



Localizador web
Artículo 214.542

Acinesia aguda en paciente con enfermedad de Parkinson

Sr. Editor: La enfermedad de Parkinson (EP) es un síndrome rígido-acinético causado por una alteración de la vía nigroestriatal de etiología idiopática. Aunque aproximadamente un 90% de los pacientes responden al tratamiento con levodopa durante los primeros años, se producen complicaciones en el tratamiento crónico con este fármaco, entre las cuales las más importantes son las fluctuaciones motrices (deterioro fin de dosis, fenómenos *on-off*) y las discinesias. Recientemente, se ha realizado un estudio de seguimiento de pacientes con EP en el que se ha descrito una entidad de baja incidencia (0,3%/año), pero de gran interés por sus particularidades clínicas, evolutivas y terapéuticas¹. Se trata de la acinesia aguda.

Mujer de 62 años, sin hábitos tóxicos, con antecedente de poliartalgias, insuficiencia venosa crónica, a la cual 3 meses antes se le diagnosticó síndrome rígido-acinético con clínica motriz leve, probable EP, por lo que se inició tratamiento con cabergolina 2 mg/día con mejoría. El día previo al ingreso, la paciente consulta por apatía progresiva y debilidad general en las últimas 48 h. No describe clínica intercurrente. Se añade levodopa-carbidopa 300-75 mg/día con indicación de subida rápida hasta 600-150 mg/día en 3 días, sin mejoría tras 24 h, por lo que se remitió a la paciente a urgencias en situación de acinesia global y afagia. A su llegada se constata hipotensión arterial (presión arterial sistólica de 85 mmHg), oliguria, ausencia de fiebre, exploración general normal, salvo lesión inflamatoria en la extremidad inferior derecha compatible con herida punzante o picadura, y exploración neurológica con acinesia global y rigidez de extremidades, con reflejos osteotendinosos conservados. Entre las pruebas complementarias, sólo cabe destacar plaquetopenia con valores de 65.000/ μ l, e insuficiencia renal no conocida, con urea 94 mg/dl y creatinina 1,55 mg/dl. La radiografía de tórax mostraba un tenue infiltrado alveolointersticial bilateral de predominio en el lóbulo superior izquierdo que inicialmente no se interpretó como significativo. A pesar de mantener tratamiento con levodopa-carbidopa y agonistas dopaminérgicos, en 2 días se produce un empeoramiento general, y se inicia tratamiento intensivo con sueroterapia, aminas vasoactivas y tratamiento antibiótico empírico (cloxacilina) ante sospecha de shock séptico por infección de partes blandas. El cultivo fue negativo y, a pesar de la mejoría clara de la herida, tras 24 h de evolución se aprecia un deterioro más intenso de la paciente, con disnea y disminución del grado de conciencia, que hace necesario su traslado a la unidad de cuidados intensivos (UCI), intubación orotraqueal y ventilación mecánica. En la radiografía de tórax, repetida entonces, se muestra evolución del infiltrado con consolidación neumónica, y se inicia tratamiento antibiótico empírico de amplio espectro (imipenem) tras toma de nuevas muestras. En la analítica se observó creatinina elevada de 370 U/l, y se constató un aumento de temperatura de hasta 37,8 °C. Se realizaron una tomografía computarizada craneal y un análisis de líquido cefalorraquídeo, que fueron normales. En hemocultivos y aspirado traqueobronquial, se aisló *Haemophilus influenzae* (germen único). La paciente requirió asistencia ventilatoria durante pocos días y, aunque mantuvo en todo momento tratamiento para EP, no comenzó a recuperar la movilidad en las extremidades hasta 4 días después del ingreso en la UCI (en total, 10 días de tratamiento con levodopa-carbidopa). El diagnóstico final fue acinesia aguda en paciente con EP, precipitada por neumonía por *H. influenzae*. Al alta hospitalaria, la paciente deambulaba con andador y no presentaba rigidez.

La acinesia aguda se define como un empeoramiento agudo de síntomas motores en EP, con estado acinético y falta de respuesta transitoria

a fármacos antiparkinsonianos y agonistas dopaminérgicos. Se hace referencia a ella ya en una revisión² sobre tratamiento con amantadina, en la que se denomina «síndrome similar a neuroléptico maligno» por su similitud clínica con el síndrome neuroléptico maligno. Un estudio multicéntrico³ posterior (2003) hace referencia al «síndrome maligno» como un cuadro de empeoramiento grave de síntomas de EP, acinesia y fiebre por suspensión de tratamiento u otras etiologías. El estudio de cohortes¹ al que hacemos referencia en la introducción de este artículo incluye a 675 pacientes con EP en tratamiento, seguidos durante 12 años. Se describen 26 episodios de acinesia aguda con distintos factores precipitantes, entre los cuales los más frecuentes son infección respiratoria o, a otro nivel, cirugía traumatológica, trastornos gastrointestinales, cambios de tratamiento y estrés. Se recoge fiebre y aumento de enzimas musculares en la mayoría de pacientes, 20/26 y 21/26, respectivamente, sin encontrar factores con valor predictivo para supervivencia. La actitud terapéutica consistió en administración de apomorfina y/o aumento de dosis de fármacos previos (agonistas dopaminérgicos, levodopa), existiendo en general una refractariedad al tratamiento, sin evidencia de mejoría con el rescate hasta 4-26 días después. El sostén general (hemodinámico, ventilatorio, hidratación, profilaxis enfermedad tromboembólica, tratamiento de hipertermia y de precipitantes) fue fundamental. La hipótesis más barajada sobre la fisiopatología de este cuadro es la internalización de receptores dopaminérgicos, pues son normales los valores de levodopa en plasma.

Por último, debemos señalar que, dado que muchas personas que tienen EP no lo saben, y que la acinesia aguda puede iniciarse por circunstancias muy variadas, habría que tenerla en cuenta en todo paciente que presente acinesia generalizada, esté o no previamente diagnosticado de EP¹.

Rocío Gómez-Herreros
y Alberto Romero Alonso

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Universitario de Valme. Sevilla. España.

1. Onofrj M, Thomas A. Acute akinesia in Parkinson disease. *Neurology*. 2005;64:1162-9.
2. Danielczyk W. Twenty-five years of amantadine therapy in Parkinson's disease. *J Neural Transm*. 1995;46:399-409.
3. Takubo H, Harada T, Hashimoto T, Inaba Y, Kanazawa I, Kuno S, et al. A collaborative study on the malignant syndrome in Parkinson's disease and related disorders. *Parkinsonism Relat Disord*. 2003;9:S31-S41.



Localizador web
Artículo 220.759

Investigación en resultados de salud y poblaciones de referencia

Sr. Editor: En un reciente e interesante artículo publicado en MEDICINA CLÍNICA, Rebollo et al¹ presentan un estudio sobre la validez del índice SF-6D frente al EQ-5D. Los autores exponen la aplicación directa del modelo propuesto por Brazier et al² (SF-6D), para el cálculo del índice de utilidad, a una serie de pacientes de los que se tenía la respuesta a la versión 2 del Cuestionario de Salud SF-36. Como bien refieren los autores, el algoritmo desarrollado por Brazier et al² utiliza información proporcionada

por población general del Reino Unido. Además, se sabe que el algoritmo de la versión 2 del SF-36 utiliza información proporcionada por población general de EE.UU.³ Pero todavía no se han desarrollado algoritmos que utilicen información proporcionada por población general española, ni para el algoritmo de esta nueva y mejorada versión del SF-36, ni para el algoritmo del SF-6D.

La cuestión que subyace en este preámbulo es de qué manera afectan a los resultados de un estudio la aplicación directa, a una población cualquiera, de instrumentos que basan la obtención de sus indicadores en la información obtenida de poblaciones diferentes. Es decir, aplicar a población española un instrumento, basado en un algoritmo que utiliza información referida a población general del Reino Unido.

No se está cuestionando la validez de los resultados de Rebollo et al¹, simplemente esta misma cuestión surgió en la realización de un estudio de calidad de vida relacionada con la salud a población diabética de la Región de Murcia, mediante la aplicación de la versión 2 del SF-12 (pendiente de publicar a fecha de remisión de esta carta). Ante tal incertidumbre, en este estudio se ha optado por no establecer en ningún momento comparaciones con la población estadounidense de referencia, en la exposición de los resultados. Es decir, aunque se aplicó el algoritmo desarrollado por Ware et al⁴, para el análisis de los datos se realizaron exclusivamente comparaciones intragrupo (entre los diabéticos). Una vez obtenidos los resultados de calidad de vida relacionada con la salud mediante el algoritmo de la versión 2 del SF-12 (o SF-36), el siguiente paso, no imprevisible, sería establecer las preferencias⁵ según el estado de salud manifestado por los diabéticos, mediante la aplicación del algoritmo SF-6D. De la misma forma que se ha determinado una estrategia de análisis de la calidad de vida relacionada con la salud, todavía no se ha ideado una estrategia de análisis adecuada para establecer las preferencias o utilidades.

Esta incertidumbre pone de manifiesto la necesidad de disponer de valores de referencia de población española, en los algoritmos de los instrumentos de investigación en resultados de salud, especialmente para la versión 2 del cuestionario SF-12 y SF-36, así como para el SF-6D.

Olga Monteagudo-Piqueras,
Laura Hernando Arizaleta
y Joaquín Alfonso Palomar Rodríguez

Servicio de Planificación y Financiación Sanitaria. Consejería de Sanidad de Murcia. Murcia. España.

1. Rebollo P, Moris J, Ortega T, Valdés C, Ortega F. Estimación de un índice de utilidad mediante el uso de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36: validez del índice SF-6D frente al EQ-5D. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:536-7.
2. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21:271-92.
3. Ware JE Jr, Kosinski M, Dewey JE. How to score version 2 of the SF-36 Health Survey. Lincoln RI: 2000.
4. Ware JE, Kosinski M, Keller SD. How to score the SF12 Physical and Mental Health Summary Scales. 2nd ed. Boston: The Health Institute, New England Medical Center; 1995.
5. Fayers PM, Machin D. Quality of life. Assessment, analysis and interpretation. 1st ed. West Sussex: John Wiley & Sons Ltd; 2000.


 Localizador web
 Artículo 224.689

Respuesta de los autores

Sr. Editor: Agradecemos a los autores de la carta al editor titulada «Investigación en resultados de salud y poblaciones de referencia», el interés despertado por nuestro artículo sobre el cuestionario SF-6D recientemente publicado en esta revista, así como los comentarios que hacen en su carta, en todo momento respetuosos, en el fondo y en la forma.

Nuestro artículo original breve¹ persigue 2 objetivos: el primero, demostrar que el SF-6D puede aplicarse en población española, y, en segundo lugar, siguiendo la línea propuesta por Prieto y Sacristán², poner de manifiesto que el uso de pesos provenientes de estudios de preferencias poblacionales en el cálculo de utilidades produce cambios muy pequeños en los valores de éstas, lo que se mostró tanto con el SF-6D como con el EQ-5D. Por tanto, a pesar de que sería preferible disponer de un estudio de preferencias para población española, consideramos que está justificado el uso del SF-6D en ausencia de éste, ya sea empleando el modelo proporcional propuesto Prieto y Sacristán, que también empleamos nosotros, o los valores obtenidos por Brazier et al³ en el estudio realizado en la población británica. Aunque ambos pudieran diferir en poca medida de los posibles valores de las preferencias obtenidas en población general española, sería preferible emplear el primero, dado que es neutral respecto a los valores culturales y el sistema de puntuación disminuye la posible presencia de sesgos.

La obtención de estos pesos es, sin duda, un trabajo costoso en tiempo y dinero, y es una tarea cuya necesidad se ha cuestionado pocas veces hasta el momento. Los autores del EQ-5D, al tener resuelto el problema, justifican la importancia de su instrumento en la existencia de esas tarifas en los diferentes países donde se han obtenido. No es objeto de esta breve carta entrar en el fondo del debate sobre este punto, pero desde luego nuestra intención era centrar la atención en este extremo para, entre todos los interesados, ir construyendo una nueva orientación en la medida de la «utilidad»: simplemente se trata de medir en una única escala, y de la manera más exacta y fiable posible, la variable que en realidad medimos, tanto con el EQ-5D como con el SF-6D, la calidad de vida relacionada con la salud. El mayor valor, como instrumento de medida de utilidad, que a nuestro juicio tiene el SF-6D frente al EQ-5D deriva de su menor efecto techo, de sus menores intervalos de puntuación y, por supuesto, de la existencia de multitud de bases de datos con el cuestionario SF-36 que podrían ahora convertirse en SF-6D.

Los autores de la citada carta tienen razón en mostrar precaución a la hora de utilizar el algoritmo americano de puntuación de la versión 2 del SF-12 para una muestra española de la Región de Murcia. De cualquier modo, los cambios de la versión 1 a la versión 2, tanto del SF-36 como del SF-12, no son suficientemente relevantes como para justificar un nuevo cálculo de normas poblacionales de referencia en España, que permitan calcular las puntuaciones agregadas física y mental del cuestionario; esta postura nuestra es más que defendible, si se tiene en cuenta además que en el caso del

estudio de la Región de Murcia se trataba de un estudio poblacional. Los propios autores de la versión española del SF-36 manifiestan la equivalencia de ambas versiones del cuestionario en una revisión reciente⁴. En el caso del SF-6D, es necesario destacar que, aunque para obtener los valores del SF-6D se emplean preguntas del SF-36 v. 2, no se realiza ninguna corrección relacionada con esta prueba, por lo que no se emplea ningún algoritmo extraído de población estadounidense.

Como indican los autores de la carta, es de especial interés disponer de los valores poblacionales españoles del SF-12 y SF-6D. En un estudio que se enviará en breve para su publicación, hemos calculado estos valores poblacionales para población general española, lo que esperamos facilite la interpretación de los valores del SF-6D. Dada la facilidad para calcular el modelo proporcional del SF-6D y que el SF-36 se ha empleado previamente en una gran cantidad de estudios, es posible obtener nueva información de una manera sencilla y poco costosa para un gran número de grupos poblacionales.

Joaquín Morís y Pablo Rebollo

BAH Health Outcomes Research SL.
Oviedo, Asturias, España.

1. Rebollo P, Morís J, Ortega T, Valdés C, Ortega F. Estimación de un índice de utilidad mediante el uso de la versión española del Cuestionario de Salud SF-36: validez del índice SF-6D frente al EQ-5D. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:536-7.
2. Prieto L, Sacristán J. What is the value of social values? The usefulness of assessing health-related quality of life through preference measures. *BMC Med Res Methodol*. 2004;4:10.
3. Brazier J, Roberts J, Deverill M. The estimation of a preference-based measure of health from the SF-36. *J Health Econ*. 2002;21:271-92.
4. Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permay-Miranda G, Quintana JM, et al, por los investigadores de la Red-IRYSS. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac Sanit*. 2005;19:135-50.


 Localizador web
 Artículo 205.562

Colestasis asociada a tratamiento con pregabalina

Sr. Editor: La pregabalina es un nuevo fármaco que se ha mostrado efectivo en el tratamiento de la epilepsia parcial, el dolor neuropático y el trastorno de ansiedad generalizada. Comunicamos el caso de un paciente tratado con pregabalina después de una cirugía ortopédica, que posteriormente presentó un cuadro de colestasis intrahepática atribuida a la toma de dicho fármaco.

Varón de 61 años que ingresó en el Servicio de Gastroenterología por alteración de la bioquímica hepática. Estaba diagnosticado de hiperuricemia e hipertensión arterial esencial, y se encontraba en tratamiento desde hacía 2 años con 5 mg de amlodipino, 16 mg de candesartán y 100 mg de alopurinol. No tomaba ningún otro fármaco, a excepción de metemizol de vez en cuando (< 1.200 mg al mes). A raíz de un cuadro de lumbociática se le diagnosticó de estenosis del canal lumbar por espondilolistesis L5-S1. El 1 de marzo de 2006, se le practicó una laminectomía de L4 y L5 con artrodesis de L4-S1, sin complicaciones intra o perioperatorias, y el 17 de marzo de 2006 inició tratamiento con pregabalina, en pauta de dosis ascenden-

te (75 mg/día durante la primera semana y posteriormente 150 mg/día). En el postoperatorio inmediato se transfundió un concentrado de hemáties y el control analgésico se realizó con metemizol (575 mg cada 8 h durante 5 días). El estudio preoperatorio, realizado el 26 de enero de 2006, no demostró ningún hallazgo patológico, con perfil hepático normal. A las 48 h de haber iniciado la toma de pregabalina el paciente comenzó con mareo, visión borrosa, somnolencia y sensación de astenia moderada, a pesar de lo cual continuó tomando dicho fármaco según la pauta previa. Ante la persistencia de los síntomas, el 28 de marzo de 2006 se le realizó una analítica, que objetivó el siguiente perfil hepático: aspartato-aminotransferasa (AST), 115 U/L; alanina-aminotransferasa (ALT), 307 U/L; gammaglutamil transpeptidasa (GGT), 1.546 U/L; fosfatasa alcalina (FA), 476 U/L; bilirrubina, 1,66 mg/dl. La hemostasia y los valores de amonio fueron normales. El paciente ingresó el 29 de marzo de 2006 y ese mismo día se retiró el tratamiento con pregabalina y el resto de fármacos. Veinticuatro horas después se encontraba prácticamente asintomático y tan sólo persistía una sensación asténica leve. La exploración física no demostró hallazgos patológicos, salvo la cicatriz de laminectomía en la columna lumbar. Los anticuerpos no específicos de órgano y las serologías para los virus de la hepatitis A, B, C, D, E, Epstein-Barr, varicela zóster, citomegalovirus y virus de la inmunodeficiencia humana fueron negativos. Las inmunoglobulinas se encontraron dentro de los intervalos normales, así como los valores de alfa-1-antitripsina, ferritina, índice de saturación de transferrina, cobre y ceruloplasmina. La ecografía abdominal demostró una vía biliar extrahepática de 7 mm, sin que se identificase causa obstructiva, y la colangiografía resonancia magnética no mostró hallazgos patológicos. Durante su hospitalización se reintrodujo la pregabalina a dosis de 75 mg durante 2 días (30 y 31 de marzo de 2006), pero se retiró inmediatamente al referir el paciente recidiva de los síntomas. Con esta reintroducción no se documentó un empeoramiento analítico manifiesto, si bien fue menos acusado el descenso de la GGT, que descendió de forma clara al tercer día de haber retirado el fármaco, mientras que la FA aumentó levemente los 3 días posteriores a la interrupción del tratamiento, para después descender de nuevo. La evolución analítica posterior fue favorable y el día del alta (7 de abril de 2006) el paciente presentaba el siguiente perfil hepático: AST, 18 U/L; ALT, 37 U/L; GGT, 542 U/L; FA 174 U/L; y bilirrubina, 1 mg/dl. Se estableció el diagnóstico de colestasis intrahepática asociada a tratamiento con pregabalina. En una revisión efectuada 2 meses después del alta se documentó una completa normalización del perfil hepático (AST: 26 U/L; ALT: 32 U/L; GGT: 44 U/L; FA: 125 U/L; bilirrubina: 0,9 mg/dl) y actualmente permanece asintomático.

La pregabalina es una opción terapéutica aprobada en julio de 2004 por la Agencia Europea del Medicamento para el tratamiento combinado de la epilepsia parcial, con o sin generalización secundaria, el dolor neuropático periférico (neuralgia postherpética y neuropatía diabética) y el trastorno de ansiedad generalizada¹⁻⁵. Los acontecimientos adversos asociados a la toma de este fármaco son escasos; los más importantes son la aparición de mareo, somnolencia, visión borrosa, diplopía, edema periférico, aumento de peso y alteraciones del sistema nervioso central como ataxia, confusión o cefalea. En la monografía del producto se describen como reacciones adversas gastrointestinales frecuentes (> 1/10 y < 1/100 de los pacientes que toman el fármaco) la aparición de vómitos, sequedad de boca, estreñimiento y flatulencia; como poco frecuentes (> 1/100 y < 1/1.000), el desarrollo de distensión abdominal, enfermedad por reflujo gastroesofágico, sialorrea, hipoestesia oral; se consideran trastornos gastrointestinales excepcionales (> 1/1.000) la aparición de disfgia, pancreatitis y, sorprendentemente, ascitis (no tenemos más datos acerca de esta eventualidad). Se ha descrito de forma poco frecuente (> 1/100 y < 1/1.000) la elevación

de AST y ALT, si bien no se ha comunicado la elevación de las enzimas de colestasis. Realizamos una búsqueda bibliográfica mediante MEDLINE, desde enero de 2001 hasta marzo de 2007, empleando como palabras clave «pregabalina», «hepatotoxicidad», «efectos adversos» y «dolor neuropático». Según nuestro conocimiento, el caso que exponemos es el único publicado hasta la fecha de colestasis intrahepática asociada a pregabalina. Las reacciones hepatotóxicas son con mucha frecuencia idiosincrásicas, es decir, ocurren muy raras veces y en individuos que toman dosis terapéuticas del compuesto, lo que hace muy difícil su identificación durante la fase de desarrollo de un nuevo medicamento⁶⁻⁸. En el caso que describimos, las dosis de pregabalina utilizadas fueron bajas y el tiempo de tratamiento, corto, lo que hablaría a favor de una reacción hepatotóxica idiosincrásica. En ningún momento de la evolución el paciente desarrolló fiebre, exantema o adenopatías. Las reacciones hepatotóxicas idiosincrásicas presentan grandes problemas diagnósticos. Es fundamental un alto índice de sospecha inicial y una escrupulosa anamnesis, recogiendo de forma detallada la secuencia temporal de inicio e interrupción de cada fármaco⁹. Además, como es lógico, se deben excluir otras posibles etiologías de enfermedad hepática. En este sentido, según las distintas sospechas etiológicas, es obligado realizar las determinaciones analíticas pertinentes para descartar hepatopatía de origen vírico, autoinmunitaria, metabólica o isquémica; si se sospecha obstrucción biliar, podrían realizarse otros estudios complementarios (ecografía abdominal, colangiografía resonancia magnética, colangiopancreatografía retrógrada endoscópica) y, si las dudas diagnósticas persisten, y siempre que se considere oportuno, habría que recurrir a la realización de una biopsia hepática¹⁰. Dada la favorable y relativamente rápida evolución clínico-analítica de nuestro paciente, no se consideró la realización de una biopsia hepática.

Laura Crespo Pérez^a, Víctor Moreira Vicente^a,
Rebeca Manzano Fernández^b
y Xavier Arturo García Aguilera^a

^aServicio de Gastroenterología.
Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid.
^bServicio de Gastroenterología. Hospital Universitario de
Getafe. Getafe. Madrid. España.

- López-Trigo J, Sancho J. Pregabalina: un nuevo tratamiento para el dolor neuropático. *Neurología*. 2006;21:96-103.
- Tassone DM, Boyce E, Guyer J, Nuzum D. Pregabalin: a novel gamma-aminobutyric acid analogue in the treatment of neuropathic pain, partial-onset seizures, and anxiety disorders. *Clin Ther*. 2007;29:26-48.
- Chong MS, Hester J. Diabetic painful neuropathy: current and future treatment options. *Drugs*. 2007;67:569-85.
- Lesser H, Sharma U, LaMoureux L, Poole RM. Pregabalin relieves symptoms of painful diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology*. 2004;63:2104-10.
- Arroyo S, Anhut K, Kugler AR, Lee CM, Knapp LE, Garofalo EA, et al. Pregabalin add-on treatment: a randomized, double-blind, placebo-controlled, dose response study in adults with partial seizures. *Epilepsia*. 2004;45:20-7.
- Bakke OM, Manocchia M, De Abajo F, Kaitin KI, Lasagna L. Drug safety discontinuations in the United Kingdom, the United States and Spain from 1974 through 1993: a regulatory perspective. *Clin Pharmacol Ther*. 1995;58:108-17.
- Larrey D. Epidemiology and individual susceptibility to adverse drug reactions affecting the liver. *Semin Liver Dis*. 2002;22:145-55.

- Andrade RJ, Lucena MI, Kaplowitz N, García-Muñoz B, Borraz Y, Pachkoria K. Outcome of acute idiosyncratic drug-induced liver injury: long-term follow up in a hepatotoxicity registry. *Hepatology*. 2006;44:1581-8.
- Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med*. 2006;354:731-9.
- García-Cortés M, Andrade RJ, Lucena MI, González-Grande R, Camargo R, Fernández-Bonilla E, et al. Hepatotoxicidad secundaria a fármacos de uso común. *Gastroenterol Hepatol*. 2005;28:461-72.



Localizador web
Artículo 205.045

Dermatitis alérgica de contacto por parafenilendiamina

Sr. Editor: En relación con el interesante artículo publicado en su Revista por Reyes Balaguer y Hernández de Rojas¹ con título «Eczema secundario al tatuaje de henna negra», quisiéramos añadir unos comentarios acerca del problema epidemiológico que supone esta actividad.

Los tatuajes temporales con henna negra, realizados por artistas ambulantes, son una práctica en alza en los lugares de vacaciones, sobre todo en época estival. Esta actividad, que en principio parece inofensiva y no requiere conocimientos ni instrumentos especializados, se está convirtiendo en una práctica de riesgo entre niños y jóvenes, como lo avalan las múltiples comunicaciones de dermatitis alérgica de contacto por sensibilización a la parafenilendiamina (PPDA) que contienen los tatuajes de henna negra².

En nuestra experiencia contamos con 14 pacientes (tabla 1) en los últimos 6 años (2001-2006), sin que hubiéramos observado ningún caso anterior a esta fecha. De ellos, 8 eran varones y 6 mujeres, con una edad media de 13,1 años (extremos: 4-27) y un período de la-

tencia media para la aparición de la clínica de 11,4 días (extremos: 2-30). Dos pacientes habían tenido contacto previo con tatuajes de henna negra, y una paciente toleraba las mechas capilares. Se realizaron pruebas epicutáneas con la batería estándar del GEIDC (True Test[®], Pharmacia, Hillerod, Dinamarca), con lectura a las 48 y 96 h. Todos los pacientes mostraron sensibilización a la PPDA. Dos evolucionaron con secuelas cutáneas (hipo/hiperpigmentación), aunque de carácter temporal. La henna natural se utiliza desde hace siglos de manera habitual en países musulmanes e hindúes con fines cosméticos, y sólo de forma muy excepcional ha ocasionado reacciones adversas³. Sin embargo, en Occidente la henna se adultera con la PPDA, que intensifica el color (henna negra) y acelera el proceso de fijación.

La henna negra es un producto clandestino. No se comercializa en tiendas de cosmética, ni en farmacias ni en otros establecimientos. El proceso de elaboración es oscuro, y se desconoce la composición exacta de cada preparado particular⁴, con lo que se infringen las normas actuales relativas a cosméticos, donde se establece una concentración límite de hasta un 6% de PPDA en los productos cosméticos capilares (Directiva 2003/15/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, de 27 de febrero de 2003, por la que se modifica la Directiva 76/768/CEE del Consejo relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de productos cosméticos). A pesar de esto, en los tatuajes de henna negra la PPDA alcanza concentraciones de hasta el 15,7%⁵. La importancia de la sensibilización a la PPDA y sus derivados radica en su ubicuidad y en la posibilidad de reactividad cruzada con otros grupos estructuralmente similares¹.

¿Nos encontramos en los inicios de una epidemia de dermatitis alérgica de contacto por sensibilización a la PPDA en los usuarios de tatuajes de henna negra? Históricamente, las clásicas epidemias de dermatitis de contacto por sulfato de níquel, cromo, metilcloro isotiazolona, metildibromoglutaronitrilo y formal-

TABLA 1

Características de los pacientes con dermatitis alérgica de contacto por henna negra

	Sexo	Edad (años)	Localización	Tiempo (días)	Evolución	Epicutáneas	Antecedentes
1	Mujer	27	Espalda	2	Resolución	PPDA mechas capilares	Toleraba
2	Mujer	24	Brazo izquierdo	30	Resolución	PPDA	Sin interés
3	Varón	18	Brazo derecho	12	Resolución	PPDA	Sin interés
4	Varón	9	Espalda	15	Resolución	PPDA	Sin interés
5	Varón	11	Brazo izquierdo.	2	Resolución	PPDA	Asma
6	Varón	16	Hombro izquierdo	14	Hiperpigmentación	PPDA	Asma
7	Mujer	5	Abdomen	10	Resolución	PPDA	Rinitis
8	Mujer	7	Brazo izquierdo.	12	Hipopigmentación	PPDA	Sin interés
9	Mujer	15	Abdomen	10	Resolución	PPDA.	Intolerancia
10	Varón	24	Brazo derecho	15	Resolución	Níquel	Sin interés
11	Varón	9	Cuello	12	Resolución	PPDA.	Sin interés
			Brazo derecho	12	Resolución	PPDA.	Tatuaje
12	Varón	10	Brazo derecho	12	Mezcla de caínas Resolución	2 años antes	
13	Mujer	4	Brazo derecho	12	Resolución	PPDA. a la Mercromina [®]	Intolerancia
14	Varón	4	Espalda	2	Resolución	PPDA.	Sin interés
					Resolución	PPDA	Tatuaje

PPDA: parafenilendiamina.

dehído nos enseñan que no existe un intento de regulación legal hasta que la epidemia está establecida entre los usuarios, y que ni la Administración ni los fabricantes parecen tener una clara responsabilidad⁶. Por ello proponemos la adecuada descripción de los casos, el estudio de la relación causal de la exposición y la notificación a las autoridades sanitarias. Es esencial que los dermatólogos, los alergólogos y los médicos en general comuniquen los casos, y que la Administración organice y adopte medidas reguladoras para evitar, en lo posible, la aparición de nuevas sensibilizaciones a la PPDA.

Jesús de la Cuadra Oyanguen^a
y Javier Reyes Balaguer^b

^aSección de Alergia. Servicio de Dermatología. Consorcio Hospital General Universitario. Valencia.

^bServicio de Alergia. Hospital Universitario La Fe. Valencia. España.

1. Reyes Balaguer J, Hernández de Rojas D. Ecema secundario al tatuaje con henna negra. *Med Clin (Barc)*. 2007;128:317-9.
2. Ramírez-Andre A, Hernández Gil A, Brufau C, Marín N, Hernández-Gil J, Tercedor J, et al. Dermatitis de contacto alérgica a tatuajes temporales de henna. *Actas Dermosifiliogr*. 2007;98:91-5.
3. García Ortiz JC, Terrón M, Bellido J. Contact allergy to henna. *Int Arch Allergy Immunol*. 1997;114:298-9.
4. Hervella M, Durán G, Iglesias ME, Ros C, Gallego M. Por qué desaconsejar los tatuajes temporales de henna. *An Sist Sanit Navar*. 2005;28:403-7.
5. Brancaccio RR, Brown LH, Chang YT, Fogelman J, Mafong E, Cohen D. Identification and quantification of para-phenylenediamine in a temporary black henna tattoo. *Am J Contact Dermat*. 2002;13:15-8.
6. Pontoppidan Thyssen J, Duss Johansen J, Mené T. Contact allergy epidemics and their controls. *Contact Dermatitis*. 2007;56:185-95.



Localizador web
Artículo 210.329

Hipotensión grave y mantenida por inhibidores de la enzima de conversión de angiotensina durante la anestesia intradural

Sr. Editor: La prevalencia de la hipertensión arterial en la población general hace necesario que el médico preste atención a las posibles interacciones farmacológicas en pacientes polimedicados y en muy distintas situaciones, particularmente en aquellas en que va a precisarse medicación con importante repercusión hemodinámica, como es el caso de la usada con fines anestésicos. Éste es un hecho que debemos conocer y tener presente ante la programación de cualquier intervención quirúrgica, puesto que también el tratamiento de la hipertensión arterial implica el uso de fármacos con importantes efectos en el funcionamiento autonómico y la homeostasis cardiovascular, y es por ello que la combinación de ambos tratamientos pudiera acarrear importantes consecuencias clínicas¹.

Hay que tener en cuenta que no todos los hipotensores se comportan de igual forma durante la anestesia. Algunos tienen un importante efecto vasodilatador, tanto arterial como venoso, lo que implica una mayor repercusión en la estabilidad hemodinámica. Los inhibido-

res de la enzima de conversión de angiotensina (IECA) y los antagonistas del receptor de la angiotensina II (ARA-II), que son los antihipertensivos más utilizados en nuestro país, solos o en combinaciones, pueden incrementar los efectos hipotensores que provoca la anestesia epidural o espinal^{2,3}, y esto tiene una gran trascendencia para nuestros pacientes, sobre todo para los mayores y con problemas cardiovasculares.

Mujer de 91 años, con buena calidad de vida para su edad e hipertensión arterial, en tratamiento con 20 mg al día de enalapril, que ingresó para una intervención quirúrgica consistente en la colocación de una prótesis por fractura subcapital de cadera tras sufrir una caída accidental. La intervención se realizó bajo anestesia intradural con mepivacaína, junto con midazolam y fentanilo como analgesia narcótica suplementaria; antes de ésta la paciente estaba consciente y orientada, con estabilidad hemodinámica y presión arterial de 140/80 mmHg.

Durante la intervención, a los 10 min de la inserción del componente femoral se produjo una acusada disminución de la presión arterial, que llegó a alcanzar cifras de 80/40 mmHg, situación que se acompañó de un importante deterioro del nivel de conciencia. Se consiguió remontar de forma progresiva la presión arterial durante casi 1 h tras la administración de líquidos por vía intravenosa y efedrina, hasta que alcanzó una cifra de 110/60 mmHg al finalizar la intervención. Al salir del quirófano la paciente se encontraba estuporosa, presentaba disartria y apenas movía las extremidades (destacaba hemiparesia izquierda de predominio braquial). Ante la persistencia de la clínica neurológica, a pesar de remontar las cifras de presión arterial, se solicitó una resonancia magnética cerebral, en la que se apreciaron imágenes de hipoperfusión generalizada en la región cortical, y en la cerebelosa, imágenes que eran indicativas de encefalopatía anóxica-isquémica.

La interacción entre la medicación antihipertensiva y los efectos hemodinámicos producidos por la anestesia¹ debe tenerse siempre en cuenta, y especialmente en pacientes ancianos y pluripatológicos que precisan tratamientos crónicos, puesto que cada vez con mayor frecuencia se les realizan intervenciones quirúrgicas que requieren anestesia, la cual suele ser regional para evitar una mayor morbilidad. La anestesia epidural o intradural aporta importantes ventajas, como el fácil manejo y el menor índice de complicaciones postoperatorias respecto a la anestesia general, pero hay que tener en cuenta que el bloqueo nervioso simpático que provoca la anestesia regional puede tener importantes efectos colaterales, como la retención urinaria, la cefalea pospunción u otro más importante en estos pacientes: la hipotensión⁴.

En la actualidad existe una evidencia clínica razonable para no interrumpir la mayoría de la medicación cardiovascular en general y la antihipertensiva en particular, puesto que el paciente hipertenso es menos capaz que el normotenso de adaptarse a las grandes variaciones en la resistencia vascular que suceden durante la anestesia, lo que puede desencadenar problemas de inestabilidad hemodinámica⁵. Sin embargo, hay excepciones que deben conocerse. El bloqueo del sistema nervioso simpático que induce la anestesia regional, junto con el mantenimiento de la medicación antihipertensiva, en concreto IECA o ARA-II, hasta el día de la intervención, puede provocar hipotensión muy grave y mantenida, que responde mal a la expansión de volumen y a la administración de aminas², y es que los pacientes en tratamiento durante largo tiempo con IECA o ARA-II pueden presentar proble-

mas derivados de la dependencia de su función ventricular izquierda de una adecuada precarga¹, sobre todo en el caso de que las demás variables que mantienen la función ventricular estén alteradas. Además, hay que tener muy en cuenta que estos pacientes mantienen un tono adrenérgico elevado⁶, lo que causa una regulación a la baja de los adrenorreceptores, y esto va a limitar su capacidad de respuesta a los vasopresores. Por tanto, la vasodilatación producida por los IECA o ARA-II bajo anestesia puede ocasionar una hipotensión difícil de revertir.

Este fenómeno se hace más evidente en hipertensos ancianos y/o con insuficiencia cardíaca congestiva, en quienes la función ventricular depende en gran medida de una precarga adecuada¹. Por ello, desde el punto de vista práctico interesa conocer que en el caso de un paciente con estas características que esté recibiendo IECA o ARA-II por hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca, podría ser recomendable, siempre que sea posible, su sustitución, entre 7 y 10 días antes de la intervención, por fármacos más seguros desde el punto de vista de la interacción con la anestesia epidural o intradural, como son los bloqueadores beta⁷; el resto de los antihipertensivos, como los diuréticos o los antagonistas del calcio, podría mantenerse hasta el mismo día de la operación, teniendo siempre presente que es importante que el paciente llegue a la intervención quirúrgica con la presión arterial bien controlada.

En el caso de que la intervención quirúrgica sea urgente o imprevista, se debe advertir al anestesista de que el paciente está tomando bloqueadores del sistema renina-angiotensina para mantener una presión arterial adecuada durante la anestesia, a base de líquidos intravenosos, teniendo en cuenta que el paciente puede precisar aminas presoras en el caso de hipotensión brusca y mantenida para evitar lesiones neurológicas irreversibles.

Antonio Pose Reino^a, Marta Pena Seijo^a y
Ángel Baltar Martínez de la Riva^b

^aServicio de Medicina Interna.

^bServicio de Traumatología. Hospital de Conxo. Santiago de Compostela. A Coruña. España.

1. Rooke GA, Freund PR, Jacobson AF. Hemodynamic response and change in organ blood volume during spinal anesthesia in elderly men with cardiac disease. *Anesth Analg*. 1997;85:99-105.
2. Caldwell C, Nielsen C, Baltz T, Taylor P, Helton B, Butler P. Comparison of high-dose epinephrine and phenylephrine in spinal anesthesia with tetracaine. *Anesthesiology*. 1995;62:804-7.
3. Colson P, Saussine M, Séguin JR, Cuchet D, Chaptal PA, Roquereuil B. Hemodynamic effects of anesthesia in patients chronically treated with angiotensin-converting enzyme inhibitors. *Anesth Analg*. 1992;74:805-8.
4. Seeberger MD, Lang ML, Drewe J, Schneider M, Hauser E, Hruby J. Comparison of spinal and epidural anesthesia for patients younger than 50 years of age. *Anesth Analg*. 1994;78:667-73.
5. Goldman L, Caldera DL, Nussbaum SR, Southwick FS, Krogstad D, Murray B, et al. Multifactorial index of cardiac risk in noncardiac surgical procedures. *N Engl J Med*. 1977;297:845-50.
6. Yeager MP, Glass DD, Neff RK, Brinck-Johnsen T. Epidural anesthesia and analgesia in high-risk surgical patients. *Anesthesiology*. 1987;66:729-36.
7. Wallace A, Layug B, Tateo I, Li J, Hollenberg M, Browner W, et al. Prophylactic atenolol reduces postoperative myocardial ischemia. *Anesthesiology*. 1998;88:7-17.