of print.
- Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical Characteristics of Coronavirus Disease 2019 in China. *N Engl J Med*. 2020;382(18):1708-1720.
- Li LQ, Huang T, Wang YQ, Wang ZP, Liang Y, Huang TB, et al. COVID-19 patients' clinical characteristics, discharge rate, and fatality rate of meta-analysis. *J Med Virol*. 2020;92(6):577-583.
- Baud D, Qi X, Nielsen-Saines K, Musso D, Pomar L, Favre G. Real estimates of mortality following COVID-19 infection. *Lancet Infect Dis*. 2020;20(7):773.
- Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet*. 2020;395(10223):497-506.
- Chen N, Zhou M, Dong X, Qu J, Gong F, Han Y, et al. Epidemiological and clinical characteristics of 99 cases of 2019 novel coronavirus pneumonia in Wuhan, China: a descriptive study. *Lancet*. 2020;395(10223):507-513.
- Guan WJ, Liang WH, Zhao Y, Liang HR, Chen ZS, Li YM, et al. China Medical Treatment Expert Group for COVID-19. Comorbidity and its impact on 1590 patients with COVID-19 in China: a nationwide analysis. *Eur Respir J*. 2020;55(5):2000547.
- Fadini GP, Morieri ML, Longato E, Avogaro A. Prevalence and impact of diabetes among people infected with SARS-CoV-2. *J Endocrinol Invest*. 2020;43(6):867-869.
- Apicella M, Campopiano MC, Mantuano M, Mazoni L, Coppelli A, Del Prato S. COVID-19 in people with diabetes: understanding the reasons for worse outcomes. *Lancet Diabetes Endocrinol*. 2020;8(9):782-792.
- Petrilli CM, Jones SM, Yang J, Rajagopalan H, O'Donnell L, Chernyak Y, et al. Factors associated with hospital admission and critical illness among 5279 people with coronavirus disease 2019 in New York City: prospective cohort study. *BMJ*. 2020;369:m1966.
- Roncon L, Zuin M, Rigatelli G, Zuliani G. Diabetic patients with COVID-19 infection are at higher risk of ICU admission and poor short-term outcome. *J Clin Virol*. 2020;127:104354.
- Shi Q, Zhang X, Jiang F, Zhang X, Hu N, Bimu C, et al. Clinical Characteristics and Risk Factors for Mortality of COVID-19 Patients With Diabetes in Wuhan, China: A Two-Center, Retrospective Study. *Diabetes Care*. 2020;43(7):1382-1391.
- Muniyappa R, Gubbi S. COVID-19 pandemic, coronaviruses, and diabetes mellitus. *Am J Physiol Endocrinol Metab*. 2020;318(5):E736-E741.
- Zhu L, She ZG, Cheng X, Qin JJ, Zhang XJ, Cai J, et al. Association of Blood Glucose Control and Outcomes in Patients with COVID-19 and Pre-existing Type 2 Diabetes. *Cell Metab*. 2020;31(6):1068-1077.e3.
- Cariou B, Hadjadj S, Wargny M, Pichelin M, Al-Salameh A, Allix I, et al. CORONADO investigators. Phenotypic characteristics and prognosis of inpatients with COVID-19 and diabetes: the CORONADO study. Version 2. *Diabetologia*. 2020;63(8):1500-1515.
- Memoria 2018. Sistema Público de Saúde de Galicia (electronic publication). Edición 2018. Accessed September 2, 2020 at <https://www.sergas.es/A-nosa-organizacion/Documents/832/MemoriaActividade2018.pdf>.
- Wang L, Gao P, Zhang M, Huang Z, Zhang D, Deng Q, et al. Prevalence and ethnic pattern of diabetes and prediabetes in China in 2013. *JAMA*. 2017;317:2515-2523.
- Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, Bordiú E, Calle-Pascual A, Carmena R, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es study. *Diabetologia*. 2012;55(1):88-93.
- Guo W, Li M, Dong Y, Zhou H, Zhang Z, Tian C, et al. Diabetes is a risk factor for the progression and prognosis of COVID-19. *Diabetes Metab Res Rev*. 2020;e3319.
- Peric S, Stulnig TM. Diabetes and COVID-19: Disease-Management-People. *Wien Klin Wochenschr*. 2020;132(13-14):356-361.
- Yang JK, Feng Y, Yuan MY, Yuan SY, Fu HJ, Wu BY, et al. Plasma glucose levels and diabetes are independent predictors for mortality and morbidity in patients with SARS. *Diabet Med*. 2006;23(6):623e8.
- Schoen K, Horvat N, Guerreiro NFC, de Castro I, de Giassi KS. Spectrum of clinical and radiographic findings in patients with diagnosis of H1N1 and correlation with clinical severity. *BMC Infect Dis*. 2019;19(1):964.
- Song Z, Xu Y, Bao L, Zhang L, Yu P, Qu Y, et al. From SARS to MERS, thrusting coronaviruses into the spotlight. *Viruses*. 2019;11(1):59.
- Allard R, Leclerc P, Tremblay C, Tannenbaum TN. Diabetes and the severity of pandemic influenza A (H1N1) infection. *Diabetes Care*. 2010;33(7):1491e3.
- Yan Y, Yang Y, Wang F, Ren H, Zhang S, Shi X, et al. Clinical characteristics and outcomes of patients with severe covid-19 with diabetes. *BMJ Open Diabetes Res Care*. 2020;8(1):e001343.
- Kumar A, Arora A, Sharma P, Anikhindi SA, Bansal N, Singla V, et al. Is diabetes mellitus associated with mortality and severity of COVID-19? A meta-analysis. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):535-545.
- Huang I, Lim MA, Pranata R. Diabetes mellitus is associated with increased mortality and severity of disease in COVID-19 pneumonia - A systematic review, meta-analysis, and meta-regression. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):395-403.
- McLaughlin T, Ackerman SE, Shen L, Engleman E. Role of innate and adaptive immunity in obesity-associated metabolic disease. *J Clin Invest*. 2017;127:5-13.
- Vankadari N, Wilce JA. Emerging Wuhan (COVID-19) coronavirus: glycan shield and structure prediction of spike glycoprotein and its interaction with human CD26. *Emerg Microb Infect*. 2020;9(1):601e4.
- Singh AK, Gupta R, Ghosh A, Misra A. Diabetes in COVID-19: Prevalence, pathophysiology, prognosis and practical considerations. *Diabetes Metab Syndr*. 2020;14(4):303-310.
- Iacobellis G. COVID-19 and Diabetes: can DPP4 inhibition play a role? *Diabetes Res Clin Pract*. 2020;162:108125.
- Drucker DJ. Coronavirus infections and type 2 diabetes-shared pathways with therapeutic implications. *Endocr Rev*. 2020;41(3):bnaa011.

Validez de APACHE II y SAPS II como predictores de mortalidad precoz y a los 3 meses en pacientes con sepsis

Validity of APACHE II and SAPS II scores as predictors of early global mortality at 3 months from sepsis

¹Maria João Palavras, ¹Cátia Faria, ²Margarida Cabral, ³Flavia Santos, ³Joana Gonçalves, ⁴Ana Maria Araújo, ⁴Luis Pereira

¹Department of Internal Medicine. ²Department of Cardiology. ³Department of Internal Medicine. ⁴Intensive Care Unit. Centro Hospitalar de Leiria, Portugal

ABSTRACT

Background: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II and Simplified Acute Physiology Score (SAPS) II have become a necessary tool to describe intensive care unit (ICU) patients and to predict differences in mortality. Both are calculated in the first 24 hours of hospitalization, in which higher levels correspond to more serious diseases and a higher risk of death. Sepsis is a major cause of morbidity in ICU, it is estimated that about half of the patients have a healthcare-associated infection and are, therefore, at a higher risk of death. This study aims to determine the comparative efficacy of different scoring system (APACHE II and SAPS II scores) in assessing the prognosis of critically ill patients that were admitted to the ICU by sepsis in a tertiary hospital and compare them for prediction of the outcome in these patients in early mortality (up to 3 months).

Methods: We performed a retrospective review of five hundred and thirty three patients admitted to the ICU from January 2018 to December 2019. We included all patients (medical or surgical patients) over the age 16 years old, and we selected those with the first diagnosis of "sepsis". Patient selection and data collection were obtained through medical records. Predicted mortality was calculated using APACHE II and SAPS II and also the early mortality. Group comparisons between survivors and non-survivors from sepsis were performed using the Student-T test to compare continuous with categorical variables and chi square test for categorical variables. Pearson's correlation was used to compare two continuous variables. Statistical analysis was performed using SPSS software version 27.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

Results: Out of 533 patients, 71 had sepsis (13%). Of these 71 patients, 36 (50.7%) died during the 3 month follow-up. Average APACHE II and SAPS II scores in all patients were 23.5 ± 8.1 ($p=0.02$) and 52.9 ± 17.7 respectively, and they were significantly different between survivors and non-survivors. A statistically significant positive correlation was established between the values of SAPS II and APACHE II ($r=0.76$; $p<0.01$). By the examination of validity and classification accuracy by ROC curve, we conclude that: SAPS II had $AUC > 0.662$ and APACHE II had $AUC > 0.639$. Both can predict the risk of mortality in these patients, but SAPS II seems to be slightly more accurate. We also observed that elderly patients were expected to have a worse prognosis. The average age of survivors was 64.5 ± 13.8 years and for non-survivors 75.2 ± 8.8 years ($p<0.01$).

Conclusion: Both APACHE and SAPS II are accurate tools to describe and predict mortality caused by sepsis. There was no significant difference in the clinical values of SAPS II and APACHE II and taking in consideration the high correlation between both, only one, could be enough to make a mortality prediction.

Keywords: APACHE II; mortality; SAPS II; sepsis

INTRODUCTION

Sepsis is a life-threatening organ dysfunction caused by a deregulated host response to infection and is one of the leading causes of in-hospital mortality and morbidity among medical and surgical patients^{1,2}.

Sepsis and septic shock are a major cause of morbidity and mortality in modern ICUs admissions and the leading causes of mortality in non-coronary ICUs². The epidemiology of severe sepsis and septic shock has been difficult to determine because of an inconsistent approach to definitions and diagnosis^{3,4}.

There is a lack of an agreed severity of illness scoring system for patients with sepsis. In the absence of such a system, it is difficult to interpret sepsis outcome studies^{2,4}. Mortality Prediction Systems have been introduced as tools for assessing the performance of ICUs^{1,4}. These systems help in individual patient outcome prediction, reducing uncertainty and providing an opportunity for improved decision making. Prognostic scoring systems can facilitate quality assessment of an individual ICU, allowing comparison of its overall performance to

a large scale representative database.

APACHE and SAPS are the most used scoring systems. Among those, APACHE II and SAPS II are used more often by the majority of ICUs to forecast the clinical consequence.

APACHE II was introduced in 1985. This system generates a point rating that varies between 0 and 71, based on 12 physiological variables, age and underlying health⁵. The APACHE III system was developed in 1991 and the APACHE IV system in 2006^{5,6}. These systems are more complex, have a greater number of physiological variables, but are a little more intricate and, therefore, less used.

On the other hand, SAPS is a model developed in France By Le Gall et al. in 1983, modified for SAPS II in 1993⁶. It consists of 12 physiological variables, age, type of admission and presence of chronic disease⁷.

The aim of this study was to assess the performance of APACHE II and SAPS II scoring methods in forecasting death among critically ill patients admitted by sepsis to the intensive care unit (ICU) of a Tertiary Care Hospital.

Correspondencia: maria.palavras@chleiria.min-saude.pt

Cómo citar este artículo: Palavras MJ, Faria C, Cabral M, Santos F, Gonçalves J, Maria Araújo A, Pereira L. Validez de APACHE II y SAPS II como predictores de mortalidad precoz y a los 3 meses en pacientes con sepsis. *Galicia Clin* 2021; 82-3: 139-141

Recibido: 27/12/2020; Aceptado: 23/4/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2425>

MATERIAL AND METHODS

A retrospective, observational single centre analysis was performed in the ICU in a tertiary care hospital in Portugal from January 2018 to December 2019.

Data was collected from clinical records and all patients admitted to critical unit in the past 2 years were included. After reviewing clinical notes, patients were excluded if primary diagnosis was not sepsis. APACHE II and SAPS II were calculated in all patients.

The study protocol is according to the Declaration of Helsinki. The collection of clinical information for this study was approved by our hospital institutional review board.

Statistical analysis

Patient selection and data collection were obtained through medical records. The predictive mortality was calculated by APACHE II and SAPS II as well as the early mortality. Group comparisons between survivors and non-survivors from sepsis were performed using the Student-T test to compare continuous with categorical variables and chi square test for categorical variables. Pearson’s correlation was used to compare two continuous variables. A p-value less than 0,05 was considered significant. Statistical analysis was performed using SPSS software version 27.0 (IBM, Armonk, NY, USA).

RESULTS

In the last 2 years, 533 patients were admitted in the critical care unit. 462 were excluded since sepsis was not primary diagnosis.

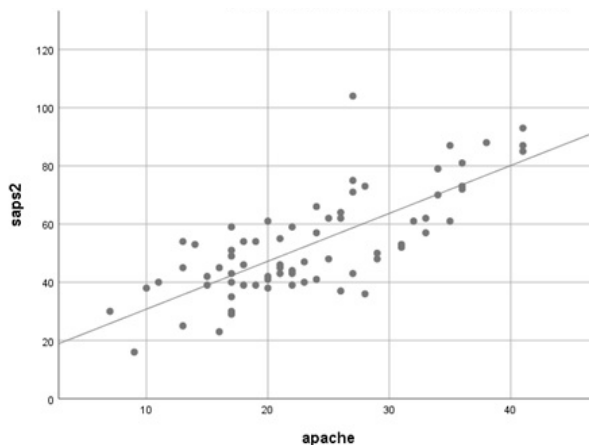
Seventy-one (13.32%) were diagnosed with sepsis. However, thirty six (50.7%) died up to 3 months by sepsis. Mean age was 69.5 years ($\pm 12,8$) and thirty six (50.7%) were women. Baseline characteristics are presented in Table 1. From the 71 patients included 36 died up to 3 months.

Mean APACHE II and SAPS II scores in all patients were significantly different between survivors and non-survivors (APACHE 21.5 ± 7.3 vs 25.8 ± 8.6 , $p 0.02$ and SAPS II 47.6 ± 14.7 vs 59.1 ± 19.1 , $p 0.01$).

Receiver operating characteristic (ROC) and the areas under the curve (AUC) curves were calculated to evaluate the predictive capacity of the severity scores and to assess the predictive value of mortality of both scores (discrimination), with their 95% confidence interval.

A statistically significant positive correlation was established between the values of SAPS II and APACHE II. A statistically significant positive correlation was established between the values of SAPS II and APACHE II ($r=0.76$; $p<0.01$), using the Pearson correlation coefficient, figure 1.

Figure 1. Simple Scatter with Fit Line of saps2 bu apache



By the examination of validity and classification accuracy by ROC curve, we conclude that: SAPS II had $AUC > 0.662$ and APACHE II had $AUC > 0.639$, table 2. Both can predict the risk of mortality in these patients, but SAPS II seems to be slightly more accurate, figure 2, 3 and 4, and table 2.

We also observed that elderly patients were expected to have a worse prognosis. The average age of survivors was 64.5 ± 13.8 years and for non-survivors 75.2 ± 8.8 years ($p<0.01$), table 1.

Table 1.

	Total (n=71)	Survivors (3m) (n=35)	Non-Survivors (3m) (n=36)	p-value	IC
Age, average (dp)	69.5 (± 12.8)	64.5 (± 13.8)	75.2 (± 8.8)	<0.01	[5.2-1-16.1,]
Women, n (%)	36 (50.7)	25 (65.8)	11 (33.3)	0.01	
APACHE, average (dp)	23.5 (± 8.1)	21.5 (± 7.3)	25.8 (± 8.6)	0.02	[0.6-8.2]
SAPS2, average (dp)	52.9 (± 17.7)	47.6 (± 14.7)	59.1 (± 19.1)	<0.01	[3.5-19.6]

Table 2.

Test Result Variable(s)	Area Under the Curve				
	Area	Std. Error ^a	Asymptotic Sig. ^b	Asymptotic 95% Confidence Interval	
				Lower Bound	Upper Bound
SAPS II	.662	.064	.019	.536	.788
APACHE II	.639	.067	.044	.508	.770

Figure 2.

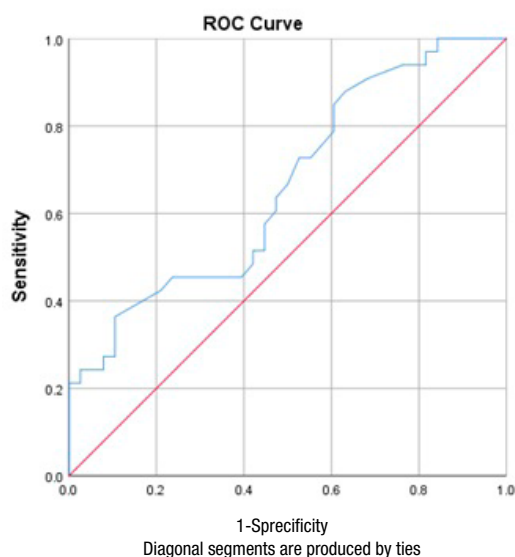


Figure 3.

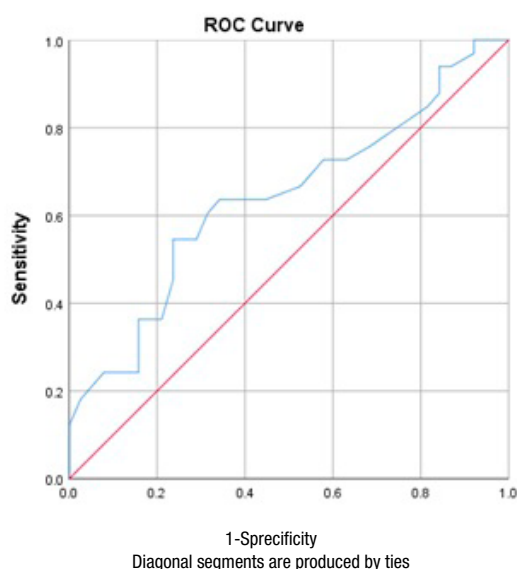
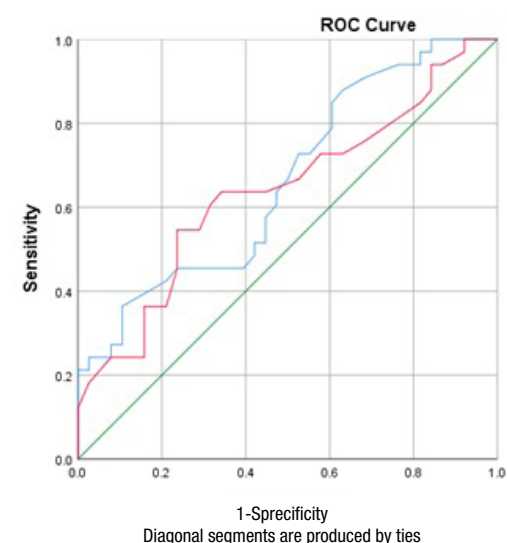


Figure 4.



Source of the Curve
 — saps2
 — apache
 — Reference Line

DISCUSSION

Scoring systems in the ICU have become an important tool for measuring the performance of the ICU^{6,7}. Theoretically, the ideal score should be able to predict the outcome of the patient on admission to the ICU however this score has not yet been developed. Countless prognostic scores have been developed and have been proposed for use in ICU patients⁵.

To our knowledge this is the first Portuguese analysis that compares both scores and demonstrates which one is better to predict the early mortality.

This means that there is a good correlation between these two variables when it comes to quantifying the severity of the disease and assessing its prognosis.

The analyzed scores did not have a good ability to discriminate against mortality, that is, they underestimated mortality in the ICU (AUROC <0.70). Le Gall et al. (1993), in the original SAPS II study, obtained AUROC of 0.823 proving the best prediction of score mortality^{8,9}. At the same time, Mcnelis et al. (2001), state that SAPS II can overestimate mortality in elderly patients and chronically ill¹⁰.

The current study demonstrated that both APACHE and SAPS II were accurate tools to describe and predicted mortality caused by sepsis. There was no significant difference in the clinical values of SAPS II and APACHE II and taking in consideration the high correlation between both, only one, could be enough to make a mortality prediction.

Some limitations to this study should be noted. This is an observational, single centre study with a small number of patients and retrospectively collected data.

The admitted patients were elderly patients which increase the mortality rate. They are people with a lower rate of physiological reserve, not surviving sepsis as easily. Many of them already have an organ dysfunction (chronic diseases). It was then admitted that the 36 patients who died of sepsis would already have a low physiological reserve.

More studies are needed with a sample of not so old patients.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

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

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

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

REFERENCES

1. McNelis J, Kamili R, Jurkiewicz A, Ritter G, Nathan I. A Comparison of Predictive Outcomes of APACHE II and SAPS II in a Surgical Intensive Care Unit. *American Journal Of Medical Quality*. 2001; 16 (5): 160-5
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD et al. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009; 302 (21):2323-9
3. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med*. 2012; 40:754-61
4. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: A severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985; 13: 818-29
5. Singh M, Stewart R, White H. Importance of frailty in patients with cardiovascular disease. *Eur Heart J*. 2014; 35: 1726-31
6. Graham MM, Galbraith PD, O'Neill D, Rolfson DB, Dando C, Norris CM. Frailty and Outcome in Elderly Patients With Acute Coronary Syndrome. *Can J Cardiol*. 2013; 29: 1610-15
7. LeGall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new simplified acute physiology score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270: 2957-63.
8. Kostoglou A, Kotanidou A, Marvaki C, Orfanos S. Mortality rate of ICU patients according to APACHE II and SAPS II score. *Health & Research Journal*. 2018; 4(4), 219-339. Sharma S, Gupta A, Virmani SK, Lal R. Assessment and comparison of 3 mortality prediction models SAPS II, APACHE II and SOFA for prediction of mortality in patients of sepsis. *Int J Adv Med*. 2017 Jun; 4 (3):623-9
10. Sikka P, Jaafar WM, Bozkanat E, El-Solh AA. A comparison of severity of illness scoring systems for elderly patients with severe pneumonia. *Intensive Care Med*. 2000; 26:1803-10

Características Epidemiológicas y Clínicas de los Pacientes Nonagenarios Hospitalizados en un Servicio de Medicina Interna de un Hospital Terciario

Epidemiological and Clinical Characteristics of nonagenary patients hospitalized in an Internal Medicine Department of a tertiary Hospital

Marina Haro Herrera, Carmen García Ibarbia, José Luis Hernández Hernández,
José Manuel Olmos Martínez, Daniel Narcis Nan Nan

Hospital Universitario Marqués de Valdecilla

RESUMEN

Se presenta un estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes mayores 90 ingresados en un Servicio de Medicina Interna durante el año 2017, siendo seguidos durante un año para recabar los datos de mortalidad. Se incluyeron 932 pacientes, con una media de edad de 93,1 años (67,6% mujeres). La mediana de la estancia resultó de 7 días. Un 21,7% fallecieron durante el ingreso hospitalario. El porcentaje de reingresos en los primeros 30 días tras el alta fue del 8,4% y la mortalidad al año fue del 55,3%. Los pacientes nonagenarios representan un alto porcentaje de los ingresos en un Servicio de Medicina Interna; sin embargo, su estancia hospitalaria fue similar a la del resto de los pacientes ingresados y el número de reingresos precoces fue bajo. Sin embargo, su mortalidad al año fue elevada, especialmente durante el primer mes tras el alta.

Palabras clave: Nonagenarios; Hospitalización; Medicina Interna; Mortalidad; Comorbilidad

ABSTRACT

Retrospective observational study of 90 years patients or older who were admitted to an Internal Medicine Service during 2017. Also followed up for one year after going home to collect mortality data. 932 patients were included, with a mean age of 93.1 years (67.6% women). The median stay was 7 days. In-hospital mortality was 21.7%. Readmissions in the first 30 days after discharge was 8.4% and mortality at one year was 55.3%. Nonagenarian represent a high percentage of patients in an Internal Medicine Service. The hospital stay was similar to other patients and the number of early readmissions was low. However, the mortality at first year was high, especially during the first month after discharge.

Keywords: Nonagenarians; Hospitalization; Internal Medicine; Mortality; Comorbidity

INTRODUCCIÓN

Como consecuencia del aumento de la esperanza de vida en España, se ha producido una inversión de la pirámide poblacional en las últimas décadas¹. Algunas fuentes oficiales, como el Departamento de Economía y Asuntos Sociales de las Naciones Unidas², estiman que los nonagenarios forman el grupo etario que va a presentar un mayor crecimiento y de forma más rápida que el resto de la población en los próximos años. En el año 2030, se estima que el número de sujetos de 90 o más años alcanzará los 30.000.000 a nivel mundial². Con esta perspectiva, los servicios de salud deben adaptarse para atender a este número creciente de pacientes muy ancianos, más propensos al ingreso hospitalario, en la mayoría de los casos, pluripatológicos, polimedcados y en situación de fragilidad³.

Las características demográficas de España, con una población de 564.537 individuos ≥ 90 años en el año 2020 (INE: <https://www.ine.es>) y el aumento de la demanda sanitaria por este grupo poblacional hacen que nuestros hospitales reciban cada vez más pacientes muy añosos, tanto en los servicios médicos como en los quirúrgicos. Un papel especialmente relevante en la atención a estos pacientes recae en los Servicios de Medicina Interna, ya que no todos los servicios de salud autonómicos cuentan con unidades de Geriátría de agudos³. Debido a los datos comentados, es necesario una adaptación de los Servicios de Salud para proporcionar una atención integrada a estos pacientes.

El objetivo principal de nuestro estudio ha sido analizar las características epidemiológicas, demográficas, clínicas y de gestión de los pacientes de 90 o más años ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander durante un año, y su seguimiento 12 meses tras el alta para recabar datos sobre mortalidad.

MATERIAL Y MÉTODOS

Estudio observacional retrospectivo de todos los pacientes de más de 90 años ingresados durante el año 2017 en el servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario Marqués de Valdecilla, un hospital de tercer nivel que atiende a una población de unos 350.000 habitantes, unos 5.000 mayores de 90 años, y que no cuenta con una unidad de hospitalización de Geriátría de agudos. Se seleccionaron las historias clínicas a través del Servicio de Admisión y Documentación Clínica del centro. Se recogió el número total de ingresos en el Servicio de Medicina Interna durante el periodo de estudio y se analizaron las siguientes variables: edad, sexo, situación social en el momento del ingreso (domicilio y ayuda de la que dispone el paciente en el momento del ingreso), motivo de ingreso, índice de Barthel, enfermedades previas (antecedentes personales patológicos, considerando entre ellos los de mayor prevalencia en la población), comorbilidad (evaluada mediante el índice de Charlson⁴), pluripatología, tratamientos, diagnósticos al alta, destino del paciente

tras el alta hospitalaria (domicilio, residencia u hospital de crónicos), estancia hospitalaria y reingresos precoces (dentro del primer mes tras el alta). Por último, se analizó la mortalidad durante el ingreso, a los 30 días y al año tras el alta, con fecha límite el 31 de diciembre de 2018. Para el análisis estadístico de los datos se realizó un estudio descriptivo. Las variables cualitativas se expresaron como frecuencias, en número y porcentaje y las cuantitativas como media y desviación estándar (DE) o mediana y percentiles (p25 - p75). El estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de Cantabria (código 2020.198).

RESULTADOS

Durante el año 2017 ingresaron 5.661 pacientes en el Servicio de Medicina Interna de nuestro hospital. De ellos, 932 casos, un 22,5% del total, tenía 90 o más años.

Las características epidemiológicas y clínicas de estos pacientes se muestran en la Tabla 1. Como datos más relevantes, se puede observar que la media de edad fue de $93,1 \pm 2,7$ DE años y un 67,6% (n=627) eran mujeres. La mayor parte (566 pacientes, el 60,7%) vivían en su domicilio con algún familiar. Casi dos tercios de los pacientes (el 61,1%) tenían una comorbilidad baja o ausente, siendo las enfermedades crónicas más frecuentes, la hipertensión arterial (83,9%), la enfermedad renal crónica (66,3%) y la anemia (54,6%). Los principales diagnósticos al alta fueron la infección respiratoria (55,3%), la insuficiencia cardiaca (26,7%) y la insuficiencia renal (24,4%).

Las variables de seguimiento y mortalidad intrahospitalaria se muestran en la Tabla 2. La mediana de la estancia fue de 7 [4-11] días, con un porcentaje de reingresos precoces tras el alta en los primeros 30 días del 8,4%. Durante el ingreso fallecieron el 21,7% de los pacientes. Al año tras el alta fallecieron más de la mitad (55,3%) de los pacientes nonagenarios incluidos en el estudio.

DISCUSIÓN

En la Comunidad Autónoma de Cantabria, según datos del Instituto Nacional de Estadística, había 580.295 personas censadas durante el año 2017.⁵ De ellas, 7.977 (el 1,4% del total) tenían 90 o más años y el 74,2% eran mujeres. El porcentaje de mujeres en nuestra cohorte fue del 67,6%, muy similar al comunicado en otros estudios^{6,9} y algo inferior al publicado por Formiga et al.⁷, en el estudio NonaSantfeliu (76,5%). Respecto al lugar de procedencia, 270 personas estaban institucionalizadas, lo que representa casi un tercio de los sujetos nonagenarios estudiados, dato también muy similar al descrito en el estudio NonaSantfeliu.⁷ En cambio, este porcentaje es notablemente mayor que el comunicado por Singer et al.⁶ (7,6%) en una muestra de 421 pacientes nonagenarios ingresados durante el año 2018 en un hospital de tercer nivel con una cobertura poblacional similar al nuestro.

Tabla 1. Características de los pacientes nonagenarios ingresados en el Servicio de Medicina Interna del Hospital Marqués de Valdecilla de Santander durante el año 2017.

Variable	N (%)	
Edad, media \pm DE	93,1 \pm 2,7	
Género (mujeres)	627 (67,6)	
Índice de Barthel, mediana (RIC)	50 (10-80)	
Situación social previa al ingreso	Domicilio con familiares	566 (60,7)
	Institucionalizado en residencia	270 (29)
	Domicilio con ayuda social	54 (5,8)
	Domicilio sin apoyo social	42 (4,5)
Comorbilidad (Índice de Charlson)	Ausencia de comorbilidad (0-1 ptos.)	341 (36,6)
	Comorbilidad baja (2 puntos)	228 (24,5)
	Comorbilidad alta (\geq 3 puntos)	363 (38,9)
Enfermedades previas más comunes	Hipertensión arterial	782 (83,9)
	Enfermedad renal crónica	681 (66,3)
	Anemia (hemoglobina < 12 g/dl)	505 (54,2)
	Deterioro cognitivo	386 (41,4)
	Fibrilación auricular	335 (35,9)
	Diabetes mellitus tipo 2	228 (24,5)
	Insuficiencia cardiaca	373 (29,3)
	Fractura de cadera	178 (19,1)
	Neoplasia previa	166 (17,8)
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	148 (15,9)
	Cardiopatía isquémica	135 (14,5)
Hepatopatía crónica	121 (13)	
Pluripatológicos	0 – 3 enfermedades previas	197 (21,1)
	4 – 5 enfermedades previas	366 (39,3)
	\geq 6 enfermedades previas	369 (39,6)
Fármacos más comúnmente prescritos de forma crónica	Omeprazol	616 (66,1)
	Benzodiacepinas	382 (41)
	Anticoagulantes de acción directa	199 (21,4)
	Antidiabéticos (insulina y antidiabéticos orales)	198 (21,2)
Diagnósticos más comunes al alta	Infección respiratoria	516 (55,3)
	Insuficiencia cardiaca	249 (26,7)
	Insuficiencia renal	227 (24,4)
	Infección del tracto urinario	144 (15,5)
	Arritmia	129 (13,8)
	Neoplasia	71 (7,6)
	Fractura de cadera	71 (7,6)
Destino al alta	Domicilio	494 (53)
	Residencia	193 (20,7)
	Hospital de crónicos	39 (4,2)

Tabla 2. Estancia media, variables de seguimiento y mortalidad.

Variable	N (%)	
Estancia media (días), mediana [percentil 25 – 75]	7 [4-11]	
Seguimiento por la Unidad de Cuidados Paliativos	69 (7,4)	
Reingreso precoz (<1 mes)	78 (8,4)	
Mortalidad durante el ingreso	202 (21,7)	
Diagnósticos más frecuentes en fallecidos durante el ingreso	Infección respiratoria	120 (59,4)
	Insuficiencia cardiaca	61 (30,2)
	Insuficiencia renal aguda	59 (29,2)
Mortalidad a los 30 días	96 (10,3)	
Mortalidad a los 12 meses	404 (55,3)	
Días desde el alta hasta el exitus, media \pm DE	107 \pm 100	

En cuanto a la comorbilidad, la puntuación media analizada mediante el índice de Charlson, fue de $2,35 \pm 1,78$, similar a la de otros estudios referentes a esta población de sujetos muy ancianos,^{6,8} aunque superior también al reportado en el estudio NonaSantfeliu ($1,43 \pm 1,7$) y muy inferior al estudio de Barba et al.⁹, que analizaron 90.679 pacientes de 90 o más años ingresados en los Servicios de Medicina Interna de los hospitales españoles durante los años 2005 y 2007 (índice de Charlson de $6,58 \pm 1,36$). Aparentemente nuestros pacientes se distribuyen de una forma homogénea en esta escala de riesgo, con más del 60% de ellos con una puntuación ≤ 2 . Respecto al índice de Barthel, nuestros datos son superponibles a los del estudio de Socorro et al.,⁸ con medias en torno a los 50 puntos en 434 pacientes nonagenarios hospitalizados en una unidad de Geriátrica de agudos del Hospital de la Cruz Roja de Madrid durante el año 2009.

La enfermedad crónica más prevalente en nuestros pacientes fue la hipertensión arterial, con un 83,9% de caos, dato similar al 88% publicado por Chivite et al.¹⁰ en pacientes de 75 o más años, a pesar de ser un rango de edad diferente. La prevalencia de anemia y fibrilación auricular fue similar a la comunicada en el estudio de Singer et al.⁶ (52% y 35,6% respectivamente) y al porcentaje de fibrilación auricular del 32% descrito por Zafir et al.¹¹ Sin embargo, el diagnóstico previo de demencia es más heterogéneo según diversas series^{6,8,9,11}. Esto puede estar en relación con el enfoque diagnóstico en función de la clínica o del empleo de diferentes escalas de valoración del deterioro cognitivo como el Mini Mental State Examination (MMSE)¹² a todos los pacientes ancianos.

Otra de las características típicas de los pacientes nonagenarios es la pluripatología. En este estudio se clasificaron en tres grupos según el número de enfermedades previas, y observamos que el porcentaje de pacientes pluripatológicos con 4 o más enfermedades crónicas era muy elevado (78,9%). Además, se analizó la prescripción de algunos fármacos de consumo frecuente en esta población. San José et al.,¹³ en un estudio de 336 pacientes de 85 o más años, llevado a cabo en 7 hospitales españoles, objetivaron que el uso de benzodiazepinas en los ancianos era uno de los factores asociados a una mayor tendencia a las caídas. Estos medicamentos llegan a estar prescritos hasta en el 41% de los pacientes de nuestro estudio. Otro de los más consumidos, en el 66,1%, fue el Omeprazol. Actualmente el empleo de inhibidores de la bomba de protones o ansiolíticos es muy elevado en la población anciana.^{14,15} En nuestro país, los estudios sobre consumo de anticoagulantes de acción directa (ACOD) en pacientes muy ancianos son escasos. Así, Osuna et al.,¹⁶ objetivan que el 17% de los nonagenarios ingresados en su servicio de Medicina Interna tomaba anticoagulantes orales, siendo el acenocumarol el más utilizado (15,4%) frente a los ACOD (1,6%), porcentaje muy inferior al 21,4% observado en nuestra muestra. El estudio NONAVASC, promovido por el Grupo de Riesgo Vascular de la

SEMI¹⁷, constató la toma de ACOD en un porcentaje también inferior (11,5%) de 804 pacientes con un rango de edad de entre 75 y 101 años. Si comparamos el porcentaje de consumo de ACOD en nuestros pacientes nonagenarios con la prevalencia de fibrilación auricular (35,9%), podemos concluir que, en Cantabria, el uso de los ACOD ha aumentado en los últimos años en consonancia con las recomendaciones de las Guías Clínicas¹⁸.

En cuanto a los diagnósticos al alta, el más frecuente fue la infección respiratoria (55,3%) en más de la mitad de los pacientes, seguido de la insuficiencia cardiaca (26,7%), la insuficiencia renal aguda (24,4%) y la infección del tracto urinario (15,5%), datos similares a los comunicados en otras series nacionales^{6,9}. Como comentaremos más adelante, estos diagnósticos también resultaron los más frecuentes en los pacientes fallecidos durante el ingreso.

Más de la mitad de los pacientes dados de alta (53%) regresaron a su domicilio habitual, es decir, la mayor parte de los que ingresaron procedentes de sus domicilios (60,7%). Por otro lado, fueron ingresados en un hospital de crónicos para su rehabilitación o recuperación funcional únicamente el 4,2%, un porcentaje algo superior al 1,4% descrito por Lázaro et al.³

La mediana de la estancia hospitalaria de nuestros pacientes fue de 7 [4-11] días, inferior a las publicadas en otros estudios nacionales, como el de Singer et al.⁶ (mediana de 10 días), el de Barba et al.⁹ (9,6 días), o el de Socorro et al.⁸ (10,6 días). En nuestro Servicio de Medicina Interna, la estancia media global durante el año 2017 fue de 8,6 días, similar a la de los pacientes nonagenarios. Revisando la estancia media de los años posteriores al estudio, en 2018 fue de 7 días y en 2019, de 6,4 días. El porcentaje de nonagenarios fue respectivamente 21,5% y 24%, es decir que, a medida que aumenta este grupo de pacientes en el Servicio de Medicina Interna, la estancia media está disminuyendo. En general, los ingresos prolongados en los individuos nonagenarios no suelen redundar en una mejoría significativa del estado basal de salud, sin embargo, una estancia de larga duración puede contribuir al aumento de las complicaciones inherentes a la hospitalización. En nuestra muestra, un 7,4% de los casos dados de alta fueron seguidos por la Unidad de Cuidados Paliativos (UCP) sobre todo aquellos pacientes en una fase final de la vida o con síntomas refractarios que precisarán un tratamiento domiciliario supervisado.

El porcentaje de reingresos en un periodo inferior a un mes tras el alta fue del 8,4%. En un estudio retrospectivo de 4 años de duración, Ramos et al.¹⁹, describen un porcentaje de reingresos del 26%, pero no se especifica el intervalo de tiempo tras el alta, por lo que nuestros resultados no son comparables.

La mortalidad hospitalaria en nuestra muestra de pacientes nonagenarios fue del 21,7%, mientras que la global del Servicio de Medicina Interna fue del 12% el mismo año del estudio. Barba et al.,⁹ observan una mortalidad del 22,3%

en los pacientes muy ancianos durante la hospitalización en los Servicios de Medicina Interna españoles. Otros trabajos muestran porcentajes de mortalidad intrahospitalaria muy similares^{3,6,20}. En cuanto a las patologías más prevalentes en los fallecidos dentro del hospital, observamos que más de la mitad (59%) de los pacientes padecían una infección respiratoria (desde infecciones respiratorias leves hasta neumonías o broncoaspiraciones). Le siguen en frecuencia la insuficiencia cardiaca descompensada (30,2%) y la insuficiencia renal aguda (29,2%). En muchos de los casos los pacientes fallecían por la suma de varias de estas patologías y de otras recogidas.

La mortalidad posterior al alta hospitalaria se ha comunicado en pocos trabajos. Socorro et al.,⁸ registró una mortalidad al mes, del 19% y al año, del 57%. Esta mortalidad al año es muy similar a la observada en nuestra serie (55,3%). Además, se aprecia que la mortalidad precoz es elevada (10,3% en los primeros 30 días tras el alta), por lo que 1 de cada 5 pacientes que fallece durante el año posterior al alta hospitalaria, lo hace durante el primer mes.

Nuestro estudio presenta como limitaciones las inherentes a un estudio retrospectivo, al no haberse recogido algunas variables de interés en esta población, como las caídas o datos más estructurados sobre la función cognitiva o el grado de fragilidad de los pacientes. Además, es un estudio realizado en un único Servicio de Medicina Interna, aunque nuestros datos pueden extrapolarse a cualquier centro de tercer nivel que atienda pacientes nonagenarios con procesos agudos. Como fortaleza, nuestro estudio incluye un número cercano al millar de pacientes de 90 o más años y cuenta con numerosos datos epidemiológicos, clínicos, de gestión y de mortalidad hospitalaria, a los 30 días y al año del alta.

En conclusión, los pacientes nonagenarios representan un porcentaje importante de los ingresos en los servicios de Medicina Interna, aunque en nuestro centro, su estancia media fue similar a la del resto de pacientes hospitalizados en dicho servicio. Una tercera parte presentó una alta comorbilidad, siendo la hipertensión arterial, la enfermedad renal crónica y la anemia las enfermedades crónicas más prevalentes. La infección respiratoria y la insuficiencia cardiaca fueron los diagnósticos más frecuentes al alta y en los exitus intrahospitalarios. La tasa de reingreso precoz fue baja, sin embargo, presentaron una elevada mortalidad hospitalaria. Más de la mitad de los pacientes dados de alta fallecieron durante el primer año y 1 de cada 4 pacientes falleció durante el primer mes tras su alta hospitalaria.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

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

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

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

BIBLIOGRAFÍA

- Abellán A, Aceituno P, Pérez J, Ramiro D, Ayala A, Pujol R (2019). Un perfil de las personas mayores en España, 2019. Indicadores estadísticos básicos. Madrid, Informes Envejecimiento en red nº 22, 38p. Disponible en: <http://envejecimiento.csc.es/documentos/documentos/enred-indicadoresbasicos2019.pdf>
- United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). World Population Prospects: The 2015 Revision. Disponible en: https://population.un.org/wpp/Publications/Files/Key_Findings_WPP_2015.pdf
- Lázaro M, Marco J, Barba R, Ribera JM, Plaza S, Zapatero A. Nonagenarios en los servicios de Medicina Interna españoles. *Revista Española de Geriatría y Gerontología* 2012;47:193–197.
- Charlon ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: Development and validation. *Journal of Chronic Diseases*. 1987;40:373–383.
- Instituto Nacional de Estadística. Último acceso el 20 de agosto de 2020. Disponible en: <http://www.ine.es/jaxi/Tabla.htm?path=/t20/e245/p08/10/&file=02002.px>
- Singer M, Conde-Martel A, Hemmersbach-Miller M, Ruiz-Hernández JJ, Arencibia J, Alonso B. (2018). Mortalidad hospitalaria de pacientes nonagenarios en Medicina Interna. *Revista Clínica Española*. 2018;218:61–65.
- Formiga F, Ferrer A, Pérez-Castejón J, Riera-Mestre A, Chivite D, Pujol R. Factores asociados a mortalidad en nonagenarios. Estudio NonaSanfeliu. Seguimiento a los dos años. *Revista Clínica Española*. 2009;209:9–14.
- Socorro-García A, de la Puente M, Perdomo B, López-Pardo P, Baztán JJ. Functional status and mortality at month and year in nonagenarians hospitalized due to acute medical illness. *European Journal of Internal Medicine*. 2015;26:705–708.
- Barba R, Martínez JM, Zapatero A, Plaza S, Losa JE, Canora J, de Casasola GG. Mortality and complications in very old patients (90+) admitted to departments of internal medicine in Spain. *European Journal of Internal Medicine*. 2011;22:49–52.
- Chivite D, Formiga F, Corbella X, Conde-Martel A, Aramburu Ó, Carrera M, Montero-Pérez-Barquero, M. Basal functional status predicts one-year mortality after a heart failure hospitalization in elderly patients — The RICA prospective study. *International Journal of Cardiology*. 2018;254:182–188.
- Zafir B, Laor A, Bitterman H. Nonagenarians in internal medicine: characteristics, outcomes and predictors for in-hospital and post-discharge mortality. *Isr Med Assoc J*. 2010;12:10–5.
- Mini Mental State Examination. (MMSE). Basado en Folstein et al. (1975), Lobo et al. (1979). Último acceso el 24 de agosto de 2020. Disponible en: <http://www.neuropsychol.org/Protocol/mmse30.pdf>
- San-José A, Agustí A, Vidal X, Formiga F, Gómez-Hernández M, Barbé J. Inappropriate prescribing to the oldest old patients admitted to hospital: prevalence, most frequently used medicines, and associated factors. *BMC Geriatrics*. 2015;15.
- Hernández-Arroyo MJ, Díaz-Madero A, Enríquez-Gutiérrez E, Teijeiro-Bermejo MC, Sáez-Rodríguez E, Gutiérrez-Martín MR. Análisis de la utilización de inhibidores de la bomba de protones en Atención Primaria. *Medicina de Familia. SEMERGEN*. 2018;44:316–322.
- Bejarano-Romero F, Piñol-Moreno JL, Mora-Gilabert N, Claver-Luque P, Brull-López N, Basora-Gallisa J. Elevado consumo de benzodiacepinas en mujeres ancianas asignadas a centros de salud urbanos de atención primaria. *Atención Primaria*. 2008;40:617–621.
- Osuna J, Herrero V, Ubiria I, Molina J, Cabrera P, Navarrete M, Urbanska M, Peláez S. Perfil farmacológico en pacientes nonagenarios ingresados en Medicina Interna de un hospital comarcal. Comunicación oral XXXVIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Medicina Interna (SEMI) / XV Congreso de la Sociedad de Medicina Interna de Madrid-Castilla La Mancha (SOMIMACA) 2017. Disponible en: <https://www.revclinesp.es/es-congresos-xxxviii-congreso-nacional-sociedad-espanola-54-sesion-paciente-pluripatologico-edad-avanzada-3547-perfil-farmacologico-de-los-pacientes-41614-pdf>
- Gullón A, Formiga F, Camafort M, et al. Baseline functional status as the strongest predictor of in-hospital mortality in elderly patients with non-valvular atrial fibrillation: Results of the NONAVASC registry. *Eur J Intern Med*. 2018;47:69–74.
- Steffel J, Verhamme P, Potpara TS, et al. The 2018 European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist oral anticoagulants in patients with atrial fibrillation. *Eur Heart J*. 2018;39:1330–1393.
- Ramos-Rincón JM, Sánchez-Martínez R, Sastre-Barceló J, Tello-Valero A. Nonagenarios hospitalizados en un hospital general en España. *Revista Española de Geriatría y Gerontología*. 2013;48:202–203.
- Ramos JM, Sánchez-Martínez R, Nieto F, Sastre J, Valero B, Priego M, Tello A. Characteristics and outcome in nonagenarians admitted in general internal medicine and other specialties. *European Journal of Internal Medicine*. 2013;24:740–744.

Gal-3 y ST2 como biomarcadores: un paso al frente en el pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca

Gal-3 and ST2 Biomarkers - A Step Forward in Heart Failure Prognostication

Mário Barbosa, MD, MSc¹, Andreia Matos, MSc^{2,3,4,5}, Manuel Bicho, MD, PhD^{2,3}, Luiz Menezes Falcão, MD, PhD^{6,7}

¹Department of Internal Medicine, Hospital Lusíadas Lisboa, Lisbon, Portugal. ²Genetics Laboratory and Environmental Health Institute-ISAMB, Lisbon, Portugal. ³Instituto de Investigação Científico Bento da Rocha Cabral, Lisbon, Portugal. ⁴IPS-Instituto de Investigação e Inovação em Saúde/INEB-Institute of Biomedical Engineering, University of Porto, Porto, Portugal. ⁵Abel Salazar Institute for the Biomedical Sciences (ICBAS), University of Porto, Portugal. ⁶Department of Internal Medicine, Santa Maria Hospital, Lisbon, Portugal. ⁷Lisbon Faculty of Medicine, Lisbon, Portugal.

ABSTRACT

Aims: The American College of Cardiology (ACA)/ American Heart Association (AHA) granted Galectin-3 (Gal-3) and Suppression of Tumorigenicity 2 (ST2) evaluation a class II recommendation for HF prognosis, as an adjunctive to conventional clinical risk factors and natriuretic peptides dosing in 2013. However, in Europe this endorsement is not valid. The purpose of this study was to study the association of Gal-3 and ST2 collected at-admission with early (defined as the period of 90 days post-discharge) rehospitalization and overall mortality, and end of follow-up overall mortality in HF patients. Additionally, aminoterminal B-type natriuretic peptide (NT-proBNP) at admission was considered to test if a multi-marker strategy could yield supplementary information.

Material and Methods: Gal-3, ST2 and NT-proBNP were assessed in patients hospitalized with acute decompensated HF in class III or IV of New York Heart Association (NYHA). Univariate Cox proportional hazard model was used to assess the relationship between variables and outcomes. Since there are no standardized cut-offs for Gal-3 and ST2, the multiclass Area Under the Curve Receiver-Operator Characteristic (AUCROC) as defined by Hand and Till was used to evaluate the overall performance of each biomarker as a predictor of the outcomes.

Results: We followed 65 patients for a median of 13.7 (Q1-Q3 6.7-18.9) months. Gal-3 correlated with short-term rehospitalization (HR: 9.886, 95% CI: 2.027-48.214, P-value=0.005), short-term mortality (HR: 13.731, 95% CI: 1.650-114.276, P value=0.015) and end of follow-up mortality (HR: 4.492, 95% CI: 1.594-12.656, P-value=0.004). The association of elevated NT-proBNP determinations increased the risk of short-term rehospitalization (HR: 11.985, 95% CI: 1.962-73.218, P value=0.007) and end of follow-up mortality (HR: 78.025, 95% CI: 7.592-801.926, P-value<0.001). ST2 correlated with end of follow-up mortality (HR: 4.846, 95% CI: 1.396-16.825, P-value=0.013). The risk further increased if NT-proBNP (HR: 5.953, 95% CI: 1.683-21.055, P-value=0.006) or Gal-3 determinations (HR: 6.209, 95% CI: 2.393-16.114, P-value<0.001) were added.

Conclusions: Elevated Gal-3 concentrations correlated with short-term rehospitalization, short-term mortality and end of follow-up mortality; whereas ST2 prognosticated end of follow-up mortality. Collective analysis with elevated NT-proBNP values further increased the outcomes' risk. These results corroborate the assumption that promising novel biomarkers Gal-3 and ST2 could be valuable for HF risk stratification. We highlight that a multi-marker strategy added information, as a synergism between myocardial fibrosis biomarkers and the myocardial stretch peptide was observed.

Key Words: Acute decompensated heart failure; Short-term readmission; Short-term mortality; Galectin-3; ST2; NT-proBNP.

INTRODUCTION

Despite scientific advances HF short-term prognosis remains poor, as circa 25% of patients are readmitted in the first 30 days after hospital discharge¹ and approximately 30% are readmitted 60 to 90 days post-discharge².

Remarkably, the mortality rate 60 to 90 day post-discharge reaches 15%¹.

It urges to define a short-term prognosis for HF patients in order to reduce readmission and premature mortality.

The actual treatment paradigm of HF is based, fundamentally, on the blockade of the renin-angiotensin-aldosterone system, nevertheless other mechanisms influence the genesis and progression of this syndrome.

The need for risk markers in precocious stages of the disease, in order to refrain its evolution, has led to an increasing interest in biomarkers related to the physiopathological pathways of HF, namely myocardial fibrosis. Myocardial fibrosis seems to favor left ventricular dysfunction which determines HF progression³.

Clinical judgement, the cornerstone of medical *praxis* is enhanced by imaging and biological diagnostic tests.

Fibrosis biomarkers emerge as promising tools that can complement traditional clinical practice by recognizing high risk patients that could benefit from therapeutic intensification and stricter surveillance.

The role of natriuretic peptides as diagnostic predictors is undisputed,⁴ but Gal-3^{5,6} and ST2^{7,8} seem to be superior concerning prognosis.

In 2013, the ACA/ AHA recognized ST2 and Gal-3 as HF prognosticators,⁹ nevertheless the European Society of Cardiology (ESC) does not support this recommendation¹⁰.

Interestingly, a multi-marker strategy appears to yield additional information, as current data alludes a synergism between myocardial stretch peptides and fibrosis biomarkers^{4,5,6,11}.

MATERIAL AND METHODS

Study design and population

The pREdictors of Early REadmission in Chronic hEart failure (REFERENCE) was an observational prospective cohort, single-center, single-arm study.

Correspondencia: luizmfalcao@sapo.pt

Cómo citar este artículo: Barbosa M, MD, MSc, Matos A, MSc, Bicho M, MD, PhD, Menezes Falcão I, MD, PhD Gal-3 y ST2 como biomarcadores: un paso al frente en el pronóstico de la Insuficiencia Cardíaca. Galicia Clin 2021; 82-3: 146-151

Recibido: 10/01/2021; Aceptado: 25/02/21 // <https://doi.org/10.22546/62/2454>

Patients were recruited consecutively for a period of 12 months from an Internal Medicine ward.

Inclusion criteria were age ≥ 18 years old and hospitalization due to chronic decompensated HF patients in class III or IV of NYHA.

Exclusion criteria were:

1. in-hospital death in the first hospitalization;
2. hospital discharge against medical advice;
3. chronic kidney disease patients with a glomerular filtration rate (GRF) < 30 ml/min/1.73 m² (calculated with the Modification of Diet in Renal Disease score) or under renal replacement therapy;
4. moderate or severe hepatic impairment (calculated with the Child-Pugh score);
5. active neoplasm with or without metastasis.

The participation in the study was entirely voluntary and all eligible subjects signed the written informed consent.

The study was performed in conformity with its protocol, the Declaration of Helsinki and the Oviedo Convention. The study was approved by an Institutional Review Board (Academic Medical Center Ethics Committee).

Protocol and definitions

The diagnosis of HF was based on the ESC guidelines¹⁰.

Patient evaluation followed study protocol that included clinical history, physical examination, 12-lead electrocardiogram, thoracic X-ray, blood sampling for laboratory tests, transthoracic Doppler echocardiography and therapeutic data.

All echocardiograms M mode, two-dimensional and Doppler were performed by an experienced operator using a Hitachi Aloka alfa 6 Medical device with a 2.5 MHz transducer.

Biochemical parameters were assessed as per routine using plasma samples.

Biomarkers were measured using plasma samples.

Plasma samples were stored at the study sites at -20°C , followed by storage at -80°C .

Galectin-3 and ST2/IL-33R were quantified in plasma using pre-coated human ELISA R&D Systems, Abingdon, USA kits.

Plasma NT-proBNP values were measured using electrochemiluminescence immunoassay Elecsys NT-proBNP Roche Diagnostics, GmbH, Mannheim, Germany.

In light of the European Society of Cardiology guidelines, HF with preserved ejection fraction (HFpEF) was defined as left ventricular ejection fraction (LVEF) $\geq 50\%$, midrange ejection fraction (HFmrEF) was defined as LVEF 40-49% and reduced ejection fraction (HFrEF) was defined as LVEF $< 40\%$.¹⁰

Outcomes

We studied the correlation of Gal-3 and ST2 with short-term rehospitalization due to HF, short-term all-cause mortality and end of follow-up all-cause mortality in HF patients.

Short-term rehospitalization was defined as rehospitalization within 90 days of hospital discharge.

Short-term mortality was defined as death occurring within 90 days after hospital discharge.

End of follow-up mortality was defined as death that occurred during the entire study period.

Statistical analysis

Convenience sampling was used and no sample size calculation was performed. Categorical variables were summarized by relative and absolute frequencies and compared using the chi-squared test or Fisher's Exact test.

Continuous variables were summarized by mean, standard deviation, median, first and third quartiles (Q1-Q3). Shapiro-Wilk test was used to assess the normality of continuous variables. Comparisons between patients with or without an event of interest were performed using the t-test or Wilcoxon Rank test, as applicable.

Short-term rehospitalization, short-term mortality and end of follow-up mortality were considered as stratification variables.

A survival analysis was performed for the events of interest. For each endpoint, Kaplan-Meier survival estimates were calculated and plotted for each categorical variable. Log-rank tests were used to compare survival probabilities in each of the considered variables. A univariate Cox proportional hazards model was fitted to the data to obtain HR and 95% CI for each variable.

The proportional hazards assumption was tested using Schoenfeld residuals. All analyses were conducted at an overall significance level of 5%. No imputation was performed on missing data. No adjustments for multiplicity were performed.

Since there are no standardized cut-offs for Gal-3 and ST2, the multiclass AUCROC as defined by Hand and Till was used to evaluate the overall performance of each biomarker as a predictor of the outcomes.

Taking into consideration the low number of subjects, it was decided to consider as relevant predictors biomarkers that had an AUCROC above 0.7 and in which the 95% confidence interval did not contain 0.5 (value for which the predictor makes random guesses). The optimal cut-off value for each biomarker to predict each of the events was defined using the Youden Index, which maximizes the sensitivity and specificity of the predictor. Negative predictive values (NPV) and positive predictive values (PPV) were calculated and reported for the selected cut-offs.

RESULTS

From the 70 selected patients 5 were excluded from the analysis given that during follow-up they were diagnosed with active neoplasm.

The 65 patients who matched the selection criteria had a median follow-up period of 13.7 (6.7-18.9) months.

The mean age of the patients was 79.2 ± 10.8 years, 56.9% were female and their mean LVEF was 50.38 ± 19.07 %.

Baseline characteristics of the population study are presented in Table 1.

The 90-day post-discharge readmission percentage was 33.8% and the 90-day mortality was 18.5%. By the end of follow-up 40% of the patients had died.

Spearman’s correlation coefficient

Spearman’s correlation coefficient recognized an inversely proportional correlation between Gal-3 levels and baseline *glomerular filtration rate* (GFR) (Coefficient: -0.537, P-value<0.001) and admission GFR (Coefficient: -0.549, P-value<0.001).

In contrast, Spearman’s correlation revealed that Gal-3 and NT-proBNP values were proportional (Coefficient: 0.383, P-value=0.009), as depicted in Figure 1.

The same statistical method showed a significant negative correlation between ST2 levels and baseline GFR (Coefficient: -0.418, P-value<0.001) and admission GFR (Coefficient: -0.438, P-value<0.001).

Figure 1. Spearman correlation of Galectin-3 and NT-proBNP

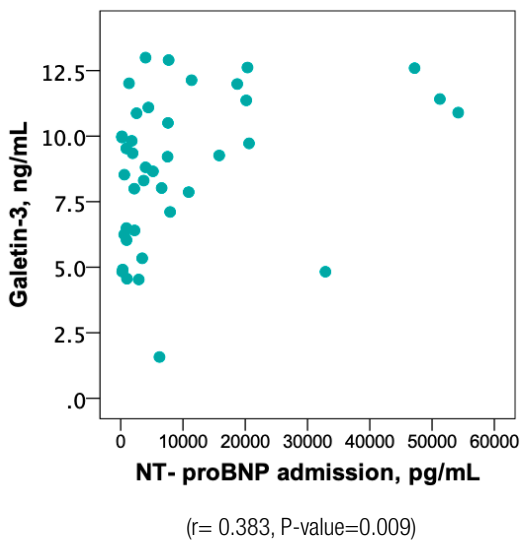
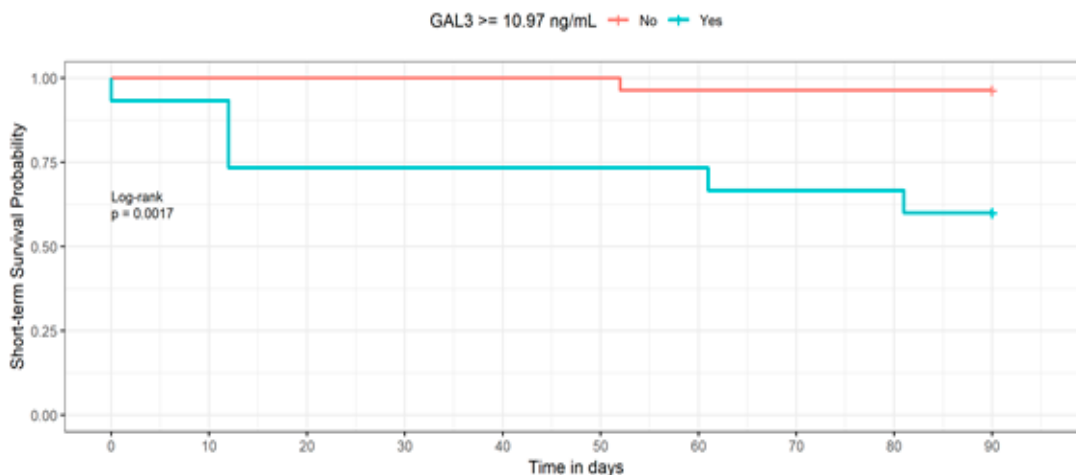


Figure 2. Short-term mortality - Kaplan Meier: GAL3 ≥ 10.97 ng/mL



ROC analysis

Regarding ROC analysis, for the short-term rehospitalization outcome, only Gal-3 had an acceptable AUCROC value (AUCROC: 0.74; CI95%: 0.55-0.92). For this biomarker, the optimal cut-off value (Youden Index) was 11.41 ng/mL with a high NPV (0.93) indicating a good capability in predicting (93% probability) that no short-term rehospitalization events occur if the biomarker is below the cut-off. The PPV was 0.54, being able to predict the event with a probability of 54%.

Concerning the short-term mortality outcome, there were two biomarkers with acceptable AUCROC values, Gal-3 (AUCROC: 0.85; CI95%: 0.74-0.97) and NT-proBNP (AUCROC: 0.75; CI95%: 0.58-0.92).

For Gal-3, the optimal cut-off value was 10.98 ng/mL with a perfect NPV (1.0), indicating an excellent capability in predicting (100% probability) that no short-term mortality events occur if the biomarker is below the cut-off. Regarding the capability of predicting short-term mortality events, the biomarker had inferior capabilities (PPV: 0.44), but it is still relevant enough to take it into consideration, given the 44% probability of the event to occur.

For NT-proBNP the optimal cut-off value was 21336 ng/L with a high NPV (0.91). The PPV was inferior (0.64), being able to predict with 64% probability an event of short-term death.

Minding the end of follow-up mortality outcome, we decided to consider Gal-3 and ST2 although they had an AUCROC slightly below 0.7 [Galectin-3 (AUCROC: 0.69; CI95%: 0.52-0.86) and ST2 (AUCROC: 0.69; CI95%: 0.53-0.85)], due to the fact that they had a significant behavior (95% confidence intervals above 0.5).

For Gal-3 the optimal cut-off value was 9.99 ng/mL with a NPV of 0.78 and PPV of 0.65.

The ST2 biomarker had similar capabilities to Gal-3, with an optimal cut-off value of 24.79 ng/L with NPV of 0.83 and a PPV of 0.60.

Table 1. Baseline characteristics of the population study

Characteristics	Patients (n=65)
Age, mean (SD)	79.2 ± 10.8
Female Gender, n (%)	37 (56.9)
Hypertension, n (%)	58 (89.2)
Type 2 Diabetes, n (%)	25 (38.5)
Dyslipidemia, n (%)	41 (63.1)
Obesity, n (%)	17 (26.2)
Atrial Fibrillation, n (%)	28 (43.1)
Family History of CVD, n (%)	31 (47.7)
Tabagism, n (%)	21 (32.3)
Chronic Kidney Disease, n (%)	34 (52.3)
GFR (Baseline), median	57.8 (43.8 - 82.2)
GFR (Admission), median	47.9 (33.2 - 68.1)
Previous Acute Myocardial Infarction, n (%)	27 (41.5)
Hypertensive Heart disease, n (%)	44 (67.7)
Ischemic Heart disease, n (%)	22 (33.8)
Valvular Heart disease, n (%)	56 (86.2)
LVEF, mean (SD)	50.38 ± 19.07
NYHA class III, n (%)	43 (66.2)
ACE Inhibitor, n (%)	43 (66.2)
Beta Blocker, n (%)	38 (58.5)
Mineralocorticoid Receptor Antagonists, n (%)	19 (29.2)
Angiotensin II Receptor Blocker, n (%)	11 (16.9)
Loop Diuretic, n (%)	54 (83.1)
Digoxin, n (%)	8 (12.3)
Galectin-3, median	9.82 (7.94 -12.00)
ST2, median	27.22 (15.45-44.39)
NT-proBNP (Admission), median	5701.0 (1867 - 11961)

Values are median (IQR), n (%), or mean ± SD.

IQR: interquartile range and minimum/maximum, SD: standard deviation, CVD: cardiovascular disease, GFR: glomerular filtration rate, ACE: Angiotensin-Converting-Enzyme.

Univariate Cox analysis

We acknowledged that Gal-3 ≥ 11.41 ng/mL correlated with short-term rehospitalization (HR: 11.762, 95% CI: 2.402-57.598, P-value=0.002).

A link between Gal-3 ≥ 10.97 ng/mL and short-term mortality (HR: 13.731, 95% CI: 1.650-114.276, P value=0.015, Figure 2) and end of follow-up mortality (HR: 3.418, 95% CI: 1.345-8.689, P-value=0.010) was also identified.

The association of NT-proBNP ≥ 21336 ng/L with Gal-3 ≥ 10.97 further increased the risk of short-term rehospitalization (HR: 11.985, 95% CI: 1.962-73.218, P value=0.007) and end of follow-up mortality (HR: 78.025, 95% CI: 7.592-801.926, P-value<0.001), as shown in Table 2.

A correlation between ST2 ≥ 24.78 ng/L and end of follow-up mortality was acknowledged (HR: 4.846, 95% CI: 1.396-16.825, P-value=0.013, Table 3).

If values of NT-proBNP ≥ 21336 ng/L were added to levels of ST2 ≥ 24.78 ng/L the risk augmented up to 6 times (HR:

5.953, 95% CI: 1.683-21.055, P-value=0.006) and if, instead, values of Gal-3 ≥ 9.99 ng/mL were considered the risk increased roughly to the same extent (HR: 6.209, 95% CI: 2.393-16.114, P-value<0.001, Table 3).

For the HF_rEF subgroup the end of follow-up mortality risk for the combined values of ST2 ≥ 24.78 ng/L and Gal-3 ≥ 9.99 ng/mL was highest (HR: 15.782, 95% CI: 1.593-156.322, P-value=0.018) compared to the general population (HR: 6.209, 95% CI: 2.393-16.114, P-value<0.001) and the HF_pEF subgroup (HR: 5.2, 95% CI: 1.223-22.187, P-value=0.026, Table 3).

DISCUSSION

Gal-3 is a soluble β -galactoside-binding protein which is produced by activated macrophages. It plays a pivotal role in cardiac fibroblast proliferation and collagen synthesis which result in left ventricular stiffness and ultimately in ventricular dysfunction.¹²

Although this acute and chronic inflammation marker is not specific of cardiac injury, since it has been involved in various organs fibrotic degeneration processes¹³ and even with ageing¹⁴ and tumor mediation¹⁵, the healthy heart expresses minimum amounts of Gal-3, which increases as HF progresses.¹⁶

Our finding that patients with renal impairment have higher Gal-3 levels is corroborated by various trials.^{17, 18, 19, 20}

We are able to verify the assumption of numerous authors that patients with higher levels of Gal-3 have, also, higher levels of brain natriuretic peptides.^{6, 17, 18, 19, 20}

In our research no correlation was identified between Gal-3 serum determinations and gender or LVEF, findings reminiscent of those of a sub analysis of the HF-ACTION study.²¹

Concerning NYHA functional class no correlation with Gal-3 was identified by us, likewise the sub analysis of the DEAL-HF and PRIDE HF trials.^{11, 17, 18, 22}

Meijers WC et al. observed an association between elevated plasma Gal-3 and short-term readmission in HF²³, which supports our results.

The role of Gal-3 as a predictor of short-term mortality is backed by the PRIDE sub analysis.¹¹

The DEAL-HF trial enrolled NYHA functional class III and IV patients, a study population similar to ours, and recognized that Gal-3 was a reliable mortality predictor.¹⁸

A recent metaanalysis also verified a correlation between Gal-3 and mortality.²⁴

The sub analysis of the COACH trial, with a follow-up duration similar to ours, verified that Gal-3 was a predictor of the composite of all-cause mortality and HF hospitalization and that a multimarker strategy with NT-proBNP perfected risk stratification, which validates our findings.⁶

We emphasize that mortality risk related to Gal-3 decreased during follow-up which supports the premise that the first 90

Table 2. Crude survival analysis for Gal-3 ≥ 10.97 ng/mL

Biomarker	Early rehospitalization	Early mortality	End of follow-up mortality
	HR (95% CI)	HR (95% CI)	HR (95% CI)
Gal-3 ≥ 10.97 ng/mL	9.886 (2.027-48.214)**	13.731 (1.650-14.276)**	3.418 (1.345-8.689)**
Gal-3 ≥ 10.97 ng/mL and NT-proBNP ≥ 21336 ng/L	11.985 (1.962-73.218)**	NC	78.025 (7.592-801.926)***

p-value: * - < 0.05; ** - < 0.01; *** - < 0.001. NC- not calculable due to small number of cases

Table 3. End of follow-up mortality crude survival analysis for ST2 ≥ 24.78 pg/mL

Biomarker	End of follow-up mortality HR (95% CI)
ST2 ≥ 24.78 ng/L (population study)	4.846 (1.396-16.825)**
ST2 ≥ 24.78 ng/L NT-proBNP ≥ 21336 ng/L (population study)	5.953 (1.683-21.055)**
ST2 ≥ 24.78 ng/L Gal-3 ≥ 9.99 ng/mL (population study)	6.209 (2.393-16.114)***
ST2 ≥ 24.78 pg/mL and Gal-3 ≥ 9.99 ng/mL (HFpEF subgroup)	5.2 (1.223-22.187)**
ST2 ≥ 24.78 ng/L Gal-3 ≥ 9.99 ng/mL (HFrEF subgroup)	15.782 (1.593-156.322) **

p-value: * - < 0.05; ** - < 0.01; *** - < 0.001

HFpEF: Heart Failure with Preserved Ejection Fraction, HFrEF: Heart Failure with Reduced Ejection Fraction.

days post-discharge implicate a maximum risk period that declines over time.

The pathophysiological role of ST2 in HF, is based in the cardioprotective effect of the interaction of its transmembrane receptor (ST2L) and its ligand, IL-33, a cytokine released in response to cardiomyocyte strain.²⁵

The duality IL-33/ST2L, participates in several inflammatory conditions, beyond cardiac distress, but although unspecific, it is expressed in cardiac fibroblasts and cardiomyocytes due to myocardial damage.²⁵

Its beneficial cardiac effect derives from the counterbalance of cardiac apoptosis, myocardial fibrosis, cardiomyocyte hypertrophy, and ultimately, by increasing myocardial function.²⁵

This advantageous effect is abrogated by the soluble isoform (sST2), which acts as a decoy receptor, by binding to IL-33 and blocking its signaling.²⁵

Thus, the rationale of using sST2 as HF biomarker relies on the fact that its levels are increased in cardiomyocyte damage, namely remodeling, fibrosis and hypertrophy.²⁵

Likewise several authors, we identified that ST2 levels vary inversely with the GFR.^{7, 26, 27}

As for age, as acknowledged by Rehman S et al.,⁷ no consistent correlation was identified in our investigation.

Our finding that heightened levels of ST2 predicted end of follow-up mortality is confirmed by the aforementioned study (the AUC ROC for mortality at 1 year was 0.71).⁷

This conclusion is, also, sustained by the PRIDE trial, since a trend towards high concentrations of ST2 and one year-mor-

tality was acknowledged.²⁸

Relevantly, the mutual quantification of ST2 and NT-proBNP improved risk stratification,²⁸ as verified in our research.

Similarly to Wang CH et al,²⁹ the combination of fibrosis biomarkers identified patients with higher risk of mortality.

As expected end of follow-up mortality risk linked to ST2 and Gal-3 simultaneous quantification, was greatest in the HFrEF, which is a more vulnerable subgroup, and lowest in the HFpEF.

The weight of evidence suggests that Gal-3 and ST2 can be useful tools to detect and stratify high risk HF patients.

Given their role in cardiac remodeling and consequently in the HF inexorable continuum, one must question if in a near future they will ascend as new cardiovascular therapeutic targets.

Due to the small sample size we did not perform multivariable analysis. Moreover, our research was a single-center study which may limit the extrapolation of our acknowledgments. Nevertheless, this study reports data from a real-world clinical background and the results are consistent with previously published large scale studies, therefore supporting the validity of our findings.

CONCLUSIONS

Elevated Gal-3 concentrations correlated with short-term rehospitalization, short-term mortality and end of follow-up mortality; whereas ST2 prognosticated end of follow-up mortality.

These results corroborate the assumption that promising novel biomarkers Gal-3 and ST2 could be valuable for HF risk stratification.

We highlight that a multi-marker strategy added information, as a synergism between myocardial fibrosis biomarkers and NT-proBNP was observed.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

OM Pharma, Alfragide, Portugal funded the study.

Dr. Mário Barbosa was granted a research scholarship by AstraZeneca and receives fees for lectures from Novartis.

REFERENCES

- Vaduganathan M, Fonarow GC, Gheorghiade M. Drug therapy to reduce early readmission risk in heart failure: ready for prime time? *JACC Heart Fail*. 2013;1(4):361-4.
- Gheorghiade M, Peterson ED. Improving postdischarge outcomes in patients hospitalized for acute heart failure syndromes. *JAMA*. 2011;305(23):2456-7.
- Ravassa S, González A, Bayés-Genís A, et al. Myocardial interstitial fibrosis in the era of precision medicine. Biomarker-based phenotyping for a personalized treatment. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)*. 2020;73(3):248-254.
- Daniela Lopes, Luiz Menezes Falcão. Adrenomedulina e ST2 na Insuficiência Cardíaca: Contribuição para Diagnóstico e Prognóstico. *Rev Port Cardiol*. 2017; 36 (6): 465-472.
- Ana Rita Pereira, Luiz Menezes Falcão. Galectina-3: Indicador de prognóstico. Alvo de intervenção terapêutica? *Revista Portuguesa de Cardiologia*. 2015; 34 (3): 201-208.
- De Boer RA, Lok DJA, Jaarsma T, et al. Predictive value of plasma galectin-3 levels in heart failure with reduced and preserved ejection fraction. *Ann Med*. 2011;43:60-8.
- Rehman S, Mueller T, Januzzi J. Characteristics of the novel interleukin family biomarker ST2 in patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:1458-65.
- Piper S, deCoursey J, Sherwood R, et al. Biologic Variability of Soluble ST2 in Patients With Stable Chronic Heart Failure and Implications for Monitoring. *Am J Cardiol*. 2016;118(1):95-8.
- Yancy CW, Jessup M, Bozkurt B, et al. 2013 ACCF/AHA guideline for the management of heart failure: a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*. 2013; 62: 1495-1539.
- Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, et al; Authors/Task Force Members; Document Reviewers. 2016 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure: The Task Force for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure of the European Society of Cardiology (ESC). Developed with the special contribution of the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *Eur J Heart Fail*. 2016;18(8):891-975.
- van Kimmenade RR, Januzzi JL Jr, Ellinor PT, et al. Utility of amino-terminal pro-brain natriuretic peptide, galectin-3, and apelin for the evaluation of patients with acute heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2006;48:1217-24.
- Lin YH, Lin LY, Wu YW, et al. The relationship between serum galectin-3 and serum markers of cardiac extracellular matrix turnover in heart failure patients. *Clin Chim Acta*. 2009;409:96-9.
- Liu FT, Rabinovich GA. Galectins: regulators of acute and chronic inflammation. *Ann N Y Acad Sci*. 2010;1183:158-82.
- Iacobini C, Amadio L, Oddi G, et al. Role of galectin-3 in diabetic nephropathy. *J Am Soc Nephrol*. 2003;14:S264-70.
- Fortuna-Costa A, Gomes AM, Kozłowski EO, et al. Extracellular galectin-3 in tumor progression and metastasis. *Front Oncol*. 2014;4:138.
- Rousseau MF, Gruson D, Lepoutre T, et al. Galectin-3 is a strong early predictor of mortality in severe congestive heart failure. *Circulation*. 2011;124:A10012.
- Shah RV, Chen-Tournoux AA, Picard MH, et al. Galectin-3, cardiac structure and function, and long-term mortality in patients with acutely decompensated heart failure. *Eur J Heart Fail*. 2010;12:826-32.
- Lok DJ, van Der Meer P, de la Porte PW, et al. Prognostic value of galectin-3, a novel marker of fibrosis, in patients with chronic heart failure: Data from the DEAL-HF study. *Clin Res Cardiol*. 2010;99:323-8.
- De Boer RA, van Veldhuisen DJ, Gansevoort RT, et al. The fibrosis marker galectin-3 and outcome in the general population. *J Intern Med*. 2012;272:55-64.
- De Boer RA, Lok D, Hillege JL, et al. Clinical and prognostic value of Galectin-3, a novel fibrosis-associated biomarker. Relation with clinical and biochemical correlates of heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2010;55:A26.
- Felker GM, Fiuzat M, Shaw LK, et al. Galectin-3 in ambulatory patients with heart failure: Results from the HF-ACTION study. *Circ Heart Fail*. 2012;5:72-8.
- Ahmad T, Felker GM. Galectin-3 in heart failure: More answers or more questions? *J Am Heart Assoc*. 2012;1:e004374.
- Meijers WC, Januzzi JL, deFilippi C, et al. Elevated plasma galectin-3 is associated with near-term rehospitalization in heart failure: a pooled analysis of 3 clinical trials. *Am Heart J*. 2014;167(6), 853-60.e4.
- Hongsen Chen, Chensong Chen, Junjie Fang, et al. Circulating galectin-3 on admission and prognosis in acute heart failure patients: a meta-analysis. *Heart Failure Reviews*. 2020; 25:331-341.
- Januzzi J, Mebazaa A, Di Somma S. ST2 and prognosis in acutely decompensated heart failure: the International ST2 Consensus Panel. *Am J Cardiol*. 2015;115:26B-31B.
- Bayes-Genis A, Zamora E, De Antonio M, et al. Soluble ST2 serum concentration and renal function in heart failure. *J Card Fail*. 2013;19:768-75.
- Felker G, Fiuzat M, Thompson V, et al. Soluble ST2 in ambulatory patients with heart failure: association with functional capacity and long-term outcomes. *Circ: Heart Fail*. 2013; 6:1172-9.
- Januzzi J, Peacock W, Maisel A, et al. Measurement of the interleukin family member ST2 in patients with acute dyspnea: results from the PRIDE (Pro-Brain Natriuretic Peptide Investigation of Dyspnea in the Emergency Department) study. *J Am Coll Cardiol*. 2007;50:607-13.
- Wang CH, Yang NI, Liu MH, et al. Estimating systemic fibrosis by combining galectin-3 and ST2 provides powerful risk stratification value for patients after acute decompensated heart failure. *Cardiol J*. 2016; 23(5):563-572.

Principales miopatías: aproximación clínica, diagnóstico y manejo

Main myopathies: clinical approach, diagnosis and management

Virginia González Hidalgo

Servicio de Medicina Interna. Hospital Virgen del Puerto de Plasencia (Cáceres). España

ABSTRACT

Myopathies make up an entity that, although rare, can have great clinical significance. These diseases can present a somewhat complex clinical and therapeutic approach due to the etiological versatility and the concomitant symptoms that can sometimes exist. The role of the clinical interview and physical examination is crucial in guiding our diagnostic suspicion. This article will present, in the first instance, the general approach to any type of myopathy in order to request the complementary tests required; and secondly, the clinical characteristics and entities that make up the main groups of myopathies, as well as their therapeutic approach.

Palabras clave: Miopatía; Creatin-quinasa; Biopsia muscular.

RESUMEN

Las miopatías conforman una entidad que, aunque poco frecuente, pueden tener gran trascendencia clínica. Estas pueden presentar un abordaje clínico y terapéutico algo complejo debido a la versatilidad etiológica y a la clínica concomitante que en ocasiones puede existir. El papel de la entrevista clínica y la exploración física es crucial de cara a orientar nuestra sospecha diagnóstica. Dentro del presente artículo se presentará, en primera instancia, el abordaje general de cualquier tipo de miopatía de cara a solicitar las pruebas complementarias requeridas; y en segundo lugar, las características clínicas y las entidades que conforman los principales grupos de miopatías, así como su abordaje terapéutico.

Keywords: Miopathy; Creatin-cinase; Muscular biopsy.

INTRODUCCIÓN

La sintomatología muscular es un hecho frecuente y común en muchas enfermedades sin que traduzcan daño muscular, sin embargo, pueden ser reflejo de una entidad en sí misma, denominándose en tal caso como miopatías. Las miopatías son un conjunto heterogéneo de desórdenes metabólicos, canalopatías o defectos estructurales que afectan al normal funcionamiento del músculo esquelético. A su vez, pueden clasificarse en hereditarias o adquiridas. Dentro de las primeras destacan las metabólicas, las mitocondriales y las canalopatías; las adquiridas incluyen entre otras, las endocrinas, las tóxicas o farmacológicas y las inflamatorias^{1,2}.

ORIENTACIÓN CLÍNICA Y DIAGNÓSTICA: HISTORIA CLÍNICA, EXPLORACIÓN FÍSICA Y PRUEBAS COMPLEMENTARIAS.

Para iniciar el proceso diagnóstico es importante realizar una exhaustiva historia clínica y un minucioso examen físico, los cuales nos permitirán orientar y restringir nuestra sospecha clínica a un determinado grupo, y con ello, solicitar las pruebas complementarias de una forma más racional y dirigida para confirmar el diagnóstico.

El primer paso sería aproximarse al paciente que presenta debilidad muscular, intentando localizar el patrón que predomina; el siguiente buscar la etiología que subyace bajo dicho cuadro y así poder determinar la existencia, o no, de un tratamiento específico^{2,3}.

Historia clínica y exploración física

-Anamnesis

La entrevista clínica es la primera toma de contacto que el médico tiene con el paciente afecto con una miopatía. Se considera una de las partes más importantes para orientar nuestra sospecha clínica, y dentro de las preguntas que formulamos, no deben omitirse las siguientes^{2,3}:

- ¿Qué es lo que significa para el paciente debilidad? A veces, ciertas condiciones como la anemia, la depresión, las infecciones o las enfermedades inflamatorias ocasionan en el paciente una condición de astenia o fatiga que nos la describen como debilidad.
- Temporalidad: Es importante determinar el inicio, la duración y la evolución del paciente con sintomatología muscular. La edad de inicio nos permite orientar si se pudiera tratar de una enfermedad hereditaria o adquirida. La evolución puede ser constante, lo que sugeriría con mayor probabilidad una forma adquirida, mientras que el carácter periódico, una hereditaria.
- Existencia de historia familiar de enfermedades musculares.
- Existencia de factor precipitante: interrogar si atribuyen la aparición de los síntomas a algún factor desencadenante (alimentos, deporte, algún fármaco o tóxico).
- La existencia de síntomas sistémicos.

-Exploración física

El patrón de debilidad más común tiende a involucrar simétricamente a la musculatura proximal de las extremidades superiores e inferiores⁴. Sin embargo, esto es un hecho inconstante, existiendo una serie de patrones descritos por Barohn *et al* que nos permiten orientar la sospecha diagnóstica junto a los datos recabados de la anamnesis. El patrón más común, como se ha mencionado anteriormente, es el simétrico que involucra a la musculatura proximal de extremidades superiores e inferiores, también denominado distrofia de cinturas o distrofia muscular del anillo óseo. Dicho patrón se puede hallar tanto en miopatías hereditarias como adquiridas, siendo, por tanto, el más frecuente, pero el menos específico. Otro de los patrones descritos es la debilidad distal y simétrica, siendo ésta un hecho frecuente

de las neuropatías. Otros menos frecuentes, pero para tener en cuenta, son la debilidad proximal de extremidades superiores y distal de miembros inferiores, presente en algunas miopatías hereditarias, y, el patrón de debilidad distal de miembros inferiores y proximal de miembros superiores, asimétrico, que como se verá más adelante, es patognómico de la miositis por cuerpos de inclusión.

Pruebas complementarias

Una vez realizadas la anamnesis y la exploración física se procederá a la realización de una serie de pruebas complementarias, las cuales nos permitirán seguir orientando nuestra sospecha clínica y confirmarla mediante una biopsia muscular, la determinación de anticuerpos y/o la realización de test genéticos en el caso de las miopatías hereditarias.

-Enzimas de daño muscular

La medición de los niveles de enzimas de daño muscular es una parte importante de la evaluación de los pacientes con debilidad muscular o mialgias, y su monitorización es importante para valorar el curso de respuesta al tratamiento en algunas entidades.

-Creatinquinasa (CK): Es la enzima más empleada en el diagnóstico y el seguimiento de la enfermedad muscular, aunque no es un hallazgo específico de esta situación, pudiéndose ver elevados en situaciones como ejercicio físico, traumatismo o raza negra. Dicha enzima se encuentra localizada en la membrana mitocondrial, en las miofibrillas musculares y en el citoplasma muscular (de ahí que los niveles más elevados se observen en entidades como miopatías hereditarias, inflamatorias o por tóxicos, donde pueden presentarse valores superiores a 50 veces el valor normal). Sin embargo, en otras entidades como las neuropatías o las miopatías endocrinas, suelen presentar valores normales o muy levemente aumentados (excepto las producidas por hipotiroidismo), por lo que sus valores pueden ser también un modo de orientar la sospecha diagnóstica.

Si existen unos valores muy elevados de CK plasmático, se debe buscar la presencia de mioglobinuria, que puede conllevar a un daño renal.

-Aldolasa: La aldolasa se encuentra localizada en todos los tejidos, pero más frecuentemente a nivel muscular, hepático y cerebral. Sus niveles son menos específicos y sensibles que los de CK, aunque en algunos casos de sospecha de miopatías en que esta última presenta unos niveles normales, se puede encontrar una aldolasa elevada.

Otras enzimas de daño muscular que pueden hallarse elevadas son: lactato deshidrogenasa (LDH) o las aminotransferasas (GOT y GPT)^{1,4,5}.

-Electromiograma

El electromiograma (EMG) debe ser considerado en todos los pacientes en que se sospeche la presencia de miopatía. La utilidad de los estudios neurofisiológicos radica en su alta sensibilidad y especificidad para el diagnóstico de miopatía y descartar otras causas de debilidad como pueden ser las

ocurridas por alteraciones a nivel de la placa motora, entre otras. En las miopatías la conducción nerviosa suele ser normal, salvo en la miopatía por hipotiroidismo o por cuerpos de inclusión (como se verá más adelante). En esta prueba se deben explorar los músculos que presenten debilidad, y siempre de los miembros superiores e inferiores. Sin embargo, un EMG normal no nos excluye su existencia. Esta prueba, además, nos permite localizar qué músculo es más adecuado para biopsiar^{1,6}.

-Otras pruebas complementarias

La biopsia muscular, los anticuerpos y/o test genéticos será los que nos confirmen el diagnóstico de sospecha en la mayoría de los casos, pero siempre junto a una anamnesis y una exploración física compatible, no de forma aislada. Esto es así debido a la existencia de patrones histológicos característicos y/o anticuerpos específicos en algunas entidades.

PRINCIPALES MIOPATÍAS

Miopatías inflamatorias

Numerosos criterios han sido propuestos para la clasificación de este grupo de miopatías. Los más ampliamente utilizados han sido los que Bohan y Peter propusieron en 1975 para diagnosticar la poliomiositis (PM) y la dermatomiositis (DM), según los cuales, se incluían a pacientes que presentasen debilidad muscular proximal junto con una elevación de los niveles séricos de CK y un EMG compatible con miopatía, así como una biopsia muscular caracterizada por infiltrado inflamatorio⁷. Sin embargo, debido a los recientes avances moleculares con el descubrimiento de anticuerpos específicos y los hallazgos anatomopatológicos únicos en biopsias musculares, las sociedades reumatológicas europea y americana (EULAR/ACR) han auspiciado nuevos criterios en el año 2017, en los que se incluyen cinco entidades: DM, PM, miositis necrotizante autoinmune (MNA), miopatía por cuerpos de inclusión (MCI) y la miositis por solapamiento "overlap" (MS)⁸.

-**Dermatomiositis:** La DM es una miopatía que se caracteriza por la presencia de debilidad muscular simétrica y progresiva de predominio proximal junto a afectación cutánea. Dentro de la afectación dermatológica existen dos signos patognómicos; las denominadas pápulas de Gottron (placas violáceas que se encuentran sobre las prominencias óseas de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas) y el eritema en heliotropo (eritema y edemas periorbitario). Aunque la coexistencia de ambas afectaciones es frecuente, existen situaciones en las que una u otra no están presentes. Cuando un paciente no aprecia síntomas musculares y las pruebas complementarias no reflejan daño del mismo, la enfermedad es conocida como dermatomiositis amiopática. En el caso de que el paciente no note sintomatología muscular, pero exista evidencia de daño muscular (elevación de CK, biopsia compatible...), en este caso la enfermedad pasaría a denominarse dermatomiositis hipomiopática. Sin embargo, también puede existir afectación muscular sin

dermatológica, que sería la denominada dermatomiositis sin dermatitis.

Además de la clínica muscular y cutánea, estos pacientes presentan predisposición al desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial, y un aumento de la incidencia tumoral de aproximadamente el 2% en los dos primeros años.

Los niveles de CK, se encuentran elevados, sin presentar clara correlación de los niveles con la gravedad de esta. Recientemente se ha descubierto la presencia de autoanticuerpos específicos, en los que presentan un patrón clínico único, que permite la realización de una subclasificación dentro de este grupo de miopatías.

A nivel histopatológico, la biopsia muscular se caracteriza por la presencia de atrofia perifascicular, hallazgo que, aunque no se encuentre en todos los casos, es muy específico. Además, presentan un infiltrado inflamatorio característico de estas entidades^{9,10,11}.

-Miopatía necrotizante autoinmune: Se trata de un tipo de miopatía en la que los sujetos que la padecen presentan debilidad muscular simétrica de predominio proximal, siendo raras las manifestaciones extramusculares. Los niveles de CK en estos pacientes se encuentran muy elevados, siendo una de las condiciones que más elevación producen. En algunas ocasiones la elevación puede preceder a la clínica de debilidad. Aproximadamente dos tercios de los pacientes que la padecen presentan autoanticuerpos (anti-SRP y anti-HMGCR). Existen diferencias entre los pacientes que presentan positividad para uno u otro autoanticuerpo. Así, los pacientes que presenten positividad para anti-SRP tendrán una debilidad muscular más marcada, presentarán mayor grado de necrosis en la biopsia muscular y una mayor tendencia a la afectación cardíaca. Sin embargo, en los pacientes que presentan anti-HMGCR, su presencia se puede deber a la toma de estatinas y asociarse a mayor predisposición para desarrollar una enfermedad pulmonar intersticial. En la biopsia muscular lo más característico es encontrar necrosis a nivel de las miofibrillas^{9,10,12}.

-Miopatía esporádica por cuerpos de inclusión: Esta entidad presenta un patrón de debilidad de instauración progresiva, de predominio distal y asimétrico. A diferencia del resto de miopatías inflamatorias, presentan predisposición por el género femenino y por sujetos mayores de 50 años. En cuanto a los niveles plasmáticos de CK, presenta una leve elevación, no superando en la mayoría de las ocasiones valores superiores a los 1500 U/L. En cuanto al EMG, puede presentar un patrón mixto (afectación nerviosa y miopática), característica no compartida con el resto de las miopatías inflamatorias. El diagnóstico final vendrá dado por la biopsia muscular, en la que se puede observar histológicamente un patrón inflamatorio junto a la presencia de afectación mitocondrial, agregados inapropiados de proteínas y en algunos casos vacuolas^{9,13}.

-Miositis de solapamiento “overlap”: La miositis por solapamiento (MS) es un subtipo heterogéneo y poco reconocido

de miopatías inflamatorias. Se considera que los pacientes que afectados por miositis más una característica de solapamiento clínico y/o de anticuerpo de otra enfermedad autoinmune, excluyendo la PM y DM presentan una MS. Dentro de ellas, la más representativa es el denominado síndrome antisintetasa (SA) que se caracteriza por la presencia de anticuerpos anti-ARS (anti-Jo1, anti-PL7, anti-PL12) junto a una o más de las siguientes características clínicas: miopatía inflamatoria, enfermedad intersticial pulmonar, artritis, síndrome de Raynaud, fiebre o la denominada “mano de mecánico” (presencia de lesiones hiperqueratósicas)^{9,10}

-Polimiositis: La PM se caracteriza por presentar debilidad muscular, aumento de las enzimas de daño muscular, un EMG compatible con miopatías e infiltrado inflamatorio en la biopsia muscular, sin otra clínica asociada de las descritas en las entidades anteriores. Por tanto se trataría de un diagnóstico de exclusión, y dichos pacientes deben ser estrechamente seguidos, pues puede tratarse de alguna de las miopatías anteriormente descritas que no hayan desarrollado otra clínica en el momento del diagnóstico^{9,10}.

Tratamiento de las miopatías inflamatorias

Los objetivos del tratamiento son mejorar la fuerza muscular y evitar el desarrollo de complicaciones extramusculares.

Definir los regímenes de tratamiento óptimos para estos trastornos ha sido difícil debido a la rareza de estos, sus fenotipos altamente complejos y el número limitado de ensayos clínicos aleatorizados existentes. Los expertos recomiendan, en los casos de miopatías sin cuerpos de inclusión (DM, PM, MS, MNA) una terapia basada en corticoterapia como primera línea junto a tratamiento inmunosupresor.

El corticoide de elección en estos casos es la prednisona. En los casos leves y moderados se emplearán dosis de 0.5-1 mg/kg/día durante 4-6 semanas (con un máximo de dosis diaria de 80-100 mg/día). Mantener esta dosis más allá de las 6 semanas puede aumentar el riesgo de desarrollo de miopatía por corticoides. En aquellos casos graves esta pauta se verá precedida por bolos intravenosos de 0.5-1 g/día durante 3-5 días. Posteriormente, se mantendrá a dosis bajas durante 8-12 meses.

En cuanto a la inmunosupresión, salvo casos leves donde se puede omitir, los fármacos de primera línea son el metotrexate (MTX) o la azatioprina (AZA), prestando especial atención en los casos con afectación pulmonar intersticial y uso de MTX. Otros agentes útiles son el micofenolato o la ciclofosfamida.

En aquellos casos en que haya mala tolerancia o refractariedad al tratamiento de primera línea (corticoterapia e inmunosupresión) se podrá optar por tratamiento con inmunoglobulinas intravenosas (en perfusión a dosis de 2 mg/kg/mes) o Rituximab (anticuerpo monoclonal anti-CD20)^{9,10,14}

Sin embargo, miopatía por cuerpos de inclusión presenta refractariedad al tratamiento inmunosupresor y con glucocorticoides. En cuanto al uso de inmunoglobulinas, han mostrado

efectividad en pacientes que presentan disfagia, mejorándola, pero con pobre respuesta a la debilidad muscular¹⁵. Recientes estudios han demostrado beneficios clínicos con Alentuzumab, anticuerpo monoclonal dirigido contra la proteína CD52. Dicho estudio tomó una biopsia muscular de 13 pacientes previas a la infusión de Alentuzumab a dosis de 1.2 mg/kg durante 4 días. Se re-biópsió a dichos pacientes a los seis meses, mostrando no solo una mejoría clínica, sino también un descenso del infiltrado inflamatorio¹⁶

Miopatías tóxicas: miopatía por estatinas

Los inhibidores de la HMGRC, más comúnmente conocidos como estatinas, son los fármacos más utilizados en el tratamiento del hipercolesterolemia, siendo empleado por aproximadamente el 25 % de sujetos mayores de 65 años a nivel mundial¹⁷.

Hasta el año 2010, momento en que Christofer-Stine *et al*¹⁸ identificaron un tipo de miopatía asociada a la toma de estatinas (MAE), caracterizada por la presencia de necrosis en la biopsia (MNI), la única forma de MAE era la autolimitada no inmunomediada. Aunque el desarrollo de dicha miopatía suele acontecer a las pocas semanas del inicio del tratamiento hipolipemiente, no se puede descartar la posibilidad de su diagnóstico en sujetos en los que el tiempo de uso sea más prolongado. En cuanto a las características clínicas de cada uno de los dos grupos, las diferencias se basan fundamentalmente en la presencia de anticuerpos, biopsia característica y alteraciones electromiográficas más características de la forma con necrosis^{19,20}.

Para la evaluación de potenciales casos de una MAE, es decir, sujetos que presentan un cuadro de debilidad proximal y están en tratamiento hipolipemiente con estatinas se debe comenzar con la medición de los niveles de CK. En los casos en que estos niveles se encuentren por debajo de diez veces el límite superior de la normalidad (< 10 LSN) debe replantearse la posibilidad diagnóstica y buscar otras etiologías potenciales. Si por el contrario, los valores de esta enzima superan dicho límite (> 10 LSN), se procederá a la interrupción de la estatina y la reevaluación de dichos niveles en un periodo aproximado de 8 semanas (o antes si la sintomatología progresara). Si durante este periodo, los niveles han descendido (< 10 LSN) se procederá a evaluar el riesgo/beneficio de su reintroducción; si por el contrario permanecen elevados, se solicitará el anticuerpo anti-HMG-CoA y en caso de positividad se hará el diagnóstico de presunción de MAE inmunomediada, estableciéndose un régimen terapéutico similar al de las miopatías inflamatorias^{21,22}.

A diferencia de los pacientes que presentan una forma autolimitada de MEA, aquéllos que presentan una con anti HMG positivos no mejoran tras el cese del tratamiento. Éstos requerirán tratamiento farmacológico además de la retirada de las estatinas. Al igual que en el caso de las miopatías inflamatorias, no hay guía que recoja el tratamiento de en estos casos, aunque los expertos recomiendan un tratamiento similar a aquéllas. Tratamiento glucocorticoideo con

prednisona a dosis de 1 g/kg/día durante 4-6 semanas junto a un inmunosupresor, con posterior tratamiento de mantenimiento de corticoides^{21,22}

Miopatías endocrinas: miopatía por hipotiroidismo.

El hipotiroidismo es una patología que puede cursar con síntomas y signos a diferentes niveles. La sintomatología muscular es una de las más frecuentes, produciendo entre otros síntomas mialgias, fatiga, calambres, debilidad muscular, etc.²³ La miopatía por hipotiroidismo (MH) es aquella condición en la que en presencia de hipotiroidismo los síntomas musculares predominan o es la única clínica presente en ausencia de sintomatología característica de hipotiroidismo²⁴.

Existen controversias en cuanto a la fisiopatología causante de la MH. Se contempla un papel importante de T3 y T4, pero no tanto de la TSH. El músculo obtiene T4 a partir de T3, haciendo posible un adecuado proceso de excitación-contracción muscular. La T3 está involucrada en la expresión de cadenas de miosina (componente básico de las miofibrillas musculares), de las que hay dos isoformas: tipo 1, de conducción y contracción lenta, y tipo 2A y 2X, de conducción y contracción rápida. A nivel de las fibras tipo 1, la condición hipotiroidea produce hipertrofia; mientras que a nivel de los tipos 2A y 2X, tiene lugar una atrofia y pérdida de estas. A nivel inmunohistoquímico, parece que hay una sobreexpresión de desmina, que hace que aparezca un perfil químico similar al que acontece en las enfermedades neuromusculares, conllevando a aparición de una alteración muscular neuromediada^{24,25}.

Clínicamente esta entidad está caracterizada por una amplia sintomatología, entre las que se incluyen: mialgias, parestias, síndrome del túnel carpiano o como en nuestro caso, debilidad y polineuropatía sensitivo-motora de predominio inferior⁴. A nivel analítico, puede producirse una elevación de CPK, la cual, presenta una correlación positiva con la gravedad del hipotiroidismo bioquímico (sus niveles se asocian positivamente con los de TSH, pero negativamente con los de T3 y T4), pero no así a nivel clínico. Estos niveles, en ocasiones, pueden precederse a la afectación muscular, por lo que, ante unos niveles elevados de dicha proteína en ausencia de etiología que pueda explicar dicho incremento, debe descartarse el hipotiroidismo como causa^{24,25}

Estudios electromiográficos han demostrado una disminución en la duración de los potenciales motores. Sin embargo, esta prueba no debe emplearse como técnica diagnóstica, sino como apoyo al diagnóstico, dado que sólo en aproximadamente el 50% de los pacientes con MH se ve alterado^{23,24}. El tratamiento consiste en la administración de levotiroxina con mejoría progresiva de la sintomatología y de la bioquímica, que puede ser parcial o completa²⁵.

Miopatías metabólicas

Las miopatías metabólicas (MM) son enfermedades que afectan exclusiva o predominantemente al músculo esquelético y que son debidas a un déficit enzimático conocido,

genéticamente determinado y causante de la enfermedad. La edad de presentación más frecuente en estas entidades son la pediátrica y juvenil, aunque pueden suceder a cualquier edad.

Las manifestaciones clínicas son variables, desde síntomas permanentes como la debilidad progresiva; síntomas episódicos con intolerancia al ejercicio, mialgias y/o mioglobinuria o una combinación de síntomas episódicos y permanentes.

Se clasifican en tres grandes grupos:

1. Miopatías por alteraciones del metabolismo del glucógeno (glucogenosis).
2. Miopatías por alteración del metabolismo lipídico. Estas enfermedades se caracterizan por la alteración del transporte de los ácidos grasos de cadena larga al interior de las mitocondrias, donde son metabolizados para proporcionar energía necesaria para el músculo. También puede afectar a otros tejidos, especialmente hígado, corazón y sistema nervioso central, dando cuadros clínicos diferentes.
3. Miopatías debidas a deficiencias de enzimas de la cadena respiratoria mitocondrial. Estas presentan una herencia materna y se presentan casi siempre en la edad adulta. A menudo la biopsia presenta de forma muy características las denominadas "fibras rojas-rasgadas".

El diagnóstico de este grupo heterogéneo de enfermedades se basa en la historia clínica con búsqueda de potenciales factores desencadenantes e historia familiar. Analíticamente aparecerá aumento de la CK, y finalizando habitualmente en estudio genético molecular.

Desde el punto de vista terapéutico, no existe tratamiento específico, por lo que se procederá a evitar los desencadenantes, asegurar adecuado aporte de glucosa y otros nutrientes, y en algunos casos muy seleccionados, el remplazo de la enzima deficiente^{1,26}.

Miopatía del paciente crítico

La miopatía del paciente crítico (MPC) es una causa más frecuente de debilidad adquirida durante el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI), pudiendo aparecer sola, o bien, en conjunto con la neuropatía de UCI. Los factores de riesgo a los que se asocian son fundamentalmente sepsis y fallo multiorgánico.

Clínicamente los pacientes presentan miembros flácidos y débiles de forma simétrica y de predominio proximal, con reflejos musculares habitualmente normales y sin alteraciones sensitivas nerviosas. Los músculos que se afectan con mayor frecuencia son las extremidades y los músculos respiratorios, que van a producir un retraso en la retirada de la ventilación mecánica. Esto conlleva a un mayor tiempo de hospitalización y morbilidad.

A nivel del EMG presentan un patrón de disminución de la amplitud sin alteración en la latencia o velocidad de conducción. La biopsia muscular puede revelar pérdida de las cabezas de miosina o filamentos gruesos; además, puede haber

necrosis, atrofia de las fibras II, hallazgos que pueden volver a la normalidad cuando la miopatía se ha recuperado^{27,28,29}.

CONCLUSIONES

Las miopatías incluyen un grupo heterogéneo de entidades etiológicas en cuya orientación diagnóstica juegan un papel importante la entrevista clínica y la exploración física. A veces, sus síntomas suelen considerarse triviales, pero es importante tener presente que bajo ellos pueden subyacer una entidad grave y de alta mortalidad, como es el caso de los tumores. Dada la diversidad etiológica y a la posibilidad de afectación multiorgánica es importante un abordaje multidisciplinar por parte de médicos generalistas, como los médicos internistas.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

The author declares that there is no conflict of interest in this work. Financiación: The author declares that there were no external sources of study for the performance of this article. Aspectos éticos: The author declares that no data that allows identification of the patient appears in this article.

BIBLIOGRAFÍA

1. Domingo-Horne RM, Salajegheh MK. An approach to myopathy for the primary care clinician. 2018; 131 (3), 237-43.
2. Barohn RJ, Dimachkie MM, Jackson CE. A pattern recognition approach to patients with a suspected myopathy. *Neurol Clin.* 2014; 32(3):1-42.
3. Milisenda JC, Grau Junyent JM. Protocolo diagnóstico de las miopatías. *Medicine.* 2017; 12 (29): 1725-8.
4. Suresh E, Wimalaratna S. Proximal myopathy: Diagnostic approach and initial management. *Postgrad Med J.* 2013; 89 (1054), 470-77.
5. Miller ML. Muscle enzymes in the evaluation of neuromuscular diseases. Targoff IN, Shefner JM, Ramirez Curtis M (ed). Whalman, MA, Uptodate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/muscle-enzymes-in-the-evaluation-of-neuromuscular-diseases>.
6. Gutiérrez-Gutiérrez G, Barbosa López C, Navacerrada F, Miralles Martínez A. Utilidad del electromiograma en el diagnóstico de miopatías inflamatorias. *Reumatol Clin.* 2012; 8 (4): 195-200.
7. Bohan A, Peter JB. Polymyositis and dermatomyositis. *N Eng J Med.* 1975;292: 344-47.
8. Lumbert IE, Tjarnlund A, Bottai M, Werth VP, Pilkington C, de Visser M et al. European League Against Rheumatism/American College of Rheumatology classification criteria for adults and juvenile idiopathic inflammatory myopathies and their major subgroups. *Ann Rheum Dis.* 2017; 76: 1995-64.
9. Trallero-Araguás E, Milisenda JC, Grau-Junyent JM, Mammen AL. Classification and management of adult inflammatory myopathies. *Lancet Neurol.* 2018; 17 (9): 816-28.
10. Mammen AL. Autoimmune Myopathies. *Lifelong Learning in Neurology.* 2016; 22(6), 1852-70.
11. Findlay AR, Goyal NA, Mozzafar T. An overview of polymyositis and dermatomyositis. *Muscle Nerve.* 2015; 51: 638-56.
12. Pinal-Fernandez I, Casal-Dominguez M, Mammen AL. Immune-Mediated Necrotizing Myopathy. *Curr Rheum Rep.* 2018; 20(4); 1-19.
13. Weihl CC. Sporadic Inclusion Body Myositis and Other Rimmed Vacuolar myopathies. *Neuromuscul Dis.* 2019; 1586-98.
14. Mandel DE, Malemud CJ, Askari AD. Idiopathic inflammatory myopathies: a review of the classification and impact of pathogenesis. *Int J Mol Sci.* 2017; 18 (5):1-10.
15. Oddis C. Update on the pharmacological treatment of adult myositis. *J Inter Med.* 2016;280; 63-74.
16. Schmit K, Kleinschinitz K, Rakocevi G, Dalakas MC, Schmidt J. Molecular treatment effects of alemtuzumab in skeletal muscles of patients with IBM. *BMC Neurology.* 2016;16:48.
17. Wallach-Hildemoes H, Stovring H, Holme Hansen E, Howse K, Pétursson H. Statin prescribing according to gender, age and indication: what about the benefit-risk balance? - *J Eval Clin Pract.* 2016; 22: 235-46.
18. Christopher-Stine L, Casciola-Rosen LA, Hong G et al. A novel autoantibody recognizing 200-kd and 100-kd protein is associated with an immune-mediated necrotizing myopathy. *Arthritis Rheum.* 2011; 62:2757-66.
19. Babu S, Li Y. Statin induced necrotizing autoimmune myopathy. *J Neurol Sci.* 2015; 351:13-7.
20. Christopher-Stine L, Basharat P. Statin-associated immune-mediated myopathy:

- biology and clinical implications. *Current Opinion in Lipidology*. 2017; 28 (2), 186-92.
21. Mammen AL. Statin-Associated Autoimmune Myopathy. *New Eng J Med*. 2016;374:664-9.
 22. Pasnoor M, Barohn RJ, Dimachkie MM. Toxic myopathies. implications. *Current Opinion in Lipidology*. 2018; 31: 575-82.
 23. Eslamian F, Bahrami A, Aghamohammadzadeh N, Niafar M, Selekzamini Y, Behkamrad K. Electrophysiologic changes in patients with untreated primary hypothyroidism. *J clin Neurophysiol*. 2011; 28 (3): 323-8.
 24. Sindoni A, Rodolico C, Pappalardo MA, Portaro S, Benvega S. Hypothyroid myopathy: A peculiar clinical presentation of thyroid failure. Review of the literatura. *Rev End Metab Disord*. 2016; 17:499.
 25. Miller ML, Rubin DI. Hypothyroid myopathy. Aminoff, MJ, Shefner JM, Ross DS, Witterdink, JL (ed). Waltham, MA: UpToDate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/hypothyroid-myopathy>
 26. Darras BT. Approach to the metabolic myopathies. Patterson MC, Dashe JF (ed), Whaltman, MA; Uptodate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/approach-to-the-metabolic-myopathies>.
 27. Lacomis D. Neuromuscular weakness related to critical illness. Shefner JM, Eichler AF (ed), Whaltman, MA; Uptodate Inc. <https://www.uptodate.com/contents/neuromuscular-weakness-related-to-critical-illness>.
 28. Stevens RD, Marshall SA, Cornblath DR et al. A framework for diagnosis and classifying intensive care unit-acquired weakness. *Cut Care Med*. 2009; 37: S299-308.
 29. Farmer JC, Griffiths RD. UCI-aquired weakness: Proceedings of a Round Table Conference in Brussels, Belgium. *Crit Care Med*. 2009; 37.

Síndrome de Guillain-Barré ¿seguimos en el siglo XX?

Guillain-Barré syndrome, still in XX century?

Raquel Fernández González, José Luis Jiménez Martínez

Complejo Hospitalario Universitario Ourense, España

RESUMEN

La primera descripción del síndrome de Guillain-Barré fue en 1916, surgiendo en ese mismo siglo avances en el manejo de esta entidad, de la mano de la plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas.

Pasadas varias décadas desde entonces, el objetivo del presente artículo es repasar esta patología así como los avances más recientes en su manejo.

Palabras Clave: Síndrome Guillain-Barré; Poliradiculoneuropatía; plasmaféresis; Inmunoglobulinas

Desde la primera publicación en 1916 en la que Georges Charles Guillain, Jean-Alexandre Barré y André Strohl describen dos casos del síndrome que más tarde llevará sus nombres, surgieron en el último tercio del mismo siglo avances en su tratamiento: la plasmaféresis y las inmunoglobulinas intravenosas.

Pasadas varias décadas desde entonces, el objetivo del presente artículo es repasar esta patología así como los avances más recientes.

El síndrome de Guillain-Barré (SGB) es una polineuropatía aguda inmunomediada con una incidencia de 1-2 casos/100000 habitantes/año; es más frecuente en varones y su incidencia aumenta con la edad. Se conocen diferentes subtipos, con distinta distribución geográfica, siendo en Europa la variante predominante la poliradiculoneuropatía desmielinizante inflamatoria aguda (PDIA) y en Asia la neuropatía axonal motora aguda (AMAN).

Su patogenia no es bien conocida, pero la hipótesis es que, tras una infección, se produce un mimetismo molecular con componentes del sistema nervioso periférico originando una respuesta inmune. Esta hipótesis planteada por primera vez en 1990 a raíz de dos casos de AMAN con antecedente de infección por *Campylobacter jejuni* y anticuerpos antigangliósidos positivos, se apoya en el hecho de que dos tercios de los pacientes con SGB tienen un antecedente de infección respiratoria o gastrointestinal, normalmente en las 2-3 semanas previas al inicio de la clínica (aunque puede ser hasta en las 6 semanas previas).

Los patógenos relacionados son muchos, pero destacan el *Campylobacter jejuni*, *Citomegalovirus* y *Virus influenza*; también se ha relacionado con la infección por *Haemophilus influenzae*, *E. coli*, *Mycoplasma pneumoniae*, *VEB*, *VHS*, *VIH*, *VHE* y *Virus Zika*. En los últimos años, además se han detectado casos relacionados con inmunobiológicos¹.

ABSTRACT

Since the first report of Guillain-Barré syndrome in 1916, appeared -in this century- new treatments, plasma exchange and intravenous immunoglobulin.

Several decades ago, this report try to review this syndrome and the advances in treatment.

Keywords: Guillain-Barré syndrome; Polyradiculoneuropathy; plasmapheresis; Immunoglobulins.

La clínica consiste en pérdida de fuerza, rápida, progresiva y ascendente, de inicio en extremidades inferiores -si bien en un 10% de los casos tiene inicio en miembros superiores o facial- asociada a areflexia o hiporeflexia (en más del 90%). La pérdida de fuerza se gradúa con la escala Hughes. El cuadro se acompaña de parestesias en manos y pies hasta en el 67% de los casos, en más de un 50% se asocia afectación de nervios craneales y más de la mitad tienen dolor².

Además de la clínica compatible, en los criterios diagnósticos de Brighton se incluyen dos pruebas complementarias: la punción lumbar y el electromiograma (EMG). Lo característico del SGB es la disociación albúmino-citológica en el líquido cefalorraquídeo (LCR), pero hasta en un 50% de los casos el LCR es normal en la primera semana, por lo que unas proteínas normales no descartan el diagnóstico; lo que sí debería hacernos plantear otro diagnóstico alternativo es la presencia de más de 50 células ug/mL². El EMG es útil no sólo para establecer el diagnóstico sino también para definir el subtipo, siendo la desmielinización predominante en la variante PDIA y el Síndrome de Miller-Fisher (SMF) y el daño axonal en AMAN y AMSAN.

La complicación más relevante a la hora de manejar a estos pacientes es el fracaso respiratorio, ya que hasta un 20% requieren ventilación mecánica (VM). Detectar los pacientes en riesgo de presentarla ha sido objetivo de varios estudios. Recientemente se ha establecido la escala EGRIS para estratificar ese riesgo en la que se tiene en cuenta el tiempo desde el inicio de los síntomas a la hospitalización, la afectación facial/bulbar y la fuerza medida con la escala MRC³. En el estudio realizado por Walgarrd et al. para establecer los factores de riesgo de necesidad de ventilación prolongada, la media de días en VM fue de 28 días, y se estableció un mayor riesgo en aquellos pacientes con afectación del deltoides (imposibilidad para elevar de la cama los brazos) y/o con daño axonal o

denervación en el EMG⁴, por lo que los autores recomiendan valorar traqueostomía precoz en estos pacientes.

El tratamiento para esta entidad fue inicialmente exclusivamente medidas de soporte. En el año 1984 se realizaron los primeros estudios en los que comparaba esta medida con la plasmaféresis (PF), con resultado favorable en el grupo tratado con ésta última. En 1992 se realizó otro ensayo comparando plasmaféresis con inmunoglobulinas intravenosas (Igs), concluyendo que eran tan efectivas como la PF. Posteriormente se han realizado varios estudios que comparan ambas terapias, estableciéndose en la última revisión de la Cochrane que son equivalentes^{5,6}.

Se han analizado otros tratamientos, como los corticoides, que según la Cochrane no aportan beneficio, incluso hay mayor mortalidad en el grupo tratado, por lo que no se recomiendan⁷. Hay pequeños estudios, con bajo nivel de evidencia en los que se analizó el tratamiento con IFN, BDNF y filtrado de LCR. Recientemente, atendiendo a la fisiopatología, se están ensayando tratamientos con anticuerpos monoclonales. Por el momento, el único estudio publicado es con eculizumab, en este estudio randomizado doble-cego se incluyeron 34 pacientes (23 casos y 11 controles), y -si bien no se alcanzó el objetivo primario (un 50% de pacientes independientes para deambular al mes)- parece que hay mejores resultados en el grupo tratado, aunque son precisos más estudios al respecto para recomendar su uso.

El SGB tiene una evolución monofásica, alcanzando su nadir normalmente en las primeras 2 semanas, tras lo que se produce un periodo meseta con posterior recuperación progresiva.

Uno de los retos a los que nos enfrentamos son aquellos casos en los que no se produce mejoría tras el primer tratamiento; sucediendo hasta en un 40% de los casos a las 4 semanas. En esta situación, en la práctica clínica, la inercia es plantear un segundo tratamiento, y a la vista de que las únicas terapias que han demostrado beneficio hasta el momento son las Igs y la plasmaféresis, las opciones serían: un cambio de tratamiento, repetir el administrado previamente o una combinación de ambos. Son pocos los trabajos en los que se analiza el beneficio de un segundo tratamiento, y en la actualidad no

existe evidencia de que lo aporte¹. El pasado año se publicó un estudio en el que se evaluó la efectividad de tratamiento de rescate (con Igs o plasmaféresis) tras un tratamiento inicial con Igs; y -si bien no se alcanzó la significación estadística- los autores concluyen que en pacientes seleccionados podría ser beneficioso⁹. Este año se ha publicado otro estudio en el que se valora si la administración de un segundo ciclo de inmunoglobulinas en pacientes con mal pronóstico, definido con una puntuación mEGOS 6-12, aporta beneficio en términos de fuerza medida con la escala Hughes. En él se incluyeron 237 pacientes (199 controles y 38 casos), sin obtenerse beneficio en el grupo tratado¹⁰.

La conclusión tras la revisión realizada es que estamos ante una entidad en la que hay mucho camino por recorrer en su manejo, ya que los tratamientos empleados actualmente son prácticamente los mismos del siglo pasado. Parece que el futuro vendrá de la mano de la inmunoterapia, pero son pocos los avances en esta línea por el momento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sonja E. Leonhard, Melissa R. Mandarakas, Francisco A. A. Gondim et al. Diagnosis and management of Guillain-Barré syndrome in ten steps. *Nature Reviews Neurology*, 2019, 15: 671–683.
2. Christiaan Fokke, Bianca van den Berg, Judith Drenthen et al. Diagnosis of Guillain-Barre syndrome and validation of Brighton criteria. *Brain* 2014; 137; 33-34.
3. Walgaard C., Lingsma HF, Ruts L. et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010 Jun;67(6):781-7.
4. Christa Walgaard¹, Hester F. Lingsma, Pieter A. van Doorn¹ et al. Tracheostomy or Not: Prediction of Prolonged Mechanical Ventilation in Guillain-Barre Syndrome. *Neurocrit Care* (2017) 26:6–13.
5. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, et al. Plasma exchange for Guillain-Barre syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(7):CD001798.
6. Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2014(9):CD002063.
7. Hughes R.A, Brassington R., Gunn A et al. Corticosteroids for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2016: CD001446
8. Sonoko Misawa, Satoshi Kuwabara, Yasunomi Sato et al. Safety and efficacy of eculizumab in Guillain-Barré syndrome: a multicentre, double-blind, randomised phase 2 trial. *Lancet Neurol* 2018; 17:519-29
9. Ayman Mahmoud Alboudi, Pournamy Sarathchandran, Samar Sameer Geblawi et al. Rescue treatment in patients with poorly responsive Guillain-Barre syndrome. *SAGE Open Medicine* 2019; 7:1-5
10. Christa Walgaard, Bart C. Jacobs, Hester F. Lingsma et al. Original research: Second IVIg course in Guillain-Barré syndrome patients with poor prognosis: the non-randomized ISID study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2020; 91:113-121

Recordando la parotiditis en la era del SARS-CoV-2

Remembering Parotitis in SARS-CoV-2 era

¹Anabela Salgueiro Marques, ²Joana Diogo, ²Carolina Coelho

¹Internal Medicine Graduated Specialist, CUF Descobertas Hospital, Portugal. ²Internal Medicine Resident, Capuchos Hospital, Portugal.

ABSTRACT

New 2019-Coronavirus (SARS-CoV-2) pandemic is presenting daily diagnostic challenges to emergency departments (ED) doctors, especially as an increasing number of atypical clinical presentations have been reported, including acute sialadenitis (most of parotid).

We present a case of a 46-year-old obese caucasian woman, with no relevant medical history, that presented in ED with complaints suggesting parotitis, with normal laboratory tests, at first with no virus isolation, confirmed by computed tomography. One week later, anosmia and dysgeusia were notice, and SARS-CoV-2 was tested and confirmed.

Authors want to alert that SARS-CoV-2 should be excluded as parotitis etiology, highly important, especially in this pandemic phase, as a way of transmission control.

Keywords: Parotitis; SARS-CoV-2.

Palabras clave: Parotiditis; SARS-CoV-2

INTRODUCTION

The New 2019-Coronavirus (SARS-CoV-2) and its world-wide pandemic is presenting daily diagnostic challenges to emergency departments (ED) doctors, especially in regard to atypical clinical presentations.

An increasing number of atypical clinical presentations have been reported, mostly gastrointestinal, dermatological and neurologic manifestations¹. More recently, atypical orofacial manifestations where also been reported, including oral ulcerative and vesiculobullous lesions and acute sialadenitis (most of parotid)²⁻⁴.

CLINICAL CASE

A 46-year-old obese Caucasian woman, with no relevant medical history, presented in the ED with sudden right mandibular pain and local facial and neck swelling. She had no other systemic complaints (fever, cough, anosmia, dysgeusia, fatigue, myalgias or headache).

On examination the patient had stable vital signs, body temperature of 36,5°C, with discrete right-sided preauricular, submandibular and face swelling. She presented a palpable induration at mandibular angle with no erythema or purulent drainage from Stenson's duct.

Laboratory tests were normal, with negative respiratory viruses, most usually responsible for parotitis (negative mono-spot test for Epstein-Barr virus and negative PCR for enteroviruses, influenza, parainfluenza and coxsackie viruses).

Computed tomography (Image 1) showed swelling of the right parotid gland, suggestive of acute parotitis. These inflammatory alterations extended through the inferior planes of the parotid locus with reactionary inflammatory ganglia. No lithiasis was detected by this method.

At first, we thought it was a case of parotitis secondary to duct obstruction and treated it with anti-inflammatory and

beta-lactam antibiotic to prevent bacterial co-infection.

The patient got better until one week later, when the pain intensified again and anosmia and dysgeusia were notice. Polymerase chain reaction (PCR) for SARS-CoV-2 on nasopharyngeal swab was then performed and it was positive.

The patient recovered of all symptoms in five days.

DISCUSSION

Acute parotitis is an inflammatory and infectious process of the parotid gland. It can be associated with immune suppression states (such as diabetes and alcoholism), autoimmune diseases (such as Sjogren's syndrome or sarcoidosis), deficient oral hygiene, hyposalivation after medication (antidepressants), post-surgical dehydration and obstructions due to sialolithiasis, tumors or foreign body⁵.

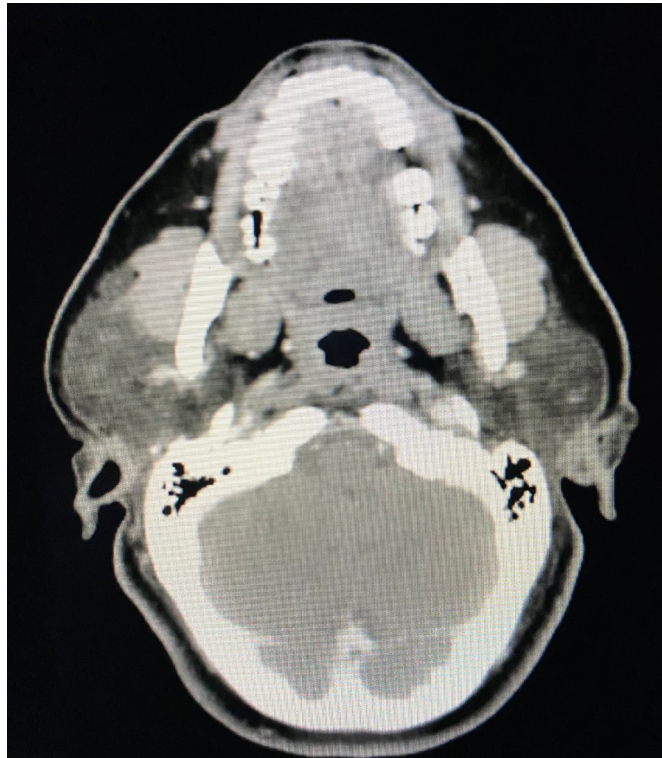
The viral inflammation of parotid gland causing its enlargement, might block the main gland duct (Stenson's duct), leading to saliva retention and parotid tissue inflammation. The clinical diagnosis may be confirmed by gland ultrasound, contrast-enhanced computed tomography or even magnetic resonance⁵.

Regarding infectious etiologies, we must remember the most common viruses which cause parotitis: paramyxovirus for epidemic parotitis and enteroviruses, influenza, parainfluenza, coxsackie, Epstein-Barr-virus, herpes and even human immunodeficiency viruses for isolated cases^{4,5}.

Capaccio et al. reported the first case of parotitis in the context of SARS-CoV-2 infection. Acute parotitis can be the first clinical sign of the new coronavirus, followed by other symptoms such as fever, myalgia, hyposmia and ageusia. In most cases, these manifestations resolve within a few days after diagnosis²⁻⁴.

SARS-CoV-2 uses angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2)

Figure 1.



receptors to infect cells, and these receptors are highly expressed in salivary glands, what is believed to be the cause of potential targeting of SARS-CoV-2 to parotid^{2,3}. Corroborating this, other studies reported xerostomia in a large proportion of patients with COVID-19².

The majority of parotitis resolves spontaneously evolving without recurrence or complication. The indicated treatment is symptomatic using analgesics and anti-inflammatory, such as acetaminophen or ibuprofen, local heat application, gentle glandular massage and oral hydration⁵. Parotitis has a relatively favorable prognosis for all forms and normally it is the underlying disease which determines the prognosis. Early otolaryngology consult should be advised⁵.

In conclusion, the authors want to alert all clinicians that SARS-CoV-2 should be always excluded as etiology of multiple orofacial conditions, particularly parotitis. This is of high importance, especially in this pandemic phase, with a view of a transmission control, but also in the future, we must not forget this virus as a cause of parotitis, frequently seen in our ED.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

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

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

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

REFERENCIAS

1. Guan WJ, Ni ZY, Hu Y, Liang WH, Ou CQ, He JX, et al. Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in china. *N Engl J Med*. 2020 Apr;382(18):1708-20.
2. Halboub, Esam et al. Orofacial manifestations of COVID-19: a brief review of the published literature. *Braz. oral res.* 2020, vol.34. Epub Oct 30, 2020.
3. Lechien JR, Chetrit A, Chekkoury-Idrissi Y, Distinguin L, Ciciu M, et al. Parotitis-Like Symptoms Associated with COVID-19, France, March–April 2020. *Emerg Infect Dis*. 2020;26(9):2270-2271.
4. J Fisher, DL Monette, KR Patel et al. COVID-19 associated parotitis. *Am J Emerg Med*. 2021 Jan;39:254.e1-254.e3. Epub 2020 Jun 27. 5 - Wilson M, Pandey S, Parotitis. Jan 2020, last update Dec 2020. StatPearls Publishing. Available in: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK560735/>.

Síndrome DRESS causado por alopurinol y desencadenado por COVID-19

Allopurinol-induced DRESS syndrome triggered by COVID-19

Telma Elias, Ana Clara Dinis, Cátia Gorgulho

Internal Medicine Department. Centro Hospitalar Médio Tejo

ABSTRACT

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS Syndrome) is caused by many different aetiological factors. We present the case of a 56-year-old woman who started allopurinol treatment about 3 weeks before. She presented with fever, hypotension, tachycardia, generalized maculopapular cutaneous rash, facial edema and axillar, inguinal and cervical enlarged lymph nodes. Complementary diagnostic exams: slight lymphocytosis, eosinophilia, acute renal failure, elevated hepatic enzymes. Swab for SARS-CoV-2 was positive. Serologic tests for another virus were negative. Histopathological analysis was compatible with DRESS syndrome. SARS-CoV-2 could also be taken into account when suspected DRESS syndrome.

Keywords: DRESS, eosinophilia, rash, allopurinol, COVID-19

Palabras clave: DRESS, eosinofilia, erupción, alopurinol, COVID-19

INTRODUCTION

Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms syndrome (DRESS syndrome) or most recently named as drug-induced hypersensitivity syndrome (DIHS) is usually followed by a variety of clinical manifestations, like fever, rash, lymphadenopathy, eosinophilia, and a wide range of mild-to-severe systemic presentations¹. It is caused by many different aetiological factors, however, to our knowledge, the presentation of a DRESS syndrome secondary to allopurinol intake and triggered by COVID-19 infection is infrequent.

CASE REPORT

A 56-year-old woman was admitted to the emergency department (ER) due to diarrhea (about 6 daily liquid injections) without blood or mucus, associated with a generalized maculopapular rash, facial edema and fever (ear temperature 38,9°C), with partial response to antipyretics, without predominance of time. She started allopurinol treatment 3 weeks before. On physical examination, she presented fever (ear temperature 38.6°C), hypotension with mean arterial pressure <65mmHg, tachycardia (127 bpm) and besides a generalized maculopapular cutaneous rash on more than 75% of her body surface area that did not spare the palms or the feet, accompanied by facial edema and axillar, inguinal and cervical enlarged lymph nodes (Figures 1 and 2).

Among the complementary diagnostic exams performed at admission, there was a slight lymphocytosis (11,36 10⁹/L), eosinophilia (2,3 10⁹/L), acute kidney injury (serum creatinine 4,3 mg/dL and blood urea nitrogen 124 pg/dL, estimated glomerular filtration rate (GFR) 14mL/min/1,73m²), elevated liver enzymes (AST 956 IU/L, ALT 745 IU/L, lactate dehydrogenase (LDH) 637 IU/L) and elevated high sensitivity troponin (1654 pg/mL). Arterial blood gases showed metabolic acidemia and hyperlactaemia. Swab for SARS-

CoV-2 was positive. Serologic tests for herpes virus, cytomegalovirus (CMV), Epstein-Barr virus (EBV), human beta-herpesvirus 7 (HHV-7), human immunodeficiency virus (HIV), and hepatitis B and C virus were negative. A skin biopsy was performed, and histopathological analysis showed dermis with polymorphic inflammatory infiltrate and predominantly mononuclear and eosinophilic cells dispersed, perivascular, suggestive of DRESS syndrome. Allopurinol was immediately discontinued, and we started a therapy with intravenous corticosteroids (prednisolone 1mg/ kg/day). The rash was progressively vanished (after more than 15 days), and the patient experienced a progressive general improvement.

DISCUSSION

DRESS syndrome is linked to a variety of drugs being the most common allopurinol, anticonvulsants, minocycline, sulfasalazine, disulfone, fluidione, proton pump inhibitors and strontium ranelate. It has a latency period between 2 to 6 weeks. The mortality rate is high (approximately 10%)¹.

According to scoring system for classifying DRESS cases (RegiSCAR), that is designed to grade as “no: <2 points”, “possible: 2-3 points”, “probable: 4-5 points” or “definite: ≥ 6points” case of DRESS Syndrome, our patient scored 9 points: fever ≥38.5°C (1), enlarged lymph nodes (1), eosinophilia (1), atypical lymphocytes (0), skin rash extent >50% body surface area (1), skin rash suggesting DRESS (1), biopsy suggesting DRESS (1), organ involvement (2), resolution ≥15 days (0), viral titers (HBV/HCV) negative (1)^{2,3}.

Frequently, clinical presentation is an extensive mucocutaneous rash that is usually followed by fever, and most commonly lymphadenopathy, hepatitis, haematologic abnormalities with eosinophilia and atypical lymphocytes. It involves several organs, being the severity of this syn-

Figure 1. Generalized erythematous maculopapular rash with desquamation areas (leg).



Figure 2. Generalized erythematous maculopapular rash including lips.



drome related to this systemic involvement that can result in multi-organ failure, most commonly from fulminant hepatitis with hepatic necrosis⁴.

Renal involvement is only present in about 11% of cases of DRESS syndrome, as was the case of our patient, however the most frequent drug to present renal involvement is allopurinol¹. Several cutaneous alterations associated with COVID-19 have been described in the literature and, therefore, we must be aware when starting new drugs in this pandemic phase, in order to quickly diagnose this serious entity with high mortality⁵.

CONCLUSION

DRESS syndrome is a complex disease, with usual involvement of multiple organs and associated with a variety of drug interactions, viruses and immune response. SARS-CoV-2 can be a new virus to take into account when DRESS syndrome is suspected.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

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

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

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

REFERENCIAS

1. Abhishek De, Murlidhar Rajagopalan, Aarti Sarda, Sudip Das and PB. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms: An Update and Review of Recent Literature. *Indian J Dermatol*. 2018;63(1):30–40.
2. S.H. Kardaun, A. Sidoroff, L. Valeyrie-Allanore, S. Halevy, B.B. Davidovici, M. Mockenhaupt JCR. Variability in the clinical pattern of cutaneous side-effects of drugs with systemic symptoms: does a DRESS syndrome really exist? *Br J Dermatol*. 2007;156(3609–611).
3. Bocquet H, Bagot M, Roujeau JC. Drug-induced pseudolymphoma and drug hypersensitivity syndrome (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms: DRESS). *Semin Cutan Med Surg*. 1996 Dec;15(4):250–7.
4. Cho YT, Yang CW, Chu CY. Drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS): An interplay among drugs, viruses, and immune system. *Int J Mol Sci*. 2017;18(6).
5. Sachdeva M, Gianotti R, Shah M, Bradanini L, Tosi D, Veraldi S, et al. Cutaneous manifestations of COVID-19: Report of three cases and a review of literature. *J Dermatol Sci [Internet]*. 2020;98(2):75–81. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.jdermsci.2020.04.011>

Trombocitosis extrema durante una pielonefritis aguda. Consecuencia colateral de la pandemia por Coronavirus (COVID-19)

Extreme thrombocytosis during acute pyelonephritis. Collateral consequence of the Coronavirus (COVID-19) pandemic

Ariadna Andrade-Piña, Clara Casar-Cocheteux, Joaquín Campos-Franco, Arturo Gonzalez-Quintela

Department of Internal Medicine, Complejo Hospitalario Universitario, Santiago de Compostela, Spain

ABSTRACT

A young woman with extreme ($>1,000 \times 10^9/L$) thrombocytosis during *Escherichia coli* pyelonephritis is presented. Diagnosis of pyelonephritis was delayed after several teleconsultations for atypical symptoms during the COVID-19 pandemic. Virtual clinic models can lead to protracted courses and bizarre manifestations of infectious disease.

Keywords: Thrombocytosis, pyelonephritis, Coronavirus, COVID-19

INTRODUCTION

Thrombocytosis, defined as a platelet count greater than or equal to $400 \times 10^9/L$, is commonly seen in routine blood cell counts^{1,2}. Extreme thrombocytosis, defined as a platelet count greater than or equal to one million per cubic millimetre ($1,000 \times 10^9/L$), is rarely seen in general practice^{1,2}. Extreme thrombocytosis may be primary in myeloproliferative disorders or secondary to splenectomy, haemorrhage, iron deficiency, or inflammatory diseases, including infectious diseases, because platelets function as acute-phase reactants^{1,2}. The ongoing Coronavirus pandemic (COVID-19) has changed clinical attitudes and has fostered non-presential care (telemedicine). Virtual clinic models have advantages and drawbacks. The latter include obvious limitations for physical examination and additional restraints because of lack of face-to-face interaction³. We present a case of extreme thrombocytosis during *Escherichia coli* pyelonephritis whose diagnosis was delayed in spite of teleconsultations during the COVID-19 pandemic.

CASE REPORT

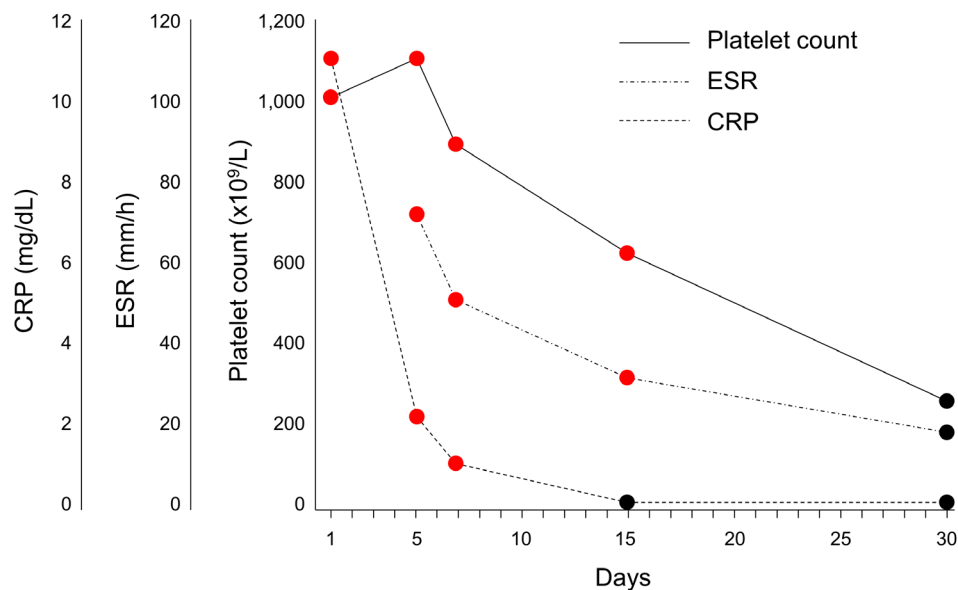
A 33-year-old woman was referred to the Emergency Department from primary care for analytical alterations on April 2020. During the preceding 16 days, she had consulted three times because of bilateral back pain. Non-presential (telephone) care had been given due to the ongoing COVID-19 pandemic. She denied fever, rigors, and urinary symptoms. She had been treated with analgesics (dextropropofen, acetaminophen, and tramadol) without relief. Lack of improvement led to a request for analytical studies whose results prompted hospital consultation. She had three previous episodes of urinary tract infection in the past; her clinical history was otherwise unremarkable. On admission, axillary temperature was $37.1^\circ C$, blood pressure was 130/85 mmHg, heart rate 120 bpm, and there was obvious tenderness on both the right costovertebral angle and flank. Complete blood counts revealed a white blood cell count of $13.06 \times 10^9/L$ (dif-

ferential count, 83% neutrophils); blood haemoglobin was 12.5 g/dL, and platelet count was $1,012 \times 10^9/L$. Routine serum biochemistry revealed increased AST (47 IU/L), ALT (71 IU/L), GGT (355 IU/L), and alkaline phosphatase (260 IU/L) (upper normal reference values, 37, 59, 55, and 116 IU/L, respectively) with normal bilirubin concentration. Serum C-reactive protein was 11.2 mg/dL. Urinalysis revealed 709 leukocytes/ μL and 1066 red blood cells/ μL with a positive result in the nitrite test. Abdominal ultrasound revealed no abnormalities. The patient was admitted to the hospital under ceftriaxone (2 g/day) and low-dose (100 mg/day) acetylsalicylic acid therapy. Urine culture yielded a multisensitive strain of *Escherichia coli*. The patient condition progressively improved. Platelet count reached $1,137 \times 10^9/L$ and steadily decreased thereafter, along with markers of inflammation (Figure 1). Ceftriaxone was switched to cefuroxime and the patient was discharged after 7 days of hospital admission. Vaginal candidiasis, which was treated with clotrimazole, was the only significant complication. Platelet count normalized during follow-up (Figure 1) and acetylsalicylic acid was withdrawn. Normal levels of serum ferritin and transferrin saturation ruled out iron deficiency. Serum transaminases also normalized progressively (data not shown). One month later, the patient was asymptomatic and urine culture was negative.

DISCUSSION

Extreme thrombocytosis is exceptional during acute pyelonephritis. In our experience in a series of 421 patients with pyelonephritis who were admitted to the hospital⁴, median platelet count on admission was $211 \times 10^9/L$; in that series, just 14 cases (3.3%) showed a platelet count greater than $400 \times 10^9/L$, and only one case showed a platelet count greater than $500 \times 10^9/L$ (highest observed value, $607 \times 10^9/L$) (unpublished observation). In another series of 52 patients with severe pyelonephritis (acute focal bacterial nephritis)⁵, only one patient (1.7%) showed a platelet count on admission

Figure 1. Time-course changes of blood platelet count and inflammation markers after antimicrobial therapy. Intravenous ceftriaxone (2 g every 24 hours) was initiated on day 1. It was switched to cefuroxime on day 5 and maintained for a total of 14 days. Red dots represent abnormal values. Black dots represent normal values. CRP, C-reactive protein; ESR, erythrocyte sedimentation rate.



greater than $400 \times 10^9/L$ (highest observed value, $407 \times 10^9/L$) (unpublished observation). In contrast, transaminase elevation (also present in this case), is common during acute pyelonephritis⁴. The favourable outcome after therapy confirms that the protracted infectious/inflammatory disorder was the cause of analytical aberrations in the presented case.

The COVID-19 pandemic is ever changing medical attention, including Primary Care³. In the first weeks after the state of alarm due to the COVID-19 pandemic (the period in which the presented patient developed her disease), the attendance to the Emergency Department decreased by two thirds, and hospital admissions in medical areas decreased by a third in a general hospital from our region⁶. Virtual care and telemedicine are useful tools in this changing scenario, but may lead to missed treatment for acute problems, to inadequate prevention, or to uncontrolled chronic disease³. The presented case illustrates how delayed diagnosis may favour protracted courses and atypical manifestations of infectious disease.

CONFLICTS OF INTEREST AND SOURCE OF FUNDING

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.

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

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

REFERENCES

1. Wiwanitkit V. Extreme thrombocytosis: what are the etiologies? *Clin Appl Thromb Hemost.* 2006;12:85-7.
2. Hsieh RW, Ravindran A, Hook CC, Begna KH, Ashrani AA, Pruthi RK, et al. Etiologies of extreme thrombocytosis: A contemporary series. *Mayo Clin Proc.* 2019;94:1542-50.
3. Krist AH, DeVoe JE, Cheng A, Ehrlich T, Jones SM. Redesigning primary care to address the COVID-19 pandemic in the midst of the pandemic. *Ann Fam Med.* 2020;18:349-54.
4. Campos J, Alende R, Gonzalez-Quintela A. Abnormalities in aminotransferase levels during acute pyelonephritis. *Eur J Intern Med.* 2009;20:e53-6.
5. Campos-Franco J, Macia C, Huelga E, Diaz-Louzao C, Gude F, Alende R, et al. Acute focal bacterial nephritis in a cohort of hospitalized adult patients with acute pyelonephritis. Assessment of risk factors and a predictive model. *Eur J Intern Med.* 2017;39:69-74.
6. Conde-Freire J, Pérez-López A, Rodríguez-Álvarez A, Gil-Moure C, Rodríguez-Ameijeiras E, Liroa-Romero MF, et al. Pandemia por COVID19: otras consecuencias. *Galicia Clin.* 2021; 82: 5-8.

Crisis renal esclerodérmica: una causa rara de hipertensión potencialmente mortal

Scleroderma renal crisis: a rare life-threatening cause of hypertension

Márcia Cravo, Daniela Barroso, Fabienne Gonçalves

Serviço de Medicina Interna, Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

ABSTRACT

Scleroderma renal crisis is a rare and severe complication of systemic sclerosis. There are many risk predictors for the development of this complication. Diagnostic criteria are non-consensual, including arterial hypertension and oliguric acute kidney injury (AKI). Angiotensin-converting enzyme inhibitors are an effective treatment, with huge impact in prognosis.

We describe a case of a scleroderma renal crisis in a 78-years-old woman who was diagnosed with systemic sclerosis and treated with prednisone at high dosage, who presented with new onset congestive heart failure, arterial hypertension and oliguric AKI. The diagnosis of scleroderma renal crisis was performed, and angiotensin-converting enzyme inhibitor was initiated with blood pressure control and slightly improved renal function.

The prognosis of scleroderma renal crisis remains poor with high 5-year mortality rate. Medical awareness on tensional values and well-known risk factors could have a huge impact in diagnosis and prognosis and even on prevention of this complication.

Keywords: Hypertension; Acute Kidney Injury; Scleroderma renal crisis.

Palabras clave: Hipertensión; Insuficiencia Renal Aguda; Crisis Renal Esclerodérmica.

BACKGROUND

Scleroderma renal crisis (SRC) is a rare life-threatening complication of systemic sclerosis (SS), characterized by accelerated arterial hypertension of new onset and rapidly progressive oliguric acute kidney injury (AKI). Although incidence has fallen, SRC remains a relevant cause of mortality and its prompt diagnosis and treatment has a significant impact in patient outcome¹⁻³.

CASE REPORT

We present the case of a 78-years-old woman with history of dyslipidaemia, ischemic leukoencephalopathy, colonic diverticulosis and diffuse SS diagnosed 2 years before, presented with skin thickening of the fingers of both hands extending proximal to the metacarpophalangeal joints; digital tip ulcers; telangiectasias; raynaud's phenomenon and anticentromere antibodies (total 19 points of *ACR/EULAR* criteria). She was chronically medicated with long-term low daily dosage of glucocorticoids that was increased, 2 weeks before hospital admission, to 20 mg/day due to an assumed flare of SS.

She referred dyspnea and lower limb oedema during precocious days. On hospital admission, neurologic examination was similar to usual status; corporal temperature was 36.4°C; pulse was 88 beats per minute; and blood pressure was high (170 mmHg systolic and 90mmHg diastolic maximum pressures). She had inspiratory crackles in lower half of both lungs at pulmonary auscultation, symmetric lower limb oedema and oliguria. Laboratory analyses showed AKI (basal serum creatinine 0.8mg/dL increased to 3,4mg/dL on admission) without anaemia or thrombocytopenia, with normal values of bilirubinaemia and haptoglobin. Blood gas analy-

ses showed no metabolic acidaemia or hyperkalaemia. Anti-nuclear antibodies were positive (1/1280 – homogeneous pattern) with no complement consumption and anti-RNA polymerase III absent. Urinalysis revealed haematuria (200 mg/dL) and non-nephrotic proteinuria (0,64 g/daily) without leukocyturia or dysmorphic erythrocytes. Renal and bladder ultrasound showed normal kidneys and excluded hydronephrosis or other complications. Transthoracic echocardiography documented new moderate to severe left ventricular systolic dysfunction and mild pulmonary hypertension (pulmonary arterial pressure +/- 40mmHg). Coronariography ruled out coronary disease. Diuretic treatment was initiated on the admission day, with significant improvement of hypervolemic symptoms but, however, maintaining severe arterial hypertension along with progressive worsening of AKI.

Due to known history of systemic sclerosis and presence of multiple risk factors (Table 1), SRC was diagnosed, and angiotensin-converting enzyme inhibitor was initiated. Captopril dosage was progressively adjusted to maximum daily dosage tolerable, and blood pressure control was achieved with a slightly improve in renal function and diuresis. Renal replacement therapy was not required, and renal biopsy was not performed. Although clinical improvement of SRC, later on hospitalization, the patient died due to a nosocomial sepsis.

DISCUSSION AND CONCLUSIONS

SS is a rare systemic autoimmune disease with fibrosis in skin and internal organs, including the kidneys, heart, lungs and gastrointestinal tract^{1,4}. SRC is the most important re-

Table 1. Risk predictors of Scleroderma Renal Crisis

Predictors of Scleroderma Renal Crisis ^{1,2,4,7,8}
- Diffuse skin involvement with rapid progression,
- rapid skin thickening,
- systemic sclerosis duration of less than 4 years,
- new onset anaemia,
- cardiac events (including pericarditis and congestive heart failure),
- arthralgias, synovitis, tendon friction rubs, large joint contractures,
- positive test for anti-RNA polymerase III antibodies,
- corticosteroid of an equivalent dosage of prednisone higher than 15-20mg/day,
- female sex,
- African Americans,
- exposure to cold climate

Table 2. Diagnostic Criteria os Scleroderma Renal Crisis

<p>Hypertension Criteria</p> <p>>140/90 mmHg in previous normotensive patients</p> <p>or</p> <p>>30mmHg rise in baseline systolic blood pressure</p> <p>and</p> <p>>20mmHg rise in diastolic blood pressure)³</p>
<p>Renal Failure Criteria</p> <p>≥ 50% serum creatinine increase over patient's baseline</p> <p>or</p> <p>≥ 120% serum creatinine over upper limit of normal¹</p>

nal complication of SS⁵. Although its pathogenic mechanisms are not completely elucidated, it has been affiliated to a decreased renal cortical blood flow caused by intimal thickening of renal interlobular and arcuate arteries due to several potential hypothesis: endothelial cell injury, platelet factors release with increased vascular permeability, fibrin deposition and collagen formation and episodic renal vasospasm such "renal raynaud". Renal hypoperfusion induces increased production and release of renin causing malignant hypertension^{1,5,6}.

As a rare disease, it stands for only 5% of patients with diffuse cutaneous form of SS with current fallen incidence, due probably to widespread use of vasodilators and more careful use of corticosteroids³.

Although absence of consensual diagnosis criteria of SRC, it is characterised by rapid and sudden increase in arterial pressure and rapidly progressive oliguric AKI (Table 2). Other manifestations such malaise, fatigue, headache, seizures, fever, encephalopathy, blurred vision, dyspnoea, pulmonary edema, arrhythmias, myocarditis and pericarditis can be present. Laboratory common findings that could prove the diagnosis are the increase in serum creatinine level with

mild proteinuria and microscopic haematuria (hemoglobinuria in most cases) and thrombotic microangiopathy with haemolytic anaemia and thrombocytopenia, present in half of the cases^{1,2,3,6,7}.

Kidney biopsy could support but is not required to make SRC diagnosis. Typical histologic features in renal biopsy are the predominance of small vessel involvement with thrombi, mucoid changes and concentric intimal fibroplasia with "onion-skin" in interlobular artery, perivascular fibrosis and ischemic glomerulus^{1,6}.

There are well-studied clinical predictable factors linked to a higher risk of developing SRC (Table 1). In our clinical case the female gender, short disease duration, use of high dosage of prednisone and the acute cardiac event such as congestive heart failure were the risk predictors identified^{1,2,4,6,8}. SRC treatment remains adequate with the use of angiotensin-converting enzyme inhibitors to control blood pressure and optimize renal perfusion. Captopril is the preferred one, due to its rapid onset of action and short half-life. If blood pressure remains not controlled with maximum dosages of captopril, calcium-channel blockers and diuretic or al-

pha-blockers should be added, by this order, until optimal results. Dialysis is committed to acute setting scleroderma renal crisis – associated uremia despite appropriate medical therapy and in end-stage kidney disease. Despite being associated to a decreased survival, renal function recovery happens in approximately 40-50% of the patients submitted to dialysis therapy. Due to this findings, renal transplantation should be delayed at least 12-18 months after dialysis initiation^{1,3,7,8,9}. Despite the dramatically reduced mortality since ACE inhibitors use, SCR prognosis is still poor with a 5-year mortality rate about 50-70%³

Prevention with monitoring blood pressure in those patients at high risk of developing SRC plays a key role in early diagnosis. Although this, there is not a prophylactic therapy regarding to this population¹.

The main purpose of this clinical case is to improve medical awareness of SRC as a rare cause of hypertension in patients with known SS. Despite there are no preventive measures available, consciousness of this disease could generate more surveillance in patients that are in risk of SRC.

CONFLICTO DE INTERESES Y FUENTES DE FINANCIACIÓN

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

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

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

REFERENCES

1. Bose N, Chiesa-Vottero A, Chatterjee S. Scleroderma renal crisis. *Semin Arthritis Rheum.* 2015;44:687-694.
2. Hoa S, Stern E, Denton C, Hudson M. Towards developing criteria for scleroderma renal crisis: A scoping review. *Autoimmun Ver.* 2017;16:407-415.
3. Zanatta E, Polito P, Favaro M, Larosa M, Marson P, Cozzi F et al. Therapy of scleroderma renal crisis: State of art. *Autoimmun Rev.* 2018;17:882-889.
4. Woodworth T, Suliman Y, Li W, Furst D, Clements P. Scleroderma renal crisis and renal involvement in systemic sclerosis. *Nat Rev Nephrol.* 2016;12:678-690.
5. Denton C, Lapadula G, Mouthon L, Muller-Ladner U. Renal complications and scleroderma renal crisis. *Rheumatology (Oxford).* 2009;48:32-35.
6. Mouthon L, Bussone G, Berezne A, Noel L, Guillemin L. Scleroderma Renal Crisis. *J Rheumatol.* 2014; 41:1040-1046.
7. Mouthon L, Bérezne A, Bussone G, Noel L, Villiger P, Guillemin L. Scleroderma Renal Crisis: A rare but severe complication of systemic sclerosis. *Clinic Rev Allerg Immunol.* 2011;40:84-91.
8. Lichtenstein S, Herring M, Baxi P, Abrams R, Korbet S. Without warning: scleroderma renal crisis. *Am J Med.* 2019;132:175-177.
9. Appenzeller S, Sampaio-Barros PD, Samara AM, Neto JFM. Crise renal como manifestação inicial de esclerose sistêmica Sine Scleroderma. *Rev Bras Reumatol.* 2004;44:87-89.

Un caso poco habitual de diabetes

An uncommon cause of diabetes

Rita Matos¹, Marta Ferreira², Joana Vilaverde³

¹Unidade de Saúde Familiar Nuno Grande, Agrupamento de Centros de Saúde do Douro I Marão e Douro Norte, Portugal. ²Centro Hospitalar Vila Nova de Gaia/Espinho, Portugal. ³Centro Hospitalar Universitário do Porto, Portugal

ABSTRACT

Patients with Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) are often misclassified as having type 1 or type 2 diabetes and, as a result, are given inappropriate therapy. This case report aims to draw attention to MODY as a possible diagnosis in young diabetic patients. Biomarkers in combination with clinical characteristics, can help identify patients who should receive genetic testing. Rapid referral for genetic testing can avoid insulin use and establish optimal treatment. Furthermore, the knowledge of the genetic etiology will enable more-appropriate treatment, better prediction of disease progression, screening of family members and genetic counseling.

Keywords: Diabetes, Genetics, Disease

INTRODUCTION

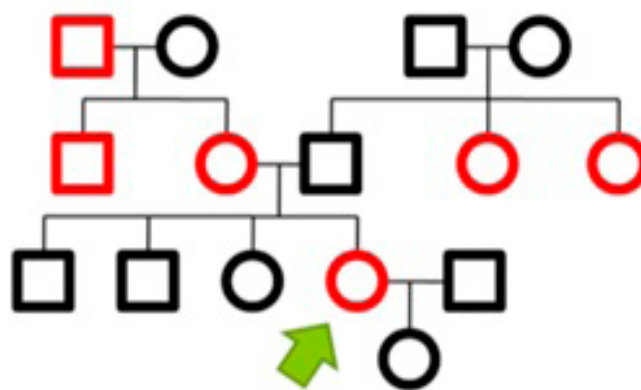
Maturity Onset Diabetes of the Young (MODY) is a rare but increasingly recognized cause of diabetes among young people¹. It is likely to account for 1% to 2% of all cases of diabetes^{2,3}. MODY is the most common form of monogenic diabetes and is the result of mutations in genes that are responsible for the development or function of beta cells^{1,3}. Accurate, population-based prevalence estimates of MODY are difficult to obtain because the majority of cases are misclassified as type 1 or type 2 diabetes¹.

CASE REPORT

A 34-year-old diabetic woman with asthma and hypertension was diagnosed with type 1 diabetes at the age of 16. At that time, she had no symptoms of insulin deficiency and had normal renal function. Because she maintained a very poor metabolic control for years (despite being treated with high dosage of insulin) she developed microvascular complications (bilateral diabetic retinopathy, stage 3 chronic kidney disease and distal sensorimotor neuropathy) with no evidence of macrovascular complications. Family history displayed diabetes in three consecutive generations (Figure 1). Physical examination revealed an oriented and collaborative patient, with uncharacteristic facies, impaired visual acuity and her body mass index was 22kg/m². Blood pressure was 130/80mmHg, cardiovascular and respiratory examination were unremarkable. Peripheral pulses of the feet were absent and distal sensorimotor neuropathy and ankle edema were present.

In June of 2014, laboratory test results revealed a HbA1c of 14% with no records of hypoglycemia. The pancreatic autoantibodies (AntiGlutamic Acid Decarboxylase 65; Islet cell antibodies; Insulin antibodies) were negative. C peptide, a marker of endogenous insulin production, co-secreted with insulin, was 7,03ng/mL (reference range 1,1-4,4 ng/mL). Gliclazide 30 mg once daily was commenced in July 2014 with good response. Regular contact was maintained. A mutation in HNF1A gene was identified, confirming the

Figure 1



diagnosis of HNF1A-MODY. Her mother and sister presented the same mutation. This patient is currently (August, 2018) undergoing hemodialysis, has a HbA1c of 6% and requires no pharmacological treatment for diabetes.

DISCUSSION

MODY is an autosomal dominant disease, with a multigenerational family history of diabetes¹. The onset is usually before the age of 25 and the affected patients don't have pancreatic autoimmunity or insulin resistance^{1,2}. A typical patient with MODY presents with diabetes in the second to fourth decade of life and have a subacute or incidental presentation without ketosis. He is usually non-obese and doesn't have features of insulin resistance or other conditions as dyslipidemia, hypertension or fatty liver disease^{2,4}. Absence of autoantibodies for pancreatic antigens and evidence of endogenous insulin production with the detection of measurable of normal C-peptide are characteristic of MODY⁵.

Several different genetic abnormalities have been identified^{1,4}. The most common are mutations in the hepatic nuclear factors 1A and 4A and glucokinase (GCK), each leading to a different phenotype¹. GCK and HNF1A mutations account for roughly 70% of all cases of MODY¹. HNF1A-MODY and HNF4A-MODY have very similar clinical features and

patients can be successfully treated with a small dose of sulfonylurea in monotherapy as opposed to injected insulin². Most patients respond well to this treatment, with HbA1c remaining at target for many years². GCK-MODY, caused by an altered set point for glucose sensing, may not require any treatment or alterations in diet^{5,6}. It is characterized for mild asymptomatic hyperglycemia without significant postprandial glucose increment².

In some cases, other clinical features are present besides diabetes. For instance, mitochondrial diabetes is associated with deafness and HNF1B mutations with renal cysts and genitourinary abnormalities³. In conclusion, the authors emphasize that although MODY is a rare diagnosis, it has important implications. Individually, it allows a better treatment option (eg, sulphonylureas in HNF1A and HNF4A mutations) or obviates the need of treatment (in the case of mild hyperglycemia in GCK mutations)³. It also predicts future course of the illness. Furthermore, family members of affected MODY patients can be screened for their carrier status to predict disease^{6,7}. In a young patient with non-acute presentation of diabetes, absence of beta cell autoimmunity and no signs of insulin resistance it is important to consider monogenic diabetes.

REFERENCES

1. Amed S, Oram R. Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): Making the Right Diagnosis to Optimize Treatment. *Can J Diabetes*. 2016 Oct;40(5):449–54.
2. Juszcak A, Pryse R, Schuman A, Owen KR. When to consider a diagnosis of MODY at the presentation of diabetes: aetiology matters for correct management. *Br J Gen Pract*. 2016;66(647):457-9.
3. Patel P, Macerollo A. Diabetes mellitus: diagnosis and screening. *Am Fam Physician*. 2010;81(7):863-70.
4. Carroll RW, Murphy R. Monogenic diabetes: a diagnostic algorithm for clinicians. *Genes (Basel)*. 2013;4(4):522-35.
5. Gardner DS, Tai ES. Clinical features and treatment of maturity onset diabetes of the young (MODY). *Diabetes Metab Syndr Obes*. 2012;5:101-8.
6. Timsit J, Saint-Martin C, Dubois-Laforgue D, Bellanné-Chantelot C. Searching for Maturity-Onset Diabetes of the Young (MODY): When and What for? *Can J Diabetes*. 2016;40(5):455-61.
7. Chambers C, Fouts A, Dong F, Colclough K, Wang Z, Batish SD et al. Characteristics of maturity onset diabetes of the young in a large diabetes center. *Pediatr Diabetes*. 2016;17(5):360-7.

Carcinoma neuroendocrino de célula pequeña en la amígdala. Un caso clínico

Small Cell neuroendocrine carcinoma of the tonsil. A case report

Arsénio Barbosa¹, Miguel Relvas², Clara Borges³, Margarida Sá-Fernandes⁴

¹Department of Internal Medicine, ²Department of Nephrology, ³Department of Oncology, ⁴Department of Anatomic Pathology. Centro Hospitalar São João, Porto, Portugal

ABSTRACT

Primary small neuroendocrine carcinoma (SNEC) of the tonsil it's a rarity.

We present the case of a 64 year-old Caucasian male patient referred to our hospital due to a neck mass. A fixed non-tender rock hard supraclavicular right mass and ipsilateral cervical lymphadenopathy was palpable. Biopsy was performed and showed poor differentiated neoplasm with features of SNEC. A fludeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scan showed intense uptake in the right tonsil. The patient underwent right tonsillectomy and immunochemistry was positive for characteristic features of small cell neuroendocrine carcinoma. Right tonsil SNEC was diagnosed and the patient was proposed to chemotherapy. **Keywords:** Neuroendocrine carcinoma, neck tumor, tonsil, immunohistochemistry

INTRODUCTION

Neuroendocrine tumors are a heterogeneous group of neoplasms that differ from each other according to their biological behavior, histology and morphology and may be well or poorly differentiated, leading to different responses to treatment. Lungs are the most common sites for neuroendocrine tumors, although it has been reported cases in many organs, such as gastrointestinal and genitourinary tract, breast, head and neck and unknown primary origin. Extrapulmonary small cell neuroendocrine carcinomas (SNECS) accounts for 2,5-5% of cases^{1,2,3}.

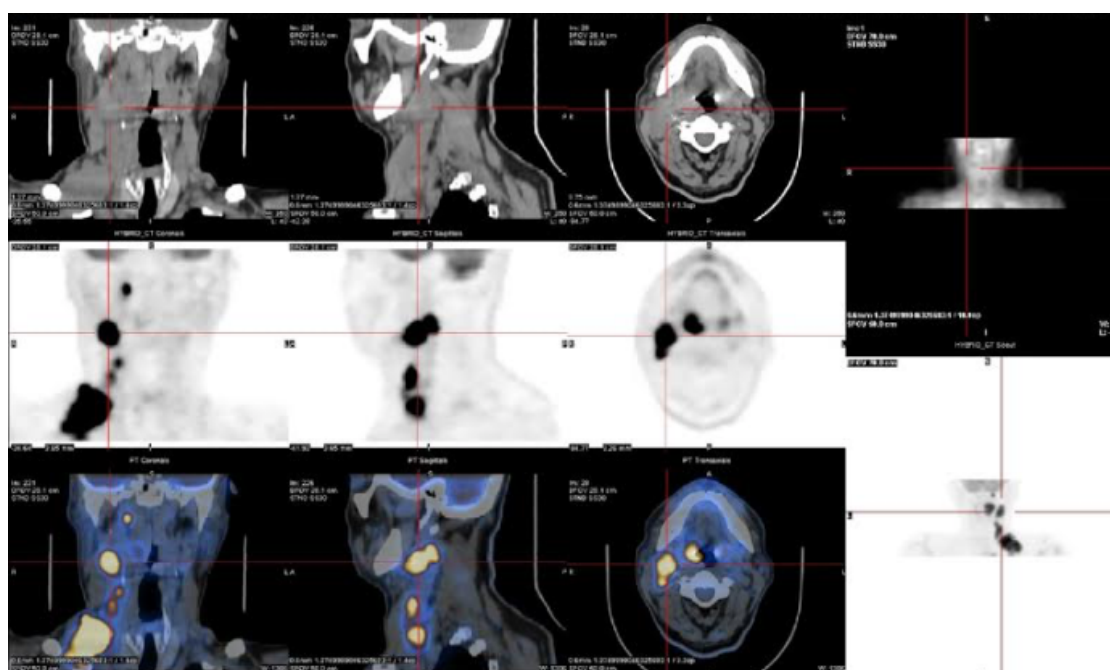
While tonsil is one of the most common site for head and neck tumor, primary SNEC of the tonsil it's a rarity⁴. Squamous cell carcinoma, minor salivary gland tumors, lymphomas, melanoma and sarcomas are also reported².

CASE REPORT

A 64 year-old caucasian male was admitted in the emergency department due to a neck mass. The patient had been in his usual state of health until one month before admission, when he noticed unpainful supraclavicular right neck mass. He did not present fever, hoarseness, dysphagia, dyspnea or otalgia. His medial history included hypertension, type 2 diabetes using insulin without target organ damage, atrial fibrillation on anticoagulation and a 30 pack-year history of smoking.

The physical exam reveals temperature of 36.5°C, blood pressure 117/76 mmHg, pulse 95 beats per minute and respiratory rate 16 breaths per minute. The oxygen saturation was 96%.

Figure 1. FDG-PET scan with radiopharmaceutical uptake in the right tonsil suggesting primary tumor

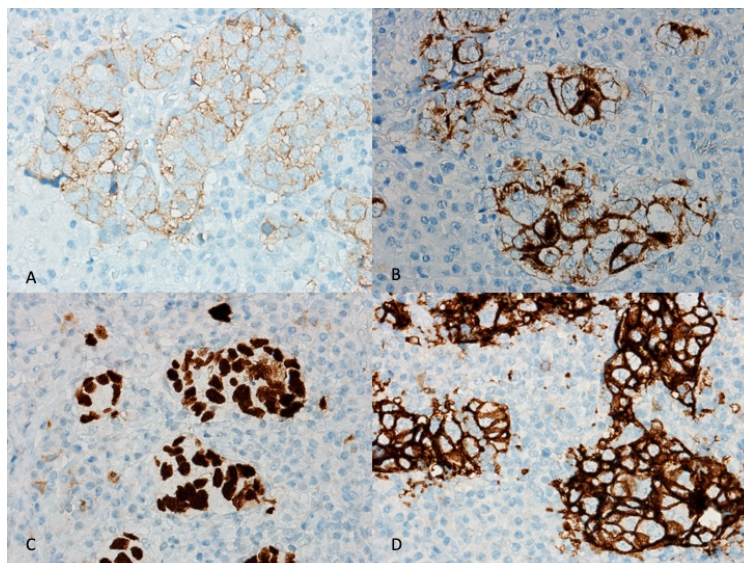


Correspondencia: arseniomiguelbarbosa@gmail.com

Cómo citar este artículo: Barbosa A, Relvas M, Borges C, Sá-Fernandes M. Small Cell neuroendocrine carcinoma of the tonsil. A case report. Galicia Clin 2021; 82-3: 171-173

Recibido: 13/07/2020; Aceptado: 05/03/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2349>

Figure 2. Histopathologic staining: A) positivity for synaptophysin; B) positivity for CK8/18; C) positivity for TTF-1; D) negativity for neural cell adhesion molecule (CD56)



The neck examination showed a fixed, non-tender, stony supraclavicular right mass and ipsilateral cervical lymphadenopathy. Thyroid gland palpation was normal. Otolaryngologist for head and neck examination evaluated the patient, which was normal besides the cervical mass.

Blood test that was obtained:

- Cell blood count showed only mild normochromic normocytic anemia (hemoglobin was 12,1 g/dL);
- Acute phase reactants, proteinogram, lactate dehydrogenase, serum calcium, renal and thyroid function and liver panel tests were normal. Human immunodeficiency virus (HIV) serology was negative.

Posteroanterior radiograph of the chest was normal. An electrocardiogram showed the known atrial fibrillation.

Biopsy of the neck mass revealed an invasive poorly differentiated neoplasm; the tumor cells had scant cytoplasm and irregular nuclei with fine granular chromatin with overexpression of synaptophysin and thyroid transcription factor 1 (TTF-1), characteristic features of small cell neuroendocrine carcinoma.

In order to clarify the primary tumor, a body-computed tomography (CT) scan revealed a right neck conglomerate lymphadenopathy (6,8 x 4 cm) and cervical and mediastinal lymphadenopathy (Figure 1); and rectal wall thickness. Rectosigmoidoscopy with biopsies was normal. Esophagogastroduodenoscopy was also normal. To identify the local of the primary tumor, a fludeoxyglucose positron emission tomography (FDG-PET) scan was performed and showed intense radiopharmaceutical uptake in the right tonsil suggesting primary tumor of this site (Figure 1). The patient underwent right tonsillectomy.

Histopathologic review of the lesion confirms the previous diagnose and immunochemistry was positive for synap-

physin (Figure 2A), cytokeratin (CK) 7, CK8/18 (Figure 2B), TTF-1 (Figure 2C) and neural cell adhesion molecule (CD56) (Figure 2D) and negative for CK20. The patient was diagnosed with neuroendocrine small cell carcinoma of the right tonsil. He underwent multidisciplinary evaluation and began palliative chemotherapy with carboplatin AUC 5 and etoposide, in an outpatient basis. There were no grade 3-4 toxicities. The patient presented a partial response in clinical and radiologic post-treatment evaluation and he is currently being evaluated to radiotherapy treatment to cervical and mediastinal lymphadenopathies. He is followed in an outpatient basis 12 months after the diagnosis.

CONCLUSIONS

SNEC is a malignant epithelial neoplasm with neuroendocrine morphology. SNECs are poorly differentiated and associated with poor prognosis due to its aggressive cell line^{1,2}.

SNEC of the tonsil is more common in males (2:1)^{2,3,4} and occurs most often between the 5th and 7th decades². Typically, the patient presents with a painful neck mass with symptoms of dysphagia, hoarseness and obstructive sleep apnea syndrome. (4) Although paraneoplastic syndromes including syndrome of inappropriate antidiuretic hormone secretion, Cushing's syndrome and Eaton-Lambert myasthenic syndrome have been associated with head and neck SNEC, there are no reports of these syndromes being associated with SNEC of the tonsil^{1,2}. Besides the locoregional spread to cervical lymph nodes, the tumor metastasizes most commonly to liver, lungs, bones, brain and skin².

Image detection plays an important role in the diagnosis of head and neck lesions, particularly in the exclusion of regional invasion or distant metastasis³. Computed tomography (CT) and/or magnetic resonance imaging (MRI) are useful to evaluate tumor size and maybe metastasis². PET is

gaining value not only for diagnosis, but also to planning and evaluates the effects of treatment³.

Nuclear chromatin, scant cytoplasm and mitotic figures are hallmarks of SNECs on light microscopy². Immunocytochemistry it's useful not only to confirm the neuroendocrine differentiation, but also to identify the site of origin⁵.

The most common biomarkers used to assess neuroendocrine differentiation include chromogranin A (greater specificity) and synaptophysin (greater sensitivity) and CD56⁵.

After confirmation of neuroendocrine differentiation, a panel of epithelial biomarkers is recommended to exclude paraganglioma, since it may change management and treatment. Immunohistochemical expression for CK 8/18 and negativity for CD20 sustains epithelial nature. After confirmation of neuroendocrine and epithelial differentiation, the next step is to assess tumor proliferation in order to classify as well or poorly differentiated neuroendocrine tumor, using the Ki-67 index⁵.

Recommendations for management of SNECs have not been established due to its rarity⁴. The approach of tonsil SNECs is based on SNECs of larynx and lungs treatment regimens. Various modalities have been indicated such as: surgical resection, radiotherapy, chemotherapy or a combination of these modalities. Chemotherapy should be considered in all patients with SNECs of head and neck by reason of its propensity for early metastasis^{2,4}. Platinum-based chemotherapy is the most common used regimen. Despite multimodality treatment, SNECs of the tonsil have an aggressive disease course and poor prognosis^{2,4}.

REFERENCES

1. Sehdev A, Zhao Y, Singh A, Sharma N; Primary Cell Carcinoma of the Tonsil: A Case Report and a Review of the Literature; *Case Reports in Oncology*. 2012;5:537-541.
2. Seen R, Bhutani N, Saini R, Jashanpreet; Primary Small Cell Carcinoma of the Tonsil: An Extreme Rarity; *Annals of Medicine and Surgery*. 2019; 44: 29-32.
3. Wang X, Chen Q, Meng J; Successful Cisplatin-Etoposide Chemotherapy Based Treatment of a Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Tonsil with Multiple Metastases: A Case Report; *OncoTargets and Therapy*. 2018; 11 5391-5395.
4. Wang H, Zou J, Zhou G, Yan J, Liu S; Primary Small Cell Neuroendocrine Carcinoma of the Tonsil: A Case Report and a Review of the Literature; *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*. 2014; 7(5):2678-2682.
5. Duan K, Mete O; Algorithmic Approach to Neuroendocrine Tumors in Targeted Biopsies: Practical Applications of Immunohistochemical Markers; *Cancer Cytopathology*. 2016; 124:871-84.

Quiste de la hendidura branquial en paciente anciano: un reto diagnóstico

Branchial cleft cyst in an aged patient: a challenging differential diagnosis

A 70-year-old male patient, with a medical history of stable multinodular goiter, was referred to the endocrinology consultation by nodular growth. Thyroid ultrasound showed a well-defined anechoic lesion in the right lobe with 30 mm at its largest diameter (longitudinal axis), and other micronodular structures of unsuspected malignancy (figure 1).

The patient presented no altered thyroid function (Thyroid-Stimulating Hormone [TSH] 1.28 μ UI/mL [0.27-4.2]; free T4 1.08 ng/mL [0.93-1.70]). Fine needle aspiration biopsy of the identified lesion was performed. A yellow and thick fluid was instantly visualized. Cytological examination evidenced superficial squamous cells without atypia, follicular cells and colloid fluid, favouring extrathyroidal origin. Cervical Computed Tomography (CT) was carried out, due to compressive symptoms (dysphagia and dyspnea).

It unveiled an ovoid intrathyroidal lesion, causing moderate prominence of the right thyroid lobe and contralateral tracheal shift (figure 2). Right hemithyroidectomy was performed without any complications. Extemporaneous intraoperative macroscopic examination denoted a thin-walled, cystic lesion with a smooth inner surface. The corresponding histopathological examination of the surgical specimen revealed a cystic wall covered by stratified pavement epithelium, consistent with a branchial cleft cyst (figures 3A and 3B). Compressive symptoms disappeared after surgery. Currently, the patient remains under 6-month follow-up with thyroid function tests and ultrasonographic reassessment.

Branchial cleft cysts are derived from the incomplete obliteration of branchial cleft apparatus that lasts after embryonic development. They are usually placed in the lateral cervical areas, representing a great proportion of the neck congenital anomalies¹. However, this case shows an intrathyroidal branchial cleft cyst, an extremely rare location, whose pathophysiology remains uncertain. It has been postulated that intrathyroidal cysts may develop from the failure to atrophy of the third or fourth branchial pouches, ending up closely, or inside, the thyroid gland². Malignancy should be presumed and excluded as neck cancers may present as cystic masses, especially concerning atypically located neck masses emerging in adulthood³. Hence, the diagnosis was confirmed only after histopathological analysis.

The present case is singular, due to the rarity of its initial presentation in adulthood, and its unusual intrathyroidal location. For this reason, the authors consider crucial a high level of suspicion, regarding the broad differential diagnosis of cervical masses, as other more frequent and well-known congenital anomalies (e.g., thyroglossal duct cyst).

REFERENCES

1. Adams A, Mankad K, Offiah C, Childs L. Branchial cleft anomalies: a pictorial review of embryological development and spectrum of imaging findings. *Insights Imaging*. 2016;7(1):69-76.
2. Liberman M, Kay S, Emil S, Flageole H, Nguyen LT, Tewfik TL, et al. Ten years of experience with third and fourth branchial remnants. *J Pediatr Surg*. 2002;37(5):685-90.
3. Pynnonen MA, Gillespie MB, Roman B, Rosenfeld RM, Tunkel DE, Bontempo L, et al. Clinical Practice Guideline: Evaluation of the Neck Mass in Adults Executive Summary. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;157(3):355-71.

Figure 1

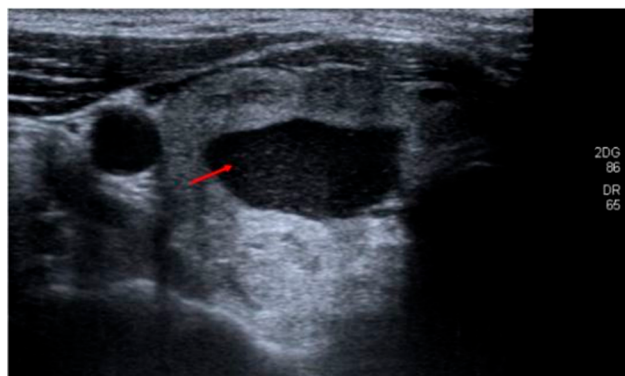


Figure 2

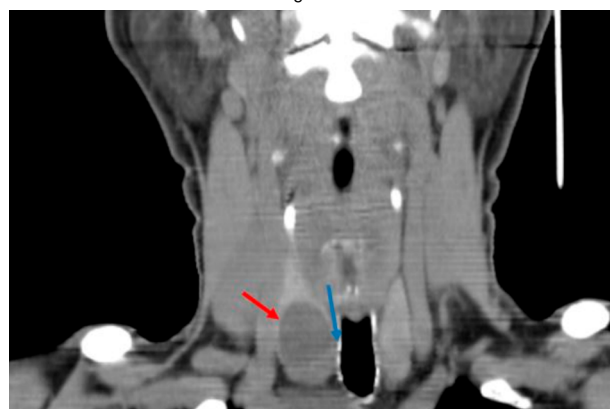


Figure 3A

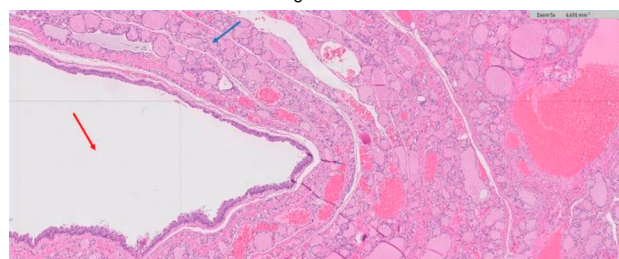
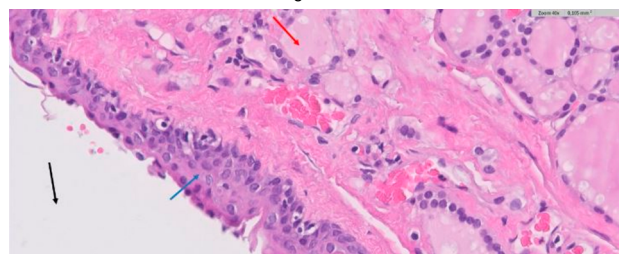


Figure 3B



Diogo Ramalho, Gustavo Rocha

Centro Hospitalar de Vila Nova de Gaia / Espinho

Correspondencia: silva.josedio@gmail.com

Cómo citar este artículo: Ramalho D, Rocha G

Branchial cleft cyst in an aged patient: a challenging differential diagnosis. *Gaceta Clínica* 2021; 82-3: 174

Recibido: 15/06/2020; Aceptado: 09/03/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2336>

Por un hilo

By a thread

ABSTRACT

The incidence of benign obstructive central airway disease has been increasing. There are several causes for this type of obstruction. The most common appears after orotracheal intubation and post-tracheotomy. The diagnosis of tracheal stenosis requires clinical suspicion and complementary diagnostic tests.

The authors describe the case of a patient who showed respiratory distress and dyspnoea that had biphasic stridor, with no changes in cardiopulmonary auscultation or in blood samples. Chest X-ray revealed severe narrowing of the tracheal air column at C7 level, confirmed by CT scan.

This report shows a rare case of tracheal stenosis, with images of clinical interest and relevance, that can alert scientific community to this situation.

Palabras clave: estenosis traqueal, post-intubación, vía aérea central obstructiva

Keywords: tracheal stenosis, post-intubation, obstructive central airway

CASE REPORT

There are several causes for benign obstructive central airway disease, including tracheomalacia, conditions that can cause chronic airway inflammation such as sarcoidosis, infectious or collagen diseases¹. Nevertheless, the most common causes are secondary obstructions to orotracheal intubation and post-tracheostomy^{1,2}.

Orotracheal intubation is associated with several types of complications¹ which can be divided into immediate or late complications, such as traumatic upper airway injuries or post-intubation tracheal stenosis, respectively³.

The incidence of tracheal stenosis after intubation is from 6 to 21%, according to some authors^{4,5}. Several risk factors may contribute to its onset, such as prolonged or traumatic intubation, old age, female gender, or the presence of comorbidities such as diabetes mellitus^{1,5,6}. Patients may exhibit cough, dyspnoea or stridor^{1,5}, and these manifestations depend on location, degree and speed of tracheal lumen narrowing¹.

The diagnosis of tracheal stenosis requires clinical suspicion and complementary diagnostic tests such as respiratory function tests¹, chest X-ray and computed tomography scan^{1,3}. Bronchofibroscopy is important for a treatment approach,⁷ which may be endoscopic or surgical^{1,2,5,8}.

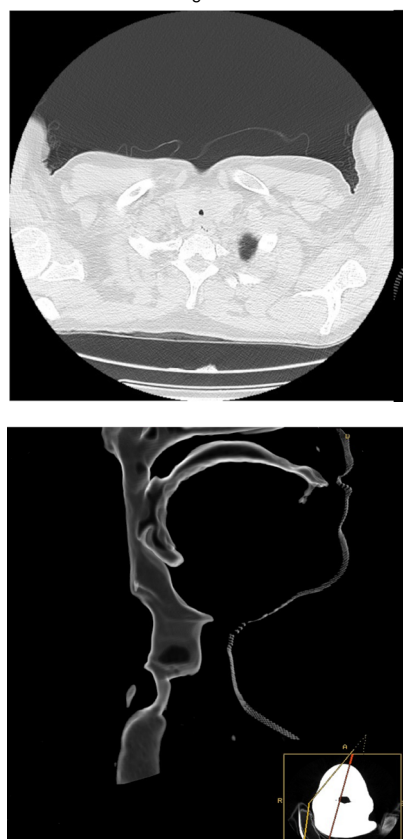
The authors describe the case of a 46-year-old male patient who exhibited respiratory distress and dyspnoea on minor exertion for approximately two weeks and was hospitalized for etiological study. This patient had a possible alcoholic liver disease (MELD 18 points, Child-Pugh C12) and was hospitalized due to rupture of oesophageal varicose veins requiring invasive mechanical ventilation for 5 days for airway protection, two weeks prior to the onset of this condition.

The patient had biphasic stridor, with no changes in cardiopulmonary auscultation or in blood samples. Chest X-ray revealed narrowing of the tracheal air column at C7 level. A cervical computed tomography scan showed an area of intense narrowing of the tracheal lumen in the lower cervical region, with relatively regular limits (Figure 1), and no other changes. Flexible bronchofibroscopy showed eccentric stenosis with 5 mm in diameter at the level of the isthmus of the thyroid gland.

The patient underwent airway reconstruction surgery with excision of three tracheal rings and end-to-end anastomosis, with good outcome and symptom resolution.

Post-intubation tracheal stenosis is the most frequent cause of reconstructive tracheal surgery^{4,6,9} and remains a surgical challenge¹⁰.

Figure 1



This article illustrates a case of post-intubation stenosis which, despite being a rare complication, can be life-threatening, so the authors highlight the importance of considering this diagnosis when there are suggestive symptoms to perform early^{3,4,9} appropriate and effective treatment.

Acknowledgements: Dr Nuno Neves, for selecting and reconstructing the images of the clinical case.

REFERENCES

1. Barros Casas D, Fernández-Bussy S, Folch E, Flandes Aldeytrriaga J, Majid A. Non-malignant central airway obstruction. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):345-354.
2. Shin B, Kim K, Jeong BH, et al. Clinical significance of differentiating post-intubation and post-tracheostomy tracheal stenosis. *Respirology*. 2017;22(3):513-520.
3. Donatelli J, Gupta A, Santhosh R, et al. To breathe or not to breathe: a review of artificial airway placement and related complications. *Emerg Radiol*. 2015;22(2):171-179.
4. Farzanegan R, Feizabadi M, Ghorbani F, et al. An Overview of Tracheal Stenosis Research Trends and Hot Topics. *Arch Iran Med*.
5. Jung YR, Taek Jeong J, Kyu Lee M, et al. Recurred Post-intubation Tracheal Stenosis Treated with Bronchoscopic Cryotherapy. *Intern Med*. 2016;55(22):3331-3335.
6. Songu M, Ozkul Y. Risk Factors for Adult Postintubation Tracheal Stenosis. *J Craniofac Surg*. 2019;30(5):e447-e450.
7. Nakamura M, Hisamura M, Hashimoto M, et al. Membranous tracheal stenosis in a patient with anorexia nervosa and self-induced vomiting- challenges in securing the airway. *Respir Med Case Rep*. 2017;21:36-38.
8. Viveiros F, Gomes J, Oliveira A, Neves S, Almeida J, Moura e Sá J. Topical application of mitomycin-C as an adjuvant treatment to bronchoscopic procedures in post-intubation tracheal stenosis. *Rev Port Pneumol*. 2013;19(6):276-280.
9. Farzanegan R, Farzanegan B, Alehashem M, et al. Item Selection and Content Validity of the Risk Factors of Post-Intubation Tracheal Stenosis Observation Questionnaire for ICU-Admitted Patients. *Tanaffos*. 2017;16(1):22-33.
10. Wright CD, Li S, Geller AD, et al. Postintubation Tracheal Stenosis: Management and Results 1993 to 2017. *Ann Thorac Surg*. 2019;108(5):1471-1477.

Catarina Cascais Costa¹, Cláudia Rosado²

¹Departamento de Pneumologia, ²Departamento de Medicina Interna, Centro Hospitalar Baixo Vouga .

Correspondencia: catarinacascais@gmail.com

Cómo citar este artículo: Cascais Costa C, Rosado C

Por um fio. *Gaceta Clínica* 2021; 82-3: 175

Recibido: 24/3/2020; Aceptado: 2/2/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2279>

Lesiones osteolíticas de la calota

Osteolytic lesions of skull cap

CASE REPORT

We report the case of a Caucasian 71-year-old female with schizophrenia, who presented to the emergency room with traumatic brain injury after falling. At the beginning, general surgery assessed the patient, and a skull X-ray was performed. It revealed multiple lytic injuries in the skull cap (figure 1) and with this finding, she was admitted in the Internal Medicine ward.

On physical examination she presented skin and mucous paleness, as well as a 5x3 cm nodule on the upper exterior quadrant of the right breast, irregular, with poorly defined edges and a palpable ipsilateral axillary adenopathy. Under these findings, a thorax-abdomen-pelvic computerized tomography was requested. It revealed diffuse involvement of the whole skeleton and confirmed the presence of a nodule. Under breast tumour with bone metastasis suspicion, patient was conducted for a breast eco-guided biopsy, confirming the presence of invasive carcinoma "no special type", starting hormonotherapy with letrozole.

Bone is one of the most common metastasis areas.¹ Skeleton osteolytic injuries often are evidenced in multiple myeloma and other solid tumours such as breast and lung.² Differential diagnosis of lytic bone lesions can include primary malign bone injuries, bone metastasis or even benign bones injuries.¹ Considering this, evaluation of a patient with these lesions becomes a challenge. Its clinical case intends to highlight the importance of physical examination, the key in the diagnostic process. Most bone metastasis are asymptomatic; however, it becomes a sign of advanced disease.³

REFERENCES

1. Coleman RE. Clinical features of metastatic bone disease and risk of skeletal morbidity. *Clin Cancer Res.* 2006;12(20 Pt 2):6243s-6249s.
2. Pockett RD, Castellano D, McEwan P, Oglesby A, Barber BL, Chung K. The hospital burden of disease associated with bone metastases and skeletal-related events in patients with breast cancer, lung cancer, or prostate cancer in Spain. *Eur J Cancer Care (Engl).* 2010;19(6):755-760.
3. Hamaoka T, Madewell JE, Podoloff DA, Hortobagyi GN, Ueno NT. Bone imaging in metastatic breast cancer. *J Clin Oncol.* 2004;22(14):2942-2953.

Palabras clave: lesiones osteolíticas, cáncer de mama, metástasis óseas

Keywords: osteolytic lesions, breast tumor, bone metastasis

Figure 1



Bela Machado, Lino Nóbrega

Internal Medicine Department. Hospital Central do Funchal, Madeira, Portugal

Correspondencia: bela.belinha@gmail.com

Cómo citar este artículo: Machado B, Nóbrega L. Lesiones osteolíticas de la calota. *Gaceta Clínica* 2021; 82-3: 176

Recibido: 1/5/2020; Aceptado: 21/1/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2307>

Ictus isquémico agudo en un paciente con tuberculosis diseminada

Acute ischemic stroke in a patient with disseminated tuberculosis

ABSTRACT

Miliary tuberculosis is an hematogenous dissemination of *Mycobacterium tuberculosis* which involves lungs, central nervous system, and lymph nodes. Stroke in tuberculous meningitis (TBM) occurs in 15-57% of patients, especially in advance stage and severe illness. We report a 21-year-old man with rapid onset confusion and right hemiparesis. Brain magnetic resonance imaging revealed acute ischemic stroke involving left internal capsule. After starting antituberculosis treatment and corticosteroids, he had a complete recovery.

Keywords: tuberculosis, miliary, acute ischemic stroke

Palabras clave: tuberculosis, miliar, ictus isquémico agudo

CASE REPORT

A 21-years-old man presented to the emergency department with a seven-day history of fever, cough, dyspnea, and palpitations. Respiratory examination confirmed bilaterally and diffuse crackles, abdomen was soft and tender. He was tachycardic (125 bpm), with a blood pressure of 105/85 mmHg and a respiratory rate of 24 cycles/min. SpO₂ on air was 92% and he presented fever (38,7°C).

Laboratory tests confirmed an elevated C reactive protein (45 mg/l) with normal renal and liver function tests. VIH was negative. A chest computed tomography (CT) showed micronodular shadowing compatible with miliary tuberculosis (Figure 1). Lumbar puncture was performed, revealing xanthochromic cerebrospinal fluid (CSF) with 150/mm³ white cells, 0.23 g/l glucose and 3,11 g/l of proteins. GeneXpert MTB/RIF was positive in sputum and cerebrospinal fluid. Antituberculosis treatment associated with corticosteroids (dexamethasone 4 mg daily) and oxygen was started. Four days after his admission he presented hemiparesis in right side, weakness, and dysarthria. MRI flair sequence showed lesions in left internal capsule as areas of increased signal (lacuna stroke, Figure 2). The Angio IRM time of flight (TOF) was normal.

It was decided to continue corticosteroids for 2 months and anti-tuberculosis drugs for 9. Medical treatment was associated with rehabilitation, with a complete recovery from neurological disorder.

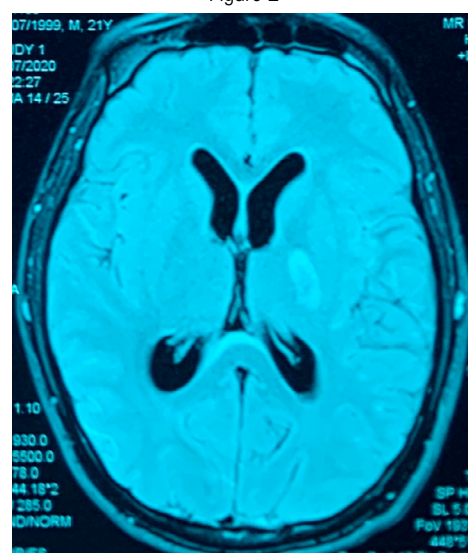
Miliary tuberculosis is a severe disease with an increased risk of respiratory failure, extensive neurological sequelae, and high mortality. Acute stroke may occur, and most of the infarcts are seen in the basal ganglia and internal capsule¹. Cerebral events occur due to the involvement of vessel wall by inflammatory exudate leading to panarteritis with secondary thrombosis and occlusion². Aneurismal dilatation, ruptured mycotic aneurysm and granulomatous septic embolism were rarely described³. Both CT and angio-MRI detect ischemic lesions, and diffusion weighted images (DWI) allow to define the time of lesions^{3,4}.

Tuberculous meningitis that associates stroke have a poor clinical outcome. Corticosteroid therapy must be linked with antituberculosis drugs, for reducing stroke frequency and hydrocephalous⁵.

Figure 1



Figure 2



REFERENCES

- Misra UK, Kalita J, Maurya PK. Stroke in tuberculous meningitis. *J Neurol Sci.* 2011;303(1-2):22-30.
- Del Brutto OH. Infections and stroke. *Handb Clin Neurol.* 2009;93:851-872.
- Lammie GA, Hewlett RH, Schoeman JF, Donald PR. Tuberculous cerebrovascular disease: a review. *J Infect.* 2009;59(3):156-166.
- Singh B, Garg RK, Singh MK, et al. Computed tomography angiography in patients with tuberculous meningitis. *J Infect.* 2012;64(6):565-572.
- Thwaites GE, Macmullen-Price J, Tran TH, et al. Serial MRI to determine the effect of dexamethasone on the cerebral pathology of tuberculous meningitis: an observational study. *Lancet Neurol.* 2007;6(3):230-236

Bouchentouf Rachid

Pulmonology department, Avicenna Military Hospital. Marrakech, Morocco

Correspondencia: bouchentouf_rachid@yahoo.fr

Cómo citar este artículo: Rachid B

Ictus isquémico agudo en un paciente con tuberculosis diseminada. *Gaceta Clin* 2021; 82-3: 177

Recibido: 29/7/2020; Aceptado: 15/4/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2354>

Cistitis enfisematosa

Emphysematous cystitis

CASE REPORT

A self-employed 76-year-old-woman had a personal history of type 2 diabetes mellitus, arterial hypertension, dyslipidemia, and ischemic heart disease (acute myocardial infarction in 2005). She went to the emergency department due to diffuse abdominal pain, vomiting and dysuria with 2 days of evolution. Abdomen was soft and painful to deep palpation in the lower quadrants and suprapubic region. Laboratory test showed leukocytosis and CPR 152 mg/dL. Urine revealed leukocyturia and nitrites. Urinary culture revealed *Escherichia coli*. Abdominal - pelvic CT scan was performed, describing a poorly filled bladder with multiple gas bubbles, apparently including in its wall, compatible with emphysematous cystitis (Figures 1, 2).

Emphysematous cystitis (EC) was described by Bailey in 1961 in an autopsy. It is a rare complication of urinary tract infections caused by gas-producing bacteria. Most cases are caused by *Escherichia coli* or *Klebsiella pneumoniae*. Other common pathogens include *Enterobacteria*, *Staphylococcus aureus*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Streptococcus* and fungi such as *Candida*.¹ Mostly affects women over 60 years² with diabetes mellitus as main risk factor. Also, anatomical malformations, obstructive uropathies, immunosuppression, recurrent urinary infections and neurogenic bladder are described with a high link to this entity³. The main symptom (up to 80% of the cases) is abdominal pain.⁴ The diagnosis is made through an imaging exam due to the presence of air inside the bladder wall.¹

REFERENCES

1. Ho MP, Chou AH, Wu YH, Tsai KC. Emphysematous cystitis in an elderly diabetic patient. *Geriatr Gerontol Int.* 2017;17(6):1027-1028.
2. Aramburu-López A, Ramos-Ugidos A et al. Cistitis Enfisematosa: caso clínico y breve revisión. *Rev. Arg. De Urol.* 2010, 75(3):164-6.
3. Cleves, DMC et al. Cistitis enfisematosa: Abordaje clínico y terapéutico. *Urol colomb.* 2016, 25 (1): p.46-49.
4. Iqbal N, Shah ARM, Saif UB, Hasan A, Iqbal MW, Ali M. Emphysematous Cystitis in a Non-Diabetic Male. *J Coll Physicians Surg Pak.* 2018;28(6):496-497.

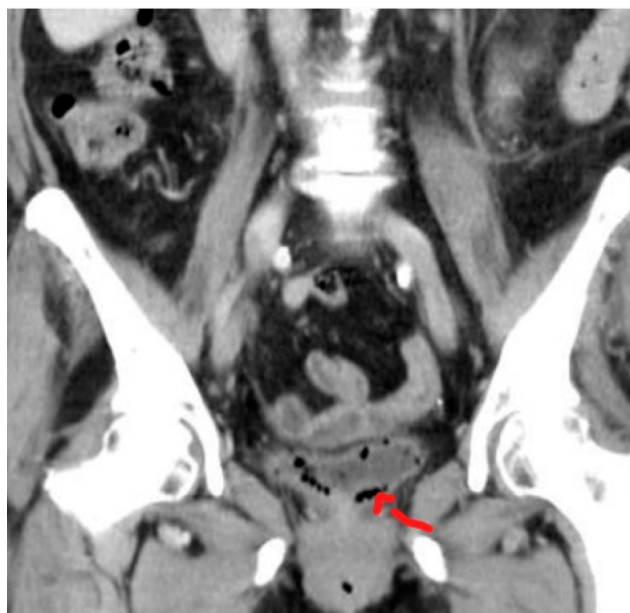
Palabras clave: infecciones del tracto urinario, cistitis, diabetes mellitus

Keywords: urinary tract infections, cystitis, diabetes mellitus

Figure 1. Intra - vesical bulla



Figure 2. Intra - vesical bulla



Francisco Gomes, Mariana Almeida, Ruth Feio,
Carina Ramalho

Serviço de Medicina Interna do Centro Hospitalar do Barreiro-Montijo

Correspondencia: mandjay82@gmail.com

Cómo citar este artículo: Gomes F, Almeida M, Feio R, Ramalho C
Cistitis enfisematosa. *Galicía Clin* 2021; 82-3: 178

Recibido: 22/9/2020; Aceptado: 21/1/2021 // <https://doi.org/10.22546/62/2376>

