



TEMA CENTRAL

MÁS ALLÁ DE LA TECNOLOGÍA: EL EQUIPO COMO PILAR FUNDAMENTAL EN LA MEDICINA

CASOS CLÍNICOS

- Técnica de expansión tisular para reconstrucción de cuero cabelludo en nevus melanocítico congénito gigante verrugoso. Reporte de caso
- Dermatomiositis clásica. Reporte de un caso
- Reporte de caso: mioclonias inducidas por quetiapina
- Cuando el fenómeno de Raynaud se acompaña de las temidas úlceras digitales: reporte de dos casos
- Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with minocycline prescribed for acne treatment. Case report
- BCGitis: Absceso pélvico por *Mycobacterium bovis* BCG posterior a inmunoterapia en cáncer de vejiga. Reporte de un caso
- Síndrome vasopléjico inducido por protamina. La importancia del ECLS con ECMO y protocolo CALS en casos complejos

- Síndrome de hipotensión intracranal en paciente neurocrítico: reporte de caso
- Desafíos en hemorragia cerebral y cirrosis hepática. Derivación ventricular bilateral como alternativa terapéutica
- Terapia con inhibidores de la vía m-TOR en recién nacidos con hiperinsulinismo congénito resistente a diásóxido y octreotida

CARTA AL EDITOR

- Jugando con la balanza: el desafío de las patologías con tratamientos opuestos

PORTRADA

- "¡Y los médicos... otra vez así!" - Alejandro Contreras Moiraghi





EDITORIAL

Editores invitados

Dr. Andrés Ferre Contreras

Jefe Técnico, Unidad Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Coordinador Académico, Campus Clínica Las Condes-Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Dr. Andrés Giglio Jiménez

Grupo Multidisciplinario de Sepsis, Hospital Son Llatzer e IdISBa. Illes Balears, España.

Unidad Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

Investigador Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Tema central

Más allá de la tecnología: el equipo como pilar fundamental en la medicina

La medicina avanza a pasos agigantados. La innovación tecnológica nos deslumbra con herramientas cada vez más sofisticadas, desde la inteligencia artificial en el diagnóstico hasta terapias de precisión impensadas hace pocos años. Sin embargo, cuando nos enfrentamos a pacientes con cuadros clínicos complejos, hay un factor que sigue siendo insustituible: el equipo de salud.

Más allá de cualquier avance tecnológico, la verdadera esencia de la medicina se sostiene en la interacción humana, en el trabajo colaborativo y en la capacidad de discutir en conjunto las mejores decisiones para nuestros pacientes. Enfrentar casos desafiantes no es solo una cuestión de conocimientos individuales o de acceso a recursos de última generación, sino de volver a la base: compartir, escuchar y construir en conjunto el mejor abordaje posible.

En situaciones críticas, cuando el desenlace es incierto y las decisiones pueden definir la calidad de vida o el proceso de muerte digna de un paciente, la fortaleza del equipo es lo que marca la diferencia. No siempre podemos garantizar la recuperación,

pero sí podemos asegurar que cada paciente reciba la mejor atención posible, con humanidad y rigor clínico. En estos momentos, la deliberación colectiva no es solo una buena práctica, sino una necesidad ética.

Este segundo número continúa con nuestra reflexión sobre la importancia del trabajo en equipo en la práctica médica. A través de los casos clínicos aquí publicados, se evidencia cómo la sinergia entre distintas especialidades permite encontrar soluciones que ningún profesional, por más experto que sea, podría alcanzar en solitario. La excelencia en salud no solo se mide por la tecnología disponible, sino por la capacidad de los equipos de integrarla en un marco de discusión y decisión compartida.

Que esta edición sirva como un recordatorio de que, en los momentos más críticos, es la cohesión del equipo, más que cualquier herramienta tecnológica, la que sostiene la calidad de la atención médica. Volver a la base, a la discusión clínica multidisciplinaria, es reafirmar la esencia misma de nuestra profesión.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Técnica de expansión tisular para reconstrucción de cuero cabelludo en nevus melanocítico congénito gigante verrugoso. Reporte de caso

Tissue expansion technique for scalp reconstruction in giant warty congenital melanocytic nevus. Case report.

Amauris Martínez Fernández, MD^a; Stephany García Sánchez, MD^b; Georgeana Chirino Rodríguez, MD^b; Christian Mayorga Hernández, MD^b✉.

^a Departamento de Cirugía Reconstructiva, Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología. La Habana, Cuba.

^b Departamento de Cirugía Plástica y Caumatología, Hospital Hermanos Almejeiras. La Habana, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 25/09/2024

Aceptado: 01/04/2025

Keywords:

Melanocytic Nevus Syndrome, Congenital; Scalp; Reconstructive Surgical Procedure; Tissue Expansion Technique; Case Report.

Palabras clave:

Síndrome del Nevo Melanocítico Congénito; Cuero Cabelludo; Procedimiento Quirúrgico Reconstructivo; Técnica de Expansión Tisular; Reporte de Caso.

RESUMEN

Objetivo del trabajo: presentar el empleo de la técnica de expansión tisular para corregir defecto del cuero cabelludo producto de la resección de un nevus melanocítico congénito gigante verrugoso.

Caso clínico: paciente de sexo masculino, de 27 años de edad, portador de nevus melanocítico congénito gigante verrugoso, ubicado en la región fronto-parieto-occipital derecha del cuero cabelludo y el polo superior del pabellón auricular ipsilateral.

Discusión: el empleo de la técnica de expansión tisular se prioriza cuando la zona afectada es muy extensa y el resultado reconstructivo, empleando otras técnicas quirúrgicas, no resulte satisfactorio para el paciente.

Conclusiones: la expansión tisular es una técnica efectiva para reconstruir grandes defectos del cuero cabelludo, preservando las características del mismo, dejando cicatrices fácilmente ocultables.

ABSTRACT

Objective: to present the use of tissue expansion technique to correct a scalp defect secondary to the resection of a giant warty congenital melanocytic nevus.

Clinical case: 27 year old male patient who presents with a giant warty congenital melanocytic nevus, which occupies the right fronto-parieto-occipital region of the scalp and the upper pole of the ipsilateral auricle.

Discussion: the use of tissue expansion techniques is prioritized when the affected area is very extensive and the reconstructive result, using other surgical techniques, will not be satisfactory for the patient.

Conclusions: tissue expansion is an effective technique to reconstruct large defects of the scalp, preserving its characteristics, leaving scars that can be easily hidden.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: nicolasmayo0@gmail.com



INTRODUCCIÓN

La incidencia informada de nevus melanocítico congénito (NMC), de cualquier tamaño, varía ampliamente desde <1% hasta 31,7%; la mayoría de los estudios calculan una incidencia de <1% a 3,6%. Poseen la particularidad de manifestarse durante el primer año de vida, crecer durante la infancia, y alcanzar su mayor expresión en la adolescencia¹.

Tomando en consideración su tamaño, se clasifican en pequeños cuando no superan los 1,5 cm, medianos cuando oscilan entre 1,5-19,9 cm y grandes o gigantes cuando sobrepasan los 20 cm o cubren un área mayor a 120 cm².

En su diagnóstico y tratamiento se deben considerar las repercusiones fisiológicas, las complicaciones asociadas al desarrollo de melanomas y el fuerte impacto psicológico y social que esta afección provoca en los pacientes dada la apariencia estética que confiere¹⁻³.

Los protocolos quirúrgicos más utilizados para la extirpación de los NMC Gigantes (NMCGs) toman en cuenta la expansión tisular, los colgajos de avance, la rotación y transposición, los colgajos libres microquirúrgicos, los regeneradores dérmicos y, excepcionalmente, los injertos cutáneos⁴⁻⁶.

La técnica de expansión tisular permite obtener superficie cutánea mediante la distensión progresiva de la piel, empleando un dispositivo inflable que se implanta temporalmente dentro del tejido por vía externa. El expansor está constituido por una bolsa de silicona que se rellena progresivamente con suero fisiológico para ir creando la expansión del tejido; y una válvula mediante la cual se inyecta transcutáneamente la solución fisiológica que se acumulará en el expansor.

El objetivo del trabajo es presentar el empleo de la técnica de expansión tisular para corregir un defecto extenso del cuero cabelludo secundario a la extirpación de un nevus melanocítico congénito gigante verrugoso.

CASO CLÍNICO

Paciente de sexo masculino, de 27 años de edad, portador de un nevus melanocítico congénito gigante verrugoso, que ocupa la región fronto-parieta-occipital derecha del cuero cabelludo y polo superior del pabellón auricular ipsilateral (figura 1).

En la entrevista médica los padres refieren que el paciente nació con un lunar en esa zona, el cual fue creciendo progresivamente en el tiempo. Durante la adolescencia presentó múltiples episodios de infección local relacionadas con el nevus que requirieron tratamiento médico acompañado de drenaje quirúrgico.

Se evaluó en comisión multidisciplinaria del Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología integrada por las especialidades de tumores periféricos, otorrinolaringología, oftalmología, dermatología, psicología y cirugía reconstructiva.

Las diferentes especialidades realizaron exámenes generales, todos negativos para síndromes relacionados al nevus, sin evidencia de daño neurológico ni malformaciones asociadas. La biopsia fue positiva para NMCG. La tomografía computarizada mostró que no había compromiso de planos profundos como musculares ni óseos, ni se evidenció presencia de cavitaciones.

El grupo multidisciplinario del caso decidió aprobar tratamiento quirúrgico mediante cirugía reconstructiva con el uso y colocación de un expansor tisular; técnica que se llevaría a cabo mediante 3 intervenciones.

Primera intervención: en la planificación quirúrgica preoperatoria (figura 2) se definió y realizó el diseño del bolsillo con las dimensiones exactas donde sería colocado el dispositivo tisular. Se inicia la primera intervención colocando el expansor tisular, con superficie lisa, forma rectangular, volumen 480 ml, de 20 cm de largo por 5 cm de ancho con válvula de inyección a distancia. Para su colocación se realizaron 3 incisiones distribuidas por la región parietal y occipital, con el fin de poder realizar la colocación del



Figura 1. Nevus melanocítico congénito gigante verrugoso en cuero cabelludo.



Figura 2. Diseño del bolsillo con las dimensiones donde será colocado el expansor tisular.

expansor en plano subgaleal, paralelo al eje mayor del nevus con bolsillo ubicado a 2,5 cm del borde de la lesión (figura 3). Se concluyó la técnica con el cierre por planos con sutura no reabsorbible (nylon 2.0) y puntos Mayo simples (figuras 4A y 4B), se introducen y se fijan drenajes de Penrose. Se infiltraron 70 ml de solución salina al 0,9% con el objetivo de comprobar funcionamiento y correcta colocación del dispositivo, ayudando con la hemostasia por compresión y evacuación de hematomas a través del drenaje.



Figura 3. Confección del bolsillo e introducción del expansor por incisión frontal.

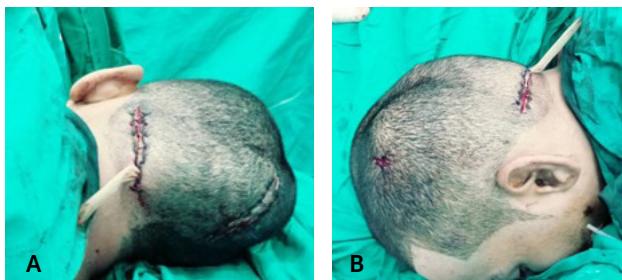


Figura 4. Expansor tisular colocado en el bolsillo, incisiones media y posterior suturadas.

A los 15 días del post operatorio se comienza a realizar el proceso de infiltración con solución salina, entre 30 a 50 ml en cada control semanal, guiado por los signos de tensión del tejido a expandir, viéndolo el dolor, cambio de coloración y temperatura hasta lograr un volumen total de 480 ml.

Durante este periodo de infiltraciones se realizó al unísono tratamiento del polo superior del pabellón auricular con exérésis del nevus y autoinjerto de piel.

Segunda intervención: se realizó una resección amplia del NMCG, hasta el plano facial sin retirar el expansor ni movilizar el tejido expandido (figura 5), ya que el nevus presentaba contaminación, y en planos más profundos focos de infección local.

Durante su evolución, se le realizaron curaciones semihúmedas diarias. Cultivos de la zona dieron positivos a *S. aureus* y *P. aeruginosa* y se instaló tratamiento antibiótico con ceftriaxona y meropenem según antibiograma, hasta obtener una zona receptora provista de tejido de granulación en óptimas condiciones.

Tercera intervención: se realiza una planificación quirúrgica para retirar el expansor tisular y vestigios que quedaron del NMCG verrugoso (figura 6). Mediante una incisión en el cuero cabelludo, próximo y paralelo al eje mayor del nevus, se realiza apertura del bolsillo y se obtiene visión directa del expansor (figura 7); se retiró el dispositivo, quedando tejido suficiente para cubrir la zona cruenta (figura 8).

Al tejido expandido se le practicaron 2 incisiones, una frontal y otro posterior occipital para permitir el avance del colgajo y colocarlo sobre la zona del defecto ocasionado por la exérésis del NMCG verrugoso (figura 9). Las líneas blancas discontinuas representan el avance del colgajo, mientras que las letras ABC y ABC primas son puntos de unión respectivos del tejido expandido al defecto. Se concluye la cirugía con cierre por planos, colocación de drenaje y vendaje compresivo (figura 10).



Figura 5. Zona cruenta resultante de la exérésis del NMCG verrugoso.



Figura 6. Planificación quirúrgica para retirar el expansor tisular y vestigios que quedaron del NMCG verrugoso.



Figura 7. Apertura del bolsillo con visión directa del expansor.



Figura 8. Remanente de tejido expandido y expansor tisular retirado.

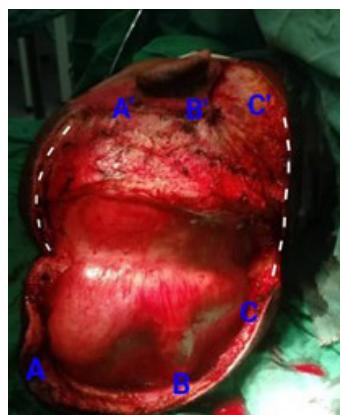


Figura 9. Incisiones realizadas para el avance del colgajo.



Figura 10. Post operatorio mediato.

DISCUSIÓN

El tratamiento quirúrgico de los defectos del cuero cabelludo, además de valorar la posible asociación con malformaciones del sistema nervioso central, la existencia de un melanoma y la vascularización de la zona, transita por un fuerte componente estético^{2,3,7}. Por ende, la elección del método a emplear debe contemplar los posibles resultados cosméticos, tomando en consideración la alta expectativa de la familia y del paciente con la reconstrucción del defecto.

Existen variadas técnicas quirúrgicas para cubrir extensas superficies de cuero cabelludo luego de traumatismos de diversa índole. Los colgajos de cuero cabelludo en espejo o media luna, los colgajos libres microvascularizados, con dorsal ancho o epiplón, de glúteo o recto abdominal, las técnicas de expansión tisular y los colgajos prefabricados destacan entre los más empleados, cada uno con sus ventajas y desventajas (tabla 1).

El principio básico de que el tejido blando puede cambiar su forma y tamaño bajo fuerzas internas y externas, permite definir a la

expansión tisular como la habilidad que posee el tejido vivo para incrementar su área de superficie en respuesta a la presión que puede ejercer una masa creciente.

El expansor tisular está constituido por una bolsa de silicona que se rellena progresivamente con suero fisiológico para ir creando la expansión del tejido, y una válvula mediante la cual se inyecta transcutáneamente la solución fisiológica que se acumulará en el expansor. Se recomienda colocarlo en piel sana alejada de la zona a expandir, sin afectar la irrigación del colgajo y en forma radial o perpendicular a las tensiones más importantes de llenado del expansor. La válvula protésica debe colocarse alejada del expansor y tener un fácil acceso que evite lesionarlo cuando se insufla el líquido.

El abordaje de los defectos extensos en superficie craneal, empleando la técnica mencionada, se centra en la búsqueda de resultados funcionales y estéticos óptimos; su empleo se prioriza cuando la zona afectada es de gran dimensión, y el resultado reconstructivo empleando otras soluciones quirúrgicas como los colgajos, no resulte óptimo para el paciente^{6,10}.

Técnica	Ventajas	Desventajas
1 Colgajos locales de cuero cabelludo	Proporcionan una buena correspondencia de color, textura y profundidad, a la vez que minimizan las cicatrices y mantienen la alineación del cabello ⁸ .	Presenta la limitante de emplearse solo para reconstruir defectos pequeños y medianos. Conlleva a complicaciones estéticas como las alopecias.
2 Colgajos libres microvascularizados (de omento, de glúteo, recto abdominal)	Permiten transportar tejido de áreas distales para cubrir defectos extensos en los que se requiere tejido de estructura similar que permitan una reconstrucción más funcional y cosmética.	Deben ser realizados por profesionales experimentados con entrenamiento en cirugía microvascular. Presentan una alta incidencia de trombosis venosa.
3 Colgajo prefabricado	Transferencia de gran cantidad de tejido independiente de su anatomía vascular original; reduce la morbilidad de la zona donante. Transferencia de tejido con resultado estético aceptable a partir de una unidad pre formada ⁹ .	Tiempo quirúrgico más extenso; alta especialización de los equipos médicos. Presencia de complicaciones como trombosis venosa.
4 Expansor tisular	Incremento controlado de tejido. Favorece la vascularización por lo cual mejora viabilidad y pronóstico del colgajo o tejido. Al ser tejido vecino del defecto primario permite mantener características de textura color y anexos. Tiempo quirúrgico más corto en relación a otros procedimientos.	Múltiples visitas médicas para aumentar el volumen. Necesita una segunda intervención quirúrgica donde pudiesen existir complicaciones que comprometan la expansión.

Tabla 1. Ventajas y desventajas de técnicas quirúrgicas para cubrir extensiones de cuero cabelludo.

Las ventajas de esta técnica se enmarcan en permitir un incremento controlado de tejidos específicos, aumentando su vascularidad, mejorando el aporte sanguíneo y, por tanto, la viabilidad y pronóstico de los colgajos. Genera suficiente tejido para cubrir el defecto primario, así como el sitio donador. Conserva las mismas características de textura, color anexos y sensibilidad de la región, algunos autores destacan tiempos quirúrgicos mínimos en comparación con los colgajos musculo-cutáneos y los libres^{5,10,11}.

Las características anatómicas del cuero cabelludo, como su elasticidad, su facilidad para deslizarse y la baja presencia de vasos sanguíneo y nervios facilita el empleo de este tipo de dispositivo para la corrección de defectos en esa zona, con muy bajo porcentaje de complicaciones⁶.

Sorolla¹⁰, en un estudio multicéntrico retrospectivo expone un bajo número de inconvenientes, referidas todas a complicaciones menores como dolor, hematomas, infección localizada, alopecia temporal y cicatriz hipertrófica.

El empleo de este procedimiento, y la cantidad de expansores que se utilicen es una decisión individual para cada paciente¹². En la actualidad, la selección de los casos, el refinamiento de la técnica y su combinación con otras alternativas quirúrgicas (colgajos locales, regionales, injertos libres, etc.), hacen de la expansión tisular un instrumento útil en la cirugía reconstructiva del cuero cabelludo¹¹.

El caso presentado evolucionó de manera favorable, con una excelente tolerancia al procedimiento reconstructivo aplicado, sin complicaciones posoperatorias. Los resultados estéticos fueron satisfactorios tanto para el paciente como para sus familiares, logrando una mejora significativa en su calidad de vida y una reducción notable de la afectación psicológica que experimentaba.

CONCLUSIONES

La expansión tisular es una técnica efectiva para reconstruir grandes defectos del cuero cabelludo, preservando las características del mismo, dejando cicatrices que pueden ocultarse fácilmente y logrando hacer reconstrucciones de varias subunidades.

Financiación:

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Consideraciones éticas:

Este informe de caso cuenta con el consentimiento informado y autorización del paciente, quien aceptó el uso de sus datos e imágenes con fines educativos y de investigación al momento de su ingreso al Instituto Nacional de Oncología y Radiobiología de Cuba.

Conflicto de intereses:

Los autores declaran no presentar conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jahnke MN, O'Haver J, Gupta D, Hawryluk EB, Finelt N, Kruse L, et al. Care of Congenital Melanocytic Nevi in Newborns and Infants: Review and Management Recommendations. *Pediatrics*. 2021;148(6):e2021051536. doi: 10.1542/peds.2021-051536.
2. Paredes Lascano P, Bravo Paredes A, Ortiz Meneses K. Nevo melanocítico congénito gigante. Caso Clínico. [Giant Congenital Melanocytic Nevus, Clinical Case]. *Rev Ecuat Pediatr*. 2020;21(1):artículo 6:1-9.
3. de la Rosa-Santana JD, Segura-Linares L, Vázquez-Gutierrez GL. Nevus melanocítico gigante congénito. A propósito de un caso. [Congenital giant melanocytic nevus. A case report]. *Rev Dos Dic*. 2020;3(2).
4. López Gutiérrez JC, García Palacios M, Díaz M, Soto C, Ros Z. Indicación para la extirpación precoz de los nevus congénitos gigantes. *Cir Pediatr*. 2010;23(3):165-169.
5. Hechavarria Jiménez Y, Rojas Bruzón R, Gonce Cutié W A, Quintana Santana K. Uso de expansores tisulares en defecto de cuero cabelludo. *Correo Cient Med*. 2016;20(2): 426-433.
6. Ramírez Andersen R. Principios básicos de la expansión cutánea. *Cuad Cir*. 2018;15(1):83-95. doi: 10.4206/cuad.cir.2001.v15n1-16.
7. Sánchez Hidalgo MR, Valdés Madrigal I, Borges Sánchez EC. Nevus verrugoso gigante con componente angiomatico cavernoso. Presentación de un caso. [Giant Warty Nevus with Cavernous Angioma Component. Case Presentation]. *Rev Finlay*. 2020;10(1):50-55.
8. Fu-Chan Wei FC, Mardini S. *Flaps and Reconstructive Surgery*. 2ed. 2016; Elsevier.
9. Rivas León B, Noguera Ramos R, Ortiz López JB, Gómez Mendoza FF. Colgajo prefabricado occipital para cobertura de exposición ósea craneal. [Prefabricated occipital flap to cover cranial bone exposition]. *Cir Plást Iberolatinoam*. 2010;36(1):87-92.
10. Sorolla JP, Obaid M, Ibarra C, Arbulo D, Bautista A, Wisnea P, et al. Expansores tisulares en reconstrucción de defectos craneofaciales: estudio multicéntrico retrospectivo. [Tissue expansion in reconstruction of craniofacial defects. Multicenter retrospective study]. *Cir Plast Iberolatinoam*. 2014;40(4):413-420. doi: 10.4321/S0376-78922014000400008.
11. Centeno-Rodríguez M, Centeno-Ramírez C. Expansores tisulares: Conceptos generales. *Acta Med. Costarric*. 2000;42(3):109-114.
12. Altamirano-Arcos C, Íñigo-Arroyo F, Chávez-Serna E, Andrade-Delgado L, Apellaniz-Campo AG, Carrillo-Romero A, Íñigo-Muñoz F, Guevara-Valmaña OL. Reconstrucción de piel cabelluda con injerto de espesor parcial y expansor tisular secundario a mordedura de perro en paciente pediátrico. *Cir Plast*. 2019;29(2):236-242. doi:10.35366/91717.



CASO CLÍNICO / CASE REPORT

Dermatomiositis clásica. Reporte de un caso

Classic dermatomyositis. Case report

Andry Devia-Pardo, MD^a✉; Ayda Mongui-Fonseca, MD^a; Lina Marroquín-Bravo, MD^a; Teresita Pérez-Alonso, MD^a.

^a Hospital Clínico Quirúrgico Hermanos Ameijeiras, Departamento de Dermatología. La Habana, Cuba.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 12/10/2024

Aceptado: 13/03/2025

Keywords:

Dermatomyositis; Myopathy; Muscle Biopsy; Gottron's Papules.

Palabras clave:

Dermatomyositis; Miopatía; Biopsia Muscular; Pápulas de Gottron.

RESUMEN

Introducción: La dermatomiositis es una miopatía inflamatoria de curso variable con diferentes manifestaciones clínicas, predominantemente cutáneas, que puede presentar una evolución crónica y progresiva con daño muscular irreversible y morbimortalidad significativas. El objetivo de este artículo es describir el caso clínico de una paciente con dermatomiositis clásica.

Presentación del caso clínico: Una mujer de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial presentó debilidad muscular en la cintura escapular y pélvica en octubre de 2022, con limitación significativa de sus actividades cotidianas. Se encontraron diversas manifestaciones cutáneas y musculares que motivaron la realización de una biopsia muscular y cutánea, así como una electromiografía. Según los hallazgos de la exploración física y los resultados de otros estudios, se propuso el diagnóstico de dermatomiositis clásica del adulto, no asociada a procesos neoplásicos. Se inició tratamiento con hidroxicloroquina e inmunosupresores, con una respuesta terapéutica adecuada.

Conclusión: El diagnóstico preciso de dermatomiositis requiere la integración del cuadro clínico, los estudios de laboratorio, la histología y la electromiografía. Esto permite iniciar un tratamiento adecuado para obtener, en la mayoría de los casos, una respuesta clínica satisfactoria.

ABSTRACT

Introduction: Dermatomyositis is an inflammatory myopathy of variable course with different clinical manifestations, predominantly in the skin, which can present a chronic, progressive evolution with irreversible muscle damage and significant morbidity and mortality. The objective of this article is to describe the clinical case of a patient with classic dermatomyositis.

Clinical Case Presentation: A 59-year-old woman with a history of high blood pressure experienced muscle weakness in the shoulder and pelvic girdles in October 2022, with significant limitation of her daily activities. Various skin and muscle manifestations were found and motivated the execution of muscle and skin biopsies and electromyography. According to the findings on physical examination

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: juliethdepa2808@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.006>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



and the results of the other studies, the diagnosis of a classic adult dermatomyositis not associated with neoplastic processes was proposed. Treatment with hydroxychloroquine and immunosuppressants was initiated, with an adequate therapeutic response.

Conclusion: The accurate diagnosis of dermatomyositis requires the integration of the clinical picture, laboratory studies, histology and electromyography. This allows for the initiation of appropriate treatment in order to obtain, in most cases, a satisfactory clinical response.

INTRODUCCIÓN

Las miopatías inflamatorias idiopáticas constituyen un grupo heterogéneo de enfermedades sistémicas adquiridas, caracterizadas por debilidad muscular crónica y progresiva, acompañada de infiltración celular inflamatoria en el músculo esquelético¹. Su clasificación se basa en criterios clínicos, serológicos, histopatológicos y radiológicos. Las categorías principales son: dermatomiositis (clásica, amiopática, juvenil, asociada a malignidad), polimiositis, miositis por cuerpos de inclusión, síndrome antisintetasa, miositis de superposición, miositis necrotizante inmunomedida y miositis infecciosa².

En un paciente con sospecha de dermatomiositis (DM), es esencial evaluar un perfil de autoanticuerpos que permita confirmar el diagnóstico, diferenciar subtipos de la enfermedad, identificar complicaciones asociadas y determinar el pronóstico. Estos autoanticuerpos se dividen en dos categorías principales: a) autoanticuerpos específicos de miopatías inflamatorias (miopatía idiopática inflamatoria) y b) autoanticuerpos asociados a miopatías inflamatorias que, aunque no son específicos de DM, se encuentran en diversos subtipos de miopatías inflamatorias y pueden sugerir asociaciones particulares².

La DM es la única miopatía inflamatoria que se caracteriza por presentar lesiones dermatológicas. Por tanto, debiesen ser reconocidos de manera oportuna, ya que pueden constituir los primeros hallazgos de la enfermedad². El eritema en heliotropo y las pápulas de Gottron (pápulas que confluyen y pueden formar placas eritematosas a violáceas, que se acompañan de escamas y se localizan de forma simétrica sobre la región dorsal de las articulaciones metacarpofalángicas e interfalángicas, codos y rodillas) son patognomónicos y tienden a asociarse con la actividad de la enfermedad³.

El curso de la enfermedad es variable con diferentes manifestaciones clínicas que pueden presentar una evolución crónica, progresiva, daño muscular irreversible y una importante morbi-mortalidad. Algunos pacientes al inicio tienen enfermedad muscular grave, mientras que otros pueden cursar sin sintomatología miopática^{3,4}.

La biopsia muscular es la prueba más precisa para confirmar el diagnóstico y excluir otras causas de debilidad muscular o erupción cutánea. Elegir el músculo correcto para la biopsia es crucial para evitar un diagnóstico erróneo. La biopsia muscular se debe obtener en músculos débiles identificados por examen físico o contralaterales a los músculos anormales, identificados por electromiografía⁵.

Se recomienda obtener una biopsia muscular de pacientes con sospecha de dermatomiositis por su capacidad para confirmar el diagnóstico, clasificar el subtipo de la enfermedad, evaluar el pronóstico y guiar las decisiones terapéuticas. Es esencial cuando el diagnóstico clínico y serológico es incierto, especialmente en casos de miopatía inflamatoria seronegativa. Por otra parte, los pacientes que tienen las manifestaciones cutáneas características pero que carecen de debilidad muscular, se deben someter a una biopsia de piel⁵.

El objetivo del presente artículo es describir el caso clínico de una paciente con dermatomiositis clásica.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Síntomas

Mujer de 59 años con antecedentes de hipertensión arterial tratada con lisinopril: 10 mg/día, atenolol: 50 mg/día y furosemida: 20 mg cada 12 horas. Presenta, además, glaucoma en estudio, hepatopatía crónica diagnosticada por biopsia hepática en 2017 y tiroiditis de Hashimoto sin tratamiento. Los antecedentes familiares no son relevantes. En julio de 2021, tras padecer COVID-19, desarrolló un rash en la región inframamaria y abdominal, acompañado de eritema, descamación, sensación urente y prurito leve, que mejoró parcialmente tras el proceso viral.

En octubre de 2022, la paciente experimentó debilidad muscular en las cinturas escapular y pélvica, lo que le impedía levantarse o levantar los brazos por encima de la cabeza. Esto le obligó a depender de sus familiares para actividades cotidianas como peinarse, alimentarse y cepillarse los dientes, afectando considerablemente su calidad de vida.

Signos

Presentó máculas eritematovioláceas en la región malar y hombros, así como pápulas eritematovioláceas en las manos, especialmente en las articulaciones metacarpofalángicas e interfalangicas, acompañadas de sensación urente, distrofia cuticular y telangiectasias periungueales (figura 1).

En el examen físico dermatológico, la paciente presentaba un fototipo cutáneo tipo III según la clasificación de Fitzpatrick, con eritema en heliotropo que afectaba el rostro, pabellones auriculares (figura 2), cuello, área en "V" del escote, hombros y parte posterior del tórax, conocido como "signo del chal".

En las extremidades superiores se observaron pápulas de Gottron a nivel de los nudillos de forma bilateral, junto con distrofia cuticular y telangiectasias en los pliegues ungueales, acompañadas de edema y ligera deformidad articular en las articulaciones interfalangicas proximales y mediales. En las extremidades inferiores se identificaban pápulas de Gottron en las rodillas, con edema y leve deformidad articular definida como el aumento de volumen por edema y eritema violáceo marcado. Además, se observaba eritema macular confluyente en los muslos, conocido como "signo de la pistolería" (figura 2). La fuerza muscular, evaluada mediante la escala de Daniels, era de 2/5 en las extremidades superiores e inferiores, con disminución simétrica, compromiso proximal y distal, con movimientos activos, pero sin poder vencer la gravedad ni la resistencia. No se constató la presencia de cefaloparesia o disfagia.

Laboratorio

De forma inicial se realizó un grupo extenso de exámenes de laboratorio que incluyó: hemograma (normal), velocidad de sedimentación globular (VSG) de 65 mm/h, estudios microbiológicos (negativos), química sanguínea (normal), panel de autoanticuer-

pos, biopsia de lesiones cutáneas y estudios imagenológicos y marcadores tumorales para descartar procesos neoplásicos (todos negativos). El panel de autoanticuerpos resultó: ANA: positivo, anti-LKM1: negativo; anticuerpos antimitocondriales: negativo; anti-DNA (IgG): negativo; anti-MI2: positivo; anti-DNA de doble cadena, anti-U1RNP, anti-Sm, anti-SS-A, anti-Ro52, anti-SS-B/ La, anti-SCL70, anti-CENP-B, anti-Jo/histona, anti-nucleosoma, anti-RibPO y AMA-M2: todos negativos; CA125: negativo; antígeno carbohidratado: negativo; anticuerpos antitiroideos: 5 negativos y antitransglutaminasa (IgA, IgG): 2 negativos.

Exámenes complementarios

La biopsia cutánea reveló una dermatitis alérgica urticaria, y los niveles de creatina quinasa total (CK) confirmaron valores de 1 525 U/l. Además, se realizaron otros exámenes complementarios como: ecocardiograma, radiografía y tomografía de tórax, ecografía de abdomen, Doppler carotídeo, ultrasonido ginecológico, ultrasonido de tiroides, los cuales fueron normales.

Se realizó una evaluación exhaustiva para descartar neoplasias que incluyó evaluación clínica completa, imagenología, biomarcadores tumorales y se indicó vigilancia regular.

En enero de 2023, la paciente fue hospitalizada y se le practicó una biopsia muscular, la cual fue compatible con dermatomiositis. La biopsia de músculo estriado esquelético mostró infiltración endomtrial por células inflamatorias y fibras musculares atróficas con cambios regenerativos compatible con dermatomiositis (figura 3).

En la electromiografía realizada en miembros superiores e inferiores, tanto derecho como izquierdo, se constató la presencia de varias alteraciones como ondas agudas positivas y fibrilaciones aisladas, fasciculaciones y miotonías.



Figura 1. Se observa las pápulas de Gottron en las extremidades superiores e inferiores.

En 1 A, se observa las pápulas de Gottron a nivel de nudillos, con telangiectasias en pliegue ungueal. En 1 B se observan las pápulas de Gottron en las rodillas asociado a edema y signo de la pistolería en muslos.



Figura 2. Se aprecia el eritema en heliotropo en rostro, cuello y del escote.

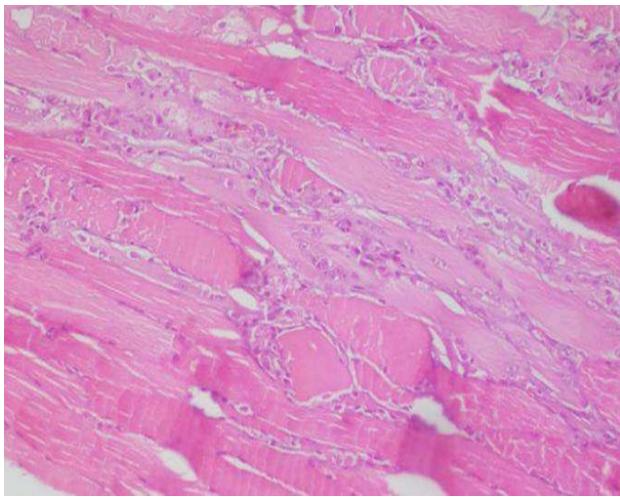


Figura 3. Infiltración endomacial por células inflamatorias y fibras musculares atróficas con cambios regenerativos (hematoxilina - eosina, x10).

De acuerdo con los hallazgos al examen físico dermatológico y los resultados de estudios paraclínicos, se llegó al diagnóstico de una dermatomiositis clásica del adulto no asociada a procesos neoplásicos, la cual se confirmó con el estudio histopatológico y la electromiografía.

Se inició tratamiento con hidroxicloroquina a 200 mg/día durante cuatro meses, seguido de una dosis de 400 mg/día, con control oftalmológico estricto cada seis meses según el protocolo de atención hospitalaria. Asimismo, se le indicó micofenolato de mofetilo, comenzando con 1,5 g/día durante la primera semana y aumentando a 3 g/día desde la segunda semana. La paciente también fue tratada con prednisona 30 mg/día, con una reducción progresiva de 10 mg cada 15 días hasta llegar a una dosis de mantenimiento de 5 mg/día. Se añadió ácido acetilsalicílico 81 mg/día y se mantuvo su medicación antihipertensiva.

En las consultas de seguimiento la paciente muestra una mejoría notable, con recuperación total de la fuerza muscular, sin deformidades o edema articular y con una marcada mejoría en las lesiones cutáneas. Los niveles de CK total descendieron a valores normales. Los exámenes de laboratorio revelaron un hemograma normal, VSG de 31 mm/h y enzimas hepáticas dentro de los rangos normales. La paciente queda con seguimiento semestral.

DISCUSIÓN

Los pacientes que sufren una dermatomiositis clásica no asociada a procesos neoplásicos suelen presentar una afectación importante de la piel y los músculos y una baja incidencia de afectación de órganos adicionales, como en el caso de nuestra paciente¹.

Se considera que es una enfermedad que predomina en el sexo femenino con una relación mujer: varón de 2:1^{1,2}. En cuanto a las características demográficas, en el presente caso clínico el promedio de edad y el género sexual es similar al reportado por otros autores².

Aunque, la etiología se desconoce, existen varios factores ambientales implicados en la patogénesis de la dermatomiositis. Entre estos se incluyen las radiaciones ultravioletas, la deficiencia de vitamina D, los fármacos, las infecciones- en especial los virus- y las neoplasias³.

Los hallazgos cutáneos son una importante orientación diagnóstica³. La erupción cutánea precede a la afectación muscular hasta en un 60 % de los casos, pero se puede acompañar o ser posterior a la miositis así como a otras manifestaciones sistémicas⁴.

Lauinger et al.⁵ señalan que las pápulas de Gottron son uno de los signos cutáneos más relevantes y se encuentran hasta en el 70 % de los pacientes. Schlecht et al.⁶ refieren que las pápulas también pueden aparecer en otras articulaciones, como los codos y las rodillas, donde muestran una hiperqueratosis psoriasiforme e imitan la psoriasis. En fases avanzadas, el autor señala que las pápulas de Gottron pueden presentar telangiectasias, hiper o hipopigmentación y ulceración. Además, comenta la existencia del "signo del chal", consistente en un eritema sobre la cara posterior del cuello, la parte superior de la espalda y a veces los hombros que se extiende a la parte superior de los brazos; manifestaciones que también se observan en el caso que se reporta.

Autores como Waldman et al.⁷ y DeWane et al.⁸ reportan que el sarpullido del heliotropo es un eritema periorbital que se acompaña de un edema simétrico que con mayor frecuencia afecta a los párpados superiores. Tiene un característico color lila y el término hace referencia al color violáceo de la flor *Heliotropium peruvianum*. Adicionalmente, se puede asociar a telangiectasias. Un eritema más extendido puede afectar también a la zona perioral, la frente y las orejas, sin compromiso de los pliegues nasolabiales. En una fase posterior, pueden aparecer escamas, costras o ulceraciones. La erupción de heliotropo puede ser paralela al curso de la miositis y la intensificación del color puede sugerir un brote de la enfermedad.

Los criterios originales de Peter y Bohan de 1975 para el diagnóstico de dermatomiositis incluían la biopsia muscular y la electromiografía además de la debilidad muscular proximal, cambios en la piel y enzimas musculares elevadas, pero no incluyen métodos de diagnóstico modernos como el análisis en sangre de anticuerpos específicos de miositis, anti-Mi-2, anti-Jo-1 y anti-PR3^{1,4}. Actualmente se recomienda realizar una biopsia cutánea cuando

los pacientes presenten erupciones atípicas, no tengan afectación muscular o para complementar los exámenes diagnósticos. Los hallazgos histológicos típicos de las erupciones incluyen alteración vacuolar en la capa basal de queratinocitos, infiltración linfocítica perivascular y depósitos de mucina⁷.

Otros autores señalan que la atrofia de las fibras musculares, en especial alrededor de la periferia de los fascículos, es una característica histopatológica distintiva de la dermatomiositis⁹. No obstante, todos concuerdan que es necesaria la integración de la información clínica y de los complementarios de interés para llegar a un diagnóstico preciso.

Las opciones terapéuticas que se recomiendan en la actualidad incluyen un amplio grupo de fármacos, en su mayoría con efecto inmunosupresor que incluye dentro de los de primera elección a los corticoides orales, micofenolato de mofetilo, antipalúdicos, entre otros, tal como se utilizó en esta paciente. Estas opciones contribuyen en gran parte de los casos a una remisión de los síntomas, en

donde se ha visto un 50% la recuperación parcial entre 2 a 5 años. Esto depende de factores como: la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad, el diagnóstico oportuno y tratamiento. La remisión se puede determinar mediante la escala modificada DMAS (*Dermatomyositis Activity Score*) que evalúa las siguientes condiciones: i. lesiones cutáneas; ii. debilidad muscular; iii. enzimas musculares; iv. electromiografía y v. síntomas y signos clínicos. Con una puntuación de presente (1 punto) o ausente (0 puntos). La suma de los cinco criterios da una puntuación total que oscila entre 0 y 5, concluyendo así: remisión completa: puntuación total de 0; remisión parcial: puntuación total de 1-2; no remisión: puntuación total de 3-5¹⁰.

CONCLUSIÓN

El diagnóstico preciso de dermatomiositis requiere de la integración del cuadro clínico, los estudios de laboratorio, la histología y la electromiografía, lo que permite iniciar el tratamiento adecuado para obtener una respuesta clínica satisfactoria en gran parte de los casos.

Consideraciones éticas:

No se ha llevado a cabo experimentación con animales ni seres humanos. Se respeta la privacidad y confidencialidad de los datos, y se cuenta con el consentimiento del paciente para publicar este artículo con imágenes.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de intereses.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lundberg IE, Fujimoto M, Vencovsky J, Aggarwal R, Holmqvist M, Christopher-Stine L, et al. *Idiopathic inflammatory myopathies*. *Nat Rev Dis Primers*. 2021;7(1):86. doi: 10.1038/s41572-021-00321-x.
2. DeWane ME, Waldman R, Lu J. *Dermatomyositis: Clinical features and pathogenesis*. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):267-281. doi: 10.1016/j.jaad.2019.06.1309.
3. Restrepo JP, Medina LF, Molina M del P. *Manifestaciones cutáneas de la dermatomiositis. [Cutaneous manifestations of dermatomyositis]*. *Rev Asoc Colomb Dermatol Cir Dermatol*. 2019;18(1):18-24. Disponible en: <https://revista.asocolderma.org.co/index.php/asocolderma/article/view/186>
4. Harada Y, Tominaga M, Itoh E, Kameda S, Koga T, Fujimoto K, et al. *Clinical Characteristics of Anti-TIF-1 Antibody-Positive Dermatomyositis Associated with Malignancy*. *J Clin Med*. 2022;11(7):1925. doi: 10.3390/jcm11071925.
5. Lauinger J, Ghoreschi K, Volc S. *Characteristics of dermatomyositis patients with and without associated malignancy*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2021;19(11):1601-1611. doi: 10.1111/ddg.14566.
6. Schlecht N, Sunderkötter C, Niehaus S, Nashan D. *Update on dermatomyositis in adults*. *J Dtsch Dermatol Ges*. 2020;18(9):995-1013. doi: 10.1111/ddg.14267.
7. Waldman R, DeWane ME, Lu J. *Dermatomyositis: Diagnosis and treatment*. *J Am Acad Dermatol*. 2020;82(2):283-296. doi: 10.1016/j.jaad.2019.05.105.
8. Charry LP, Alejoa A, Cantillo M, Fernández-Ávila DG. *Caracterización de pacientes con dermatomiositis en un hospital universitario en Colombia*. *Rev Colomb Reumatol*. 2023;30(1):47-55. doi: 10.1016/j.rcreu.2021.05.019.
9. Mammen AL, Allenbach Y, Stenzel W, Benveniste O; ENMC 239th Workshop Study Group. *239th ENMC International Workshop: Classification of dermatomyositis, Amsterdam, the Netherlands, 14-16 December 2018*. *Neuromuscul Disord*. 2020;30(1):70-92. doi: 10.1016/j.nmd.2019.10.005.
10. Aggarwal R, Rider LG, Ruperto N, Bayat N, Erman B, Feldman BM, et al.; International Myositis Assessment and Clinical Studies Group and the Paediatric Rheumatology International Trials Organisation. *2016 American College of Rheumatology/European League Against Rheumatism criteria for minimal, moderate, and major clinical response in adult dermatomyositis and polymyositis: An International Myositis Assessment and Clinical Studies Group/Paediatric Rheumatology International Trials Organisation Collaborative Initiative*. *Ann Rheum Dis*. 2017;76(5):792-801. doi: 10.1136/annrheumdis-2017-211400.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Reporte de caso: mioclonias inducidas por quetiapina

Quetiapine-induced myoclonus: case report

Marcos Franchello, MD ^{a,b,c}✉; Ximena Sagües, MD ^a; Jerónimo Cossio, MD ^a; Griselda Alvarado, MD ^a.

^a Servicio de Neurología, Hospital Ángel C. Padilla. Tucumán, Argentina.

^b Servicio de Neurología, Clínica las Condes. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 30/12/2024

Aceptado: 21/03/2025

Keywords:

Quetiapine; Myoclonus; Parkinson Disease; Emergencies.

Palabras clave:

Quetiapine; Mioclonos; Enfermedad de Parkinson; Emergencias.

RESUMEN

La quetiapina es un antipsicótico atípico, derivado de la dibenzotiazepina, ampliamente utilizada por su perfil de seguridad mejorado, particularmente en pacientes con enfermedad de Parkinson. A pesar de su perfil favorable, existen reportes aislados de mioclonías inducidas por este fármaco, aún a dosis bajas.

Presentamos el caso de un paciente de 71 años con enfermedad de Parkinson que desarrolló mioclonías tras la administración de quetiapina a dosis subterapéutica (12,5 mg). Las mioclonías se resolvieron completamente tras la suspensión del fármaco y la introducción de clonazepam, subrayando la importancia de reconocer este efecto adverso poco frecuente.

ABSTRACT

Quetiapine is an atypical antipsychotic, derived from dibenzothiazepine, widely used for its improved safety profile, particularly in patients with Parkinson's disease. Despite its favorable profile, there have been isolated reports of myoclonus induced by this drug, even at low doses. We present the case of a 71-year-old patient with Parkinson's disease who developed myoclonus after administration of quetiapine at subtherapeutic levels (12.5 mg). The myoclonus completely resolved after discontinuation of the drug and the introduction of clonazepam, highlighting the importance of recognizing this rare adverse effect.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: efranchello@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.005>
e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640 © 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

El término mioclonía se define como un trastorno del movimiento hipercinético caracterizado por movimientos súbitos, breves y similares a sacudidas, causados por contracciones musculares (mioclonía positiva) o inhibiciones (mioclonía negativa). La mioclonía se puede clasificar por su distribución (focal, segmentaria, multifocal y generalizada), por la ubicación del "generador de impulsos" (cortical, subcortical, tronco encefálico, espinal o periférica)¹ o por etiología, siendo estas primarias o secundarias a causas infecciosas, metabólicas, endocrinas, degenerativas, inflamatorias, tóxicas, genéticas y farmacológicas. La clasificación etiológica de las mioclonías es crucial porque puede ayudar en las decisiones clínicas con respecto al manejo farmacológico de este trastorno del movimiento².

La quetiapina es un antipsicótico atípico, derivado de la dibenzotiazepina, caracterizada por un perfil de seguridad mejorado, especialmente por una disminución en la frecuencia de síntomas extrapiramidales y discinesia tardía³. Se encuentra aprobada por la FDA para la esquizofrenia, los episodios maníacos agudos y el tratamiento complementario del trastorno depresivo mayor⁴, siendo también utilizado en pacientes con enfermedad de Parkinson y psicosis⁵. La Guía Canadiense Para la Enfermedad de Parkinson recomienda su uso como una buena práctica médica en pacientes con síntomas conductuales y sensoperceptuales⁵. Para el tratamiento de síntomas de psicosis en la enfermedad de Parkinson, no existen diferencias en el desempeño motor entre la quetiapina y el placebo en la Escala Unificada de Clificación de la Enfermedad de Parkinson de la Sociedad de Trastornos del Movimiento (MDS-UPDRS)⁶. Esta escala más utilizada para medir los síntomas parkinsonianos en la práctica clínica y de investigación⁷.

Las mioclonías pueden ser inducidas por una amplia variedad de fármacos; las clases más comunes de medicamentos asociados con el mioclonio son los opiáceos, antidepresivos, antipsicóticos y antibióticos². Este tipo de trastorno del movimiento suele ser reversible al suspender el fármaco causante, lo que resalta la importancia de realizar un diagnóstico correcto de mioclonía inducida por medicamentos¹.

La patogénesis exacta de las mioclonías inducidas por antipsicóticos aún no ha sido dilucidada, pero se ha sugerido la participación de mecanismos serotoninérgicos, dopaminérgicos y GABAérgicos⁸⁻¹⁰.

Existen pocos informes disponibles en la literatura sobre mioclonías inducidas por quetiapina, especialmente a dosis terapéuticas o subterapéuticas^{11,12}.

Por este motivo, resulta relevante la descripción del caso, ya que queremos destacar la importancia de considerar la mioclonía como un posible efecto secundario de quetiapina, incluso en dosis bajas, para evitar investigaciones costosas e innecesarias, así como tratamientos excesivos.

REPORTE DE CASO

Paciente masculino de 71 años, con diagnóstico de enfermedad de Parkinson hace 10 años y sin otros antecedentes clínicos relevantes. Actualmente en tratamiento con levodopa/carbidopa 250/25 mg, 1 comprimido cada 6 horas, además de pramipexol 3 mg/día y selegilina 10 mg/día. Consultó a psiquiatría por hipersensibilidad, alucinaciones visuales y alteraciones en el sueño REM. Durante la entrevista psiquiátrica, se detectó un control de impulsos alterado con una puntuación modificada del Questionnaire for Impulsive-Compulsive Disorders in Parkinson's Disease-Rating Scale (QUIP-RS) que es una escala utilizada para medir trastornos impulsivo-compulsivos, escala de Hamilton alterada con un valor de 10 (depresión leve) y alteraciones en la escala Lille Apathy Rating Scale (LARS), esta última es utilizada para evaluar abuso o dependencia a la levodopa, en cuanto a pasatiempos, respuesta emocional, toma de iniciativa y vida social. El paciente presenta desde hace 3 años, de manera esporádica, alteraciones sensoperceptivas, alucinación de presencia y alucinaciones visuales "sombra que pasan rápidamente" sin desencadenar ideas delirantes y con introspección de esto, se entiende su cuadro como psicosis en enfermedad de Parkinson. Según la Guía Canadiense de Enfermedad de Parkinson⁵ la quetiapina es probablemente útil en estos cuadros, por lo cual se prescribió quetiapina oral a baja dosis (12,5 mg/noche). El paciente tomó la quetiapina y desarrolló movimientos mioclónicos severos, predominantemente en las regiones del párpado y el tronco superior, 3 horas después de la primera dosis. Los movimientos consistieron en sacudidas abruptas, breves y repentinas de los músculos del tronco y faciales que duraron 24 horas (Ver [video 1](#), [video 2](#)). El paciente se presentó en la sala de emergencias del hospital, donde se realizó una evaluación neurológica y exámenes de laboratorio que incluyeron electrolitos, electroencefalograma (EEG) y resonancia magnética cerebral sin contraste, todos los cuales resultaron, salvo por un leve déficit de vitamina D y vitamina B12, que no producirían la presentación clínica descrita. Considerando la relación temporal con la ingesta del medicamento y los movimientos mioclónicos, se suspendió la quetiapina y se prescribió clonazepam 0,25 mg cada 6 horas hasta la resolución de los síntomas. Las mioclonías se resolvieron 24 horas después de la suspensión de los medicamentos (Ver [video 3](#)). Actualmente, el paciente sigue en tratamiento con levodopa/carbidopa 250/25 mg, 1 comprimido cada 6 horas, y selegilina 10 mg/día.

DISCUSIÓN

Las alucinaciones se producen en una proporción significativa de las personas con enfermedad de Parkinson, especialmente en pacientes de edad avanzada. Las características psicóticas parecen deberse a una interacción compleja entre los procesos patológicos progresivos y generalizados de la enfermedad (degeneración difusa de cuerpos de Lewy corticales, placas y ovillos de Alzheimer concurrentes y desnervación colinérgica, noradrenérgica y serotoninérgica cortical), los efectos no deseados de los fármacos (anticolinérgicos, levodopa y agonistas dopamínicos) y la enfermedad intercurrente (p. ej., infecciones o trastornos metabólicos)¹³, aunque la terapia con medicamentos antiparkinsonianos es la causa más probable. La psicosis causada por medicamentos antiparkinsonianos en gran medida se puede contrarrestar con antipsicóticos atípicos, medicamentos que generalmente no agravan el parkinsonismo, en una dosis terapéutica para el tratamiento de la psicosis, a saber, quetiapina y clozapina¹³.

En la literatura, se ha informado sobre la aparición de mioclonías positivas y negativas con el uso de medicamentos antiparkinsonianos. El tronco y las extremidades suelen ser los más afectados. La levodopa podría inducir mioclonías bilaterales y simétricas, a menudo asociadas con otros trastornos del movimiento, como la discinesia¹⁴. Otros fármacos antiparkinsonianos asociados con mioclonia fueron trihexifenidilo, entacapona, pramipexol, amantadina y selegilina². A pesar de que el paciente se encontraba en tratamiento al momento de la aparición de las mioclonías con levodopa/carbidopa 250/25 mg (4 tomas diarias), pramipexol 3 mg/día y selegilina 10 mg/día, no hubo modificaciones en cuanto a las dosis, ni forma de administración de este esquema, y al suspender quetiapina las mioclonías

se resolvieron, continuando posteriormente con igual esquema de fármacos antiparkinsonianos sin presentar mioclonías.

Varios estudios han implicado al sistema serotoninérgico¹⁵, receptores GABAérgicos y glicina en la fisiopatología de la mioclonía¹⁶. La quetiapina tiene afinidad por los receptores de serotonina y dopamina en el cerebro y también interactúa con una amplia gama de receptores de neurotransmisores, incluido el sistema GABAérgico. La interacción con estos sistemas neuroquímicos podría estar relacionada con la aparición de mioclonía como efecto adverso¹⁷. Lo notable es que la quetiapina a bajas dosis, como se utilizó en el paciente, tendría una mayor afinidad por los receptores histamínicos (H1) y alfa-1¹⁸, los cuales no están descritos en la fisiopatología de la mioclonía. Es importante señalar que al suspender el medicamento e iniciar clonazepam¹⁹, se observó una mejoría en la presentación clínica¹⁷.

Raramente la quetiapina induce mioclonía, especialmente a dosis subterapéuticas. Sin embargo, aunque las dosis máximas de quetiapina rondan los 800 mg/día, en nuestro caso, a pesar de que el paciente solo alcanzó una dosis de 12,5 mg/día, se desencadenaron movimientos mioclonicos que desaparecieron al suspender el fármaco, lo que sugiere una relación causal entre la mioclonía y el medicamento.

Existen pocos informes de mioclonías secundarias a dosis bajas de quetiapina³. En nuestra revisión de la literatura, encontramos solo un informe de mioclonía causada por quetiapina a dosis bajas¹¹. Es importante considerar la mioclonía inducida por quetiapina a dosis bajas como un efecto secundario raro pero probable para evitar estudios exhaustivos y costosos en el paciente.

REFERENCIA DE VIDEOS

Video 1: Este video muestra al paciente exhibiendo mioclonías inducidas por quetiapina.

Video 2: Este video muestra al paciente exhibiendo mioclonías inducidas por quetiapina.

Video 3: Este video muestra al paciente después de la retirada de la quetiapina.

Financiamiento:

No se recibió financiamiento específico para este trabajo.

Conflictos de interés:

Los autores declaran que no existen conflictos de interés relevantes para este trabajo.

Declaración de cumplimiento ético

Consentimiento del paciente:

Se obtuvo el consentimiento informado escrito del paciente para el uso de su información médica y material audiovisual.

Cumplimiento de las directrices éticas:

Confirmamos que hemos leído la posición de la Revista sobre los temas involucrados en la publicación ética y afirmamos que este trabajo es consistente con esas directrices.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Caviness JN, Truong DD. Myoclonus. *Handb Clin Neurol.* 2011;100:399-420. doi: 10.1016/B978-0-444-52014-2.00031-8.
2. Rissardo JP, Fornari Caprara AL, Bhal N, Repudi R, Zlatin L, Walker IM. Drug-Induced Myoclonus: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas).* 2025;61(1):131. doi: 10.3390/medicina61010131.
3. Strachan PM, Benoff BA. Mental status change, myoclonus, electrocardiographic changes, and acute respiratory distress syndrome induced by quetiapine overdose. *Pharmacotherapy.* 2006;26(4):578-582. doi: 10.1592/phco.26.4.578.
4. Maan JS, Ershadi M, Khan I, Saadabadi A. Quetiapine. 2023. In: *StatPearls.* Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025.
5. Grimes D, Fitzpatrick M, Gordon J, Miyasaki J, Fon EA, Schlossmacher M, et al. Canadian guideline for Parkinson disease. *CMAJ.* 2019;191(36):E989-E1004. doi: 10.1503/cmaj.181504.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud; 2014. Guias de Práctica Clínica en el SNS.
7. Goetz CG, Tilley BC, Shaftman SR, Stebbins GT, Fahn S, Martinez-Martin P, et al.; Movement Disorder Society UPDRS Revision Task Force. Movement Disorder Society-sponsored revision of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale (MDS-UPDRS): scale presentation and clinimetric testing results. *Mov Disord.* 2008;23(15):2129-2170. doi: 10.1002/mds.22340.
8. Pranzatelli MR. Serotonin and human myoclonus. Rationale for the use of serotonin receptor agonists and antagonists. *Arch Neurol.* 1994;51(6):605-617. doi: 10.1001/archneur.1994.00540180083018.
9. Jiménez-Jiménez FJ, Puertas I, de Toledo-Heras M. Drug-induced myoclonus: frequency, mechanisms and management. *CNS Drugs.* 2004;18(2):93-104. doi: 10.2165/00023210-200418020-00003.
10. Fioravanti V, Cavallieri F, Rossi J, Macaluso MC, Valzania F. Subcortical generalized myoclonus as a presenting symptom of quetiapine overdose. *Neurol Sci.* 2022;43(10):6135-6136. doi: 10.1007/s10072-022-06174-w.
11. Uvais NA, Ashfaq AM. Very Low Single-Dose Quetiapine-Induced Myoclonus. *Prim Care Companion CNS Disord.* 2022;24(3):21cr02907. doi: 10.4088/PCC.21cr02907.
12. George M, Haasz M, Coronado A, Salhanick S, Korbel L, Kitzmiller JP. Acute dyskinesia, myoclonus, and akathisia in an adolescent male abusing quetiapine via nasal insufflation: a case study. *BMC Pediatr.* 2013;13:187. doi: 10.1186/1471-2431-13-187.
13. Jankovic J, Hallett M, Okun MS, Comella CL, Fahn S, Goldman J. *Principles and practice of movement disorders.* 3ed. Elsevier; 2022.
14. Brefel-Courbon C, Gardette V, Ory F, Montastruc JL. Drug-induced myoclonus: a French pharmacovigilance database study. *Neurophysiol Clin.* 2006;36(5-6):333-336. doi: 10.1016/j.neucli.2006.12.003.
15. Stahl SM. *Psicofarmacología Esencial Bases Neurocientíficas Y Aplicaciones Prácticas.* 5 ed. 2021. Aula Médica; Madrid.
16. Snodgrass SR. Myoclonus: analysis of monoamine, GABA, and other systems. *FASEB J.* 1990;4(10):2775-2788. doi: 10.1096/fasebj.4.10.2165012.
17. Janssen S, Bloem BR, van de Warrenburg BP. The clinical heterogeneity of drug-induced myoclonus: an illustrated review. *J Neurol.* 2017;264(8):1559-1566. doi: 10.1007/s00415-016-8357-z.
18. García Orjuela X. Psicosis en enfermedad de Parkinson. *Acta Neurol Colomb.* 2019;35(3Supl1):47-52. doi: 10.22379/24224022249.
19. Chung Hwang E, Van Woert MH. Antimyoclonic action of clonazepam: the role of serotonin. *Eur J Pharmacol.* 1979;60(1):31-40. doi: 10.1016/0014-2999(79)90049-9.



CASO CLÍNICO / CASE REPORT

Cuando el fenómeno de Raynaud se acompaña de las temidas úlceras digitales: reporte de dos casos

When Raynaud's phenomenon is accompanied by dreaded digital ulcers: two case reports

Karen Vergara MD,^{a,b,c}✉.

^a Unidad de Reumatología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Centro de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 11/11/2024

Aceptado: 13/03/2025

Keywords:

Raynaud Disease; Digital Ulcer; Acral Ulcer; Systemic Scleroderma; Calcium Channel Blocker; Sildenafil Citrate; Capillaroscopy.

Palabras clave:

Raynaud; Úlceras Digitales; Esclerosis Sistémica; Bloqueador de Canales de Calcio; Sildenafil; Capilaroscopia.

RESUMEN

El fenómeno de Raynaud (FR) es un trastorno vasospástico, frecuentemente provocado por el frío o el estrés, que causa cambios en el color de los dedos debido a vasoconstricción excesiva. Se ha descrito una prevalencia que va del 5 al 14,5%. Entre el 5% y el 10% de los pacientes con FR desarrollan enfermedades autoinmunes, como esclerosis sistémica, lupus eritematoso sistémico o artritis reumatoide. Es de relevancia que aproximadamente el 50% de los pacientes con esclerosis sistémica y FR experimentan úlceras digitales, que pueden causar un dolor considerable y deterioro funcional.

Los casos clínicos descritos en este trabajo corresponden a una mujer de 33 años y un hombre de 18 años con FR y úlceras digitales. La mujer no mostró mejoría a pesar de tratamiento médico, mientras que el hombre experimentó curación de sus lesiones.

La fisiopatología del FR involucra factores genéticos y ambientales, y el manejo de úlceras digitales requiere un enfoque multidisciplinario, combinando atención médica con cuidados de heridas y el uso de vasodilatadores. Aunque poco frecuentes, las úlceras digitales representan un desafío significativo que necesita más investigación y mejores opciones de tratamiento.

El objetivo del presente escrito es describir los elementos clínicos, el laboratorio, estudios complementarios, tratamiento y evolución de dos pacientes con úlceras digitales.

ABSTRACT

Raynaud's phenomenon (RP) is a vasospastic disorder, often triggered by cold or stress, that causes changes in the color of the fingers due to excessive vasoconstriction. A prevalence ranging from 5% to 14.5% has been described. Between 5% and 10% of patients with RP develop autoimmune diseases, such as systemic sclerosis, systemic lupus erythematosus, or rheumatoid arthritis. Of relevance, approximately 50% of patients with systemic sclerosis and RP experience digital ulcers, which can cause considerable pain and functional impairment.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: karen.ver@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.002>
e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640 © 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



The clinical cases described in this article correspond to a 33-year-old woman and an 18-year-old man with RP and digital ulcers. The woman showed no improvement despite medical treatment, while the man experienced healing of his lesions.

The pathophysiology of RF involves genetic and environmental factors, and the management of digital ulcers requires a multidisciplinary approach, combining medical care with wound care and the use of vasodilators. Although rare, digital ulcers represent a significant challenge that needs further research and better treatment options.

The aim of this paper is to describe the clinical features, laboratory, complementary studies, treatment and evolution of two patients with digital ulcers.

INTRODUCCIÓN

El fenómeno de Raynaud (FR) es un trastorno vasoespástico caracterizado por cambios episódicos de color en los dedos de las manos y los pies debido a una vasoconstricción excesiva, a menudo provocada por el frío o el estrés. Se puede clasificar como primario (idiopático) o secundario cuando se asocia con afecciones subyacentes, como las enfermedades autoinmunes. Los estudios indican que la prevalencia del FR varía en todo el mundo, con estimaciones que oscilan alrededor del 5%^{1,2}. En el norte de Suecia, sin embargo, la prevalencia es mayor. El 14,5% de las mujeres y el 12,7% de los hombres declararon tener FR³.

Entre el 5% y el 10% de los pacientes con FR eventualmente desarrollan una enfermedad reumática autoinmune; entre ellas destacan la esclerosis sistémica, el lupus eritematoso sistémico, la enfermedad mixta del tejido conectivo, la artritis reumatoide y el síndrome de Sjögren⁴.

En los pacientes con FR y esclerosis sistémica, aproximadamente el 50% de los pacientes experimentan úlceras digitales en algún momento de la evolución de la enfermedad, las que provocan un dolor considerable y un deterioro funcional⁵.

En la actualidad, la capilaroscopia del pliegue ungual es una importante herramienta ya que el «patrón de esclerodermia» que se puede encontrar en dicho procedimiento ayuda a diferenciar el FR primario del secundario⁶. La capilaroscopia es un procedimiento no invasivo, económico que aporta significativamente en la orientación diagnóstica y pronóstica, que deberíamos realizar en todo paciente que se sospeche padezca un FR secundario⁴.

El objetivo del presente escrito es describir los elementos clínicos, el laboratorio, estudios complementarios, tratamiento y evolución de dos pacientes con úlceras digitales.

CASO CLÍNICO 1

Mujer de 33 años, manicurista, sin antecedentes médicos relevantes. Consulta por cuadro de 6 meses de episodios de FR

que se presentan varias veces en el día, asociado a úlceras digitales en ambas manos. El examen físico general y segmentario es normal salvo úlceras periungueales ubicadas en pulgar derecho e índice izquierdo (figura 1). Se visualizan numerosos *pitting scars* en pulpejos.

En los exámenes de laboratorio destaca parámetros inflamatorios levemente elevados, velocidad de sedimentación de los glóbulos rojos (VHS) 25 mm/h y proteína C reactiva (PCR) 14 mg/dl. Laboratorio inmunológico: anticuerpos antinucleares (ANA) positivo en dilución 1/1280 patrón AC-4 (patrón nuclear moteado fino); perfil ENA (antígenos nucleares extraíbles) positivo a anticuerpo SCL-70; anticuerpos anti-DNA negativos; factor reumatoideo negativo; niveles de complemento normales. El estudio fue compatible con esclerosis sistémica.

Se decidió realizar de forma complementaria una capilaroscopia de lecho ungual que muestra megacapilares y disminución de la densidad capilar, con un área avascular, lo cual es concordante con un patrón esclerodermia activo (figura 2).

Se inició tratamiento no farmacológico: recomendación de no fumar, evitar exposición al frío y uso de guantes cuando fuese

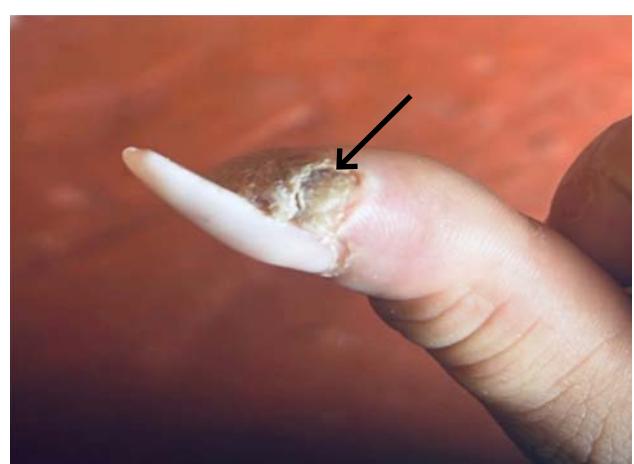


Figura 1. Foto de pulgar derecho de la paciente donde se evidencia úlcera periungueal con bordes irregulares (flecha).

necesario. Se inició además amlodipino en dosis de 10 mg/día y sildenafilo en dosis de 25 mg/8 horas. Por sospecha de infección, además se indicó tratamiento antibiótico oral con cefadroxilo 500 mg/12 horas vía oral por 7 días.

La paciente evoluciona de forma tórpida, sin curación de las úlceras a tres meses de iniciado tratamiento descrito. Fue evaluada por cirugía vascular que descartó beneficio de procedimiento quirúrgico y a la fecha de la descripción del caso, se encuentra en espera en su centro de salud de referencia de tratamiento con iloprost.

CASO CLÍNICO 2

Hombre de 18 años, estudiante de educación secundaria, practica senderismo. Desde hace 1 año presenta episodios de FR frecuentes que interpreta como normales. Refiere aparición hace 1 mes de úlceras digitales con la presencia de artralgias de articulaciones interfalángicas de ambas manos. Al examen físico destacan microstomía, telangiectasias faciales, esclerodactilia y úlceras digitales periungueales en ambos índices (figura 3).

En los exámenes de laboratorio destacan: ANA positivo en dilución 1/640 patrón AC-3 (centromérico); perfil ANA con los 23 antígenos positivos para anticuerpos anticentrómeros circulantes (CENP-A y CENP-B); anticuerpo anti-DNA, factor reumatoide y anti-CCP resultan negativos; niveles de complemento normal.

El cuadro es sugerente de esclerosis sistémica. Se realizó capilaroscopia de lecho ungueal que muestra hemorragias, capilares dilatados, una densidad capilar levemente disminuida (4-6 capilares/mm) y esbozo de un megacapilar que impresiona-

na colapsado. Se informó como patrón de esclerodermia activo (figura 4).

Se inició manejo con medidas no farmacológicas de la misma forma que el caso anterior: recomendación de no fumar, evitar exposición al frío y uso de guantes cuando fuese necesario. Adicionalmente se inició tratamiento con amlodipino y sildenafilo. En el control de los 3 meses se evidencia heridas en curación y el paciente relata menos episodios de FR.

DISCUSIÓN

El FR implica una compleja interacción de factores genéticos, hormonales y ambientales, con importantes contribuciones del sistema vascular y la regulación nerviosa⁷. El FR primario es principalmente funcional, mientras que el secundario a menudo



Figura 3. Foto de índice de mano izquierda del paciente que muestra úlcera en curación dejando leve depresión del pulpejo (flecha).

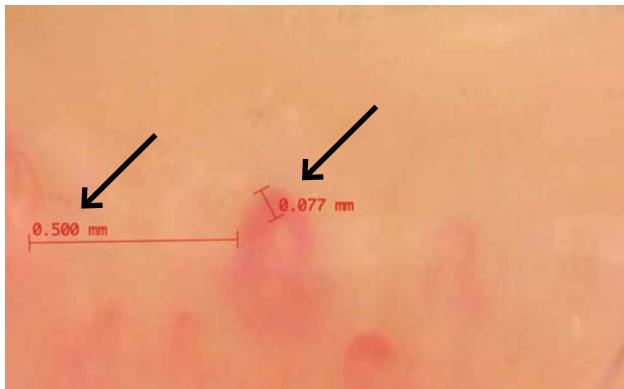


Figura 2. Capilaroscopia de lecho ungueal, realizada con Dinolite USB®. Aumento 220X.

Flecha izquierda muestra área avascular (ausencia de capilar en más de 0,5 mm) y flecha derecha muestra megacapilar (definido como capilar con diámetro mayor de 20 μm).



Figura 4. Capilaroscopia de lecho ungueal, realizada con Dinolite USB®. Aumento 220X.

Muestra megacapilar colapsado y hemorragia (flecha).

se presenta con cambios vasculares estructurales que provocan complicaciones como las úlceras digitales^{7,8}. Episodios severos o repetidos pueden promover la muerte de tejido, lo que resulta en la formación de úlceras. Además de la isquemia, los fenómenos de fibrosis y vasculopatía ampliamente descritos en la esclerodermia, contribuyen a la formación de las úlceras⁸.

La capilaroscopia del pliegue ungual es un método no invasivo y seguro para diferenciar entre las formas primarias y secundarias de FR al encontrar, por ejemplo, un patrón de tipo esclerodermia⁶. Esto corresponde a la presencia de megacapilares, disminución de la densidad capilar o de microhemorragias, entre otros.

En la búsqueda de la etiología de las úlceras digitales debemos realizar exámenes de laboratorio complementarios, en particular autoanticuerpos, que como en nuestros pacientes pueden revelar enfermedades autoinmunitarias subyacentes^{9,10}.

El manejo de las úlceras digitales requiere un enfoque integral multidisciplinario que combine la atención médica, el control de la enfermedad subyacente y un cuidado adecuado de las heridas⁹⁻¹¹.

En el primer caso clínico descrito, se observa una zona avascular en la capilaroscopia. La presencia de zonas avasculares tiene un papel pronóstico significativo en el contexto de las úlceras digitales en la esclerosis sistémica. La literatura médica sugiere que

estas áreas avasculares son un indicador de daño microvascular severo, lo cual está asociado con un mayor riesgo de desarrollar úlceras digitales y la reaparición de éstas, lo que se correlaciona con el peor resultado clínico de nuestra paciente¹².

El tratamiento incluye medidas no farmacológicas como las descritas previamente. Dentro de las medidas farmacológicas de primera línea están los fármacos vasodilatadores como los bloqueadores de los canales de calcio (amlodipino en los casos descritos) y los inhibidores de la fosfodiesterasa tipo 5, como el sildenafil. Para pacientes que no responden a la primera línea de tratamiento se sugiere agregar prostanoides endovenosos (p.ej., iloprost). De igual forma, para úlceras recurrentes se describe la utilidad de los antagonistas del receptor de endotelina como es el bosentán. Las inyecciones de toxina botulínica o la simpatectomía quirúrgica también se han descrito como alternativas terapéuticas⁷.

CONCLUSIONES

El fenómeno de Raynaud es común en la población general, aunque solo una minoría presenta una causa subyacente, como una enfermedad autoinmune. De este grupo, una fracción aún más pequeña desarrollará úlceras digitales, la mayoría en el contexto de la esclerosis sistémica. A pesar de su baja frecuencia, comprender su fisiopatología y realizar un diagnóstico precoz es fundamental, ya que el impacto funcional en los pacientes puede ser significativo.

Consideraciones éticas

Confidencialidad:

Se ha garantizado la confidencialidad del paciente de acuerdo con las normativas éticas y legales.

Consentimiento informado:

Se obtuvo consentimiento informado de ambos pacientes descritos para el uso de su información e imágenes médicas.

Transparencia y objetividad:

El reporte se presenta de manera objetiva, sin omitir detalles relevantes, respetando los principios éticos de la medicina basada en evidencia.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con los casos clínicos presentados.

Declaración de uso de IA:

Declaro haber usado Inteligencia artificial: Scispace para complementar búsqueda bibliográfica y ChatGPT4.0 para mejorar la redacción.

Financiamiento:

Sin fuente de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Isenberg DA, Black C. ABC of rheumatology. Raynaud's phenomenon, scleroderma, and overlap syndromes. *BMJ*. 1995;310(6982):795-798. doi: 10.1136/bmj.310.6982.795.
2. Devgire V, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2019;80(11):658-664. doi: 10.12968/hmed.2019.80.11.658.
3. Stjernbrand A, Pettersson H, Lundström R, Liljelind I, Nilsson T, Wahlström J. Incidence, remission, and persistence of Raynaud's phenomenon in the general population of northern Sweden: a prospective study. *BMC Rheumatol*. 2022;6(1):41. doi: 10.1186/s41927-022-00272-0.
4. Joven BE, Carreira PE. Síndrome de Raynaud: etiología y manejo. *Reumatol Clin*. 2008;4(2):59-66. Spanish. doi: 10.1016/S1699-258X(08)71801-1.
5. Silva I, Almeida J, Vasconcelos C. A PRISMA-driven systematic review for predictive risk factors of digital ulcers in systemic sclerosis patients. *Autoimmun Rev*. 2015;14(2):140-152. doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.009.
6. Smith V, Herrick AL, Ingegnoli F, Damjanov N, De Angelis R, Denton CP, et al.; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases and the Scleroderma Clinical Trials Consortium Group on Capillaroscopy. Standardisation of nailfold capillaroscopy for the assessment of patients with Raynaud's phenomenon and systemic sclerosis. *Autoimmun Rev*. 2020;19(3):102458. doi: 10.1016/j.autrev.2020.102458.
7. Ture HY, Lee NY, Kim NR, Nam EJ. Raynaud's Phenomenon: A Current Update on Pathogenesis, Diagnostic Workup, and Treatment. *Vasc Specialist Int*. 2024;40:26. doi: 10.5758/vsi.240047.
8. Di Donato S, Huang S, Pauling JD, Del Galdo F, Sabbagh M, Khanna D, et al. Clinically relevant differences between primary Raynaud's phenomenon and secondary to connective tissue disease. *Semin Arthritis Rheum*. 2024;68:152521. doi: 10.1016/j.semarthrit.2024.152521.
9. Ingegnoli F, Ughi N, Dinsdale G, Orenti A, Boracchi P, Allanore Y, et al.; EULAR Study Group on Microcirculation in Rheumatic Diseases. An international SURvey on non-iNvaSive techNiques to assess the microcirculation in patients with RayNaud's phEnomenon (SUNSHINE survey). *Rheumatol Int*. 2017;37(11):1879-1890. doi: 10.1007/s00296-017-3808-0.
10. Sary SK, Adiyanti SS. Raynaud's Syndrome: A Case Report. *J. Indon. Med. Assoc*. 2024;74(1):35-40. doi: 10.47830/jimavol.74.1-2024-554.
11. Haque A, Hughes M. Raynaud's phenomenon. *Clin Med (Lond)*. 2020;20(6):580-587. doi: 10.7861/clinmed.2020-0754.
12. Cutolo M, Herrick AL, Distler O, Becker MO, Beltran E, Carpentier P, et al.; CAP Study Investigators. Nailfold Videocapillaroscopic Features and Other Clinical Risk Factors for Digital Ulcers in Systemic Sclerosis: A Multicenter, Prospective Cohort Study. *Arthritis Rheumatol*. 2016;68(10):2527-2539. doi: 10.1002/art.39718.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Drug-induced hypersensitivity syndrome associated with minocycline prescribed for acne treatment. Case report

Síndrome de hipersensibilidad inducido por drogas asociado a minociclina prescrita para tratamiento de acné. Caso clínico

Rodolfo Valenzuela, MD ^{a,b}✉; Paola Aravena, MD ^a; Katerine Garcia, MD ^{a,b}; Eduardo Cerda, MD ^{a,b}; Andrés Ferre MD, MSc ^{a,b}.

^a Critical Care Center, Clinica Las Condes. Santiago, Chile

^b Faculty of Medicine, Finis Terrae University. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 13/11/2024

Aceptado: 27/03/2025

Keywords:

Drug Hypersensitivity Syndrome; DRESS Syndrome; Eosinophilia; Hypereosinophilic Syndrome; Minocycline; Adverse Drug Reaction.

Palabras clave:

Síndrome de Hipersensibilidad a Medicamentos; Síndrome DRESS; Eosinofilia; Síndrome Hipereosinofílico; Minociclina; Reacción Adversa a Medicamentos.

RESUMEN

Las reacciones adversas a medicamentos o drogas (RAM) son inesperadas y suponen un desafío diagnóstico importante para cualquier médico. Algunas RAM ocurren instantáneamente posterior a la exposición a un fármaco, sin embargo, otras, como en este caso, ocurren muchas semanas después de iniciar tratamiento. Presentamos el caso de un síndrome de hipersensibilidad inducida por drogas posterior a la exposición del paciente a minociclina en contexto de tratamiento de acné.

ABSTRACT

Adverse drug reactions (ADR) are unexpected, unpleasant, and comprise a diagnostic challenge for any physician. Some ADRs occur instantly after being exposed to a certain medication, but others, as described in this case, can present weeks after treatment is started. We present a case of severe drug-induced hypersensitivity syndrome after exposure to minocycline prescribed for acne treatment.

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: rvalenzuelac1@uft.edu

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.003>
e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



INTRODUCCIÓN

Adverse drug reactions (ADR) are unexpected, unpleasant, and comprise a diagnostic challenge for any physician. Some ADRs occur instantly after being exposed to a certain medication, but others, as described in this case, can present weeks after treatment is started. Minocycline has been indicated as a rare cause of adverse reactions and drug induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DiHS/DRESS) is included in the ADR profile¹.

We aim to present the diagnostic process of a patient admitted to our intermediate care unit with fever and hypereosinophilia. This case posed a significant diagnostic challenge due to the marked eosinophilia, prompting our team to consider a broad range of differential diagnoses.

CASE PRESENTATION

We present a 30-year-old male patient, under treatment with minocycline for common acne in outpatient dermatology care. Four weeks after starting treatment, the patient developed a fever of up to 38°C and upper respiratory symptoms (sore throat, runny nose, nasal congestion and ear pain). He was evaluated by a general practitioner and was diagnosed with acute rhinopharyngitis. A treatment based on antihistamines, paracetamol, and celecoxib at usual doses was prescribed. A progressively ascending maculopapular rash on the lower extremities appeared one day later. The patient, under no medical advice, decided to discontinue celecoxib under the suspicion of an allergic reaction.

Two days before admission, the rash involved the chest as well as both auricles and eyelids. In a new outpatient consultation, an evolution of the rash and multiple cervical adenopathy is observed; prednisone 20 mg/day, amoxicillin-clavulanate, antihistamines, and paracetamol were started. At this point, the patient decides to discontinue minocycline without medical

supervision. The patient's overall condition deteriorated, with an increase in the maculopapular rash which reached erythroderma level, as well as facial edema. This lead to a consult at our emergency unit and admission to the intermediate care unit six weeks after initiating minocycline.

Upon admission to the unit, the patient seemed in fair condition, tachycardic, well-perfused, feverish up to 38.6°C and oxygen supplementation via nasal cannula at 2 l/min resulted in SatO₂ 96%. On physical examination, facial edema (figure 1A), symmetric bilateral eyelid edema, left auricular edema (figure 1B), and purulent otorrhea were evident. The throat was erythematous without mucosal lesions or pharyngeal tonsil exudate. Multiple cervical adenopathy was present. The patient had a polymorphic confluent maculopapular rash on both anterior and posterior regions of his chest and abdomen and extremities (figure 1C). Mild hepatosplenomegaly is noted. Admission laboratory results are summarized in table 1.

Laboratory work-up was notable for severe hypereosinophilia, and the admission diagnosis of hypereosinophilic syndrome was made, suggesting a drug hypersensitivity reaction. Dexamethasone 12 mg intravenous (IV) per day and antihistamines were initiated. An external otitis was successfully treated with oral flucloxacillin. Additional studies were performed, including chest, abdomen, and pelvis computed tomography (CT) and a total body PET-CT. A summary of tests, microbiologic studies, and images are shown in table 2. A left anterior cervical lymph node and a skin biopsy were carried out, in addition to a flow cytometry.

During days 1 to 3 of hospitalization, the patient's inflammatory parameters increased, and he remained febrile (figure 2). Transaminases continued to rise, and a more significant hepatosplenomegaly became apparent. Severe odynophagia developed, and oral ulcers were discovered in the anterior pillar of



Figure 1. (A) facial edema and erythroderma; (B) preauricular and auricular edema; (C) purpura in foot.

Parameter	Values	Units
Hemoglobin	16.2	g/dl
Hematocrit	47.8	%
Mean Corpuscular Volume (MCV)	83.1	fL
Mean Corpuscular Hemoglobin (MCH)	28.1	pg
Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration (MCHC)	33.8	g/dL
Leucocyte count	31630	cells/µL
Lymphocytes	Atypical	
Eosinophils	11(3479)	% (cells/µL)
Lactate dehydrogenase (LDH)	753	IU/mL
Alkaline Phosphatase (ALP)	195	IU/mL
Aspartate Aminotransferase (AST)	819,2	IU/mL
Creatinine	1.0	mg/dL
C-reactive protein	56	mg/dL (normal <0.5 mg/dL)
Procalcitonin	<0.05	ng/mL

Table 1. Summary of admission laboratory tests.

Test	Values
Blood Cultures (Aerobic and Anaerobic)	Negative
Urine culture	Negative
IgM Epstein-Barr Virus	Negative
IgG Epstein-Barr Virus	Positive
IgM/IgG Cytomegalovirus	Negative
HBsAg	Negative
Anti-HVC	Negative
IgM/IgG Parvovirus B19	Negative
Ear swab culture	Positive to methicillin-sensitive <i>Staphylococcus aureus</i> (MSSA)
Chest, Abdomen and Pelvis Computed Tomography	Supra and infra diaphragmatic adenopathy, areas of ground-glass opacities in both lower lobes of inflammatory-infectious origin, periportal and perivasculitis edema, cervical soft tissue edema, and pansinusitis.
Positron Emission Tomography-Computed Tomography	multiple hypermetabolic adenopathy above and below the diaphragm, hypermetabolic splenomegaly, mild normometabolic hepatomegaly, diffuse hypermetabolism of the bone marrow, pansinusitis, and diffuse inflammatory appearing hypermetabolism in the skin of the head, scrotum, and to a lesser extent, the trunk and extremities (dermatitis).

Table 2. Summary of microbiologic, serologic, and imaging studies.

the pharynx and oropharynx. PCR for human herpes virus (HHV) 1 and 2 was negative. Flow cytometry results were negative for lymphoproliferative disease. Due to the history of exposure to a tetracycline, suspicion of DiHS/DRESS arose. In addition, a PCR for human herpesvirus 6 (HHV-6) resulted positive.

With this information, the diagnosis of a drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms DiHS/DRESS was made. At this point, liver, lungs, mucous membranes and skin were involved. Myocardial involvement was ruled out through normal levels of highly sensitive troponin T and ProBNP. The lymph node biopsy reported secondary lymphadenitis. The skin biopsy showed psoriasiform, spongiotic and vacuolar superficial and mid-perivascular dermatitis with abundant eosinophils plus focal pustular elements (figures 3A, 3B, 3C).

Treatment was initiated with intravenous immunoglobulin (IVIG) 1 g/kg (total of 70 g), and dexamethasone 12 mg IV/day was continued.

On the fifth day of hospitalization, the patient remained febrile with intense erythroderma and there was a recurrence of eosinophilia. A pulse of methylprednisolone with 500 mg on day 1, 250 mg on day 2, and 250 mg on day 3 was administered in addition to a second course of IVIG at 1 g/kg (70 g in total).

On the patient's seventh day in care, clinical improvement was observed and the eosinophilia resolved. The patient was transferred from the intermediate care unit to the medical hospitalization ward and was discharged on the 12th day since admission.

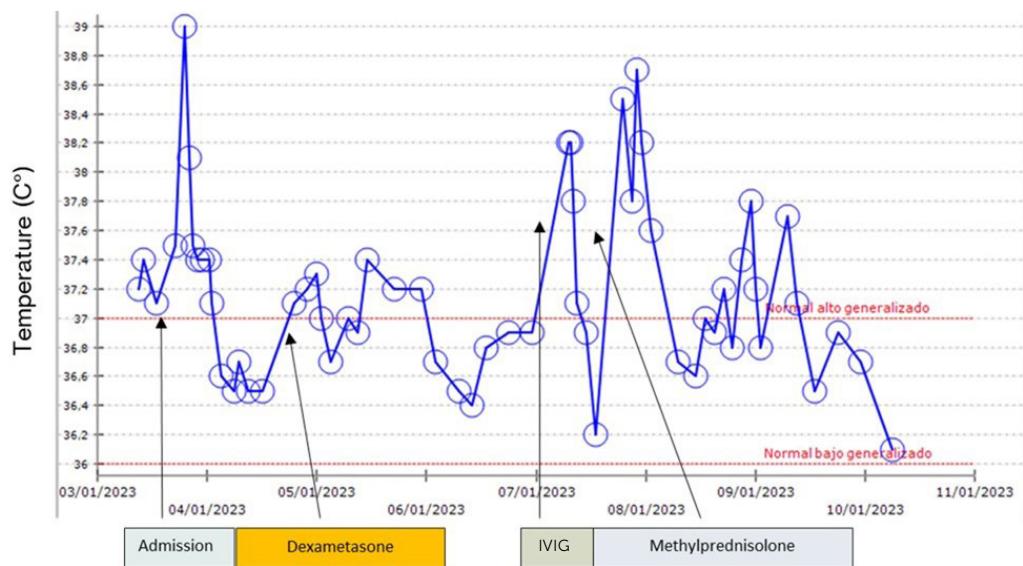


Figure 2. Axillary temperature evolution from admission to discharge, highlighting the IVIG + methylprednisolone pulse treatment effect.

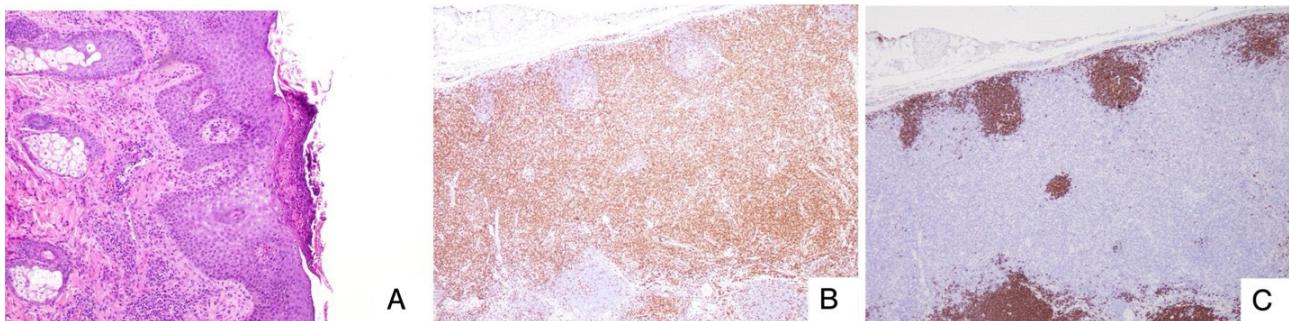


Figure 3. Skin and lymph node biopsies.

(A) cutaneous biopsy (40x), with hematoxylin-eosin stain showing psoriasiform spongiosis and vacuolar dermatitis, mid and superficial perivascular eosinophilic infiltration and lymphocyte-perivascular infiltration (B) immunohistochemistry in optical microscopy (10x), left cervical lymph node showing follicular hyperplasia and intense TCD3+ clonal expansion in the parafollicular zone (C) immunohistochemistry in optical microscopy (10x) with atypical CD30+ lymphocytes with Sternbergoid aspect.

DISCUSSION

DiHS/DRESS, constitutes a challenging diagnosis with a low prevalence (0.9 to 2 per 100,000 patients/year) and an incidence that can increase from 1 in 1,000 to 1 in 10,000 exposures to high-risk medications². In a systematic review, 4% of DiHS/DRESS cases were associated with tetracyclines, with minocycline being the least common³. There is no gender or age predisposition. The main drugs involved in this reaction have remained consistent over the past 15 years, including allopurinol, vancomycin, carbamazepine, tetracyclines, sulfamethoxazole, and lamotrigine⁴. Proposed mechanisms that increase the risk include CYP450 polymorphisms that lead to decreased glutathione levels and immunosuppression and the reactivation of HHV, specifically HHV-6.

It has been suggested that other viruses such as Epstein-Barr virus or citomegalovirus could also reactivate in the acute and post-corticosteroid tapering phases⁵. There are two widely recognized diagnostic criteria, RegiSCAR and the Japanese criteria, both of which the patient, in this case, met⁶. In our patient, the availability of a positive PCR for HHV-6 contributed to a more precise diagnosis.

Differential diagnoses include Stevens-Johnson syndrome, neutrophilic dermatoses like Sweet syndrome, and acute eosinophilic leukemia. As in this case, the clinical presentation typically occurs 4 to 6 weeks after starting the drug, with cutaneous involvement, lymphadenopathy, fever, and at least one systemic involvement.

Hepatitis is commonly seen, but there may also be eosinophilic pneumonia, cardiac involvement, and interstitial nephritis⁷. The severity assessment is important, and clinical series have reported an association between the intensity of erythroderma or purpura in the lower limbs and the presence of multisystemic involvement, even proposing a score to predict poor outcomes and risk of severe or fatal cytomegalovirus infection⁸. In line with all findings described, we had access to the skin biopsy results which showed spongiotic dermatitis with eosinophilic infiltration and perivascular lymphocytic infiltrate⁹, which confirmed DiHS/DRESS

The treatment approach involved discontinuing all medications due to the risk of potentiation of the adverse reaction, as DiHS/DRESS can sensitize patients to other drugs different from the trigger. The dexamethasone equivalent to 75 mg of oral prednisone was initiated, without achieving adequate control. Subsequently, 1 g/kg of IVIG over two days and a pulse of methyl-

prednisolone were administered¹⁰. In follow-up appointments, cutaneous involvement gradually improved, but hepatic abnormalities persisted, leading to the addition of low-dose cyclosporine^{11,12}, which allowed prednisone tapering nearly three months after diagnosis. Ultimately, the patient showed favorable progress, leading to discharge and disease remission.

In summary, this clinical case highlights the importance of conducting thorough assessments in patients with rapid deterioration and severe eosinophilia. The observed worsening of symptoms underscores the necessity for clinicians to gather all relevant information concerning medications and other kinds of exposures.

Even in the absence of a definitive diagnosis, the implementation of decisive actions grounded in the understanding of the underlying pathophysiology must be warranted to mitigate adverse outcomes and enhance patient care.

Funding:

No funding was received for publishing this article.

Informed Consent:

Patient informed consent for the use of his medical information and images was obtained during the admission process and was compliant with institutional policies and Chilean law.

Use of software or AI technologies:

No specific software was used in the process of writing this article.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Garner SE, Eady A, Bennett C, Newton JN, Thomas K, Popescu CM. Minocycline for acne vulgaris: efficacy and safety. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;2012(8):CD002086. doi: 10.1002/14651858.CD002086.pub2.
- Wolfson AR, Zhou L, Li Y, Phadke NA, Chow OA, Blumenthal KG. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS) Syndrome Identified in the Electronic Health Record Allergy Module. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(2):633-640. doi: 10.1016/j.jaip.2018.08.013.
- Sharifzadeh S, Mohammadpour AH, Tavaneaei A, Elyasi S. Antibacterial antibiotic-induced drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms (DRESS) syndrome: a literature review. *Eur J Clin Pharmacol*. 2021;77(3):275-289. doi: 10.1007/s00228-020-03005-9.
- Bluestein SB, Yu R, Stone C Jr, Phillips EJ. Reporting of drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms from 2002 to 2019 in the US Food and Drug Administration Adverse Event Reporting System. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2021;9(8):3208-3211.e1. doi: 10.1016/j.jaip.2021.05.008.
- Shiohara T, Iijima M, Ikezawa Z, Hashimoto K. The diagnosis of a DRESS syndrome has been sufficiently established on the basis of typical clinical features and viral reactivations. *Br J Dermatol*. 2007;156(5):1083-1084. doi: 10.1111/j.1365-2133.2007.07807.x.
- Husain Z, Reddy BY, Schwartz RA. DRESS syndrome: Part I. Clinical perspectives. *J Am Acad Dermatol*. 2013;68(5):693.e1-14; quiz 706-708. doi: 10.1016/j.jaad.2013.01.033.
- Hama N, Abe R, Gibson A, Phillips EJ. Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome (DIHS)/Drug Reaction With Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Clinical Features and Pathogenesis. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2022;10(5):1155-1167.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2022.02.004.
- Mizukawa Y, Hirahara K, Kano Y, Shiohara T. Drug-induced hypersensitivity syndrome/drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms severity score: A useful tool for assessing disease severity and predicting fatal cytomegalovirus disease. *J Am Acad Dermatol*. 2019;80(3):670-678.e2.
- Ramirez GA, Ripa M, Burastero S, Benanti G, Bagnasco D, Nannipieri S, et al. Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms (DRESS): Focus on the Pathophysiological and Diagnostic Role of Viruses. *Microorganisms*. 2023;11(2):346. doi: 10.3390/microorganisms11020346.
- Singer EM, Wanat KA, Rosenbach MA. A case of recalcitrant DRESS syndrome with multiple autoimmune sequelae treated with intravenous immunoglobulins. *JAMA Dermatol*. 2013;149(4):494-495. doi: 10.1001/jamadermatol.2013.1949.
- Nguyen E, Yanes D, Imadojemu S, Kroshinsky D. Evaluation of Cyclosporine for the Treatment of DRESS Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2020;156(6):704-706. doi: 10.1001/jamadermatol.2020.0048.
- Kirchhof MG, Wong A, Dutz JP. Cyclosporine Treatment of Drug-Induced Hypersensitivity Syndrome. *JAMA Dermatol*. 2016;152(11):1254-1257. doi: 10.1001/jamadermatol.2016.2220.



CASO CLÍNICO / CASE REPORT

BCGitis: Absceso pélvico por *Mycobacterium bovis* BCG posterior a inmunoterapia en cáncer de vejiga. Reporte de un caso

BCGitis: Mycobacterium bovis BCG pelvic abscess after intravesical immunotherapy for bladder cancer. A case report

Eduardo Cerdá, MD^{a,b}✉; Katerine García de Urbina, MD^{a,b}; Andrés Ferre, MD, MSc^{a,b}; Jorge Dreyse, MD^{a,b}; Andrés Giglio, MD, MSc^{a,b}; Rodolfo Valenzuela, MD^{a,b}.

^a Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

^b Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:
Recibido: 06/11/2024
Aceptado: 27/03/2025

Keywords:
BCG; Cáncer de Vejiga;
Mycobacterium bovis;
Inmunoterapia; Absceso;
Infección Pélvica; Absceso
Pélvico.

Palabras clave:
BCG; Bladder Cancer;
Mycobacterium bovis;
Immunotherapy; Abscess;
Pelvic Infection; Pelvic
Abscess.

RESUMEN

La inmunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin (BCG) para el cáncer de vejiga no musculo-invasor corresponde al estándar de tratamiento adyuvante posterior a la resección transuretral. A pesar de su efectividad y seguridad, alrededor de un 1 a 5% de pacientes presentan infecciones sistémicas (BCGitis) y localizadas. Presentamos el caso de un paciente masculino de 80 años con antecedentes de cáncer de vejiga en fase de inducción de inmunoterapia intravesical, que fue hospitalizado por compromiso del estado general de un mes de evolución, lesión renal aguda y urocultivo positivo a *Escherichia coli* BLEE (+) antes de recibir nueva dosis. Se inició tratamiento con imipenem con una tomografía computarizada (TC) de pelvis que evidenciaba colección inflamatoria periprostática izquierda con compromiso del uréter ipsilateral con hidroureteronefrosis proximal, justificado por antecedentes del paciente. Tras completar tratamiento, presentó pico febril y aumento de parámetros inflamatorios. Nueva TC mostró aumento de tamaño de dicha colección. Se realizó punción de absceso con estudio ampliado, obteniéndose baciloscopía y amplificación de ácidos nucleicos específicos positivos, confirmando diagnóstico de absceso urogenital por BCG. Se inició terapia con rifampicina, isoniacida y etambutol, con buena respuesta clínica.

ABSTRACT

Immunotherapy with BCG for non-invasive or superficial bladder cancer is the standard adjuvant treatment following transurethral resection. Despite its effectiveness and safety, approximately 1 to 5% of patients experience local or disseminated (BCGitis) infectious adverse effects. We present the case of an 80-year-old male patient with a history of bladder cancer undergoing intravesical immunotherapy during the induction phase, hospitalized due to a month long history of generalized weakness, acute kidney injury, and a positive urine culture for *Escherichia coli* ESBL (+). Prior to a

✉ Autor para correspondencia
Correo electrónico: edo.cerdá@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.004>
e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640 © 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.
Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



new dose of immunotherapy, treatment with imipenem was initiated. Abdomen and pelvic computed tomography (CT) scan revealed a left periprostatic inflammatory collection involving the ipsilateral ureter with proximal hydronephrosis, a finding justified by the patient's medical history. After completing treatment, he experienced a fever peak and an increase in inflammatory parameters. A new CT scan showed growth of the collection. Abscess puncture was performed with an extended study, obtaining positive acid-fast bacillus microscopy and amplification of specific nucleic acids, confirming the diagnosis of urogenital abscess caused by BCG. Therapy with rifampicin, isoniazid and ethambutol was initiated, achieving clinical improvement.

INTRODUCCIÓN

Desde la introducción de la vacuna contra la tuberculosis, elaborada a partir del bacilo de Calmette-Guérin, una cepa viva atenuada de *Mycobacterium bovis*, las observaciones de Pearl en 1929 evidenciaron una regresión de enfermedades cancerígenas, lo que dio inicio a la sugerencia de su aplicación en el tratamiento de estas patologías. Su uso en el manejo del cáncer de vejiga ha sido ampliamente establecido desde la publicación del primer caso por Morales et al. en 1976¹. La inmunoterapia adyuvante con BCG para el cáncer de vejiga no invasor o superficial actualmente corresponde al estándar de tratamiento, con el objetivo de minimizar la recurrencia y progresión de la enfermedad^{2,3}. A pesar de su efectividad y seguridad, aproximadamente un 1-5% de pacientes presentan efectos adversos infecciosos tales como neumonía, compromiso urogenital, hepatitis e incluso sepsis^{4,5}.

Presentamos el caso de un paciente con la infrecuente complicación de absceso urogenital pélvico posterior a inmunoterapia con BCG.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Paciente masculino de 80 años, con historia clínica de carcinoma urotelial no invasor de alto grado, que se realizaba quinta dosis de

inducción de tratamiento adyuvante con inmunoterapia intravesical posterior a resección transuretral. Presenta antecedentes clínicos de fibrilación auricular sin uso de terapia anticoagulante y cierre de orejuela, enfermedad renal crónica estadio IIIA, dislipidemia e hipertensión arterial, con dos episodios de infección de tracto urinario en los últimos 6 meses con urocultivo positivo para *Escherichia coli* con beta lactamasas de espectro expandido (BLEE), tratados con ciprofloxacina 500 mg cada 12 horas por 7 días en cada episodio.

El paciente fue hospitalizado para tratamiento antimicrobiano por cuadro de 24 horas de evolución caracterizado por episodios febriles hasta 38°C, disuria y poliaquiuria. Al examen físico se encontraba bradipsíquico, con sensibilidad hipogástrica al examen abdominal, sin masas palpables ni visceromegalias. Sus exámenes de ingreso informaron creatinina 1,54 mg/dl (creatininemia de 1,12 mg/dl en examen 2 meses previo), nitrógeno ureico en sangre (BUN) 31,1 mg/dl, proteína C reactiva (PCR) 25 mg/l y examen de orina completa con 2 a 6 leucocitos, sin bacterias, pero con urocultivo positivo a *Escherichia coli* BLEE (+) que motivó el inicio de tratamiento con imipenem. Estudio con tomografía computarizada (TC) de abdomen y pelvis evidenció una masa periprostática y en grasa mesorectal izquierda con hidroureteronefrosis (HUN) ipsilateral (figura 1A y 1B) que se consideró como recidiva local.



Figura 1. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis al ingreso.

En la figura 1A se aprecia colección periprostática en relación a grasa pericolónica de 6,21 cm x 8,28 cm. En la figura 1B destaca una hidroureteronefrosis izquierda, que alcanza 4,31 cm en su diámetro mayor.

Al séptimo día de tratamiento, presentó febrícula 37,6°C, disnea súbita, compromiso de conciencia y hemiparesia fascioobraquicural derecha, sin compromiso hemodinámico asociado. Tras obtener muestras para análisis bioquímico y hemocultivos, así como uroculutivo, se solicitó resonancia magnética nuclear (RMN) según protocolo stroke de nuestra institución, objetivando accidente cerebro-vascular de arteria cerebral media izquierda. Se realizaron nuevos análisis de laboratorio destacando creatinina 0,94 mg/dl, BUN 30,1 mg/dl, PCR 21 mg/l y hemocultivo y urocultivo negativos. Nueva angioTC de tórax, abdomen y pelvis evidenció un aumento del tamaño de masa abdominal con cambio de estructura interpretándose como colección periprostática de 12,48 x 7,09 x 10,44 cm (figura 2), informándose también un tromboembolismo pulmonar segmentario en ambos lóbulos inferiores. Se inició meropenem 1 g cada 8 horas con el objetivo de ajustar antimicrobianos según resultado de cultivos. Se realizó drenaje de la colección guiada por TC, extrayendo 100 ml de líquido purulento, que fue sometido a los siguientes estudios: cultivo corriente: negativo; baciloscopía: positiva para bacilos ácido alcohol resistente; y PCR Xpert® MTB/XDR que informa *Mycobacterium tuberculosis* positivo sin detectar resistencias a rifampicina, isoniazida ni fluoroquinolonas.

Con el diagnóstico de absceso pélvico por BCG; basado en la evidencia obtenida junto a los antecedentes clínicos, se suspendió meropenem y se inició terapia con rifampicina 600 mg/día, isoniazida 400 mg/día y etambutol 1 600 mg/día. Control con TC de abdomen y pelvis mostró disminución de tamaño del absceso a 7,8 x 9,3 x 7,6 cm, sin indicación de nuevo drenaje (figura 3). El paciente fue dado de alta para completar terapia anti tuberculosis de forma ambulatoria por 6 meses con seguimiento por los departamentos de Infectología y Urología.



Figura 2. Tomografía computarizada de abdomen y pelvis a los 23 días posterior a ingreso.

Se observa colección periprostática con aumento de volumen.

DISCUSIÓN

La inmunoterapia adyuvante con instilación intravesical de BCG es la terapia de elección para el cáncer de vejiga no músculo invasivo. La intensa reacción inmunitaria secundaria expresa citoquinas en la orina y tejido vesical generando migración de polimorfonucleares y monocitos a la pared vesical⁶. El contacto entre la BCG y el urotelio, mediado por fibronectina, otorga el tiempo suficiente para inducir la fagocitosis de los bacilos y promover la expresión de mediadores inflamatorios, principalmente factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor estimulante de colonias de granulocitos, interferón gamma (IFN- γ) e interleuquinas (IL-1, IL-2, IL-5, IL-6, IL8, IL-10, IL-12 e IL-18). Paralelamente, presenta efecto sobre la membrana y el desarrollo de antígenos donde destacan el HLA-DR, CD25 y la molécula de adhesión intracelular-1 (ICAM-1)⁷. Los monocitos relacionados al urotelio expresan el complejo principal de histocompatibilidad clase II (CMH-II) el cual activa a los linfocitos CD4 *helper* con la consecuente liberación de IL-2 e IFN- γ , que activa a las células *natural killer* (NK) logrando la lisis celular del tejido tumoral en base a la producción de perforinas^{8,9}.

La incidencia de complicaciones infecciosas, independiente de su causa y severidad, varía de 1 a 5% en cohortes retrospectivas, pero destaca una mortalidad entre 10 a 15%¹⁰⁻¹². No se comprende completamente el mecanismo fisiopatológico de la infección por BCG en pacientes en inmunoterapia, pudiendo deberse tanto a la exposición repetitiva durante el periodo de inducción, como a una única instilación complicada y/o asociada a trauma local vesical¹¹. Sus contraindicaciones incluyen inmunosupresión, historia de infección diseminada asociada a BCG (BCGitis), hematuria macroscópica o cateterización traumática e infección activa del tracto urinario¹².

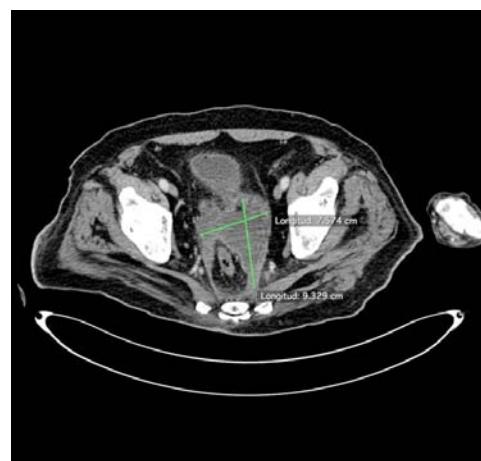


Figura 3. TC de abdomen y pelvis a los 41 días posterior a ingreso.

Se observa colección periprostática con disminución de volumen tras inicio de terapia farmacológica.

Las complicaciones pueden presentarse de forma temprana (87%) o tardía (13% después del año), siendo las de compromiso urogenital aquellas con temporalidad más heterogénea. La mayoría de las infecciones son diagnosticadas en el periodo temprano de la fase de mantenimiento, con estudios que demuestran una mediana de administraciones previa al diagnóstico de 10 dosis¹³.

Un estudio realizado en población danesa ha demostrado una mediana de 169,5 días y de 8 dosis para el desarrollo de infección. Los síntomas miccionales y el compromiso de estado general son comunes durante la inmunoterapia y su presencia aislada no debe ser considerada infección, requiriendo únicamente de manejo sintomático¹⁴. En éste caso, de inicio temprano, se documenta un antecedente de pielonefritis interdosis y hematuria, contraindicaciones a considerar para el inicio o continuación de inmunoterapia.

El diagnóstico de complicaciones requiere búsqueda dirigida con antecedentes, demostración por imágenes y pruebas específicas para micobacterias, incluyendo PCR para complejo *Mycobacterium tuberculosis*, baciloscopía y PCR Xpert® MTB/XDR que informa la presencia de resistencias específicas¹⁵. La histología (pulmonar, médula ósea, granulomas aislados), se caracteriza por la formación de granulomas no caseificados¹⁵. El estudio con ensayo de liberación de INF-γ no es adecuado en estos casos, ya que utiliza antígenos estimulantes presentes en cepas de *M. tuberculosis* y formas patogénicas de *M. bovis*, que no están presentes en *M. bovis* BCG¹⁶.

A pesar de las herramientas diagnósticas disponibles, el tiempo desde el inicio de síntomas al diagnóstico parece sólo estar condicionado por la decisión clínica de ampliar el estudio etiológico en el escenario de instilación de BCG. Es importante considerar la posibilidad de aislar colonias de BCG en cultivos de orina hasta 24 días posterior a la última dosis de inmunoterapia, lo que no indica infección activa¹⁷. La disponibilidad de análisis microbiológicos específicos, abriendo la opción de ampliar los diagnósticos diferenciales, nos entregó certeza para un tratamiento

efectivo y adecuado. Otras pruebas de especificidad, como la reducción de nitrato, producción de niacina (ausente en *M. bovis*) e inhibición de crecimiento por TCH (hidracida del ácido tiofeno-2-carboxílico) a una concentración de 5 µg/ml (presente en *M. bovis*) no fueron realizadas^{16,17}.

El tratamiento para micobacterias debería reservarse para aquellos pacientes que demuestren síntomas clínicos persistentes más allá de 48 horas a pesar de un manejo sintomático optimizado. Si la presentación incluye cistitis moderada con episodios febriles persistentes se preferirá el uso de isoniazida 300 mg durante una semana hasta control de síntomas. De no lograr este objetivo, o presentar fiebre persistente asociado a cistitis severa y/o BCGitis extra vesical, compromiso sistémico o sepsis, la primera intervención es discontinuar las instilaciones de BCG e iniciar tratamiento con fármacos anti tuberculosos, siendo la combinación más utilizada isoniazida 300 mg/día, rifampicina 600 mg/día y etambutol 1 200 mg/día por 6 meses. No se agrega pirazinamida debido a la resistencia intrínseca del *M. bovis*¹⁸. El tratamiento es homologable al entregado por el Programa Nacional de Control y Eliminación de la Tuberculosis de Chile. Estos casos, sin embargo, son explicitados en su norma técnica como "no notificables", requiriendo un esfuerzo logístico para confirmar la continuidad y adherencia terapéutica.

CONCLUSIONES

Las BCGitis, si bien infrecuentes, representan un desafío diagnóstico por su baja incidencia y sintomatología inespecífica. Resulta fundamental mantener un alto índice de sospecha ante pacientes con antecedente de inmunoterapia intravesical con instilación de BCG o vacunación con BCG, incluso años después de la última exposición. El diagnóstico requiere confirmación molecular y tinciones específicas para orientar adecuadamente el tratamiento, mientras se excluyen otras causas de fiebre y se evalúa la respuesta clínica a la terapia específica. La escasez de evidencia robusta subraya la importancia de reportar estos casos para contribuir al conocimiento colectivo sobre esta complicación.

Consideraciones éticas:

Para el desarrollo de este artículo se han seguido los protocolos de los centros de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes. Se ha respetado la privacidad del paciente, quien ha dado su consentimiento para la publicación de su información e imágenes.

Conflictos de interés:

El autor declara no presentar ningún conflicto de interés.

Declaración de financiamiento:

El autor declara no haber recibido financiamiento para el desarrollo de su trabajo.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Morales A, Eidinger D, Bruce AW. *Intracavitary Bacillus Calmette-Guerin in the treatment of superficial bladder tumors.* J Urol. 1976;116(2):180-183. doi: 10.1016/s0022-5347(17)58737-6.
- Hussain MH, Wood DP, Bajorin DF, Bochner BH, Dreicer R, Lamm DL, et al. *Bladder cancer: narrowing the gap between evidence and practice.* J Clin Oncol. 2009;27(34):5680-5684. doi: 10.1200/JCO.2009.23.6901.
- Sylvester RJ, van der Meijden AP, Witjes JA, Kurth K. *Bacillus calmette-guerin versus chemotherapy for the intravesical treatment of patients with carcinoma in situ of the bladder: a meta-analysis of the published results of randomized clinical trials.* J Urol. 2005;174(1):86-91; discussion 91-2. doi: 10.1097/01.ju.0000162059.64886.1c.
- Ziegler J, Ho J, Gibson IW, Nayak JG, Stein M, Walkty A, et al. *Disseminated Mycobacterium bovis infection post-kidney transplant following remote intravesical BCG therapy for bladder cancer.* Transpl Infect Dis. 2018;20(5):e12931. doi: 10.1111/tid.12931.
- To U, Kim J, Chia D. *Disseminated BCG: Complications of Intravesical Bladder Cancer Treatment.* Case Rep Med. 2014;2014:362845. doi: 10.1155/2014/362845.
- Ratliff TL, McGarr JA, Abou-Zeid C, Rook GA, Stanford JL, Aslanzadeh J, et al. *Attachment of mycobacteria to fibronectin-coated surfaces.* J Gen Microbiol. 1988;134(5):1307-1313. doi: 10.1099/00221287-134-5-1307.
- Nogueira March JL, Ojea Calvo A, Rodríguez Iglesias B, Domínguez Freire F, Rodríguez Alonso A, Pérez García D, et al. *Indicaciones de la BCG en los tumores superficiales de vejiga [Indications for BCG in surface tumors of the bladder].* Actas Urol Esp. 1999;23(8):643-656. Spanish. doi: 10.1016/s0210-4806(99)72347-8.
- Larsen ES, Nordholm AC, Lillebaek T, Holden IK, Johansen IS. *The epidemiology of bacille Calmette-Guérin infections after bladder instillation from 2002 through 2017: a nationwide retrospective cohort study.* BJU Int. 2019;124(6):910-916. doi: 10.1111/bju.14793.
- Manzanilla-García H, Maldonado-Ávila M, Aguilar-Barradas J, Lira-Dale A. *Immunoterapia con el bacilo de Calmette-Guérin en el tratamiento del carcinoma superficial de vejiga.* Rev Mex Urol. 2009;69(6):307-313.
- Yong C, Steinberg RL, O'Donnell MA. *Severe Infectious Complications of Intravesical Bacillus Calmette-Guérin: A Case Series of 10 Patients.* Urology. 2020;137:79-83. doi: 10.1016/j.urology.2019.10.013.
- Kresowik TP, Griffith TS. *Bacillus Calmette-Guerin immunotherapy for urothelial carcinoma of the bladder.* Immunotherapy. 2009;1(2):281-288. doi: 10.2217/1750743X.1.2.281.
- Green DB, Kawashima A, Menias CO, Tanaka T, Redelman-Sidi G, Bhalla S, et al. *Complications of Intravesical BCG Immunotherapy for Bladder Cancer.* Radiographics. 2019;39(1):80-94. doi: 10.1148/rg.2019180014.
- Nurminen P, Ettala O, Uusitalo-Seppälä R, Högerman M, Kaipia A, Boström PJ. *Clinical presentation of bacille Calmette-Guérin (BCG) infections after BCG instillation therapy.* BJU Int. 2023;131(3):306-312. doi: 10.1111/bju.15870.
- Vallilas C, Zachou M, Dolkiras P, Sakellariou S, Constantinou CA, Flevani P. *Difficulties in Diagnosing and Treating Disseminated Bacillus Calmette-Guérin (BCG) Infection After Intravesical BCG Therapy in a Patient with Liver Cirrhosis: A Case Report.* Am J Case Rep. 2021;22:e933006. doi: 10.12659/AJCR.933006.
- Hogan LH, Markofski W, Bock A, Barger B, Morrissey JD, Sandor M. *Mycobacterium bovis BCG-induced granuloma formation depends on gamma interferon and CD40 ligand but does not require CD28.* Infect Immun. 2001;69(4):2596-2603. doi: 10.1128/IAI.69.4.2596-2603.2001.
- Mahairas GG, Sabo PJ, Hickey MJ, Singh DC, Stover CK. *Molecular analysis of genetic differences between *Mycobacterium bovis* BCG and virulent *M. bovis*.* J Bacteriol. 1996;178(5):1274-1282. doi: 10.1128/jb.178.5.1274-1282.1996.
- Levi LI, Schlemmer F, de Castro N, Brun O, Veziris N, Argemi X, et al.; BCG infection study group. *Bacillus Calmette-Guerin infection following intravesical instillation: Does the strain matter?* Med Mal Infect. 2019;49(5):350-355. doi: 10.1016/j.medmal.2018.11.014.
- Lan Z, Bastos M, Menzies D. *Treatment of human disease due to *Mycobacterium bovis*: a systematic review.* Eur Respir J. 2016;48(5):1500-1503. doi: 10.1183/13993003.00629-2016.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Síndrome vasopléjico inducido por protamina. La importancia del ECLS con ECMO y protocolo CALS en casos complejos

Protamine induced vasoplegic syndrome. The importance of ECLS with ECMO and CALS protocol in complex cases

Antonio Arroyo MD^{a,b}✉; Aníbal Zamorano MD^{a,b}; Diego Silva MD^b; Tomás Gacitúa MD^b; Mario Portilla MD^b; Pablo Salazar MD^b; Javiera Zamorano^c.

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^b Unidad de Cuidados Críticos Coronarios, Clínica Santa María. Santiago, Chile.

^c Facultad de Medicina, Universidad de Talca. Talca, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 15/10/2024

Aceptado: 03/04/2025

Keywords:

Cardiac Arrest; Protamine; Advanced Cardiac Life Support; Extracorporeal Membrane Oxygenation.

Palabras clave:

Paro Cardíaco; Protamina; Soporte Vital Cardíaco Avanzado; Oxigenación por Membrana Extracorpórea.

RESUMEN

Objetivo: Describir un caso de paro cardíaco (PC) asociado a síndrome vasopléjico inducido por protamina (SVIP), manejado con el protocolo de Soporte Vital Avanzado en Cirugía Cardíaca (CALS, por sus siglas en inglés) y soporte vital extracorpóreo (ECLS, por sus siglas en inglés) con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés).

Caso clínico: Paciente masculino de 51 años con valvulopatías múltiples, sometido a reemplazo valvular mitral y anuloplastia tricuspidea. En el postoperatorio inmediato, aún en pabellón, desarrolló hipotensión severa inducida por protamina, seguida de PC en asistolia. Fue manejado con masaje directo, reconexión a circulación extracorpórea (CEC) e infusión de inopresores, logrando retorno a circulación espontánea (RCE) a los 15 minutos. Se estabilizó hemodinámicamente y se procedió al cierre de esternotomía y desconexión de CEC. En la Unidad de Cuidados Intensivos Coronarios sufrió un nuevo PC en asistolia, sin respuesta a maniobras avanzadas de reanimación. Se realizó re-esternotomía y ECLS con ECMO venofemoral-arteriofemoral (VF x AF), logrando RCE. Durante la intervención, se evidenció una ruptura de la pared ventricular izquierda secundaria al masaje directo, la cual fue reparada exitosamente. Permaneció 12 días en ECMO y evolucionó sin secuelas neurológicas.

Discusión: El SVIP fue el desencadenante del cuadro, agravado por el estado de shock refractario multifactorial. La implementación del ECLS con ECMO y un equipo multidisciplinario entrenado fueron clave para la supervivencia del paciente.

Conclusiones: El ECLS con ECMO, utilizado antes de 30 minutos, junto con el protocolo CALS, mejora la supervivencia y previene secuelas neurológicas en los casos con síndrome vasopléjico inducido por protamina.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: antonio-gaa@hotmail.com



ABSTRACT

Objective: To describe a case of cardiac arrest (CA) associated with protamine induced vasoplegic syndrome (PIVS), managed with the Cardiac Advanced Life Support (CALS) protocol and extracorporeal life support (ECLS) using extracorporeal membrane oxygenation (ECMO).

Case report: A 51-year-old male patient with multiple valvular diseases underwent mitral valve replacement and tricuspid annuloplasty. In the immediate postoperative period, while still in the operating room, he developed severe protamine-induced hypotension, followed by asystolic CA. He was managed with direct cardiac massage, reconnection to extracorporeal circulation (ECC), and vasopressor infusion, achieving return of spontaneous circulation (ROSC) after 15 minutes. Following the patient's hemodynamic stabilization, sternotomy closure and ECC discontinuation were performed. In the Coronary Intensive Care Unit, he experienced another asystolic CA, unresponsive to advanced resuscitation maneuvers. A re-sternotomy and ECLS with femoral vein-arterial ECMO (FV-FA) were performed, achieving ROSC. During the intervention, a left ventricular wall rupture secondary to direct massage was identified and successfully repaired. The patient remained on ECMO for 12 days and evolved without neurological sequelae.

Discussion: PIVS was the triggering factor, worsened by multifactorial refractory shock. The implementation of ECLS with ECMO and a trained multidisciplinary team was crucial for the patient's survival.

Conclusions: ECLS with ECMO, used within 30 minutes, in conjunction with the CALS protocol, improves survival and prevents neurological sequelae in cases with protamine-induced vasoplegic syndrome.

INTRODUCCIÓN

El síndrome vasoplégico inducido por protamina (SVIP) es una entidad rara, de difícil comprensión desde el punto de vista fisiopatológico por sus vías desencadenantes, que requiere de manejo específico de soporte en unidades de cuidado crítico. Hacer la distinción entre el SVIP y un síndrome vasoplégico producido por otras entidades es un reto para los especialistas que se enfrentan a este escenario; tanto por la vida media del fármaco como por la superposición de otras entidades que pueden nublar el diagnóstico. El SVIP debe, además, ser considerado como un evento adverso de alta mortalidad, junto a la vasoconstricción pulmonar catastrófica y la hemorragia paradojal por protamina. La implementación de soporte vital extracorpóreo (ECLS, por sus siglas en inglés) con oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés) es una de las alternativas para los pacientes que presentan paro cardíaco intrahospitalario (PCIH), demostrando aumento de la sobrevida en comparación con las medidas estándar, sobretodo todo si el inicio es dentro de los primeros 30 minutos del evento¹. De igual modo, las guías de la STS/EACTS (The Society of Thoracic Surgeons and The European Association for Cardio-Thoracic Surgery) promulgan el soporte vital avanzado en cirugía cardíaca (CALS, por sus siglas en inglés de Cardiac Advanced Life Support), el cual requiere un equipo multidisciplinario altamente capacitado y coordinado, desde el punto de vista técnico y psicosocial, con capacidad para manejar situaciones de crisis de manera efectiva. La formación continua del personal en el manejo de recursos en situaciones de emergencia es crucial para optimizar los resultados y tiempos de respuesta.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un hombre de 51 años, con antecedentes de tabaquismo crónico activo, fibrilación auricular en anticoagulación, valvulopatía mitral reumática con estenosis severa e insuficiencia severa, valvulopatía tricuspídea con insuficiencia severa y sin evidencia de lesiones coronarias en el estudio pre-operatorio. Ingresó de manera electiva para reemplazo valvular mitral quirúrgico, anuloplastía tricuspídea y cierre de orejuela izquierda, la cual se realizó con apoyo de circulación extracorpórea (CEC) con bomba por 57 minutos. Tras desconexión de CEC y administración de protamina, evolucionó con hipotensión severa con posterior PC en asistolia, el cual se manejó con masaje directo, reconexión a CEC, infusión de norepinefrina más epinefrina logrando retorno a circulación espontánea (RCE) a los 15 minutos. Evolucionó con mayor estabilidad hemodinámica asociada al soporte con inopresores (presión arterial media: 60-65 mmHg). Se re exploró, sin evidencia de complicación mecánica, realizándose cierre de esternotomía y desconexión de CEC. El paciente fue trasladado desde pabellón a la unidad intensivo-coronario con soporte de inopresores (epinefrina más norepinefrina), sedación profunda y en ventilación mecánica invasiva. A su llegada se evidenció falla de captura de marcapasos seguido de asistolia, iniciándose reanimación cardio-cerebral de forma inmediata. Evolucionó en fibrilación ventricular (FV) que no reverte a desfibrilación transcutánea con 360 Joules (J) en dos oportunidades. Se inició protocolo CALS *ipso facto*, realizando re-esternotomía de urgencia y masaje cardíaco directo a los 10 minutos de inicio del PCR. El paciente se mantiene en FV, recibiendo terapia eléctrica acumulada directa con 50 J, sin reversión. En vista de PCR refractario, se procedió

a realizar ECLS con ECMO venofemoral-arteriofemoral (VF x AF) e iniciar asistencia (3 200 rpm / flujo de gases frescos: 4 litros), continuando CALS por 5 minutos más. Durante el proceso de reanimación se administró amiodarona, cloruro de calcio, sulfato de magnesio, bicarbonato de sodio y se agregó infusión continua de vasopresina. Finalmente, cesó la FV y el paciente adoptó ritmo de base en bradicardia sinusal, momento en el que se evidenció ruptura de pared libre de ventrículo izquierdo de 5 mm, debido a fricción del masaje directo, con hemorragia cuantificada en al menos 1 000 ml. El cirujano cardíaco realiza rafia y cierre de defecto, controlándose hemorragia con posterior cierre por planos. En estado de extrema gravedad (inestabilidad hemodinámica con soporte vasopresor e inotrópicos, falla multiorgánica, necesidad de hemofiltración de alto volumen, asistencia con sonda marcapaso, sedación profunda, ventilación mecánica invasiva, ECLS con ECMO VF x AF, necesidad de transfusión de hemoderivados y factores de coagulación), se continuó con medidas de cuidado post-PCR y corrección de coagulopatía guiada por tromboelastometría rotacional (ROTEM, por sus siglas en inglés). Posteriormente, a las 48 horas del evento se descartó lesión cerebral irreversible con resonancia nuclear magnética cerebral. El paciente finalmente permaneció 12 días en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO, por sus siglas en inglés), evolucionando sin secuelas neurológicas. El ecocardiograma transtorácico de seguimiento describió una función sistólica de ventrículo izquierdo del 30% con hipoquinesia difusa, prótesis biológica en posición mitral, sin otros hallazgos relevantes.

DISCUSIÓN

El paciente fue sometido a una intervención de reemplazo valvular junto con anuloplastia, procedimiento que generalmente tiene una baja tasa de complicaciones; inferior al 10% en pacientes menores de 65 años^{2,3}. Sin embargo, el escenario cambió drásticamente con la aparición del SVIP, que en este caso provocó hipotensión severa y posteriormente un PC en forma de asistolia. Tras descartar causas mecánicas, se realizó masaje cardíaco directo y reconexión a CEC, logrando finalmente el RCE después de 15 minutos. En ese momento se definió iniciar ECLS con ECMO por la vida media corta de la protamina y aparente consolidación hemodinámica. La gran mayoría de los pacientes tratados mediante cirugía cardíaca presentan algún grado de vasodilatación, la cual revierte fácilmente mediante el uso de vasopresores a dosis bajas. Sin embargo, una proporción entre un 5% y 25%, progresó a una forma severa de síndrome vasopléjico, en la cual dicha vasodilatación se torna refractaria al manejo convencional y se extiende más allá de las primeras seis horas postoperatorias⁴.

Los posibles desencadenantes de este evento incluyen la liberación de vasopresina como mecanismo compensatorio, la acidosis

o hipoxia tisular que conlleva a vasodilatación y resistencia a vasopresores, y la expresión de la sintetasa inducible del óxido nítrico que produce una marcada vasodilatación. A pesar que la protamina tiene una vida media de 5 a 10 minutos, es importante destacar que en presencia de efectos secundarios el tiempo de influencia del fármaco puede ser mayor⁵. El paciente posteriormente experimentó un nuevo evento de PC en asistolia, interpretado como un trastorno por agotamiento del sistema de conducción (se comprobó el correcto posicionamiento de los electrodos de marcapaso transitorio), seguido de episodios de FV que no revirtió a la desfibrilación transcutánea.

Dentro de los efectos adversos añadidos de la protamina podemos mencionar el broncoespasmo, hipotensión sistémica, arritmias y shock. La vasoconstricción pulmonar aguda inducida por protamina (hipertensión pulmonar), sobre todo después de cirugía cardíaca y CEC, con la consiguiente insuficiencia ventricular derecha es potencialmente mortal y se denomina vasoconstricción pulmonar catastrófica⁶. Esta reacción de hipersensibilidad parece deberse a la activación del complemento, la generación de anafilatoxina (C5a), la activación plaquetaria y la liberación mediada por neutrófilos del potente vasoconstrictor pulmonar tromboxano. La respuesta humana a la anafilaxia, que ocurre después de la exposición a protamina, se caracteriza por vasodilatación y shock distributivo, y puede tener un inicio rápido, dentro de los 5 minutos para las reacciones mediadas por IgE, pero podría demorar hasta 20 minutos en desencadenarse y 60-90 minutos en desaparecer^{7,8}. En el caso descrito, el SVIP representa el efecto desencadenante del cuadro clínico (se descartó hipertensión pulmonar, sepsis y complicaciones mecánicas derivadas del reemplazo valvular mitral), aunque en el transcurso se hayan añadido otros factores que contribuyen al estado de shock refractario (PC, arritmias ventriculares, ruptura de ventrículo izquierdo).

Desde la STS y EACTS promulgan el protocolo CALS, que es de donde se derivan las directrices para el manejo del PC post cirugía cardíaca (CC), tomando en cuenta que los enfoques ACLS (Advanced Cardiovascular Life Support) y CALS para la reanimación de pacientes postoperatorios de CC difieren sustancialmente. El protocolo CALS identifica 6 intervenciones iniciales mientras se prepara el equipo para re-esternotomía, las cuales son: mantener un líder del equipo, reanimación cardio-pulmonar (RCP) externa, manejo de la vía aérea, desfibrilación-estimulación cardíaca, administración de medicamentos y presencia del coordinador de la Unidad de Cuidados Intensivos, el cual se centra en los aspectos operativos de la reanimación. Sin re-esternotomía inmediata, la perfusión cerebral es críticamente inadecuada y conduce a menor supervivencia. La re-esternotomía consta de 2 etapas: acceso y manejo, cuyas intervenciones incluyen desfibrilación interna, masaje cardíaco directo, estimulación epicárdica, corrección de anomalías vasculares e ini-

cio de circulación extracorpórea⁹. En nuestro caso se cumplieron as intervenciones a cabalidad, destacando únicamente la falla de captura en estimulación, pero cuyo recurso estaba disponible. En 2009, Ngaage et al. informaron una tasa de supervivencia hospitalaria del 50% en los pacientes sometidos a re-esternotomía¹⁰. El masaje cardíaco interno tiene mejores tasas de supervivencia; éste, genera un índice cardíaco (IC) de alrededor de 1,3 l/min x m², a diferencia de la RCP externa que genera un IC de alrededor de 0,6 l/min x m²¹¹.

La primera descarga en pacientes con FV tiene una tasa de éxito del 78%; la segunda 35%; la tercera 14%, y ningún beneficio después de una cuarta descarga cuando se realizan por separado. Es por eso que en FV, la STS recomienda administrar hasta 3 descargas acumuladas en 1 minuto, antes de realizar maniobras de reanimación y re-esternotomía, con tasa de éxito de aproximadamente 88%⁹.

Pese a ello la mortalidad de los pacientes seguía siendo significativamente alta. Es por eso, que surgió la interrogante hace algunos años acerca de si el ECMO podría utilizarse en PC refractario, teniendo en cuenta que a medida que trascurre el tiempo, la sobrevida disminuye considerablemente, siendo casi imposible recuperarla después de 30 minutos de reanimación convencional (0-9%)¹².

El fundamento detrás de la incorporación de esta técnica es restituir la circulación y oxigenación en pacientes con eventos reversibles y con buena calidad de reanimación. El reporte de casos junto a publicaciones respecto al uso de ECMO en reanimación ha aumentado en los últimos años, demostrando un aumento de la sobrevida cuando las causas de PC han sido reversibles. Es por ello, que tanto las guías de la European Resuscitation Council como la American Heart Association establecen que el ECLS con ECMO debe ser considerado como terapia de rescate en PC cuando las medidas de reanimación avanzada no han sido satisfactorias^{13,14}.

Trabajos como el de Guenther et al. sugieren que la ECLS con ECMO puede ser eficaz en pacientes con PCIH refractario, el cual se define como la ausencia de RCE en un periodo de 15 minutos con maniobras de reanimación óptimas y en ausencia de hipotermia. Mejora la probabilidad de sobrevivir, siendo de un 50% cuando el flujo de ECMO se inició antes de los 30 minutos del PCIH, 30% entre los 30-60 minutos y del 18% cuando fue después de los 60 minutos. Asimismo, se asocia a mejores resultados neurológicos y mejor sobrevida al compararse con RCP convencional (20%, 9% y 0%, respectivamente). Por lo tanto, queda en evidencia no solo la mayor supervivencia en ECLS con ECMO, sino también la disminución de su beneficio cuando demoramos la decisión de utilizarlo en PCIH¹.

La implementación de ECMO requiere un equipo con amplia experiencia (cardiointensivistas, anestesista y cirujano cardiovascular, perfusionista, instrumentista quirúrgica, y equipo de enfermería entrenado). Es así, que en 2013 y 2015, Maccaroni y Ley concluyeron, que alinear la práctica con las directrices y capacitar al personal aumenta la conciencia y empodera a los miembros del personal para gestionar mejor las situaciones en PC, teniendo mejores tasas de supervivencia^{15,16}.

Por otro lado, cabe destacar que el caso descrito se apega a un subgrupo específico de pacientes en PC, los cuales han sido sometidos a cirugía cardíaca, y que mantienen una tasa de mortalidad de hasta el 85%. Mazzeffi y Zhao describen que, en centros con experiencia, la tasa de supervivencia es de 32%, y 85% de ellos tienen un resultado neurológico favorable. En estos estudios, la duración promedio de ECMO fue de 4 días y en ningún caso más de 14 días, lo que sugiere que se puede realizar una clasificación eficaz de los pacientes que se beneficiarían de ECLS con ECMO sin un tratamiento prolongado, o que el curso clínico de los pacientes se encaminará hacia la recuperación o muerte con rapidez^{17,18}.

CONCLUSIONES

Es difícil establecer cuál es la probabilidad acumulada de muerte a la que estuvo expuesto nuestro paciente; sin embargo, sin una respuesta rápida, coordinación, sincronía de equipos y disponibilidad de recursos, no hubiera sido posible resolver todos los eventos suscitados. Esto realza la importancia de mantener equipos capacitados, que puedan actuar de manera inmediata en escenarios complejos en los que el tiempo es el determinante principal de la sobrevida de los pacientes.

PUNTOS CLAVE

1. La protamina es un fármaco seguro, pero no exento de efectos secundarios. Dichos efectos habitualmente se resuelven dentro de los 5-10 minutos posterior a la administración. Sin embargo, la dosis y velocidad de infusión (menos de 10 minutos) y la aparición de efectos adversos graves puede hacer que estos persistan hasta por 60-90 minutos.
2. El SVIP es una entidad rara y de difícil diagnóstico; constituyendo un efecto adverso con alta mortalidad. Por ello es importante diferenciarlo de otras entidades patológicas para un correcto abordaje, teniendo en cuenta que en los pacientes cardio-quirúrgicos existen múltiples complicaciones asociadas al procedimiento quirúrgico, fármacos y tiempo de CEC.

3. La supervivencia de los pacientes sometidos a re-esternotomía posterior a PC es de 50% si se actúa según las normativas de las guías STS y EACTS.
4. En unidades con disponibilidad inmediata de ECMO, la supervivencia es de 32%. El tiempo de acción es un factor crítico en la supervivencia de los pacientes en casos de PC refractario.
5. Es importante contar con un equipo médico altamente capacitado y coordinado para enfrentar estas situaciones de emergencia. La preparación y la capacitación continua del personal son cruciales para mejorar las tasas de supervivencia en estos casos.
6. Las guías del European Resuscitation Council y de la American Heart Association establecen que el ECMO debe ser considerado como terapia de rescate en PCR refractario, y que su efectividad aumenta exponencialmente cuando se utiliza antes de los 30 minutos.

Confidencialidad:

Se ha garantizado la confidencialidad del paciente de acuerdo con las normativas éticas y legales.

Consentimiento informado:

Este artículo se ha elaborado contando con el consentimiento informado del paciente y/o tutor legal, tanto para la publicación de los datos clínicos como de las imágenes radiológicas.

Transparencia y objetividad:

El reporte se presenta de manera objetiva, sin omitir detalles relevantes, respetando los principios éticos de la medicina basada en evidencia.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el caso clínico presentado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Guenther S, Theiss HD, Fischer M, Sattler S, Peters S, Born F, et al. Percutaneous extracorporeal life support for patients in therapy refractory cardiogenic shock: initial results of an interdisciplinary team. *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2014;18(3):283-291. doi: 10.1093/icvts/ivt505.
2. Gammie J, Chikwe J, Badhwar V, Thibault DP, Vemulapalli S, Thourani V, et al. Isolated Mitral Valve Surgery: The Society of Thoracic Surgeons Adult Cardiac Surgery Database Analysis. *Ann Thorac Surg* 2018;106:716-727. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.03.086
3. Castro-Pinto M, López-Menéndez J, Fajardo-Rodríguez E, Miguelena J, Martín M, Muñoz R, et al. Isolated tricuspid valve surgery. Perioperative results and medium-term survival. *Cir Cardiovasc.* 2021;28(5):253-259. doi: 10.1016/j.circ.2021.05.001
4. Orozco Vinasco DM, Triana Schoonewolff CA, Orozco Vinasco AC. Vasoplegic syndrome in cardiac surgery: Definitions, pathophysiology, diagnostic approach and management. *Rev Esp Anestesiol Reanim (Engl Ed.)*. 2019 May;66(5):277-287. English, Spanish. doi: 10.1016/j.redar.2018.12.011.
5. Argenziano M, Chen JM, Choudhri AF, Cullinane S, Garfein E, Weinberg AD, Smith CR Jr, Rose EA, Landry DW, Oz MC. Management of vasodilatory shock after cardiac surgery: identification of predisposing factors and use of a novel pressor agent. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 1998 Dec;116(6):973-80. doi: 10.1016/S0022-5223(98)70049-2.
6. Levy JH, Adkinson NF Jr. Anaphylaxis during cardiac surgery: implications for clinicians. *Anesth Analg.* 2008;106(2):392-403. doi: 10.1213/ane.0b013e3181602e0d.
7. Lowenstein E, Johnston WE, Lappas DG, D'Ambra MN, Schneider RC, Daggett WM, et al. Catastrophic pulmonary vasoconstriction associated with protamine reversal of heparin. *Anesthesiology.* 1983;59(5):470-473. doi: 10.1097/00000542-198311000-00022.
8. Kovacs G, Berghold A, Scheidl S, Olschewski H. Pulmonary arterial pressure during rest and exercise in healthy subjects: a systematic review. *Eur Respir J.* 2009;34(4):888-894. doi: 10.1183/09031936.00145608.
9. Dunning J, Fabbri A, Kohl PH, Levine A, Lockowandt U, Mackay J, et al; EACTS Clinical Guidelines Committee. Guideline for resuscitation in cardiac arrest after cardiac surgery. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2009;36(1):3-28. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.01.033.
10. Ngaage DL, Cowen ME. Survival of cardiorespiratory arrest after coronary artery bypass grafting or aortic valve surgery. *Ann Thorac Surg.* 2009;88(1):64-68. doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.03.042.
11. Twomey D, Das M, Subramanian H, Dunning J. Is internal massage superior to external massage for patients suffering a cardiac arrest after cardiac surgery? *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* 2008;7(1):151-156. doi: 10.1510/icvts.2007.170399.
12. Society of Thoracic Surgeons Task Force on Resuscitation After Cardiac Surgery. The Society of Thoracic Surgeons Expert Consensus for the Resuscitation of Patients Who Arrest After Cardiac Surgery. *Ann Thorac Surg.* 2017;103(3):1005-1020. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.10.033.

13. Panchal AR, Bartos JA, Cabañas JG, Donnino MW, Drennan IR, Hirsch KG, et al.; Adult Basic and Advanced Life Support Writing Group. Part 3: Adult Basic and Advanced Life Support: 2020 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation*. 2020;142(16_suppl_2):S366-S468. doi: 10.1161/CIR.0000000000000916.
14. Perkins GD, Graesner JT, Semeraro F, Olasveengen T, Soar J, Lott C, et al.; European Resuscitation Council Guideline Collaborators. European Resuscitation Council Guidelines 2021: Executive summary. *Resuscitation*. 2021;161:1-60. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.02.003. Erratum in: *Resuscitation*. 2021;163:97-98. doi: 10.1016/j.resuscitation.2021.04.012.
15. Maccaroni MR, Watson ND, Mukherjee S, Ngaage DL. Managing cardiac arrest after cardiac surgery: the impact of a five year evolving re-sternotomy policy and a review of the literature. *Analg Resusc*. 2013;S1. doi:10.4172/2324-903X.S1-008
16. Ley SJ, Gaudiani V, Egrie G, Shaw R, Brewster J. Cardiac arrest after cardiac surgery: improved processes save lives [poster 104]. Poster presented at: Society of Thoracic Surgeons 51st Annual Meeting; January 23-27, 2015; Phoenix, Arizona.
17. Mazzeffi MA, Sanchez PG, Herr D, Krause E, Evans CF, Rector R, et al. Outcomes of extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for refractory cardiac arrest in adult cardiac surgery patients. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 2016;152(4):1133-1139. doi: 10.1016/j.jtcvs.2016.06.014.
18. Zhao Y, Xing J, Du Z, Liu F, Jia M, Hou X. Extracorporeal cardiopulmonary resuscitation for adult patients who underwent post-cardiac surgery. *Eur J Med Res*. 2015;20:83. doi: 10.1186/s40001-015-0179-4.



REVISTA MÉDICA CLÍNICA LAS CONDES

<https://www.journals.elsevier.com/revista-medica-clinica-las-condes>

CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Síndrome de hipotensión intracranal en paciente neurocrítico: reporte de caso

Intracranial hypotension syndrome in neurocritical patient: a case report

Antonio Arroyo MD ^{a,b}✉; Andrés Reccius, MD ^{a,b}.

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

^b Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 13/10/2024

Aceptado: 03/04/2025

Keywords:

Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage; Intracranial Hypotension, Secondary; Drainage, Cerebrospinal Fluid; Epidural Blood Patch.

Palabras clave:

Hemorragia Subaracnoidea Aneurismática; Hipotensión Intracranal Secundaria; Drenaje de Líquido Cefalorraquídeo; Parche de Sangre Epidural.

RESUMEN

Objetivo: importancia del reconocimiento del síndrome de hipotensión intracranal (SHI), derivado del uso de drenaje espinal (DE) en los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa).

Caso clínico: paciente femenina de 42 años sin antecedentes previos. Ingresa al servicio de urgencias por cuadro de crisis tónico clónica generalizada. Se realiza diagnóstico inicial de HSAa con angioTC de cerebro y se excluye aneurisma mediante terapia endovascular con coils. Se instala DE para manejo, evolucionando con SHI, caracterizado por presión intracranal (PIC) negativa y cefalea ortostática como síntomas cardinales.

Discusión: el SHI presenta características clínicas y radiológicas, siendo la cefalea ortostática y el descenso de las amigdalas cerebelosas las más frecuentes. Si bien existen diversos tratamientos para el SHI descritos en la literatura, el parche hemático epidural representa una de las alternativas más efectivas cuando se utiliza la técnica adecuada.

Conclusiones: el DE representa una alternativa efectiva y con baja tasa de efectos secundarios en el manejo de la HSAa; no obstante, es vital conocer los riesgos derivados de su uso. El SHI requiere conocimiento amplio de las diferentes presentaciones clínicas y la orientación diagnóstica.

ABSTRACT

Objective: to highlight the importance of recognizing intracranial hypotension syndrome (ICH), derived from the use of a spinal drainage (SD), in patients with aneurysmal subarachnoid hemorrhage (aSAH).

Clinical Case: a 42-year-old female patient with no prior medical history was admitted to the emergency department due to a generalized tonic-clonic seizure. An initial diagnosis of aSAH was made using brain CT angiography, and an aneurysm was treated through endovascular therapy with coils. SD was placed for management, but the patient subsequently developed SHI, characterized by negative intracranial pressure (ICP) and orthostatic headache as her cardinal symptoms.

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: antonio-gaa@hotmail.com



Discussion: SIH presents with both clinical and radiological features, with orthostatic headache and cerebellar tonsillar descent being among the most common findings. Various treatment options for SIH have been described in the literature. However, the epidural blood patch is one of the most effective alternatives when performed using the appropriate technique.

Conclusions: SD is an effective alternative with a low rate of side effects in the management of aSAH. However, it is crucial to be aware of the associated risks. Proper knowledge of the different clinical presentations and diagnostic approaches is essential for managing SIH.

INTRODUCCIÓN

Este reporte destaca la importancia del reconocimiento del síndrome de hipotensión intracraneal (SHI), derivado del uso de drenaje espinal (DE) en los pacientes con hemorragia subaracnoidea aneurismática (HSAa), así como la correcta interpretación de los síntomas en pacientes neurocríticos. Se subraya, además, la relevancia del examen neurológico en la atención de estos pacientes, incluso en situaciones de gravedad extrema, pues puede orientar a un diagnóstico y tratamiento precoz. Se requiere una comprensión más profunda de la eficacia y las complicaciones del DE en pacientes con HSAa.

CASO CLÍNICO

Paciente femenino de 42 años sin antecedentes previos, que ingresa a Urgencias con episodio de crisis tónico clínica generalizada. Se realizó diagnóstico de HSAa de arteria comunicante posterior derecha con angioTC de cerebro, Fisher modificado: IV, World Federation of Neurological Surgeons (WFNS): II. Se procedió a excluir el aneurisma mediante terapia endovascular con *coils* y se instaló un drenaje ventricular externo (DVE) (CODMAN® 35 cm/3.6 Fr) por los hallazgos de hidrocefalia aguda en la TC de cerebro. Se obtuvo una presión alta de salida y presión intracerebral (PIC) de 22 mmHg, medida con el DVE. Manteniendo DVE a 10 cmH₂O se realizó el drenaje de 10 ml de líquido cefalorraquídeo (LCR). La PIC descendió hasta 12 mmHg con el consiguiente cierre del DVE, manteniéndolo a la misma altura en todo momento. Se instaló DE (Medtronic® 90 cm/2,12 Fr), con el cual se extrae LCR a través de una bomba de infusión continua, inicialmente a 5 ml/h durante las primeras 24 horas, y a 10 ml/h por las siguientes 24 horas. La paciente evolucionó al tercer día de hospitalización (segundo día post instalación del DE) con somnolencia, náuseas y cefalea ortostática, cuya intensidad se modifica y disminuye en decúbito supino a cero grados. Se decidió en ese momento cese de extracción de LCR por el DE. El Doppler transcraneal (DTC) no presentó anormalidades. La TC perfusión demostró leve hipoperfusión del territorio distal de la arteria cerebral media derecha, sin alteraciones significativas del flujo y del volumen cerebral. Dada la persistencia de los síntomas y la PIC entre 0 y -2 mmHg (medida con DVE), se realizó nuevo estudio con TC de cerebro transcurridas 24 horas, el cual describió marcada dis-

minución del tamaño del sistema ventricular, especialmente supratentorial, con las amígdalas cerebelosas en situación más caudal y ligeramente bajo el plano del foramen magno. Dado estos hallazgos se plantea el diagnóstico de síndrome de hipotensión intracraneal (SHI) secundario a fistula dural.

Se realizó prueba terapéutica con parche hemático epidural al tercer día de hospitalización, resolviendo los síntomas y corrigiendo la ectopia de amígdalas cerebelosas en las imágenes de control. Ya resuelto el conflicto se procedió a retirar el DE y DVE al quinto y octavo día de hospitalización respectivamente.

Finalmente, la paciente evolucionó al décimo día con vasoespasmo clínico, concordante con cambios en el DTC y la aparición de mínima paresia en la extremidad superior izquierda. Se realizó angiografía cerebral, la cual demuestró vasoespasmo cerebral severo de la circulación anterior derecha, moderado vasoespasmo cerebral de la circulación anterior izquierda y circulación posterior. Se realizó angioplastia farmacológica con milrinona, obteniendo buen resultado clínico con resolución de la focalidad neurológica descrita.

Se controló la paciente con TC de cerebro al día 20 de su HSAa, evidenciando hidrocefalia no comunicante, que requirió la instalación de una derivación ventrículo peritoneal (válvula programable CERTAS®Plus), calibrada en 3 y a 10 cmH₂O sin incidentes. Se otorgó el alta médica a los 27 días post ingreso, sin presencia de secuelas neurológicas.

DISCUSIÓN

La HSAa es un tipo de accidente vascular con alta tasa de muerte y discapacidad permanente. El vasoespasmo y la isquemia cerebral tardía (ICT), representan el 70% y 40% de las complicaciones respectivamente^{1,2}.

El reporte de Klimo et al. mostró que los pacientes tratados con DE experimentaron menos vasoespasmo cerebral (17% vs 51%), menos ICT (7% vs 27%) y mejor evolución neurológica a los tres meses (71% vs 35%) al compararlos con los pacientes en los que no se colocó DE³.

El ensayo de Al-Tamimi et al. para determinar si el DE del LCR después de una HSAa reduce la prevalencia de la ICT y mejora el resultado clínico, no pudo confirmar el beneficio del DE, teniendo como limitación el reclutamiento de pacientes con menor gravedad, careciendo posiblemente de suficiente poder para detectar un efecto significativo⁴.

El estudio EARLYDRAIN destaca que la adición de DE además de la atención estándar resultó en menos ICT al momento del alta, disminuyendo la tasa de resultados desfavorables a los seis meses⁵. Maeda et al. describieron que en pacientes con HSAa sometidos a embolización con técnica de Guglielmi seguida de DE se acelera la reducción de coágulos subaracnoideos, en comparación a la DVE, en pacientes sin riesgo de herniación cerebral⁶.

El DE no está exento de complicaciones. Se han descrito distintos tipos de eventos adversos, algunos de ellos incluso asociados a mortalidad. Entre ellos, se encuentra el daño medular o de raíz nerviosa, el hematoma del canal neuroaxial, el neumoencéfalo, la sección o la fragmentación del cateter, meningitis o la infección en el sitio de punción y el SHI^{7,8}. El SHI es secundario a una disminución del volumen LCR. Según la teoría de Monro-Kellie, el contenido dentro del cráneo, formado por parénquima cerebral, sangre y LCR permanece constante pero cuando uno de los componentes varía se ponen en marcha mecanismos de compensación⁹.

La pérdida de LCR es la causal de la cefalea ortostática, en donde existe tracción hacia caudal de las estructuras intracraneales, causada por la propia gravedad y la pérdida de amortiguación del LCR ante cambios posturales. La causa más frecuente es la fuga persistente de LCR, debida a punciones espinales diagnósticas o terapéuticas. Se ha descrito una incidencia variable en la literatura. Puede ser aproximadamente del 10% al 40% de los procedimientos de punción lumbar, pero puede ser tan baja como el 2% cuando se utilizan agujas no cortantes de pequeño calibre (inferior o igual a 24G)¹⁰.

El síntoma más frecuente del SHI es la cefalea ortostática, empeorando con la bipedestación y aliviándose con el decúbito dorsal. Se ha observado que la eliminación de alrededor del 10% del LCR a través de la punción lumbar induce dolor de cabeza ortostático o postural en el adulto promedio. Esto se conoce clínicamente como cefalea por punción lumbar. Se describe que una disminución del LCR espinal induce un aumento de la distensibilidad del espacio del LCR caudal, lo que a su vez conduce a una distribución anormal de la elasticidad craneoespacial. Se pueden asociar otros síntomas como náuseas, vómitos, dolor en la zona interescapular, otalgia, *tinnitus* y diplopía. Asimismo, pueden existir crisis convulsivas, deterioro del nivel de consciencia, encefalopatía posterior reversible, coma o la muerte

cerebral, destacando que son nombrados en la evidencia como casos anecdotáticos¹¹.

Dentro del diagnóstico diferencial de la cefalea de nuestra paciente, se descartó objetivamente vasoespasmo e ICT. La presencia de cefalea ortostática, náuseas, vómitos, somnolencia y finalmente, el hallazgo de ectopia de las amígdalas cerebelosas en la TC, orientaron a un SHI, por lo que se definió como tratamiento realizar un parche hemático.

Las imágenes típicamente encontradas son el descenso de las amígdalas cerebelosas, los higromas subdurales que pueden ser bilaterales y generalmente sin efecto masa, agrandamiento de la glándula pituitaria (la cual está densamente vascularizada) y de los senos cavernosos. En la resonancia magnética con gadolinio es frecuente encontrar hipercaptación meníngea, debido al aumento de los elementos vasculares. Se han descrito casos de hematoma subdural secundario a SHI¹².

El manejo del SHI debe iniciarse con reposo en decúbito dorsal a cero grados, evitando desencadenar episodios de cefalea y disminuir la presión sobre el sitio de ruptura dural, facilitando su cicatrización¹³. Debemos considerar, que estas estrategias no se pueden realizar en condición neurocrítica. Administrar cafeína, teofilina oral o intravenosa, la terapia esteroidea, restaurar el volumen de LCR con hidratación oral o intravenosa, incremento de la ingesta de sal e inhalación de CO₂, pueden ayudar a la mejoría del SHI, aunque son pocos los estudios que han evaluado adecuadamente estas estrategias¹⁴⁻¹⁸.

Existe evidencia del uso del parche hemático epidural (inyección de 10-20 ml de sangre autóloga en el espacio epidural) en el tratamiento de la cefalea pospunción dural y en el paciente con SHI, incluso cuando el sitio de la fuga del LCR no haya sido identificado; aunque no está claro el momento óptimo para su realización¹⁹. La tasa de éxito del parche hemático epidural aumenta también con el volumen de sangre utilizado, reportándose tasas de éxito del 80% (10-15 ml) hasta 95% (20 ml)²⁰. Algunas series informan tasas de éxito del 85-90% y, en caso de no remisión de los síntomas, se puede repetir este procedimiento, con una probabilidad de éxito del 98%²¹.

En los casos que el SHI provoca herniación con deterioro del nivel de consciencia o coma, se ha descrito la efectividad de la infusión intratecal de solución salina durante 2 a 3 días, mientras se monitoriza de manera estrecha la PIC y la presión lumbar del LCR²².

En nuestra paciente, las imágenes posteriores al tratamiento demostraron claramente la corrección en la ectopia de las amígdalas cerebelosas. Interpretamos que esto representaba

la resolución de las alteraciones fisiológicas en la dinámica del LCR, las cuales conducen a la restauración de la flotabilidad del compartimento intracranegal como resultado de la corrección de la fuga de LCR.

La importancia de describir este caso radica en el desafío de una correcta interpretación del cuadro clínico en pacientes neurocríticos. Es importante mencionar que el examen físico neurológico sigue siendo primordial en el manejo de estas patologías, sin embargo, la condición clínica de los pacientes no siempre lo permite. En nuestro caso, pese al estado de gravedad de nuestra paciente en toda su estadía hospitalaria, se pudo contar con el examen clínico neurológico seriado, siendo fundamental para el diagnóstico precoz del SHI. Habitualmente, los pacientes manejados con DVE y monitoreo invasivo de PIC se encuentran bajo sedación profunda, perdiendo el valor añadido del examen clínico neurológico.

CONCLUSIONES

Se debe destacar la relevancia de la sospecha diagnóstica, diagnóstico precoz y el tratamiento adecuado de las complicaciones

en los pacientes neurocríticos, resaltando la necesidad de una interpretación cuidadosa de los síntomas en los escenarios clínicos complejos, los cuales deben ser guiados principalmente por el examen físico neurológico, cuando lo tengamos disponible.

KEY POINTS

- El SHI requiere un conocimiento amplio de las diferentes presentaciones clínicas y una correcta orientación diagnóstica para diferenciarlo de complicaciones derivadas de otras entidades clínicas, a fin de realizar un tratamiento precoz.
- Si bien el SHI tiene alternativas terapéuticas efectivas, estas pueden desencadenar complicaciones graves como herniación cerebral, deterioro del nivel de conciencia y coma.
- La efectividad del parche hemático epidural en el tratamiento del SHI es controvertida aún en las series descritas, pese a esto sigue siendo el más efectivo. Sin embargo, esto depende del volumen y sitio de la colocación. Además, existe la necesidad de investigaciones adicionales para determinar la efectividad real de los tratamientos alternativos existentes (cafeína, teofilina, CO₂ por ejemplo).

Confidencialidad:

Se ha garantizado la confidencialidad del paciente de acuerdo con las normativas éticas y legales.

Consentimiento informado:

Este artículo se ha elaborado contando con el consentimiento informado del paciente y/o tutor legal, tanto para la publicación de los datos clínicos como de las imágenes radiológicas.

Transparencia y objetividad:

El reporte se presenta de manera objetiva, sin omitir detalles relevantes, respetando los principios éticos de la medicina basada en evidencia.

Conflictos de interés:

Los autores declaran no tener conflictos de interés relacionados con el caso clínico presentado.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Becker KJ. Epidemiology and clinical presentation of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Neurosurg Clin N Am.* 1998;9(3):435-444.
2. Kaptain GJ, Lanzino G, Kassell NF. Subarachnoid haemorrhage: epidemiology, risk factors, and treatment options. *Drugs Aging.* 2000;17(3):183-199. doi: 10.2165/00002512-200017030-00003.
3. Klimo P Jr, Kestle JR, MacDonald JD, Schmidt RH. Marked reduction of cerebral vasospasm with lumbar drainage of cerebrospinal fluid after subarachnoid hemorrhage. *J Neurosurg.* 2004;100(2):215-224. doi: 10.3171/jns.2004.100.2.0215.
4. Al-Tamimi YZ, Bhargava D, Feltbower RG, Hall G, Goddard AJ, Quinn AC, et al. Lumbar drainage of cerebrospinal fluid after aneurysmal subarachnoid hemorrhage: a prospective, randomized, controlled trial (LUMAS). *Stroke.* 2012;43(3):677-682. doi: 10.1161/STROKEAHA.111.625731.
5. Wolf S, Mielke D, Barner C, Malinova V, Kerz T, Wostrack M, et al.; EARLYDRAIN Study Group. Effectiveness of Lumbar Cerebrospinal Fluid Drain Among Patients With Aneurysmal Subarachnoid Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2023;80(8):833-842. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.1792. Erratum in: *JAMA Neurol.* 2023;80(8):873. doi: 10.1001/jamaneurol.2023.3002.

6. Maeda Y, Shirao S, Yoneda H, Ishihara H, Shinoyama M, Oka F, et al. Comparison of lumbar drainage and external ventricular drainage for clearance of subarachnoid clots after Guglielmi detachable coil embolization for aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *Clin Neurol Neurosurg.* 2013;115(7):965-970. doi: 10.1016/j.clineuro.2012.10.001.
7. Li G, Zhang Y, Zhao J, Han Z, Zhu X, Hou K. Some cool considerations of external lumbar drainage during its widespread application in neurosurgical practice: a long way to go. *Chin Neurosurg J.* 2016; 2(14). doi: 10.1186/s41016-016-0033-8
8. Rong LQ, Kamel MK, Rahouma M, White RS, Lichtman AD, Pryor KO, et al. Cerebrospinal-fluid drain-related complications in patients undergoing open and endovascular repairs of thoracic and thoraco-abdominal aortic pathologies: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth.* 2018;120(5):904-913. doi: 10.1016/j.bja.2017.12.045.
9. Rodríguez-Boto G, Rivero-Garvía M, Gutiérrez-González R, Márquez-Rivas J. Basic concepts about brain pathophysiology and intracranial pressure monitoring. *Neurología.* 2015;30(1):16-22. English, Spanish. doi: 10.1016/j.nr.2012.09.002.
10. Plewa MC, McAllister RK. Postdural Puncture Headache. [Updated 2023 Aug 17]. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 Jan-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK430925/>
11. Sun-Edelstein C, Lay CL. Spontaneous intracranial hypotension: Pathophysiology, clinical features and diagnosis. 2022. Disponible en: <http://uptodate.com/contents/spontaneous-intracranial-hypotension-pathophysiology-clinical-features-and-diagnosis>
12. Sexton DJ, Richie M, Stout J. Cerebrospinal fluid: Physiology and utility of an examination in disease states. 2024. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/cerebrospinal-fluid-physiology-and-utility-of-an-examination-in-disease-states>
13. Kerr JT, Chu FW, Bayles SW. Cerebrospinal fluid rhinorrhea: diagnosis and management. *Otolaryngol Clin North Am.* 2005;38(4):597-611. doi: 10.1016/j.otc.2005.03.011.
14. Paldino M, Magilner AY, Tanner MS. Intracranial hypotension syndrome: a comprehensive review. *Neurosurg Focus.* 2003;15(6):ECP2.
15. Grände PO. Mechanisms behind postspinal headache and brain stem compression following lumbar dural puncture--a physiological approach. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2005;49(5):619-626. doi: 10.1111/j.1399-6576.2004.00601.x.
16. Schick U, Musahl C, Papke K. Diagnostics and treatment of spontaneous intracranial hypotension. *Minim Invasive Neurosurg.* 2010;53(1):15-20. doi: 10.1055/s-0030-1247552.
17. Ramesha KN, Chandrashekaran K, Thomas SV. Cerebrospinal fluid hypovolemia syndrome with benign course. *Ann Indian Acad Neurol.* 2010;13(4):293-296. doi: 10.4103/0972-2327.74202.
18. Gentile S, Giudice RL, Martino PD, Rainero I, Pinessi L. Headache attributed to spontaneous low CSF pressure: report of three cases responsive to corticosteroids. *Eur J Neurol.* 2004;11(12):849-851. doi: 10.1111/j.1468-1331.2004.00898.x.
19. Yuh EL, Dillon WP. Intracranial hypotension and intracranial hypertension. *Neuroimaging Clin N Am.* 2010;20(4):597-617. doi: 10.1016/j.nic.2010.07.012.
20. Zhang J, Jin D, Pan KH. Epidural blood patch for spontaneous intracranial hypotension with chronic subdural haematoma: A case report and literature review. *J Int Med Res.* 2016;44(4):976-981. doi: 10.1177/0300060516645955.
21. Peng PW. Intracranial hypotension with severe neurological symptoms resolved by epidural blood patch. *Can J Neurol Sci.* 2004;31(4):569-571. doi: 10.1017/s0317167100003838.
22. Frank RL. Lumbar puncture and post-dural puncture headaches: implications for the emergency physician. *J Emerg Med.* 2008;35(2):149-157. doi: 10.1016/j.jemermed.2007.03.024.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Desafíos en hemorragia cerebral y cirrosis hepática. Derivación ventricular bilateral como alternativa terapéutica

Challenges in cerebral hemorrhage and liver cirrhosis. Bilateral ventricular shunt as a therapeutic alternative

Antonio Arroyo, MD^{a,b}✉; Andrés Ramos, MD^{a,b}; Andrés Reccius, MD^{a,b}.

^a Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae, Santiago, Chile.

^b Centro de Pacientes Críticos, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 15/10/2024

Aceptado: 21/03/2025

Keywords:

Liver Cirrhosis; Traumatic Brain Injuries; Cerebral Intraventricular Hemorrhages; Intracranial Pressure; Bilateral Ventricular Shunt.

Palabras clave:

Cirrosis Hepática; Lesión Cerebral Traumática; Hemorragia Intraventricular; Presión Intracranial; Derivación Ventricular Bilateral.

RESUMEN

Objetivo: Describir el manejo de un paciente con hematoma intraparenquimatoso, hemorragia intraventricular (HIV) y coagulopatía secundaria a cirrosis hepática, explorando la colocación de derivación ventricular bilateral (DVEb) como una opción terapéutica.

Caso clínico: Hombre de 40 años con cirrosis hepática y coagulopatía severa, encontrado en coma y con múltiples lesiones cerebrales hemorrágicas secundarias a lesión cerebral traumática, asociado a HIV e hidrocefalia obstructiva. A pesar de la coagulopatía, se colocó un sistema de DVEb, el cual se utilizó para lavado ventricular, logrando control temporal de la presión intracranal (PIC).

Resultados: Aunque se logró estabilización temporal de la PIC, la evolución del paciente fue desfavorable, básicamente influenciado por el escenario complejo de coagulopatía recurrente pese a las medidas correctivas, obstrucción repetida del DVEb, nuevo foco hemorrágico y la imposibilidad de realizar otro tipo de intervenciones. Finalmente, y consecuencia de ello, se realizó adecuación del esfuerzo terapéutico.

Conclusiones: La colocación de DVEb puede ser una alternativa útil para manejar la HIV en pacientes con coagulopatía severa, aunque los resultados a largo plazo aún requieren mayor evaluación. Este caso ilustra la complejidad del manejo en estos pacientes y la necesidad de más estudios sobre esta intervención.

ABSTRACT

Objective: To describe the management of a patient with intraparenchymal hematoma, intraventricular hemorrhage (IVH) and coagulopathy secondary to liver cirrhosis; exploring bilateral ventricular shunt (bVSD) placement as a therapeutic option.

Case report: 40-year-old man with liver cirrhosis and severe coagulopathy, found in coma and with multiple hemorrhagic brain lesions secondary to traumatic brain injury, as well as IVH and obstructive hydrocephalus. Despite the coagulopathy, a bVSD system was placed and used for ventricular lavage, achieving temporary control of intracranial pressure (ICP).

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: antonio-gaa@hotmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.04.004>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



Results: Although temporary stabilization of ICP was achieved, the patient's evolution was unfavorable, basically influenced by the complex scenario of recurrent coagulopathy despite corrective measures, repeated obstruction of the DVEb, new hemorrhaging and the impossibility of performing other types of interventions. Finally, and as a consequence, limitation of therapeutic effort was performed.

Conclusions: DVEb placement may be a useful alternative to manage IVH in patients with severe coagulopathy, although long-term results still require further evaluation. This case illustrates the complexity of management in these patients and the need for further studies regarding this procedure.

INTRODUCCIÓN

La hemorragia intracerebral (HIC) es la forma más grave de accidente cerebrovascular, representando aproximadamente el 20% de los casi 20 millones de nuevos casos de accidente cerebrovascular que ocurren anualmente en todo el mundo. La hemorragia intraventricular (HIV) se asocia con un mal pronóstico y mortalidad entre el 50% y 80%. Los factores de riesgo incluyen edad avanzada, mayor volumen de HIC, hipertensión arterial, ubicación del hematoma y localización múltiple¹.

La HIV puede alterar la reabsorción y circulación de líquido cefalorraquídeo (LCR), provocando hidrocefalia obstructiva aguda y afectando la perfusión cerebral. La sangre y los productos generados por su degradación generan una reacción inflamatoria en los ventrículos, pudiendo afectar a largo plazo la función cognitiva. Aunque la colocación de un catéter intraventricular es común en pacientes con HIV grave, los resultados no muestran beneficios claros en términos de resultado funcional o mortalidad².

Los resultados negativos de pacientes con cirrosis hepática (CH) después de una lesión cerebral traumática (LCT) han sido bien documentados. La tasa de mortalidad es de 34% entre los pacientes cirróticos con LCT, en comparación con una tasa del 18,1% en sus contrapartes no cirróticas. Además, los pacientes cirróticos también presentan con frecuencia coagulopatía adquirida, caracterizada por trombocitopenia, fibrinólisis anormal y reducción de todos los factores de la coagulación, excepto el factor VIII y el factor de von Willebrand. La combinación de los dos, CH y coagulopatía relacionada con el factor tisular, podría exponer a los pacientes con CH y HIC a un alto riesgo de progresión de las lesiones intracraneales y malos resultados³.

CASO CLÍNICO

Hombre de 40 años con CH clase C según escala de Child Turcotte Pugh secundaria a consumo de alcohol y epilepsia secundaria a LCT antigua. Es encontrado en estado de coma y politraumatizado en vía pública (se desconoce mecanismo y tiempo transcurrido desde el evento). Evoluciona con crisis tónico-clónica generalizada, recibiendo su primera atención por SAMU (Servicio de Atención Médica de Urgencia). Se administró lorazepam para controlar la crisis, se procedió a manejo avanzado de la vía aérea y traslado

a centro de atención terciaria. Las imágenes cerebrales revelaron múltiples lesiones hemorrágicas con HIV severa según la escala de Graeb, ensanchamiento crónico de las cisternas, surcos y cisuras de la convexidad (figura 1). El grosor de la vaina del nervio óptico fue 6,5 mm a izquierda y 5,5 mm a derecha, y el electroencefalograma no mostró actividad epileptiforme.

Evaluando los riesgos y beneficios en un paciente coagulopata, con índice internacional normalizado (INR) de ingreso de 1,7 y trombocitopenia de 52 000 mm³, se decide realizar corrección guiada por tromboelastometría rotacional (ROTEM) con hemoderivados y factores de la coagulación, los cuales se utilizaron a lo largo de toda la hospitalización. Posterior a dicha corrección, debido a la presencia de hidrocefalia y HIV se coloca un drenaje ventricular externo (DVE) en el asta frontal del ventrículo

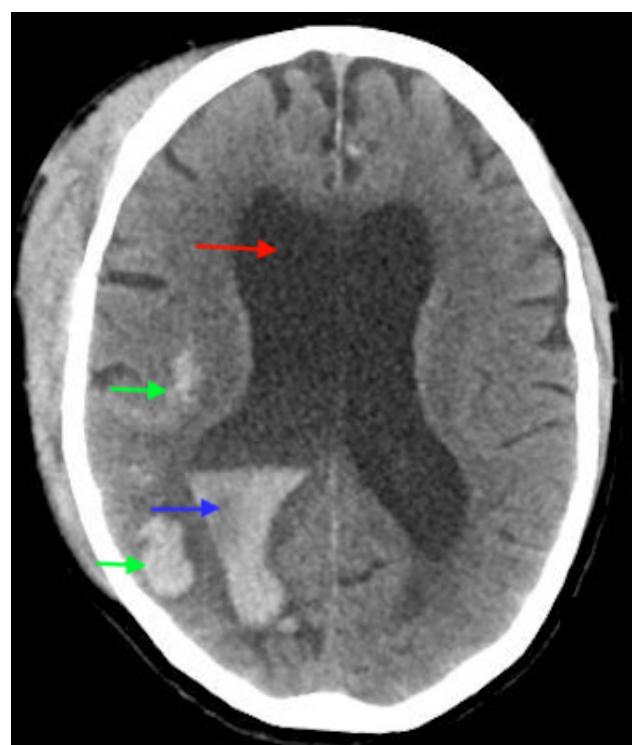


Figura 1. TC al ingreso hospitalario

Imagen muestra hidrocefalia (flecha roja), lesiones hemorrágicas intraparenquimatosas (flechas verdes), y hemorragia intraventricular (flecha azul) al ingreso hospitalario.

lateral derecho, con una presión intracranal (PIC) de apertura de 22 mmHg, que se redujo a 14 mmHg tras el drenaje de LCR (figura 2).

El paciente evolucionó con elevaciones transitorias de la PIC, que inicialmente se controlan con optimización de sedación y cloruro de sodio 3%. Posteriormente, presentó elevación sostenida de la PIC (mayor a 22 mmHg) con obstrucción del DVE. A través de tomografía computarizada se constatan signos de resangrado del hematoma parenquimatoso de la confluencia temporo-parieto-occipital derecha, con vaciamiento ventricular, el cual produce aumento del tamaño del sistema ventricular y una mayor extensión de la HIV a nivel de los ventrículos laterales y tercer ventrículo. Paralelamente, se mantuvo la estrategia de corrección de coagulopatía guiada por ROTEM.

Ante la imposibilidad de optar por otras medidas terapéuticas como trombolíticos intraventriculares o drenaje endoscópico, se decidió repermeabilizar el DVE derecho y colocar un segundo DVE en el asta frontal del ventrículo lateral izquierdo con el objetivo de crear un sistema de lavado ventricular. Esto se lo-

gró mediante la instilación de cloruro de sodio 0,9% a 5 ml/h por el DVE derecho con un DVE izquierdo abierto para drenaje a 15 cmH₂O, tratando de evitar la formación de coágulo y obstrucción del sistema de drenaje. A través de este sistema se logra control temporal de la PIC, obteniendo un delta PIC de 2 puntos (16 mmHg a derecha y 14 mmHg a izquierda). Sin embargo, se produce obstrucción bilateral de los DVE, conduciendo a la elevación de la PIC hasta 120 mmHg, clínicamente evidenciado por anisocoria, bradicardia e hipertensión, traduciéndose así la pérdida de autorregulación.

Acto seguido se permeabiliza el sistema de DVE bilateral (DVEb), manteniendo PIC entre 16-18 mmHg (figura 3). En control de imágenes se evidencia nuevo foco hemorrágico, asociado a edema, localizado en región frontoparietal derecha en relación a trayecto de inserción de DVE derecho, pese a todas las medidas instauradas para corrección de coagulopatía. En este contexto, se define adecuación del esfuerzo terapéutico, considerando que otro tipo de terapia (lavado endoscópico - fibrinolíticos - drenaje quirúrgico) no sería beneficioso dado el complejo escenario de coagulopatía.

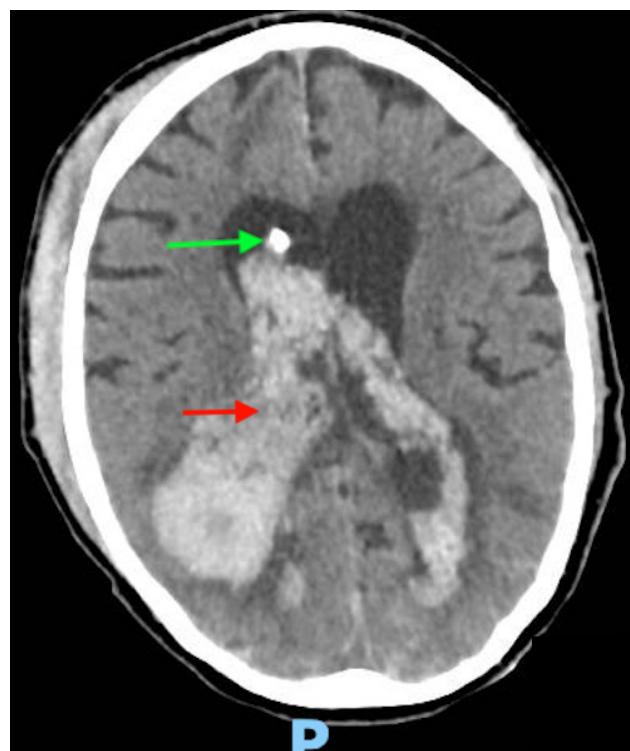


Figura 2. TC con drenaje ventricular externo derecho

Imagen muestra ubicación de drenaje ventricular externo situado en asta frontal de ventrículo lateral derecho (flecha verde) y evolución de hemorragia intraventricular (flecha roja).

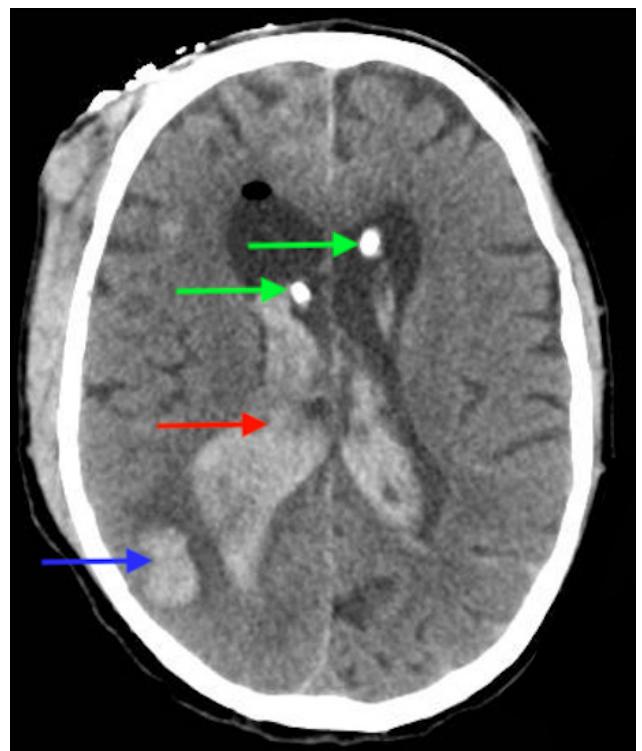


Figura 3. TC con drenaje ventricular externo bilateral

Imagen muestra drenaje ventricular bilateral (flechas verdes), hemorragia intraparenquimatoso (flecha azul) y evolución de hemorragia intraventricular (flecha roja).

DISCUSIÓN

En este reporte de caso, se evidencia la complejidad del tratamiento de la HIC con HIV en un paciente con CH y coagulopatía subyacente. La HIV tiene una mortalidad significativa por sí sola, la cual aumenta exponencialmente ante la presencia de CH y coagulopatía secundaria, lo que predispone al resangrado¹⁻³. Plantea, por lo tanto, un desafío terapéutico debido a la falta de opciones con evidencia clínica establecida. Este es un campo poco explorado, en el que convergen dos enfermedades con alta morbimortalidad individual.

Esta patología requiere un abordaje multidisciplinario precoz, evitando el resangrado, aumento de volumen de hematoma, vaciamiento ventricular e hidrocefalia aguda, la cual ocurre en el 10-20% de los pacientes con HIV, y aún más en presencia de coagulopatía⁴.

Es bien conocido que el tratamiento conservador en la HIV tiene una mortalidad cercana al 100% en pacientes con CH⁵, lo que destaca la importancia vital de encontrar opciones terapéuticas respaldadas por la evidencia clínica para mejorar la morbimortalidad en estos pacientes.

Las diferentes opciones terapéuticas disponibles para el manejo de la HIV en pacientes con CH, tanto quirúrgicas como mínimamente invasivas, tienen altas tasas de complicaciones, lo que ha llevado muchas veces a definir solamente manejo conservador. En este escenario, surge la posibilidad de implementar un sistema de lavado con DVEb para lograr una mayor solubilidad del LCR mediante la irrigación de cloruro de sodio 0,9% y drenaje contralateral, garantizando fluidez y disminuyendo la tasa de obstrucción del DVE.

Se conoce que los pacientes con consumo excesivo de alcohol tienen potencialmente mayor riesgo de desarrollar accidentes cerebrovasculares, tanto de origen isquémico como hemorrágico, lo que los convierte en una población vulnerable, dado su alta tasa de complicaciones y mortalidad; además, de no contar con evidencia concreta sobre las medidas terapéuticas más inocuas⁶.

Dentro de las opciones terapéuticas para la HIV en la población en general se encuentra la instilación de agentes trombolíticos intraventriculares, representados por el estudio CLEAR III, en donde se describe disminución en la mortalidad, aceleración en la resolución del coágulo y menor tasa de oclusión del DVE⁷. También es posible que tenga un rol en la resolución de la HIV, disminuyendo la incidencia a largo plazo de hidrocefalia comunicante. Sin embargo, el estudio no describe datos de pacientes con coagulopatía, estableciendo limitación para el uso de tera-

pia trombolítica en este caso, incrementando el riesgo de hemorragia, discapacidad grave y muerte.

Existen otros estudios que analizan el beneficio de los DVEb, con el objetivo de mejorar el acceso del agente trombolítico, acelerando la eliminación del coágulo y extracción de sangre en comparación con un solo DVE⁸. El uso de DVE único vs bilateral en pacientes con HIV severa arrojó como resultado que los DVEb podrían aumentar el volumen de drenaje diario de LCR y de esta manera acelerar la resolución de la HIV, asociado al incremento de la tasa de infecciones⁹. También ha demostrado que el volumen del hematoma y el tiempo que el LCR está en contacto con la sangre podrían aumentar la morbi-mortalidad, con lo cual una reducción más rápida de la HIV en contexto de DVEb la reduciría¹⁰. Además, con respecto a la tasa de infecciones existe un tercer estudio, el cual describe que los DVEb no las incrementan¹¹.

Otro de los efectos secundarios del lavado intraventricular es la mayor tasa de oclusión del dispositivo, lo que conlleva a estos pacientes a ser expuestos a tiempos mayores de intervenciones e instalación de nuevos DVE, accareando mayores riesgos y sin incidir significativamente en la tasa de eliminación del coágulo¹².

En nuestro paciente se colocaron DVEb sin posibilidad de uso de trombolíticos, pero si con la instilación de cloruro de sodio 0,9% con el objetivo de lograr un mayor volumen de líquido, aumentando la velocidad de drenaje y de esta forma reduciendo el contacto con la sangre, con la consiguiente reducción del riesgo de hidrocefalia y efectos neurotóxicos de la misma.

En los últimos años se ha trabajado en otro tipo de técnicas mínimamente invasivas, mediante la *Stereotactic Intracerebral Hemorrhage Underwater Blood Aspiration* (SCUBA), que tiene como objetivo obtener una correcta visualización del coágulo, estimar los residuos y permitir una cauterización estable en caso de sangrado arterial activo, encontrándose un porcentaje de evacuación del 88,2%¹³. Además, existen estudios en los que se sugiere que la neuroendoscopia combinada con el lavado intraventricular puede mejorar eficazmente la tasa de eliminación del hematoma en pacientes con HIV grave, mejorar eficazmente la puntuación *Glasgow Coma Scale*, reducir la tasa de recurrencia del hematoma y mejorar la capacidad de los pacientes para realizar actividades de la vida diaria¹⁴. Esta situación debe interpretarse con precaución, tomando en cuenta el estado global del paciente y patologías añadidas, ya que en el caso expuesto el tiempo de corrección parcial de coagulopatía con las medidas realizadas impedía tomar la decisión de realizar procedimientos más extensos, razón por la cual en reuniones multidisciplinarias (neurología, neurocirugía, medicina intensiva) se determinó que

estos procedimientos podían precipitar el desenlace de fallecimiento del paciente.

Existe la alternativa de los DVE automatizados de irrigación y drenaje. Estudios en el que los pacientes recibieron trombolíticos a través de este sistema programable automático describen mayor tasa de aclaramiento, disminución del volumen del coágulo y mejores tasas de funcionalidad¹⁵. Este sistema, aunque novedoso, merece explorar un poco más a fondo los escenarios de uso, virtudes y complicaciones. En el momento de tratar a este paciente no contábamos en nuestro centro con este dispositivo; sin embargo, hemos adquirido experiencia posterior en casos similares.

A pesar del fallecimiento de nuestro paciente, consideramos que la colocación del DVEb como sistema para potenciar el flujo de LCR en pacientes con HIV, CH y coagulopatía asociada es una intervención que merece mayor estudio, dada la baja invasividad, fácil instalación y monitoreo, sumado a la potencial capacidad de evitar la obstrucción del sistema ventricular, acelerando la eliminación del coágulo.

CONCLUSIONES

1. La hemorragia intracerebral con HIV es una condición grave y potencialmente mortal, que presenta desafíos terapéuticos significativos, especialmente en pacientes con CH y coagulopatía subyacente.
2. En situaciones en las que las opciones terapéuticas convencionales, como la fibrinólisis intraventricular o el drenaje endoscópico están contraindicadas debido a la coagulopatía severa, se pueden explorar enfoques alternativos, como la implementación de un sistema de DVEb.

3. La colocación de un sistema de DVEb puede ayudar a mantener un flujo adecuado de LCR, evitando la obstrucción del sistema ventricular y la formación de coágulos, aunque los resultados y beneficios a largo plazo de esta técnica aún deben ser evaluados.
4. Las desventajas del DVEb se traducen en una mayor hemorragia durante su instalación con respecto al DVE único y la oclusión recurrente al realizar lavado intraventricular, situación que tiene poca relevancia en comparación a las complicaciones que presenta la neuroendoscopia, fibrinolíticos y drenaje en pacientes con coagulopatía, como es el caso que describimos.
5. La tasa de infecciones asociadas a DVEb aún tiene información contradictoria dentro de la evidencia científica. Sin embargo, está claro que esto responde a que su ocurrencia está relacionada con diferentes factores: pre-operatorios, peri-operatorios y post-operatorios.

En resumen, este caso clínico destaca la complejidad del manejo de la hemorragia intracerebral con HIV en pacientes con CH y coagulopatía. Requiere un enfoque multidisciplinario y la consideración de opciones terapéuticas alternativas cuando las convencionales no son viables. En este contexto, los DVEb representan una alternativa al manejo estándar, sobre todo en sitios donde no se cuenta con tecnología de última generación para el manejo minimamente invasivo o escenarios añadidos como el que se expone. Sin embargo, el uso de los DVEb aún requiere más experiencia y evidencia.

Consideraciones éticas

La presentación de este caso fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Sur-Oriente y conducido según los principios de la Declaración de Helsinki. Los representantes legales firmaron un documento de consentimiento informado, incluyendo uso de su información clínica e imágenes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Tripodi A, Primignani M, Chantarangkul V, Viscardi Y, Dell'Era A, Fabris FM, et al. The coagulopathy of cirrhosis assessed by thromboelastometry and its correlation with conventional coagulation parameters. *Thromb Res.* 2009;124(1):132-136. doi: 10.1016/j.thromres.2008.11.008.
2. Christmas AB, Wilson AK, Franklin GA, Miller FB, Richardson JD, Rodriguez JL. Cirrhosis and trauma: a deadly duo. *Am Surg.* 2005;71(12):996-1000.
3. Roland Roelz. Stereotactic Catheter Ventriculocisternostomy for Clearance of Subarachnoid Hemorrhage A Matched Cohort Study. *Stroke.* 2017;48:2704-2709.
4. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López-Fernández JC, Martí-Fabregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología.* 2013;28(4):236-249. doi: 10.1016/j.nrl.2011.03.010
5. Hoya K, Tanaka Y, Uchida T, Takano I, Nagaishi M, Kowata K, et al. Intracerebral hemorrhage in patients with chronic liver disease. *Neurol Med Chir (Tokyo).* 2012;52(4):181-185. doi: 10.2176/nmc.52.181.
6. Patra J, Taylor B, Irving H, Roerecke M, Baliunas D, Mohapatra S, et al. Alcohol consumption and the risk of morbidity and mortality for different stroke types--a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health.* 2010;10:258. doi: 10.1186/1471-2458-10-258.
7. Hanley DF, Lane K, McBee N, Ziai W, Tuhrim S, Lees KR, et al.; CLEAR III Investigators. Thrombolytic removal of intraventricular haemorrhage in treatment of severe stroke: results of the randomised, multicentre, multiregion, placebo-controlled CLEAR III trial. *Lancet.* 2017;389(10069):603-611. doi: 10.1016/S0140-6736(16)32410-2.
8. Hemphill JC 3rd, Greenberg SM, Anderson CS, Becker K, Bendok BR, Cushman M, et al.; American Heart Association Stroke Council; Council on Cardiovascular and Stroke Nursing; Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Management of Spontaneous Intracerebral Hemorrhage: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke.* 2015;46(7):2032-2060. doi: 10.1161/STR.0000000000000069.
9. Staykov D, Huttner HB, Lunkenheimer J, Volbers B, Struffert T, Doerfler A, et al. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis in severe ventricular haemorrhage. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2010;81(1):105-108. doi: 10.1136/jnnp.2008.168427.
10. Du B, Wang J, Zhong XL, Liang J, Xiang W, Chen D, et al. Single versus bilateral external ventricular drainage for intraventricular fibrinolysis using urokinase in severe ventricular haemorrhage. *Brain Inj.* 2014;28(11):1413-1416. doi: 10.3109/02699052.2014.916821.
11. Hinson HE, Melnychuk E, Muschelli J, Hanley DF, Awad IA, Ziai WC. Drainage efficiency with dual versus single catheters in severe intraventricular hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2012;16(3):399-405. doi: 10.1007/s12028-011-9569-9.
12. Haldrup M, Rasmussen M, Mohamad N, Dyrskog S, Thorup L, Mikic N, et al. Intraventricular Lavage vs External Ventricular Drainage for Intraventricular Hemorrhage: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Netw Open.* 2023;6(10):e2335247. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2023.35247.
13. Kellner CP, Chartrain AG, Nistal DA, Scaggiante J, Horn D, Ghatal S, et al. The Stereotactic Intracerebral Hemorrhage Underwater Blood Aspiration (SCUBA) technique for minimally invasive endoscopic intracerebral hemorrhage evacuation. *J Neurointerv Surg.* 2018;10(8):771-776. doi: 10.1136/neurintsurg-2017-013719.
14. Hai-Tao Ding, Yao Han, De-Ke Sun, et al. Efficacy and safety profile of neuroendoscopic hematoma evacuation combined with intraventricular lavage in severe intraventricular hemorrhage patients. *Brain and Behavior.* 2020;10:e01756. <https://doi.org/10.1002/brb3.1756>.
15. Carrera DA, Mabray MC, Torbey MT, Andrada JE, Nelson DE, Sarangarm P, et al. Continuous irrigation with thrombolytics for intraventricular hemorrhage: case-control study. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1):40. doi: 10.1007/s10143-023-02270-3.



CASO CLÍNICO/CASE REPORT

Terapia con inhibidores de la vía m-TOR en recién nacidos con hiperinsulinismo congénito resistente a diásóxido y octreotida

Therapy with m-TOR pathway inhibitors in newborn with congenital hyperinsulinism resistant to diazoxide and octreotide

Patricio Astudillo, MD, MSc^a✉.

^a Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile. Santiago, Chile.

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 01/12/2024

Aceptado: 07/04/2025

Keywords:

MTOR Inhibitors; Congenital Hyperinsulinism; Congenital, Hereditary, and Neonatal Diseases and Abnormalities.

Palabras clave:

Inhibidores mTOR;
Hiperinsulinismo Congénito;
Enfermedad Pediátrica
Congénita.

RESUMEN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una enfermedad desafiante y grave en niños, caracterizada por el compromiso difuso del páncreas. Su tratamiento se basa en terapia crónica con diazóxido y/o octreotida, seguida de pancreatectomía parcial, que a menudo no es resolutiva.

Se ha descrito previamente que sirolimus (rapamicina), un inhibidor de la vía mTOR (target de rapamicina en mamíferos), es efectivo en el tratamiento del HIC en lactantes como uso off-label para casos refractarios a terapias convencionales.

Se presenta el caso de un prematuro de 33 semanas con una forma grave de HIC y ausencia de mutación en el gen *ABCC8*, respondedor al tratamiento con rapamicina, con una mejoría significativa en la regulación de sus niveles de glicemia y calidad de vida. No presenta eventos adversos graves tras 24 meses de seguimiento. Este es el primer reporte de una intervención exitosa en un paciente pediátrico en Chile. Proporciona una base prometedora para futuros estudios que comparan el rapamicina con otros tratamientos para el manejo del hiperinsulinismo congénito. El objetivo de este trabajo es exponer un caso clínico con uso de rapamicina como fármaco off-label en un paciente con hiperinsulinismo congénito, y revisar la literatura actual.

ABSTRACT

Congenital hyperinsulinism (CHI) is a challenging and severe disease in children due to diffuse involvement of the pancreas. Its treatment is based on chronic therapy with diazoxide or octreotide, followed by partial pancreatectomy, which is often not curative.

It has been previously described that sirolimus (rapamycin), an mTOR pathway inhibitor (mammalian target of rapamycin), is effective in the off-label treatment of CHI in infants who are refractory to conventional therapies.

This report presents the case of a premature 33-week-old infant with a severe form of CHI and a negative mutation in the *ABCC8* gene, who responded to rapamycin treatment, showing significant

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: pdastudi1@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.04.005>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND
(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



improvement in blood glucose regulation and quality of life. No serious adverse events were observed after 24 months of follow-up. This is the first report of a successful intervention in a pediatric patient in Chile, providing a promising basis for future studies comparing rapamycin with other treatments for the management of congenital hyperinsulinism. The objective of this work is to present a clinical case involving the off-label use of rapamycin in a patient with congenital hyperinsulinism, along with a review of the current literature.

INTRODUCCIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es una enfermedad poco frecuente que causa hipoglucemia persistente en recién nacidos (RN), con una prevalencia mundial de 1/50 000 RN vivos. Se caracteriza por una secreción excesiva de insulina por las células β de los islotes pancreáticos¹. Esta patología puede heredarse de forma autosómica dominante o recesiva, y se han identificado múltiples mutaciones genéticas que explican su heterogénea presentación clínica e histológica en pacientes pediátricos.

Los principales genes asociados al HIC son *ABCC8*, *KCNJ11*, *GLUD1*, *GCK*, *HADH*, *UCP2*, *SLC16A1*, *HNF4A*, *HNF1A*, *PMM2* y *PGM1*, siendo *ABCC8* y *KCNJ11* los que se relacionan con las formas más frecuentes y severas. Estos genes codifican para las subunidades del canal de potasio ATP-dependiente (K_{ATP}), específicamente el receptor 1 de la subunidad sulfonilurea (SUR1) y Kir6.2, respectivamente, y las mutaciones en estos genes generan una canalopatía presente en aproximadamente el 45% de los casos de HIC. El tratamiento farmacológico de primera línea para el HIC incluye el diazóxido, que actúa activando los canales K_{ATP} , y la octreotida, un análogo de la somatostatina. Sin embargo, muchos pacientes con mutaciones específicas en *ABCC8* y *KCNJ11* presentan resistencia a estos fármacos²⁻⁵, dependiendo del grado de alteración funcional que presente el canal. Los demás genes implicados tienen una frecuencia menor al 10% y codifican para: *HADH* (3-hidroxiacil-coenzima A deshidrogenasa), *GLUD1* (glutamato deshidrogenasa), *GCK* (glucoquinasa), *HNF4A* (factor hepático nuclear 4 α), *SLC16A1* (transportador monocarboxilato tipo 1) y *UCP2* (proteína de desacoplamiento mitocondrial tipo 2)^{1,5}.

Histopatológicamente, el HIC puede presentarse de forma focal, difusa o atípica³. El abordaje estándar en los casos no respondedores a terapia farmacológica es la pancreatectomía subtotal.

Desde 2014, diversos reportes de casos han descrito el manejo del HIC con rapamicina, un inhibidor del *target* de rapamicina en mamíferos (mTOR), como alternativa terapéutica para pacientes pediátricos refractarios al tratamiento con diazóxido u octreotida². Este enfoque es particularmente relevante en población pediátrica, donde las opciones terapéuticas son limitadas y la intervención quirúrgica conlleva riesgos significativos. El me-

canismo farmacológico de la rapamicina se basa en inducir resistencia a la insulina y, en uso crónico, reducir la proliferación celular e hipertrofia de las células β de los islotes. A nivel molecular, actúa desacoplando la actividad de la fosfatidilinositol 3 quinasa (PIK3) con la serina/treonina quinasa AKT, lo que altera la entrada y síntesis de ácidos grasos. Este mecanismo incluye la reducción en la expresión del mRNA de lipoproteína lipasa (LPL), proteína transportadora de ácidos grasos tipo 1 (FATP1), translocasa de ácidos grasos/glucoproteína plaquetaria 4 (FAT/CD36), Lipin1, fosfoenolpiruvato carboxiquinasa (PEPCK), monoacilglicerol lipasa (MGL), lipasa sensible a hormonas (HSL) y lipasa de triglicéridos adiposos (ATGL). Adicionalmente, aumenta la expresión de enzimas y factores transcripcionales relacionados con la regulación de la neoglucogénesis como G6Pase, PEPCK y el coactivador PPAR γ -1 α (PGC-1 α), afectando también la expresión de receptores activados por proliferadores peroxisomales tipo gamma 1 y 2 (PPAR γ 1 y PPAR γ 2) a nivel muscular⁶⁻⁸.

El objetivo del presente trabajo es exponer un caso clínico de uso de rapamicina como fármaco *off-label* en un paciente pediátrico con hiperinsulinismo congénito resistente a terapias convencionales, junto con una revisión actualizada de la literatura científica disponible.

CASO CLÍNICO

Se presenta el caso de un recién nacido (RN) pretérmino de 33 semanas, hijo de madre primigesta de 28 años con sobre peso materno. El embarazo fue controlado, con ecografía tardía a las 25 semanas, y la madre presentó resistencia a la insulina manejada con dieta. El estudio de cribado prenatal materno resultó negativo para VIH-1, enfermedad de Chagas y VDRL, con grupo sanguíneo O Rh(+). El nacimiento fue por parto eutóxico sin complicaciones. La antropometría del RN según curvas de Fenton mostró un peso de 3 030 g (>P90) y una talla de 44,5 cm (P50)⁹. El test de APGAR fue de 8-9.

A las 5 horas de vida, el RN presentó glicemia sintomática de 20 mg/dl, por lo que fue ingresado para manejo. Evolucionó con persistencia de glicemias inferiores a 35 mg/dl, requiriendo un aporte máximo de glucosa de 20 mg/kg/min, lo que permitió alcanzar niveles de glicemia capilar (HGT) de 55-60 mg/dl. Se

realizó estudio con muestra crítica que evidenció cuerpos cetónicos negativos e insulinemia elevada (36 μ U/ml, límite superior normal: 24,9 μ U/ml). Los estudios complementarios, incluyendo TSH, cortisol, hormona de crecimiento (GH), amonio, ácido pirúvico, carnitina, lactato, pruebas hepáticas y electrolitos, no mostraron alteraciones.

Ante la persistencia de hipoglicemias con carga elevada de glucosa, a las 72 horas de vida se inició manejo con diazóxido, alcanzando dosis máximas. Sin embargo, el paciente continuó con hipoglicemias severas (15-20 mg/dl) y requirió un aumento significativo en la infusión de glucosa (30 mg/kg/min). Se adicionó entonces glucagón en infusión continua a dosis máxima y octreotida a 25 μ g/kg/min, logrando estabilizar los controles de glicemia en torno a 55 mg/dl. Una nueva muestra crítica confirmó la persistencia de hiperinsulinemia, por lo que se decidió iniciar estudio específico de hiperinsulinismo congénito.

Si bien el estándar de oro diagnóstico es el PET-CT con 18Fluorodopa, este no estaba disponible, por lo que se realizó un PET-CT con Galio-68 DOTATATE. El estudio mostró compromiso difuso del páncreas compatible con nesidioblastosis (figura 1). El estudio genético realizado en Departments of Paediatric Endocrinology and Histopathology, Great Ormond Street Hospital for Children, Londres, mediante secuenciación masiva específica para los genes *ABCC8* y *KCNJ11*, resultó negativo para ambos.

Durante su evolución, el RN desarrolló colangitis aguda secundaria a octreotida, lo que obligó a suspender este fármaco. Debido a la evolución tórpida con persistencia de episodios de hipoglicemia (HGT 20-30 mg/dl) a pesar del tratamiento tri-associado hasta los 7 días de vida, y ante la presentación clínica de HIC resistente a diazóxido y octreotida, se planteó a los padres el manejo off-label con rapamicina como alternativa previa a la pancreatectomía total. Se obtuvo el consentimiento informado correspondiente, tras explicar detalladamente los posibles eventos adversos asociados (inmunosupresión, edema, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, taquicardia, anemia, plaquetopenia, diarrea)². Previo al inicio del tratamiento, se realizó un protocolo de estudio completo con exámenes en rango normal y cribado negativo para infecciones congénitas (TORCH).

Se inició terapia con rapamicina a una dosis inicial de 0,5 mg/m²/día, con controles cada 5 días para ajuste de dosis según niveles plasmáticos, estableciendo como meta terapéutica concentraciones entre 5-15 ng/ml (figura 2). El neonato presentó buena tolerancia al tratamiento, sin episodios de taquicardia, hipotensión, hipertensión, edema o diarrea. Los controles hematológicos mostraron recuento absoluto de neutrófilos (RAN)

y recuento absoluto de linfocitos (RAL) estables, aunque desarrolló hipertrigliceridemia que fue manejada mediante ajustes en la nutrición parenteral. Los niveles plasmáticos de rapamicina se mantuvieron en rango terapéutico, permitiendo la suspensión progresiva de cargas de glucosa e infusión de glucagón a los 4 meses de iniciado el tratamiento, sin nuevos episodios de hipoglicemia.

Desde el punto de vista infectológico, se implementaron medidas preventivas, incluyendo la contraindicación de vacunas con virus vivos atenuados (polio oral, triple vírica, rotavirus, fiebre amarilla, influenza nasal) y la aplicación de estrategia capullo para familiares convivientes, quienes recibieron vacunación anual contra influenza y dTPa.

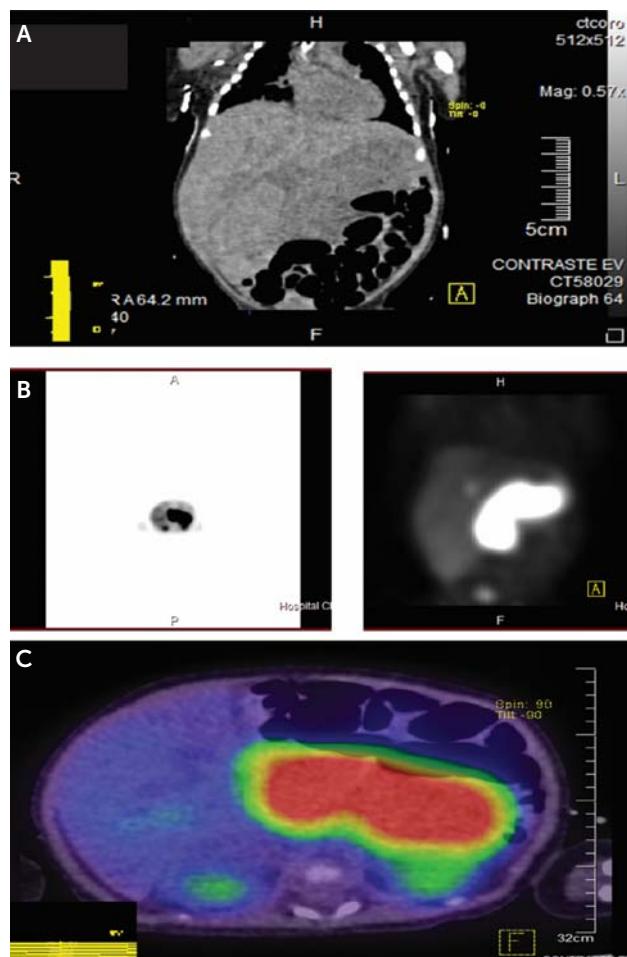


Figura 1. PET-CT Galio-68 DOTATATE con compromiso pancreático difuso.

(A) Tomografía computarizada de tórax y abdomen con contraste que muestra un aumento difuso de páncreas. (B) Fase de contraste de captación de galio que muestra un aumento de actividad a nivel de páncreas. (C) Aumento de la actividad metabólica con galio a nivel pancreático.

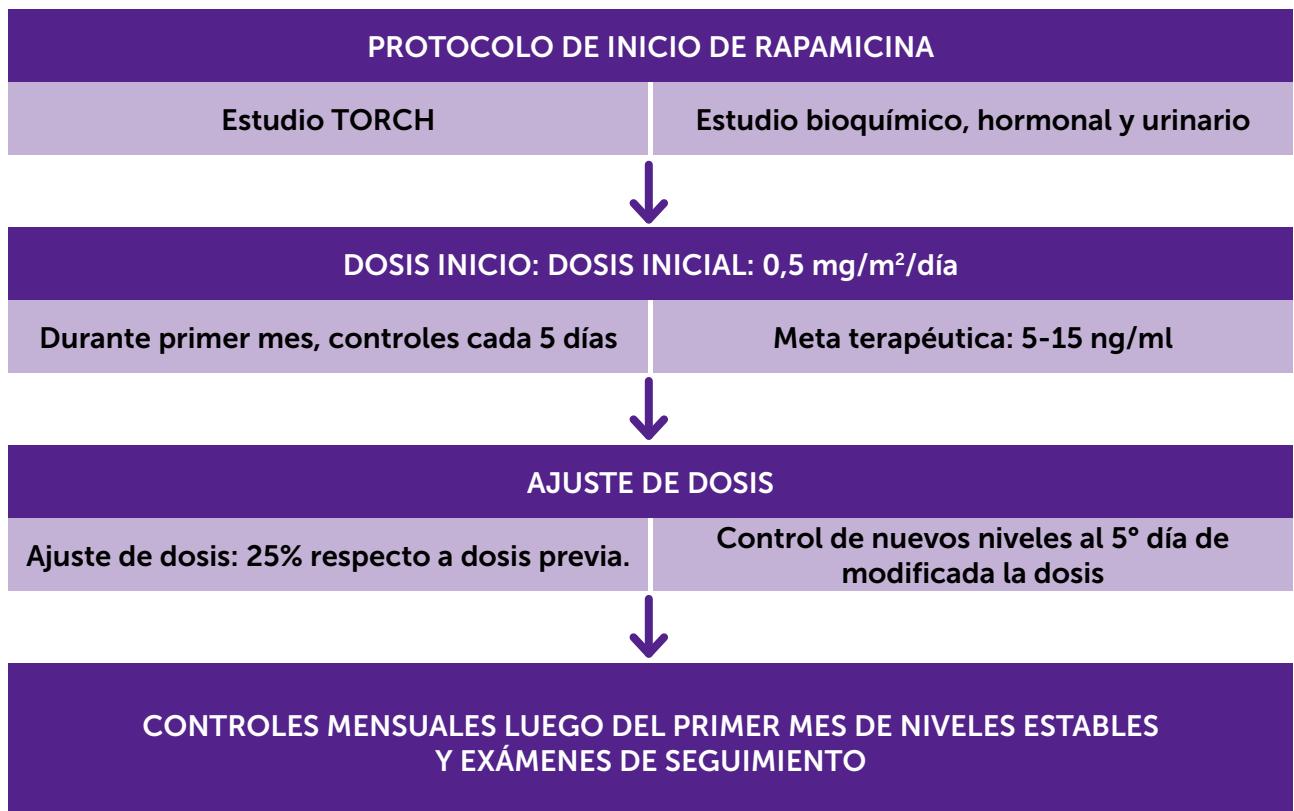


Figura 2. Protocolo propuesto de manejo de rapamicina con ajuste de dosis y seguimiento de exámenes de acuerdo con meta terapéutica.

El paciente fue dado de alta hospitalaria a los 8 meses de edad con rapamicina oral y controles de HGT cada 12 horas. En el seguimiento ambulatorio, evolucionó con tendencia a la hiperglucemia (120-150 mg/dl), por lo que se inició reducción gradual de la dosis a 0,5 mg/m²/día con controles quincenales, sin presentar hipo o hiperglicemias.

La rapamicina fue suspendida definitivamente al año y siete meses de edad, programándose seguimiento cada 3 meses hasta los 24 meses. El paciente no requirió intervención quirúrgica ni presentó eventos adversos significativos durante todo el periodo de observación.

DISCUSIÓN

El hiperinsulinismo congénito (HIC) es un síndrome neonatal poco frecuente caracterizado por una secreción excesiva de insulina por las células beta de los islotes de Langerhans, que ocasiona hipoglucemia persistente y aumento de la proliferación pancreática¹⁰. Su prevalencia se estima en 1 por cada 50 000 nacidos vivos, aunque esta cifra aumenta significativamente hasta 1 por cada 2 500 en poblaciones con alta consanguinidad¹¹.

La presentación clínica del HIC en recién nacidos suele ser inespecífica, manifestándose como un cuadro de hiperinsulinemia, hipocetonemia e hipoglucemia con niveles bajos de ácidos grasos libres en sangre. Fisiopatológicamente, estos pacientes presentan una tasa disminuida de gluconeogénesis junto con un incremento en la captación celular de glucosa. Las complicaciones neurológicas constituyen la principal preocupación en estos casos, debido a la ausencia de un ambiente euglicémico adecuado para el desarrollo cerebral¹.

Desde el punto de vista anatomopatológico, el HIC puede manifestarse como una afectación difusa de todo el páncreas o como una lesión focal circunscrita a un área específica (generalmente de 2,5 a 7,5 mm de diámetro). La base molecular de estas alteraciones se explica mediante la teoría del "double hit" genético a nivel somático, determinado por la pérdida de cigocidad materna y disomía uniparental paterna, especialmente en presencia de mutaciones recesivas autosómicas que afectan al canal K_{ATP} ^{1,3-5}.

El procesamiento celular de la glucosa comienza con su ingreso a través de los transportadores GLUT-2, seguido de su

metabolización por la hexoquinasa IV para obtener glucosa-6-fosfato (G6P), que luego ingresa al ciclo de Krebs para la síntesis de ATP. La alteración en el canal de potasio modifica la detección de los niveles de ATP a nivel celular, perturbando el potencial de membrana y provocando un aumento en el flujo de calcio a través de canales voltaje-dependientes, lo que finalmente incrementa la secreción de insulina mediante exocitosis^{4,5,11}.

El manejo del HIC representa un desafío multidisciplinario cuyo objetivo principal es mantener niveles de glucosa superiores a 70 mg/dl mediante infusión continua de glucosa, para garantizar un entorno euglicémico¹². Entre las alternativas farmacológicas disponibles, el glucagón en infusión continua estimula la gluconeogénesis y glucogenólisis, mientras que en casos de hipoglicemias severas se utilizan diazóxido y octreotida.

El diazóxido, una benzodiadiazina, inhibe la secreción de insulina al activar los canales K_{ATP} en las células beta, favoreciendo la hiperpolarización de la membrana y reduciendo la apertura de canales de calcio voltaje-dependientes¹³. Su principal efecto secundario es la retención de fluidos y sodio. Por otro lado, la octreotida actúa uniéndose a los receptores de somatostatina tipos 2 y 5, generando una inhibición paracrína de las células β pancreáticas. Sin embargo, debido a la amplia expresión de estos receptores en diversos tejidos, su uso se asocia con efectos adversos como diarrea, enterocolitis necrotizante, malestar abdominal y colelitiasis¹³⁻¹⁵.

El caso que presentamos muestra una evolución similar a los descritos previamente en la literatura por Shah, Minute y Senniappan^{1,2,16,17}. Estos pacientes comparten un perfil clínico caracterizado por HIC resistente al tratamiento convencional con diazóxido y octreotida, pero con respuesta favorable a rapamicina, evidenciada por la mejoría en el control glucémico y la posibilidad de suspender la infusión de glucagón.

Aunque el mecanismo exacto por el cual la rapamicina ejerce su efecto terapéutico en el HIC no está completamente dilucidado, se postula que actúa reduciendo la proliferación de células β y modulando la secreción de insulina. Los efectos adversos descritos en recién nacidos tratados con este fármaco incluyen estomatitis, aumento de infecciones nosocomiales, inmunosupresión, falla renal aguda, fatiga, mucositis y neumonía, lo que subraya la importancia de implementar medidas estrictas de aislamiento y realizar un cribado infeccioso exhaustivo antes de iniciar el tratamiento con inhibidores de mTOR.

La rapamicina, ampliamente utilizada como inmunosupresor en trasplantes de órganos sólidos y de islotes de Langerhans para el manejo de diabetes tipo 1¹⁸, representa una alternativa terapéutica prometedora para el HIC. Los inhibidores de mTOR desempeñan un papel fundamental en esta patología debido a su capacidad para modular alteraciones metabólicas y controlar la proliferación celular excesiva. Sin embargo, debe señalarse que el mecanismo molecular del uso crónico de rapamicina en humanos no está completamente caracterizado, habiéndose descrito un funcionamiento bifásico con perfiles distintos entre la administración aguda y crónica en modelos murinos, lo que evidencia un vacío importante en nuestro conocimiento sobre sus efectos en el metabolismo de la glucosa^{19,20}.

Es importante destacar que el uso de rapamicina en HIC constituye una opción de manejo *off-label* reservada para casos refractarios a terapias de primera y segunda línea¹². Las guías actuales de manejo del hiperinsulinismo no recomiendan su uso rutinario debido a la posibilidad de eventos adversos severos tanto en población adulta como pediátrica, incluyendo hepatitis aguda, diabetes farmacológica e insuficiencia pancreática^{1,2}. No obstante, existe un consenso creciente sobre la necesidad de realizar estudios clínicos aleatorizados multicéntricos o estudios de cohortes que evalúen sistemáticamente la eficacia y seguridad de la rapamicina en esta indicación^{1,12}.

CONCLUSIÓN

Presentamos un caso de hiperinsulinismo congénito resistente a diazóxido y octreotida tratado exitosamente con rapamicina, sin necesidad de recurrir a intervención quirúrgica. El tratamiento farmacológico se mantuvo durante 19 meses, con excelente respuesta clínica y adecuado perfil de seguridad.

Los inhibidores de mTOR potencialmente podrían constituir una alternativa terapéutica valiosa en esta patología, actuando sobre las alteraciones metabólicas y la proliferación celular pancreática características del hiperinsulinismo congénito. No obstante, persiste la necesidad de generar mayor evidencia científica mediante estudios clínicos controlados y de investigación básica que validen el rol terapéutico de estos fármacos en una enfermedad de alta complejidad y limitadas opciones de tratamiento.

Consideraciones éticas:

La presentación de este caso fue aprobada por el Comité Ético Científico del Servicio Metropolitano Sur-Oriente y conducido según los principios de la Declaración de Helsinki. Los representantes legales firmaron un documento de consentimiento informado, incluyendo uso de su información clínica e imágenes.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Senniappan S, Shanti B, James C, Hussain K. Hyperinsulinaemic hypoglycaemia: genetic mechanisms, diagnosis and management. *J Inherit Metab Dis.* Jul 2012;35(4):589-601. doi:10.1007/s10545-011-9441-2
2. Senniappan S, Alexandrescu S, Tatevian N, et al. Sirolimus therapy in infants with severe hyperinsulinemic hypoglycemia. *N Engl J Med.* Mar 20 2014;370(12):1131-7. doi:10.1056/NEJMoa1310967
3. Sempoux C, Capito C, Bellanne-Chantelot C, et al. Morphological mosaicism of the pancreatic islets: a novel anatomopathological form of persistent hyperinsulinemic hypoglycemia of infancy. *J Clin Endocrinol Metab.* Dec 2011;96(12):3785-93. doi:10.1210/jc.2010-3032
4. Pinney SE, Ganapathy K, Bradfield J, et al. Dominant form of congenital hyperinsulinism maps to HK1 region on 10q. *Horm Res Paediatr.* 2013;80(1):18-27. doi:10.1159/000351943
5. Flanagan SE, Kapoor RR, Hussain K. Genetics of congenital hyperinsulinemic hypoglycemia. *Semin Pediatr Surg.* Feb 2011;20(1):13-7. doi:10.1053/j.sempedsurg.2010.10.004
6. Houde VP, Brule S, Festuccia WT, et al. Chronic rapamycin treatment causes glucose intolerance and hyperlipidemia by upregulating hepatic gluconeogenesis and impairing lipid deposition in adipose tissue. *Diabetes.* Jun 2010;59(6):1338-48. doi:10.2337/db09-1324
7. Festuccia WT, Blanchard PG, Belchior T, et al. PPARgamma activation attenuates glucose intolerance induced by mTOR inhibition with rapamycin in rats. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* May 1 2014;306(9):E1046-54. doi:10.1152/ajpendo.00683.2013
8. Magnuson B, Ekim B, Finger DC. Regulation and function of ribosomal protein S6 kinase (S6K) within mTOR signalling networks. *Biochem J.* Jan 1 2012;441(1):1-21. doi:10.1042/BJ20110892
9. Fenton TR, Nasser R, Eliasziw M, Kim JH, Bilan D, Sauve R. Validating the weight gain of preterm infants between the reference growth curve of the fetus and the term infant. *BMC Pediatr.* Jun 11 2013;13:92. doi:10.1186/1471-2431-13-92
10. Burnside MJ, Benitez-Aguirre P, Romans R, et al. Effective and safe use of sirolimus in hyperinsulinemic hypoglycaemia refractory to medical and surgical therapy: a case series and review of literature. *J Pediatr Endocrinol Metab.* Oct 28 2024;37(10):900-911. doi:10.1515/jpem-2024-0348
11. Takasawa K, Iemura R, Orimoto R, et al. Clinical management of diazoxide-unresponsive congenital hyperinsulinism: A single-center experience. *Clin Pediatr Endocrinol.* 2024;33(3):187-194. doi:10.1297/cpe.2024-0004
12. De Leon DD, Arnoux JB, Banerjee I, et al. International Guidelines for the Diagnosis and Management of Hyperinsulinism. *Horm Res Paediatr.* 2024;97(3):279-298. doi:10.1159/000531766
13. Sikimic J, Hoffmeister T, Gresch A, et al. Possible New Strategies for the Treatment of Congenital Hyperinsulinism. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2020;11:545638. doi:10.3389/fendo.2020.545638
14. Laje P, Halaby L, Adzick NS, Stanley CA. Necrotizing enterocolitis in neonates receiving octreotide for the management of congenital hyperinsulinism. *Pediatr Diabetes.* Mar 2010;11(2):142-7. doi:10.1111/j.1399-5448.2009.00547.x
15. McMahon AW, Wharton GT, Thornton P, De Leon DD. Octreotide use and safety in infants with hyperinsulinism. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* Jan 2017;26(1):26-31. doi:10.1002/pds.4144
16. Shah P, Arya VB, Flanagan SE, et al. Sirolimus therapy in a patient with severe hyperinsulinaemic hypoglycaemia due to a compound heterozygous ABCC8 gene mutation. *J Pediatr Endocrinol Metab.* May 2015;28(5-6):695-9. doi:10.1515/jpem-2014-0371
17. Minute M, Patti G, Tornese G, Faleschini E, Zuiani C, Ventura A. Sirolimus Therapy in Congenital Hyperinsulinism: A Successful Experience Beyond Infancy. *Pediatrics.* Nov 2015;136(5):e1373-6. doi:10.1542/peds.2015-1132
18. Bruni A, Gala-Lopez B, Pepper AR, Abualhassan NS, Shapiro AJ. Islet cell transplantation for the treatment of type 1 diabetes: recent advances and future challenges. *Diabetes Metab Syndr Obes.* 2014;7:211-23. doi:10.2147/DMSO.S50789
19. Blagosklonny MV. Fasting and rapamycin: diabetes versus benevolent glucose intolerance. *Cell Death Dis.* Aug 13 2019;10(8):607. doi:10.1038/s41419-019-1822-8
20. Esch N, Jo S, Moore M, Alejandro EU. Nutrient Sensor mTOR and OGT: Orchestrators of Organelle Homeostasis in Pancreatic beta-Cells. *J Diabetes Res.* 2020;2020:8872639. doi:10.1155/2020/8872639



CARTA AL EDITOR / LETTER TO THE EDITOR

Jugando con la balanza: el desafío de las patologías con tratamientos opuestos

Balancing the scales: the challenge of pathologies with opposing treatments

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del Artículo:

Recibido: 04/02/2025

Aceptado: 20/03/2025

Estimado Editor:

El caso presentado por Abreu et al. (2025) expone uno de los mayores desafíos de la medicina moderna: el manejo de pacientes con patologías coexistentes que requieren tratamientos potencialmente contradictorios¹. Si bien este conflicto no es nuevo - como ocurre en pacientes diabéticos que requieren corticoides - el desarrollo de nuevas terapias y el mejor entendimiento de sus efectos adversos hace que este desafío sea cada vez más relevante y complejo.

La evidencia muestra que los pacientes con vasculitis ANCA tienen un riesgo aumentado de desarrollar neoplasias, con tasas de incidencia estandarizadas entre 1,74 y 2,77 veces mayor que la población general^{2,3}. Lo particular del caso presentado es la asociación con un tumor neuroendocrino, una presentación no descrita previamente en la literatura, lo que adiciona complejidad a su manejo.

El monitoreo de estos pacientes debe incluir tanto los tamaños oncológicos usuales según edad y factores de riesgo, como la vigilancia dirigida de neoplasias específicamente asociadas con vasculitis ANCA, particularmente neoplasias

hematológicas y cáncer de vejiga^{2,3}. La estrategia de seguimiento debe ser sistemática y frecuente, considerando que la inmunosupresión puede modificar la presentación habitual de las neoplasias⁴.

La problemática de la inmunosupresión crónica y su relación con el desarrollo de neoplasias trasciende el ámbito de las vasculitis y la reumatología. Los pacientes trasplantados, por ejemplo, presentan un riesgo aumentado de desarrollar cáncer, con una incidencia estandarizada hasta 3,6 veces mayor que la población general para ciertos tipos de neoplasias⁵. La evidencia acumulada sobre estos riesgos ha llevado a que la literatura internacional recomiende la transición hacia terapias con mejor perfil de seguridad, como los agentes biológicos y nuevos inmunosupresores, que pueden ofrecer un control adecuado de la enfermedad con menor riesgo oncológico asociado⁶.

En Chile, donde el acceso a terapias biológicas puede ser limitado, este tipo de casos representa un desafío adicional al requerir optimizar los recursos disponibles. La experiencia internacional nos guía hacia un manejo individualizado, considerando factores de riesgo específicos y la disponibilidad de recursos terapéuticos⁶. Esta es la promesa que nos hace la medicina de precisión:

✉ Autor para correspondencia

Correo electrónico: agiglioj@gmail.com

<https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2025.03.001>

e-ISSN: 2531-0186 / ISSN: 0716-8640/© 2025 Revista Médica Clínica Las Condes.

Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).



estrategias de tratamiento personalizadas. Este enfoque aprovecha los perfiles genéticos, moleculares e inmunológicos para adaptar las terapias, mejorar la eficacia y minimizar los efectos adversos⁷.

El aumento en la sobrevida de los pacientes con enfermedades autoinmunes y el incremento en la incidencia de cáncer harán que estos escenarios sean cada vez más frecuentes. El caso de Abreu et al. nos recuerda la importancia de mantener un alto índice de sospecha y la necesidad de desarrollar estrategias terapéuticas adaptadas a estas situaciones complejas¹.

Karen Vergara, MD

Unidad de Reumatología, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
Centro de Paciente Crítico, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
Facultad de Medicina, Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

Andrés Giglio Jimenez, MD, MSc, MHA, MPH

Multidisciplinary Sepsis Group, Son Llatzer Hospital and IdISBa.
Islas Baleares, España.
Medicina Intensiva, Clínica Las Condes. Santiago, Chile.
Campus Clínica Las Condes - Universidad Finis Terrae. Santiago, Chile.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abreu C, Ferreira M, Moules P, Noronha C, Reis Al. *Granulomatosis with polyangiitis and neuroendocrine intestinal tumor: An unique and challenging combination in a case report*. Rev Med Clin Condes. 2025;36(1):21-26. doi: 10.1016/j.rmclc.2025.01.003.
2. Heijl C, Westman K, Höglund P, Mohammad AJ. *Malignancies in Patients with Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-associated Vasculitis: A Population-based Cohort Study*. J Rheumatol. 2020;47(8):1229-1237. doi: 10.3899/jrheum.181438.
3. Shang W, Ning Y, Xu X, Li M, Guo S, Han M, Zeng R, et al. *Incidence of Cancer in ANCA-Associated Vasculitis: A Meta-Analysis of Observational Studies*. PLoS One. 2015;10(5):e0126016. doi: 10.1371/journal.pone.0126016.
4. Zhang Y, Lin J, You Z, Tu H, He P, Li J, et al. *Cancer risks in rheumatoid arthritis patients who received immunosuppressive therapies: Will immunosuppressants work?* Front Immunol. 2022;13:1050876. doi: 10.3389/fimmu.2022.1050876.
5. Huo Z, Li C, Xu X, Ge F, Wang R, Wen Y, et al. *Cancer Risks in Solid Organ Transplant Recipients: Results from a Comprehensive Analysis of 72 Cohort Studies*. Oncoimmunology. 2020;9(1):1848068. doi: 10.1080/2162402X.2020.1848068.
6. Wojciechowski D, Wiseman A. *Long-Term Immunosuppression Management: Opportunities and Uncertainties*. Clin J Am Soc Nephrol. 2021;16(8):1264-1271. doi: 10.2215/CJN.15040920.
7. Huang Z, Braunstein Z, Chen J, Wei Y, Rao X, Dong L, et al. *Precision Medicine in Rheumatic Diseases: Unlocking the Potential of Antibody-Drug Conjugates*. Pharmacol Rev. 2024;76(4):579-598. doi: 10.1124/pharmrev.123.001084.

“¡Y los médicos... otra vez así!”

2021



Alejandro Contreras Moiraghi

La imagen de portada, una obra de Alejandro Contreras Moiraghi, transmite de manera profunda la esencia del trabajo en equipo en la medicina. A través de figuras estilizadas que se entrelazan y comparten una misma bata blanca, el artista simboliza la unidad del equipo de salud, donde cada integrante aporta su conocimiento, esfuerzo y compromiso hacia un objetivo común: el bienestar del paciente.

El hecho de que todos estén dentro de una misma bata blanca no solo enfatiza la idea de compartir responsabilidades, sino que también representa cómo, en el ejercicio clínico, el liderazgo y la toma de decisiones son procesos colectivos. Aunque una persona parece estar guiando al grupo, la conexión entre todos es evidente, resaltando que el éxito en la atención médica no depende de un solo individuo, sino del esfuerzo coordinado de diversos profesionales.

Además, los corazones visibles en algunas figuras refuerzan la noción de vocación y humanidad, recordándonos que, más allá de la tecnología y los avances científicos, es el factor humano el que realmente marca la diferencia en la atención a los pacientes. En un contexto donde la medicina se vuelve cada vez más tecnológica, esta ilustración nos invita a reflexionar sobre la importancia de regresar a lo esencial: la colaboración, la comunicación y el trabajo conjunto como los pilares para ofrecer una atención de excelencia.

Este número de la Revista, centrado en los casos clínicos, nos recuerda que cada caso es un desafío que se enfrenta mejor cuando el equipo trabaja con un propósito compartido. La bata blanca que los une es un símbolo poderoso de esta misión colectiva.

Dr. Andrés Ferre Contreras
Dr. Andrés Giglio Jiménez