

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ

Colegio de Ciencias de la Salud

**Presentación de caso clínico para educación médica:
Encefalitis por Chikungunya, en paciente femenino de 20
años que se presenta con Cefalea, Artralgias y
Alteraciones Sutiles al Examen Neurológico**

Análisis de casos

Darío Francisco Cevallos Jiménez

Medicina

Trabajo de titulación presentado como requisito
para la obtención del título de
Médico

Quito, 23 de mayo de 2016

UNIVERSIDAD SAN FRANCISCO DE QUITO USFQ
COLEGIO DE CIENCIAS DE LA SALUD

**HOJA DE CALIFICACIÓN
DE TRABAJO DE TITULACIÓN**

Presentación de caso clínico para educación médica: Encefalitis por Chikungunya, en paciente femenino de 20 años que se presenta con Cefalea y Alteraciones Sutiles al Examen Neurológico

Darío Francisco Cevallos Jiménez

Calificación:

Nombre del profesor, Título académico

Luis Alberto Pedroza, PhD.

Firma del profesor

Quito, 23 de mayo de 2016

Derechos de Autor

Por medio del presente documento certifico que he leído todas las Políticas y Manuales de la Universidad San Francisco de Quito USFQ, incluyendo la Política de Propiedad Intelectual USFQ, y estoy de acuerdo con su contenido, por lo que los derechos de propiedad intelectual del presente trabajo quedan sujetos a lo dispuesto en esas Políticas.

Asimismo, autorizo a la USFQ para que realice la digitalización y publicación de este trabajo en el repositorio virtual, de conformidad a lo dispuesto en el Art. 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Firma del estudiante: _____

Nombres y apellidos: Darío Francisco Cevallos Jiménez

Código: 00023875

Cédula de Identidad: 1713722732

Lugar y fecha: Quito, mayo de 2016

RESUMEN

El virus de Chikungunya es un alfavirus de la familia Togavirus, que por su forma de transmisión, también es clasificado como arbovirus. Sus principales vectores de transmisión son los mosquitos *Ae. aegypti* y *Ae. albopictus*, que se encuentran distribuidos en áreas tropicales y de clima templado alrededor de todo el mundo. La infección por el virus del Chikungunya se caracteriza principalmente por un cuadro autolimitado de fiebre, cefalea, artralgias, mialgias y rash cutáneo, entre otras manifestaciones. Pero en un número muy reducido de casos puede llevar a complicaciones importantes como infecciones al sistema nervioso central. En el presente trabajo se analiza el caso de un paciente femenino de 20 años de edad hospitalizada por presentar cefalea aguda de nueva aparición, asociada a artralgias y alteraciones sutiles en el examen neurológico. Se realizan estudios complementarios con los que se llega al diagnóstico de encefalitis por chikungunya. Ya que las cefaleas agudas de nueva aparición son cuadros que pueden representar a patologías graves, es de vital importancia el estudio de las mismas para un diagnóstico y manejo adecuado. Además al ser éste un país que presentó un brote de chikungunya, es importante conocer sus manifestaciones y complicaciones para no pasar por alto dicho diagnóstico. El análisis de este caso se realiza de manera interactiva, enfocándose inicialmente en el estudio de un paciente con cefalea aguda de nueva aparición y finalmente en la infección por chikungunya y su complicación neurológica más común: la encefalitis.

Palabras clave: Chikungunya, encefalitis, cefalea aguda de nueva aparición.

ABSTRACT

Chikungunya virus is an alphavirus that belongs to the Togaviridae family, and because of its transmission paths, it is also classified as an arbovirus. The major mosquito vectors of transmission for chikungunya virus are *Ae. aegypti* and *Ae. albopictus*, which are widely distributed through the tropics and temperate areas around the world. Chikungunya fever is a self-limited disease mainly characterized by fever, headache, arthralgia, myalgia, and rash, among other clinical manifestations. But a small group of patients may develop more severe complications, as central nervous system infection. This work analyzes the case of a 20-year-old woman, who developed new onset acute headache, accompanied by arthralgia and subtle neurological signs, and was hospitalized. After running laboratory tests and imaging studies on the patient, the diagnosis of chikungunya encephalitis was made. New onset acute headache may be the initial presentation of many important diseases, thus exposing the need of a profound learning about such topic to prevent misdiagnosis and direct an adequate workup and treatment. Ecuador is a country affected by a chikungunya outbreak, which is enough argument to study its clinical manifestations and more severe complications, so a proper diagnosis can be made. The analysis of this case is made in an interactive manner, focusing initially in the study of new onset acute headache and directing the learning to chikungunya fever and chikungunya encephalitis, its more common neurological complication.

Key Words: Chikungunya, encephalitis, new onset acute headache.

TABLA DE CONTENIDOS

RESUMEN.....	4
ABSTRACT	5
CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA	10
1. Objetivos	10
2. Historia clínica y examen físico	11
A. Anamnesis.....	11
B. Examen físico.....	12
3. Lista de Problemas.....	13
4. Análisis	14
1) ¿Qué factores son de importancia dentro de la anamnesis de un paciente que se presenta con cefalea aguda de nueva aparición? ¿Se encuentran descritos en la historia clínica de la paciente?	14
2) ¿Es importante el modo de aparición de la cefalea para el diagnóstico y manejo de un paciente? ¿En la paciente del caso el modo de aparición de la cefalea nos guía a un diagnóstico?	15
3) ¿Es de relevancia clínica que la cefalea sea persistente y constante?	16
4) ¿La localización y características de la cefalea pueden guiar al diagnóstico?.....	16
5) ¿Cuáles son las causas más comunes de cefalea?	17
6) ¿Qué importancia tiene la asociación de la cefalea con las alteraciones neurológicas referidas por la paciente?.....	18
7) ¿Qué relación tiene un cuadro de cefalea con la sintomatología de dolor articular? ¿Tienen relación alguna en el caso?	20
8) ¿Cómo debe realizarse de manera adecuada la valoración neurológica de un paciente adulto?.....	21
9) ¿Qué datos del examen físico son de mayor importancia para un paciente que se presenta con cefalea?.....	27
10) ¿Cuáles son los hallazgos importantes que se encontraron en el examen físico y neurológico de la paciente?	28
5. Diagnóstico diferencial.....	28
a) Meningitis bacteriana.....	28
b) Hemorragia subaracnoidea.	29
c) Meningitis aséptica.....	30
d) Encefalitis viral.	31
e) Tumor cerebral.....	32
f) Cefalea tensional.	33
6. Evolución	34
11) ¿Qué hallazgos son de importancia dentro de los resultados en exámenes de laboratorio e imagen que se realizaron a la paciente?	35
12) ¿Cuáles exámenes de laboratorio se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una cefalea aguda de nueva aparición?.....	37
13) ¿Cuáles estudios de imagen se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una cefalea aguda de nueva aparición?.....	38

14)	¿Cuáles son las indicaciones para realizar un estudio de imagen en un paciente que se presenta con cefalea aguda de nueva aparición? ¿Se justifica la decisión de realizar TC en la paciente del caso clínico?	41
7.	Manejo inicial	42
8.	Evolución	43
15)	¿Cuáles son las indicaciones para realizar una punción lumbar en un paciente con cefalea aguda de nueva aparición?.....	46
16)	¿Cuáles son las contraindicaciones para la realización de una punción lumbar?.....	47
17)	¿En qué casos se debe considerar realizar una TC previo a una punción lumbar?..	47
18)	¿Qué valores son normales para el análisis de LCR?.....	48
19)	¿Se justifica la decisión de la punción lumbar en la paciente del caso clínico?.....	49
20)	¿A qué conclusión se puede llegar a partir de los resultados del análisis de LCR presentado en el caso clínico?	49
21)	¿Qué función cumple la obtención de una IRM de la paciente posterior a la TC? ¿Qué conclusión se puede obtener de los resultados?	50
9.	Evolución	50
22)	¿Qué se pretende encontrar con los resultados de los exámenes de laboratorio solicitados?.....	54
23)	¿Son apropiados los exámenes realizados a la paciente? ¿Se justifica el solicitarlos?.....	55
10.	Evolución	56
24)	¿Qué hallazgos importantes se pueden destacar de los resultados obtenidos en los estudios realizados?	58
25)	¿Qué es el virus del Chikungunya?	59
26)	¿Cómo se desarrolla la transmisión del ChV?	60
27)	¿Cuál es la epidemiología local e internacional de ChV?	62
28)	¿Cuál es la fisiopatología de la infección por ChV?.....	63
29)	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección por ChV? ¿Cómo puede asociarse el diagnóstico de infección por el virus de Chikungunya al cuadro presentado por la paciente?.....	64
30)	¿Cómo se realiza el diagnóstico de infección por ChV?.....	66
11.	Evolución	67
31)	¿Cuáles son las complicaciones neurológicas causadas por la infección de ChV?	68
32)	¿Con qué frecuencia se observan complicaciones neurológicas en infecciones por ChV?.....	68
33)	¿Cuál es el mecanismo de infección por el cual se llega a afectar el SNC en casos de neurochikungunya?.....	69
34)	¿Qué factores de riesgo se han identificado para la infección del SNC por parte del ChV?.....	69
35)	¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la encefalitis por ChV?	70
36)	¿Cómo se hace el diagnóstico de encefalitis por ChV?.....	70
37)	¿Qué características tiene el LCR en un paciente con encefalitis por ChV? ¿Por qué el LCR de la paciente no presentó anomalías?	71
38)	¿Cuál es el papel de los exámenes de imagen con respecto al estudio de la encefalitis por ChV?	71
39)	¿Cuál es el manejo de un paciente con infección por ChV?	73
40)	¿Cuál es el manejo de un paciente con encefalitis por ChV?	74
41)	¿Cuál es el pronóstico de un paciente con infección por ChV y un paciente que presenta una complicación neurológica por ChV?.....	74
12.	Evolución	74
REFERENCIAS		76

ÍNDICE DE TABLAS

1. Tabla 1. Lista de problemas	13
2. Tabla 2. Localización y características de cuadros comunes de cefalea.....	17
3. Tabla 3. Causas más comunes de cefalea.....	18
4. Tabla 4. Signos de alarma en pacientes con cefalea.....	19
5. Tabla 5. Mnemotécnica SANOP.....	19
6. Tabla 6. Tamizaje neurológico rápido.....	21
7. Tabla 7. Valoración de esferas en el estado mental.....	22
8. Tabla 8. Valoración de pares craneales.....	23
9. Tabla 9. Examen motor.....	24
10. Tabla 10. Reflejos osteotendinosos.....	25
11. Tabla 11. Calificación para reflejos osteotendinosos.....	25
12. Tabla 12. Evaluación de las modalidades de sensibilidad primaria.....	26
13. Tabla 13. Evaluación de las funciones sensoriales discriminativas.....	27
14. Tabla 14. Elementos que se debe incluir en el examen físico de un paciente con cefalea.....	27
15. Tabla 15. Hallazgos importantes en el examen físico y neurológico del caso presentado.....	28
16. Tabla 16. Agentes etiológicos más comunes para encefalitis viral.....	31
17. Tabla 17. Resultados de laboratorio iniciales.....	34
18. Tabla 18. Causas de linfocitopenia.....	36
19. Tabla 19. Exámenes de laboratorio para estudio de cefalea.....	38
20. Tabla 20. Indicaciones para realizar estudios de imagen en pacientes con cefalea.....	41
21. Tabla 21. Lista de problemas actualizada.....	42
22. Tabla 22. Diagnóstico diferencial actualizado.....	43
23. Tabla 23. Resultados de análisis de LCR.....	44
24. Tabla 24. Indicaciones diagnósticas y terapéuticas de la punción lumbar.....	46
25. Tabla 25. Contraindicaciones para la punción lumbar.....	47
26. Tabla 26. Factores de riesgo para aumento de presión intracraneal que requieren de TC previa a punción lumbar.....	48
27. Tabla 27. Valores normales en análisis de LCR.....	48
28. Tabla 28. Alteraciones de características de LCR en diversas patologías del SNC.....	49
29. Tabla 29. Lista de problemas actualizada.....	52
30. Tabla 30. Diagnóstico diferencial actualizado.....	53

31. Tabla 31. Utilidad de exámenes de laboratorio solicitados.....	54
32. Tabla 32. Resultados de laboratorio.....	56
33. Tabla 33. Resultados de EMO.....	57
34. Tabla 34. Asociación de caso clínico con infección por Chv.....	65
35. Tabla 35. Resultados exámenes de laboratorio.....	67

ÍNDICE DE FIGURAS

1. Figura 1. Estructura de ChV.....	60
2. Figura 2. Distribución de ChV y sus vectores	61
3. Figura 3. Casos confirmados de ChV por provincia en Ecuador hasta marzo de 2016.....	62
4. Figura 4. Territorios y países con casos reportados de ChV hasta 2015.....	63

ÍNDICE DE IMÁGENES

1. Imagen 1. IRM craneal axial a nivel de núcleo caudado.....	39
2. Imagen 2. TC craneal axial en T1 a nivel de núcleo caudado.....	39
3. Imagen 3. TC craneal simple que muestra hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraneal, ocupando cisterna basilar	40
4. Imagen 4. TC craneal axial en la que se encuentra malformación arteriovenosa como hallazgo incidental en paciente masculino con cefalea crónica	40
5. Imagen 5. IRM craneal contrastada corte axial de la paciente.....	45
6. Imagen 6. IRM craneal contrastada corte coronal de la paciente.....	45
7. Imagen 7. IRM craneal contrastada corte sagital de la paciente.....	45
8. Imagen 8. Angioresonancia magnética contrastada de la paciente.....	51
9. Imagen 9. IRM craneal axial de paciente femenino de 27 años con encefalitis por ChV.....	72
10. Imagen 10. IRM craneal coronal de paciente femenino de 27 años con encefalitis por ChV	72
11. Imagen 11 – IRM craneal axial de paciente masculino de 85 años con encefalitis por ChV.....	73

CASO CLÍNICO DE EDUCACIÓN MÉDICA

1. Objetivos

Objetivo general.

- Analizar el caso de una paciente del Hospital de los Valles que se presenta con cefalea aguda de nueva aparición, asociada a artralgias y anormalidades al examen neurológico, para realizar una presentación interactiva, en la cual se busca revisar el proceso adecuado de diagnóstico y manejo para un paciente con cefalea aguda de nueva aparición, con fin docente para los estudiantes de la USFQ.

Objetivos específicos.

- Elaborar una historia clínica adecuada y un examen físico completo en el área de Medicina Interna y Neurología.
- Analizar el caso clínico para establecer un diagnóstico diferencial y probable diagnóstico definitivo.
- Determinar la importancia del aporte que los exámenes de laboratorio y de imagen representan en el diagnóstico de la enfermedad de base, y si se requerían estudios adicionales.
- Identificar si el diagnóstico y manejo clínico fue óptimo para el caso en desarrollo.
- Revisar la presentación clínica, diagnóstico y manejo de las cefaleas agudas de nueva presentación, con fin docente para la utilización por parte de los estudiantes y profesores de la USFQ.

2. Historia clínica y examen físico

A. Anamnesis.

1. Datos del Paciente: Paciente femenino, de 20 años de edad, fecha de nacimiento: 06 de octubre de 1994, nacida en Guayaquil y residente en Quito desde hace 2 años, soltera, mestiza, nivel de instrucción: Secundario, ocupación: Estudiante de veterinaria, grupo sanguíneo: O Rh+.

2. Motivo de consulta: Cefalea

3. Enfermedad actual: Paciente refiere que 31 horas previo a su hospitalización, presenta cefalea holocraneana pulsátil y opresiva, que inicia de forma súbita y sin causa aparente, con intensidad moderada que progresa hasta llegar a un nivel de 7/10 en Escala Visual Analógica (EVA). Se acompaña de náusea que no llega a vómito, vértigo con sensación de rotación de objetos en dirección vertical y sensación de descoordinación motora bilateral, además de sensación de disartria. Acude a centro médico, donde se le administra paracetamol y metamizol, pero la paciente no presenta mejora.

La cefalea persiste y al cuadro se suma la presencia de dolor articular de tipo punzante en hombros, rodillas, muñecas y tobillos, por lo que acude de nuevo a facultativo, quien ordena hospitalización. La paciente no refiere escotomas, fotofobia, sonofobia, ni fiebre. Tampoco refiere haber presentado alteración en el estado de conciencia, movimientos involuntarios, síntomas respiratorios, gastrointestinales, ni urinarios. La paciente refiere que una semana previo a hospitalización realiza viaje a Guayaquil por 12 horas.

4. Antecedentes

- Antecedentes personales - Soplo cardiaco en la infancia, mononucleosis infecciosa a los 14 años de edad.

- Antecedentes gineco-obstétricos - Fecha de última menstruación: 3 días previo a hospitalización. Ciclos menstruales irregulares, sangrado dura 3 a 5 días. Parejas sexuales: Ninguna. G0A0P0C0.
- Antecedentes quirúrgicos - Plica sinovial en rodillas bilateral con corrección quirúrgica a los 16 años de edad, apendicectomía a los 18 años de edad.
- Alergias – Ibuprofeno con reacción de rash cutáneo y angioedema, aspirina, diagnosticada con Prick Test, chocolate, frutos secos, yema de huevo con reacción de rash cutáneo, colorante rojo No. 4.
- Hábitos – No consume alcohol, no consume tabaco, no consume drogas, no consume ningún tipo de medicación, micción 4 veces al día, deposición 1 a 2 veces al día.
- Antecedentes familiares – Abuelo y abuela maternos con diagnóstico de Diabetes Mellitus tipo II.

B. Examen físico.

Signos vitales: TA: 104/59, FC 71 lpm, FR: 20rpm, T: 36.5°C, SatO²: 96%

Paciente consciente, orientada en las tres esferas, hidratada, afebril, bradicinética, álgica.

Piel: No ictericia, no palidez, no lesiones dérmicas.

Ojos: Conjuntivas rosadas, escleras anictéricas, pupilas isocóricas, normoreactivas a luz, acomodación sin alteraciones.

Boca: Mucosas orales húmedas, no presenta lesiones, orofaringe sin patología alguna.

Cuello: Móvil, simétrico, no adenopatías, dudosa rigidez de nuca.

Tórax: Simétrico, expansibilidad conservada.

Corazón: Ruidos cardíacos rítmicos, normofonéticos, no se ausculta S3 o S4, no soplos.

Pulmones: Murmullo vesicular conservado, no ruidos sobreañadidos, no frémito.

Abdomen: Blando, depresible, no doloroso, ruidos hidroaéreos presentes, no se palpa masas ni visceromegalias.

Región inguinal: No adenopatías.

Región genital: Genitales femeninos externos, sin patología alguna.

Extremidades: Dolor punzante en hombros, rodillas, muñecas y tobillos, no signos de artritis, no edemas, pulsos periféricos palpables, llenado capilar menor a 2 segundos.

Neurológico: Glasgow 15/15, Funciones mentales superiores conservadas, pares craneales sin alteración, no déficits motores ni de fuerza, no déficits sensitivos, Romberg negativo, marcha cautelosa pero no lateralizada.

3. Lista de Problemas

Tabla 1. Lista de problemas

Paciente femenino, 20 años			
#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1	-----	Abuelos maternos con DM tipo II	P
2	-----	Soplo cardiaco en infancia	P
3	6 años previo a hospitalización	Mononucleosis infecciosa	P
4	4 años previo a hospitalización	Plica sinovial en rodilla bilateral	P
5	2 años previo a hospitalización	Apendicitis + Apendicectomía	P
6	24 horas previo a hospitalización	Cefalea holocraneana pulsátil opresiva	A
7	24 horas previo a hospitalización	Vértigo, náusea sin vómito, sensación de descoordinación motora, sensación de disartria	A
8	Hospitalización	Artralgias sin signos de artritis	A
9	Hospitalización	Bradicinecia, dudosa disartria	A
10	Hospitalización	Dudosa rigidez de nuca	A

4. Análisis

1) ¿Qué factores son de importancia dentro de la anamnesis de un paciente que se presenta con cefalea aguda de nueva aparición? ¿Se encuentran descritos en la historia clínica de la paciente?

Una anamnesis completa es de vital importancia al momento de evaluar a un paciente que acude con un cuadro de cefalea aguda de nueva aparición. Los datos de la misma nos permitirán diferenciar entre cefalea primaria y secundaria, y guiarnos a un diagnóstico y tratamiento apropiados. Dentro de la historia clínica debe constar el momento de aparición del cuadro, presencia o ausencia de aura o pródromo, la intensidad del ataque y en el caso de ser varios ataques especificar la frecuencia y duración de cada uno. También se debe establecer la calidad del dolor, las áreas de la cabeza que involucra y si tiene irradiación. Además se debe indagar en factores agravantes o atenuantes del dolor (Bajwa & Wootton, 2016). Para esto, durante la entrevista al paciente, es muy útil recordar la mnemotécnica ALICIA (Aparición, Localización, Irradiación, Características, Intensidad, Atenuación o agravación), de esta manera se evita perder datos necesarios para el diagnóstico (Argente & Alvarez, 2008).

Otros datos que deben ser tomados en cuenta durante la interrogación de un paciente con cefalea son: antecedentes de trauma reciente, alteraciones neurológicas asociadas al dolor de cabeza, antecedentes de ansiedad o depresión, cambios en hábitos o en el estilo de vida como por ejemplo horario de sueño o dieta, consumo de alcohol, tabaco, fármacos o drogas, la presencia de síntomas sistémicos como fiebre o pérdida de peso, y en pacientes femeninos es muy importante descartar una asociación con el ciclo menstrual o métodos anticonceptivos (Bajwa & Wootton, 2016).

La anamnesis del caso contiene información sobre todos los elementos de importancia mencionados, por lo cual se puede concluir que es una anamnesis completa.

2) ¿Es importante el modo de aparición de la cefalea para el diagnóstico y manejo de un paciente? ¿En la paciente del caso el modo de aparición de la cefalea nos guía a un diagnóstico?

La cefalea según la Sociedad Internacional de Cefalea (International Headache Society, IHS) se clasifica en primaria o secundaria. La cefalea primaria es en la cual el dolor y sus asociados son el problema como tal, por lo general son ataques recurrentes que no representan una amenaza para la vida de los pacientes, pero sí tiende a afectar la calidad de vida de los mismos. La cefalea secundaria, es por otro lado, generada por una causa exógena, por lo que es necesario encontrar la causa base para dirigir el tratamiento. Las cefaleas secundarias suelen ser de aparición aguda, y aunque la mayoría son de intensidad moderada, asociadas a infecciones que no representan una amenaza para el paciente, también pueden ser un signo de una causa importante que requiere vigilancia médica para un diagnóstico y tratamiento ágiles que eviten complicaciones (Clarke, Howard, Rossor, & Shorvon, 2009).

En la cefalea aguda de nueva presentación es crucial determinar el modo de aparición, ya que por lo general, pacientes en los que la cefalea se ha ido manifestando progresivamente, con un mayor lapso de tiempo entre la aparición de la cefalea y la consulta médica, se puede realizar el estudio con menos urgencia que en los pacientes que han tenido un menor tiempo de evolución en su dolor para llegar a la necesidad de buscar ayuda médica. Esto puede apuntarnos a una causa secundaria más grave como etiología de la cefalea (Clarke, et al, 2009).

En la paciente del caso, se puede observar que el inicio de la cefalea se da 31 horas antes del ingreso. Dentro de este lapso de tiempo, la paciente acude a un facultativo en dos ocasiones debido al dolor y los síntomas asociados. Ya que es un dolor de nueva aparición, de carácter súbito y de intensidad 7/10 en EVA, nos puede guiar a buscar una causa de cefaleas secundarias como la etiología base. Además, debido a los síntomas asociados como son el vértigo, la sensación de descoordinación motora y de disartria, nos indican que es una paciente que requiere de evaluación inmediata.

3) *¿Es de relevancia clínica que la cefalea sea persistente y constante?*

El hecho de que la cefalea de la paciente sea persistente y constante no necesariamente es una indicación de que la causa subyacente sea de índole grave. Existen cuadros de dolor de cabeza que pueden permanecer constantes durante largos periodos de tiempo sin representar una amenaza para la salud del paciente, como son por ejemplo la migraña y en ciertos casos, con menos frecuencia, la cefalea tensional. Tomando en cuenta que es una cefalea intensa de nueva aparición, existe una mayor probabilidad de que ésta represente un signo de gravedad distinto a las cefaleas primarias. (Kasper, Fauci, Hauser, Longo, Jameson & Loscalzo, 2005)

4) *¿La localización y características de la cefalea pueden guiar al diagnóstico?*

Existen algunos casos en los que la localización y características de la cefalea concuerdan con la descripción típica de algunos cuadros, aunque la localización del dolor suele ser más útil para el diagnóstico en casos de cefaleas primarias. La siguiente tabla resume las características más marcadas de algunas causas de cefalea importantes dentro de un diagnóstico diferencial:

Tabla 2. Localización y características de cuadros comunes de cefalea

Cefalea	Localización	Características
Migraña	Unilateral en 60 a 70% de casos	Puede haber aura, dolor aumenta progresivamente, intensidad moderada a severa, aumenta con actividad física, pulsátil, dura de 4 a 72h, náusea, vómito, fotofobia, sonofobia. (Bajwa & Wootton, 2016)
Tensional	Bilateral	Opresiva, distribución en banda, duración variable (Kasper, et al, 2005)
Histamínica	Unilateral, alrededor de un ojo	Intensa, alcanza intensidad máxima en corto tiempo, dura de 30 minutos a 3 horas, lagrimeo, inyección conjuntival, rinorrea, sudoración. (Bajwa & Wootton, 2016)
Meningitis	No específica	Aguda e intensa, rigidez de nuca, fotofobia, fiebre, náusea y vómito. (Kasper, et al, 2005)
Encefalitis	No específica	Fiebre, signos neurológicos focales, convulsiones, alteraciones de comportamiento y habla. (Clarke, et al, 2009)
Tumor	No específica	Intermitente, profunda, intensidad moderada, pulsátil, náusea y vómito, despierta a paciente del sueño, aumenta al inclinarse. (Kasper, et al, 2005)
Hemorragia intracraneal	No específica	Aguda, intensa, rigidez de nuca, no fiebre, puede haber obnubilación y convulsiones. (Kasper, et al, 2005)

En esta tabla podemos observar que a pesar de que se describa con especificidad varios tipos de cefalea, muchos de estos elementos se superponen, por lo que a pesar de que la localización y características de la cefalea de un paciente nos pueden sugerir un diagnóstico, es necesario una evaluación más profunda según la severidad de la cefalea que presente el paciente. La paciente del caso presenta una cefalea holocraneana, de inicio súbito, pulsátil, opresiva, lo cual podría hacernos pensar en cefalea tensional, pero al estar asociada a alteraciones neurológicas, requiere una evaluación más elaborada, ya que como se ha podido observar, varias causas graves de cefalea secundaria no tienen una localización específica.

5) *¿Cuáles son las causas más comunes de cefalea?*

La cefalea es uno de los síntomas más comunes que una persona puede experimentar a lo largo de su vida. Se sabe que aproximadamente 90% de la población mundial sufre al menos un episodio de cefalea al año, y 40% de la población mundial presenta al menos un episodio de cefalea intensa o incapacitante al año (Kasper, et al, 2005). Además la cefalea es la razón

principal de referencia a neurólogos en países desarrollados (Clarke, et al, 2009). Estos datos exponen la frecuencia con la que un médico se enfrenta a dicho problema, razón por la cual, es importante tener presente las causas más comunes de cefalea, además de las características que se expusieron anteriormente, para establecer un diagnóstico diferencial completo. La tabla 3 describe las causas más habituales de cefalea primaria y secundaria, junto con su prevalencia. (Ver tabla 3)

Tabla 3. Causas más comunes de cefalea

Etiología	Prevalencia (%)
Cefaleas primarias	
Tensional	69
Migraña	16
Idiopática	2
Por ejercicio	1
Histamínica	0.1
Cefaleas secundarias	
Infección sistémica	63
Trauma craneoencefálico	4
Desórdenes vasculares	1
Hemorragia subaracnoidea	<1
Tumor cerebral	0.1

(Extraído de Clarke, et al, 2009)

6) *¿Qué importancia tiene la asociación de la cefalea con las alteraciones neurológicas referidas por la paciente?*

Existen varios signos de alarma que se pueden presentar junto con un cuadro de cefalea, y que deben llamar la atención del médico para establecer un proceso diagnóstico urgente. La tabla 4 enlista los signos que alertan sobre un posible problema de gravedad subyacente. (Ver tabla 4)

Tabla 4. Signos de alarma en pacientes con cefalea

Signos de alarma en pacientes con cefalea
Inicio abrupto
Fiebre
Cambios marcados en las características del dolor
Rigidez de nuca
Signos o alteraciones neurológicas
Sensibilidad local superficial

(Clarke, et al, 2009)

Además de los signos mencionados en la tabla 2, es importante que los pacientes con enfermedades sistémicas identificadas y mayores de 55 años, reciban atención inmediata y adecuada, ya que es más probable que su cefalea tenga un trastorno grave como base. (Kasper, et al, 2005)

Con el fin de identificar a los pacientes que tengan riesgo de presentar un trastorno primario grave como etiología base de su cuadro de dolor de cabeza, es útil la mnemotécnica SANOP (ó SNOOP, Systemic, Neurologic, Onset, Other, Previous, por sus siglas en ingles), cuyos componentes se exponen en la siguiente tabla: (Ver tabla 5)

Tabla 5. Mnemotécnica SANOP

SANOP	Indagar en
Sistémicos	Síntomas, enfermedades o condiciones, por ejemplo fiebre, cáncer, VIH, embarazo, pérdida de peso.
Aparición	Nueva aparición o súbita
Neurológico	Signos o síntomas anormales como confusión, alteración de estado de conciencia, déficits motores o sensoriales, alteraciones en pares craneales, convulsiones.
Otros	Trauma craneoencefálico (TCE), consumo de drogas, el dolor despierta al paciente durante el sueño, dolor empeora al inclinarse.
Previo	Historia previa de cefalea que aumenta en frecuencia o severidad.

(Bajwa & Wootton, 2016)

La paciente refiere vértigo, sensación de descoordinación motora y sensación de disartria, que son síntomas neurológicos y nos indican que existe el riesgo de que la etiología sea un trastorno grave. Además, las anomalías neurológicas exigen que la evaluación de la paciente se complemente con estudios de imagen, ya sea tomografía computarizada (TC) o imagen de resonancia magnética (IRM). (Kasper, et al, 2005)

7) *¿Qué relación tiene un cuadro de cefalea con la sintomatología de dolor articular? ¿Tienen relación alguna en el caso?*

La causa más común de cefalea secundaria es infección sistémica, con una prevalencia de 63% (Clarke, et al, 2009). Algunas infecciones pueden acompañarse de artralgias y artritis, especialmente infecciones virales. En la hepatitis A un 10% de pacientes pueden presentar artralgias, aunque artritis es menos común. El virus de la hepatitis B se acompaña hasta en un 25% de casos con síntomas articulares y artritis, al igual que las infecciones del virus de la hepatitis C. En la infección por parvovirus B19 se ha identificado sintomatología articular en un 8% de niños infectados y en 60% de adultos (Moore & Syed, 2016). Otro grupo importante es el de los alfavirus, de los cuales el más representativo en los últimos años ha sido el Chikungunya, del cual una característica principal de la infección es dolor articular. El nombre del virus viene del idioma Makonde, y significa “el que lo dobla” refiriéndose a la postura que toman los pacientes infectados por el dolor articular (Weaver & Lecuit, 2015). Los Flavivirus como el Dengue puede presentar artralgias hasta en 80% de los casos y el Zika también presenta este síntoma como característica frecuente de su infección. El VIH es otro virus que puede ocasionar dolor articular, ya sea por artritis asociada a VIH o por artritis reactiva (Moore & Syed, 2016). Ciertas infecciones bacterianas también pueden presentarse con artralgias, como es el caso de la fiebre recurrente, causada por *Borrelia turicatae* y *Borrelia recurrentis* (Barbour, 2015). Estos datos nos indican la amplia variedad de infecciones que deben ser tomadas en cuenta al momento de realizar el diagnóstico diferencial

en un paciente que acude con cefalea y síntomas articulares, como sucede con la paciente del caso, en quien ambos problemas pueden estar asociados.

8) *¿Cómo debe realizarse de manera adecuada la valoración neurológica de un paciente adulto?*

Se considera que la mayoría de la información requerida para localizar una lesión dentro del campo de la neurología, se puede obtener con un interrogatorio completo. Por esta razón, la anamnesis es de suma importancia en la entrevista de un paciente que se presenta con problemas neurológicos. El examen neurológico sirve para corroborar la información obtenida en la entrevista y conseguir datos fiables en pacientes cuya lucidez sea cuestionable. (Gelb, 2012)

En pacientes que no presentan problemas neurológicos, se puede realizar un tamizaje rápido para descartar alteraciones en esta área. La tabla 6 expone los elementos que se deben evaluar. (Ver tabla 6)

Tabla 6. Tamizaje neurológico rápido

	Evaluar
Estado mental	Orientación en persona, espacio y tiempo, seguir una orden compleja. Si pueden hacerlo y la entrevista ofrece información fiable, no requiere mayor evaluación.
Pares craneales	Campos visuales en ambos ojos, respuestas pupilares a la luz, movimientos oculares en todas las direcciones, fuerza facial, audición a frote digital.
Motor	Fuerza bilateral en deltoides, tríceps, extensor de muñeca, interóseos de la mano, iliopsoas, isquiotibiales, dorsiflexores de tobillo, pronación en miembros superiores, golpeteo de dedos, maniobra dedo a nariz y talón-rodilla-canilla, marcha en tándem y sobre talones.
Reflejos	Respuesta plantar, bicipital, tríceps, rotuliano, tobillo.
Sensibilidad	Tacto ligero en las 4 extremidades, estimulación doble simultánea y vibración en 1er dedo de cada pie.

(Gelb, 2012)

Si se llegara a encontrar alguna alteración dentro del tamizaje rápido, se debe realizar un examen neurológico exhaustivo dentro del área involucrada con una posible lesión. Por otro

lado, en pacientes que acuden por una molestia neurológica como motivo principal, la evaluación debe ser completa, valorando de forma profunda cada uno de los elementos que se describió en el tamizaje rápido. (Gelb, 2012)

En la valoración del estado mental se deben buscar déficits en cada una de las esferas, para lo cual existen algunas herramientas de evaluación. (Ver tabla 7)

Tabla 7. Valoración de esferas en el estado mental

Esfera	Evaluación
Nivel de conciencia	Observar en entrevista si el paciente está alerta, atento, somnoliento, o si no responde.
Atención y concentración	Prueba de dígitos: Nombrar 7 a 9 dígitos, un número por segundo y pedir a paciente que repita la secuencia. Nombrar meses del año en reversa.
Memoria	Inmediata- Prueba de dígitos. Reciente – se le menciona 3 palabras al paciente, se le pide que las repita inmediatamente, y luego, de nuevo 5 a 10 minutos después. Remota- Preguntas sobre familia, ej: nombres y edades de hijos o nietos. Episódica – Preguntar sobre eventos importantes, ej: eventos deportivos. Semántica – Preguntar significados de frases o símbolos.
Lenguaje	Fluidez - escuchar como se expresa el paciente en la entrevista. Contenido – Buscar errores parafásicos o neologismos. Repetición . Pedir al paciente que repita frases incrementando complejidad. Nombramiento – Se solicita al paciente que nombre objetos a la vista. Comprensión – Se le pide al paciente seguir órdenes complejas. Lectura – El paciente debe leer en voz alta un fragmento del periódico u otro texto a mano. Escritura – Se puede solicitar al paciente que escriba una frase al azar.
Percepción visual-espacial	Para valoración se el paciente debe dibujar un cubo tridimensional, diamante o dos pentágonos superpuestos.
Praxia	Paciente debe imitar el uso de una herramienta cotidiana como un peine o una cuchara.
Cálculo	Aplicar “7 seriales”, se inicia con 100 y se pide al paciente que reste de 7 en 7.
Humor y contenido de pensamiento	Se puede preguntar a familiar y evaluar durante entrevista.

(Lu, 2014)

La valoración neurológica continúa con la evaluación de los pares craneales. Es recomendable que este paso se haga de manera sistemática para no pasar por alto ninguno de sus componentes. La tabla a continuación, demuestra una opción para dicha evaluación. (Ver tabla 8)

Tabla 8. Valoración de pares craneales

Función y Par craneal	Evaluación
Olfato (I)	Se ocluye una fosa nasal y con los ojos cerrados se hace que el paciente identifique un olor reconocible como café o cloro y se repite en la otra fosa nasal.
Visión (II)	Campos visuales – Evaluar cada ojo por separado, frente al paciente extender los brazos y determinar la distancia hasta la que el paciente visualiza los dedos del examinador. Agudeza visual – Test de Snellen Examen de fondo ocular – Oftalmoscopio
Reflejos pupilares a la luz (II y III)	Reducir la iluminación del cuarto y con una linterna apuntar a puente nasal y luego apuntar a cada pupila para evaluar reacción.
Movimientos oculares (III, IV y VI)	Observar párpados en busca de ptosis. Colocar el dedo índice a 50cm del paciente y moverlo de manera vertical, horizontal y diagonal, pidiendo al paciente que siga el dedo con la mirada sin mover la cabeza.
Sensación facial (V)	Evaluar la sensibilidad a tacto ligero en frente mejillas y mentón, de manera bilateral.
Masticación (V)	Se solicita a paciente abrir la mandíbula contra resistencia y cerrarla contra resistencia. Además moverla hacia los lados.
Expresión facial (VII)	Se pide a paciente que cierre los ojos con fuerza y sonreír. Buscar asimetría.
Audición (VIII)	Se frota los dedos a pocos centímetros de las orejas del paciente con los ojos cerrados y se le pide que identifique el lado en el que escucha el sonido.
Función Vestibular (VIII)	Se puede evaluar con observación de la marcha o mientras se evalúa el movimiento ocular, buscando nistagmus.
Movimiento del paladar (IX y X)	Se pide a paciente que bostece o diga “aaaah” y se observa movimiento del paladar. Si es necesario se puede evaluar el reflejo nauseoso.
Rotación de cabeza y elevación de Hombros (XI)	Pedir a paciente que gire la cabeza contra resistencia. Pedir al paciente que eleve los hombros contra resistencia
Movimiento de lengua (XII)	Pedir a paciente que protruya la lengua y la mueva de lado a lado. También se puede pedir que oprima la lengua contra las mejillas.

(Gelb, 2012)

El examen neurológico debe incluir la valoración del componente motor. Los elementos que deben estar involucrados en la misma, se listan en la tabla 9. (Ver tabla 9)

Tabla 9. Examen motor

Componente Motor	Evaluación
Marcha	<p>Importante observar la marcha espontánea del paciente sin que lo note al momento que ingresa a la consulta médica.</p> <p>Hacer que el paciente camine hacia el examinador en los talones, y que se aleje caminando en puntillas.</p> <p>Examinar marcha en tándem</p>
Coordinación	<p>Golpeteo digital – El paciente con el puño cerrado debe extender el índice y el pulgar y tocar las puntas de ambos dedos lo más rápido que pueda.</p> <p>Movimientos rápidos alternados – Con el brazo apoyado sobre la mesa, pedir al paciente que prone y supine rápidamente. Buscar pistas de disdiadococinesia.</p> <p>Maniobra dedo a nariz - Observar precisión y signos de tremor.</p> <p>Maniobra talón-rodilla-canilla - Observar precisión y signos de tremor.</p>
Movimientos involuntarios	Observar en el paciente signos de tremor, mioclonus, corea, atetosis, tics, distonía u otros movimientos involuntarios durante toda la consulta.
Pronación miembros superiores	Se pide al paciente que eleve y extienda los miembros superiores en posición supina y cierre los ojos durante 5 a 10 segundos. Si hay pronación puede haber lesión en neurona motora superior.
Fuerza	<p>Evaluar fuerza en articulaciones de miembros superiores e inferiores, colocando el miembro a la mitad de rango de movimiento y solicitando a paciente hacer movimiento en contra de la fuerza del examinador. Calificar fuerza con la escala:</p> <p>0 – no contracción</p> <p>1 – movimiento muscular visible pero sin movimiento de articulación.</p> <p>2 – Contracción débil que no supera gravedad.</p> <p>3 – Contracción que supera gravedad pero no resistencia.</p> <p>4 – Contracción que supera gravedad y resistencia parcial.</p> <p>5- Contracción normal que supera resistencia total.</p>
Otros	Evaluar volumen muscular, tono muscular, espasticidad y rigidez.

(Gelb, 2012)

El siguiente paso como parte de un examen neurológico completo en un paciente adulto, es la evaluación de los reflejos osteotendinosos. Algo esencial para este proceso, es que el paciente relaje los músculos involucrados, ya que este componente no será valorable si hay tensión.

Los reflejos que deben ser evaluados y el área en el que se debe encontrarlos se muestran a continuación. (Ver tabla 10)

Tabla 10. Reflejos Osteotendinosos

Reflejo	Ubicación
Bicipital	Inmediatamente anterior a articulación del codo.
Tricipital	Inmediatamente posterior a articulación del codo.
Braquioradial	En el área radial del antebrazo, 10cm sobre la muñeca.
Rotuliano	Inmediatamente debajo de la rótula.
Tobillo	Detrás del tobillo.
Respuesta plantar*	Planta del pie, se desliza el martillo examinación a lo largo de borde lateral de la misma, desde talón hasta base de los dedos.
Superficiales**	Abdominal, cremastérico, entre otros.

*Se busca observar una forma de J en los dedos del pie; resultado anormal es Babinski

** No relevantes dentro del examen neurológico estándar.

(Gelb, 2012)

Los resultados de esta evaluación se los expresa con una escala de calificación que puede ir desde 0, equivalente a reflejos ausentes, hasta 5 o clonus sostenido (Gelb, 2012). Dicha escala se expone a seguir. (Ver tabla 11)

Tabla 11. Calificación para reflejos osteotendinosos

Calificación	Equivalente
0	Reflejos ausentes
1	Reflejos reducidos o hipoactivos
2	Normal
3	Reflejos aumentados o hiperactivos
4	Clonus (desaparece después de 2 a 10 pulsaciones)
5	Clonus sostenido (permanece más de 10 pulsaciones)

(Gelb, 2012)

Es necesario recalcar que al momento de evaluar la respuesta de los reflejos osteotendinosos, además de observar la reacción con respecto a la escala de calificación, se debe prestar

atención a que la respuesta bilateral sea similar y especificar esto en el reporte médico. (Gelb, 2012)

Finalmente, el último componente del examen neurológico en el adulto, involucra la sensibilidad. Este elemento se lo puede dividir en 2 secciones: La primera está compuesta por las modalidades de la sensibilidad primaria, con lo que se puede evaluar el estado de las vías sensoriales aferentes; la segunda sección agrupa las funciones sensoriales discriminativas, las cuales permiten diagnosticar alteraciones en la capacidad de análisis de las cortezas sensoriales y de asociación para interpretar información (Gelb, 2012). En las tablas 12 y 13 se resume la evaluación de los componentes mencionados. (Ver tabla 12 y 13)

Tabla 12. Evaluación de las modalidades de sensibilidad primaria

Componente	Evaluación
Tacto ligero	Se toca ligeramente las manos del paciente que debe permanecer con los ojos cerrados, en el área lateral y medial, alternando entre mano derecha, izquierda y ambas manos. El paciente debe identificar en qué mano siente el tacto. Repetir maniobra en los pies.
Dolor/Temperatura	Se puede evaluar sólo uno de los dos, siendo dolor menos complicado. El paciente debe cerrar los ojos. Con la punta de un alfiler se toca el dedo pulgar de una de las manos del paciente y luego con la cabeza del mismo para que el paciente identifique los estímulos. A continuación se realiza el toque con la punta del alfiler por los diferentes dedos de la mano, alternando en pocas ocasiones con el toque de la cabeza. Se pide al paciente identificar si es un estímulo de dolor (punta) o simple tacto (cabeza). Se repite la maniobra en la otra mano y en los pies.
Posición de articulaciones	El paciente debe cerrar los ojos. Se toma el pulgar derecho en su falange distal, por los extremos medial y lateral con el pulgar y el segundo dedo de la mano del examinador. Se mueve la articulación y se pide al paciente identificar el movimiento. Se repite la maniobra con el otro pulgar y el primer dedo de los pies. La maniobra de Romberg puede utilizarse con este objetivo también.
Vibración	Se solicita al paciente que cierre los ojos y se golpea un diapasón para que genere vibración. Se coloca la base en el pulgar del paciente y se le pregunta si siente la vibración y que confirme el momento que deje de sentirla. Cuando el paciente indique que terminó la vibración se coloca el diapasón en el pulgar del examinador para comprobar que ya no sea perceptible. Repetir en el otro pulgar y pies.

(Gelb, 2012)

Tabla 13. Evaluación de las funciones sensoriales discriminativas

Componente	Evaluación
Grafestesia	El paciente con los ojos cerrados, debe identificar un número del 0 al 9 que el examinador dibuje en el dedo índice de la mano del paciente, con un alfiler. Repetir con varios números y en la otra mano.
Estereognosia	Se pide al paciente que cierre los ojos y que identifique objetos que el examinador coloque en una de sus manos. Los objetos pueden ser monedas, llaves, esfero, entre otros. Se repite el proceso en la otra mano.
Discriminación de dos puntos	El paciente debe estar cerrado los ojos y se toca con dos alfileres uno de los dedos del paciente, inicialmente a una distancia de 2 cm y se reduce poco a poco hasta que el paciente no pueda identificar los dos puntos, sino solo uno. En adultos jóvenes es normal que esa distancia sea de 4mm. En adultos mayores puede llegar a ser de 8mm.

(Gelb, 2012)

9) ¿Qué datos del examen físico son de mayor importancia para un paciente que se presenta con cefalea?

A pesar de que todos los datos dentro del examen físico son importantes en todos los pacientes, cuando se trata de un paciente que se presenta con quejas de cefalea, es primordial no dejar pasar por alto los elementos que se enlistan en la siguiente tabla, ya que son datos que colaboran al examinador con la elaboración del diagnóstico diferencial (Ver tabla 14). Cabe recalcar que el examen neurológico completo es de suma importancia además de los puntos resaltados a continuación.

Tabla 14. Elementos que se debe incluir en el examen físico de un paciente con cefalea

Signos	Explicación
Presión arterial y pulso	Existen crisis hipertensivas que se acompañan de cefalea
Descartar soplos en cuello	Puede ser signo de malformación arteriovenosa
Palpación de cabeza, cuello y hombros	Rigidez muscular puede estar asociada a cefalea tensional. Descartar rigidez de nuca por meningitis o hemorragia subaracnoidea.
Palpación de arterias temporales	Descartar arteritis de la arteria temporal.

(Bajwa & Wootton 2016)

10) ¿Cuáles son los hallazgos importantes que se encontraron en el examen físico y neurológico de la paciente?

La tabla 15 enlista los hallazgos más importantes dentro del examen físico y neurológico de la paciente, junto con una posible asociación clínica. (Ver tabla 15)

Tabla 15. Hallazgos importantes en el examen físico y neurológico del caso presentado

Hallazgos	Asociación clínica
Cefalea de 7/10 en intensidad, holocraneana, pulsátil, opresiva	Por características puede relacionarse a etiología tensional o infecciosa. (Kasper, et al, 2005)
Bradicinesia	Puede asociarse a alteraciones en ganglios basales. (Jankovic, 2015)
Dudosa disartria	Alteraciones en estructuras asociadas a producción del habla. Puede estar asociado a lesión en ganglios basales. (Gelb,, 2012)
Dudosa rigidez de nuca	Indica irritación meníngea (Brett-Fleegler, 2015)
Dolor articular tipo punzante poliarticular	Puede asociarse a infecciones, enfermedades reumáticas o autoinmunes. (Shmerling, 2015)
Marcha cautelosa pero no lateralizada	Alteración motora (Gelb, 2012)

5. Diagnóstico diferencial

Reuniendo los datos de la anamnesis y el examen físico, podemos establecer un grupo de opciones como posibilidades etiológicas del cuadro de la paciente. A partir de esto, es posible planificar una serie de exámenes complementarios que apoyen a confirmar la causa del cuadro, siempre analizando el costo-beneficio para el paciente.

a) Meningitis bacteriana.

La paciente del caso presenta dudosa rigidez de nuca, lo cual es signo de irritación meníngea (Brett-Fleegler, 2015). La meningitis, es “una enfermedad inflamatoria de las meninges, que se define por un número anormal de glóbulos blancos en el líquido cefalorraquídeo (LCR)” (Tunkel, 2015). La presentación clínica clásica de la meningitis consiste en una triada de fiebre, rigidez de nuca y alteraciones en el estado mental. Adicional a esta triada, es frecuente

que esta infección se acompañe de cefalea, que suele ser intensa y generalizada. No todos los pacientes presentan los signos clásicos durante la enfermedad. La fiebre se presenta en alrededor del 95% de pacientes con meningitis, aunque en algunos pocos se puede dar hipotermia. La rigidez de nuca se puede llegar a observar en un 88% de pacientes y puede llegar a perdurar hasta más de 7 días después del inicio de los síntomas, a pesar de un tratamiento y evolución adecuados. Por último, se puede encontrar alteraciones del estado mental hasta en un 78% de pacientes, siendo la confusión y el letargo las alteraciones más comunes. (Tunkel, 2015)

Otros acompañantes de la meningitis pueden ser convulsiones, fotofobia, náusea, vómito, exacerbación del dolor con el movimiento ocular (Kasper, et al, 2005). Incluso se ha visto que en alrededor del 7% de pacientes se puede desarrollar artritis, especialmente si el agente infeccioso es *N. meningitidis*. (Tunkel, 2015)

La paciente presenta cefalea holocraneana intensa, pulsátil y opresiva, que podría asociarse con la cefalea generalizada descrita en meningitis. A pesar de no presentar fiebre ni alteración del estado mental, la duda de rigidez de nuca nos obliga a tomar a la meningitis como parte del diagnóstico diferencial. Otros acompañantes del cuadro de la paciente que se podrían asociar a meningitis, pero mucho menos específicos, son náusea y artralgias. Aunque en la paciente no se presentan signos de artritis, ésta conlleva artralgia y si la infección fuera temprana los signos podrían no estar aún desarrollados. La bradicinesia y la disartria no se relacionan con poder a esta etiología.

b) Hemorragia subaracnoidea.

La hemorragia subaracnoidea es un sangrado que se da entre las capas meníngeas aracnoides y piamadre, lo cual también se conoce como espacio subaracnoideo. La mayoría de casos de

hemorragia subaracnoidea se dan por aneurismas intracraneales que se accidentan y provocan patología. (Siddiq, 2013)

Dentro de la presentación clínica de una hemorragia subaracnoidea, la cefalea es el síntoma principal. Se la describe como un dolor súbito, muy intenso, por lo general lateralizado hacia el lado de la ruptura del aneurisma. El paciente puede describir a la cefalea como el peor dolor de cabeza que ha experimentado. Asimismo, pueden estar presentes como acompañantes del cuadro la pérdida de conciencia, convulsiones, náusea y vómito. Otro signo que puede observarse es rigidez de nuca, que se da por irritación meníngea debido al efecto de los productos sanguíneos sobre las meninges, y por esa razón tiende a aparecer horas después del inicio de la cefalea y del sangrado. (Singer, Ogilvy & Rordorf, 2013)

En el caso expuesto, podemos extraer que la paciente presenta cefalea intensa, aunque su calificación según EVA es de 7/10 y quizás no llegue a la intensidad con la que la hemorragia subaracnoidea puede presentarse. El carácter holocraneano del dolor no coincide con la característica de dolor lateralizado de la hemorragia, aunque esto solo se observa en cerca del 30% de pacientes (Singer, Ogilvy & Rordorf, 2013). Además la paciente presenta náusea y la dudosa rigidez de nuca, por lo que es necesario descartar esta etiología. Las artralgias no se relacionan con este diagnóstico.

c) Meningitis aséptica.

La meningitis aséptica es una inflamación de las meninges, que se presenta con signos clínicos y de laboratorio acordes al cuadro pero sin evidencia de infección bacteriana, es decir con cultivos negativos. Su causa más común es infección por enterovirus, pero también puede darse por virus del Herpes simplex (HSV), virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre otros. Otros agentes que pueden causar meningitis aséptica son bacterias como es el caso de espiroquetas y tuberculosis, e infecciones fúngicas. Además se puede presentar

cuadros de meningitis aséptica por neoplasias y con menor frecuencia inducidas por medicamentos. (Johnson, et al, 2012)

El cuadro clínico de la meningitis aséptica es muy similar al de la meningitis bacteriana discutido anteriormente, con la diferencia de que por lo general, éste problema es autolimitado y no requiere tratamiento específico, además de tratamiento de soporte (Johnson, et al, 2012). Debido a la similitud en la presentación clínica con la meningitis bacteriana, este diagnóstico debe ser incluido dentro de las opciones a analizar como parte del diagnóstico diferencial.

d) Encefalitis viral.

La encefalitis viral es una infección aguda del sistema nervioso central, específicamente del parénquima cerebral, causada por virus. Esta patología es un proceso inflamatorio difuso que puede involucrar a las meninges (Clarke, et al, 2009). Los agentes etiológicos más comunes se enlistan en la siguiente tabla (Ver tabla 16):

Tabla 16. Agentes etiológicos más comunes para encefalitis viral

Virus más comunes como causa de encefalitis viral
HSV tipo 1
Varicela zoster
Epstein Barr
Citomegalovirus
Enterovirus
Adenovirus
Influenza A y B
Arbovirus
VIH

(Clarke, et al, 2009)

El cuadro clínico de un paciente con encefalitis se presenta con fiebre en el 90% de los casos, cefalea no específica, alteraciones del comportamiento, alteraciones del habla, lo cual indica involucramiento de ganglios basales. Puede también llegar a haber convulsiones, alteración del estado de conciencia, y si la infección comprende meninges, también signos meníngeos (Clarke, et al, 2009). Es necesario recalcar que para diferenciar entre encefalitis viral y meningitis aséptica, se debe valorar la función cerebral del paciente. Es decir, que si el paciente conserva sus funciones cerebrales normales, se considera que es un caso de meningitis aséptica, pero si se observa alteración del estado mental, déficits motores o de sensibilidad, desórdenes del comportamiento o el habla, entre otros, se asume que el caso es de encefalitis viral. (Gluckman, 2016)

La paciente del caso clínico se presenta con disartria y bradicinesia como acompañantes de la cefalea, lo cual encaja con parte de la presentación clínica de la encefalitis. No presenta fiebre, pero como se mencionó anteriormente, aproximadamente 10% de los pacientes con encefalitis no muestran fiebre dentro de su cuadro (Clarke, et al, 2009). Las artralgias no concuerdan con la presentación clínica de la encefalitis viral, pero al notar que uno de los agentes etiológicos más comunes son los arbovirus, y con el antecedente que refiere la paciente de un viaje a la costa ecuatoriana 1 semana antes del inicio de los síntomas, es posible especular que un arbovirus podría ser el causante de la encefalitis y de las artralgias. Debido a estos argumentos, la encefalitis viral es una afección que debe ser tomada en cuenta dentro del diagnóstico diferencial.

e) Tumor cerebral.

La cefalea es el síntoma de presentación en aproximadamente 20% de casos de tumores cerebrales. Por lo general, es una cefalea no específica, suele ser bilateral, aunque según las características del tumor puede localizarse unilateral en el sector de la lesión. Los tumores

supratentoriales pueden producir dolor frontotemporal, y los de fosa posterior pueden generar dolor occipitounal. La cefalea que representa a un tumor cerebral se puede acompañar de náusea y vómito hasta en un 60% de pacientes, y en una minoría de casos, el dolor empeora con la maniobra de Valsalva. (Lay & Sun-Edelstein, 2015)

Otros asociados a la cefalea por neoplasia cerebral dependen del tipo de tumor, de su tamaño, localización y la velocidad de desarrollo. Al cuadro se pueden sumar convulsiones, disminución de la audición, tinnitus, alteraciones de la visión e incluso desórdenes endócrinos. (Lay & Sun-Edelstein, 2015)

El dolor de cabeza expuesto en el caso clínico, podría encajar en el de un tumor cerebral debido a lo inespecífico que puede ser al presentarse. A pesar de que un diagnóstico de neoplasia cerebral no es tan prevalente como el de otros diagnósticos tomados en cuenta en el diagnóstico diferencial, es una causa que debe descartarse debido a su importancia con respecto a la salud del paciente y a las consecuencias de pasarla por alto.

f) Cefalea tensional.

La cefalea tensional es la causa más prevalente de cefalea en la población general. El mecanismo fisiopatológico no está claro y se cree que es multifactorial, pero se sostiene que la activación y sensibilización anormal de receptores de dolor en tejido miofascial está asociado al desarrollo de esta cefalea. (Taylor, 2014)

Por lo general, se describe a la cefalea tensional como un dolor leve a moderado, de carácter opresivo, aunque en pocos casos puede ser descrito como pulsátil, e involucra al cráneo de manera bilateral. Se acompaña de sensibilidad muscular pericraneal, pero no presenta otros asociados, y se ha identificado que el gatillo más común para el inicio de la cefalea es estrés mental. (Taylor, 2014)

La cefalea descrita por la paciente del caso es opresiva, pulsátil y holocraneana, por lo que coincide con las características de la cefalea tensional. El resto de signos y síntomas que se refieren en el caso clínico no encajan con una cefalea tensional, pero al ser un diagnóstico tan común, que tiene una presentación más frecuente en mujeres (Taylor, 2014) y por las características del dolor, se lo puede al diagnóstico diferencial del caso, aunque quedaría más como un diagnóstico de exclusión al descartar el resto de patologías discutidas previamente.

6. Evolución

Se recibe a la paciente en otra casa de salud con los signos y síntomas descritos previamente y se ordena biometría hemática (BH), velocidad de eritrosedimentación (VSG), glucosa, urea, creatinina, sodio, potasio, ELISA para VIH y TC simple.

Los exámenes de laboratorio iniciales arrojan los siguientes resultados:

Tabla 17. Resultados de laboratorio iniciales

	Valor	Valor referencial
Leucocitos	3850	4500-10,000 k/uL
Neutrófilos	2870	1.9 -6.5 k/uL
Linfocitos	510	0.92 – 4.50 k/uL
Hemoglobina	12.5	12.5 – 16 g/dL
Hematocrito	38.9	38 – 47 %
VCM	90	80 – 100 fL
HCM	28.9	27 – 32 pg
Plaquetas	265000	150,000 – 400,000
VSG	14	3 – 10 mm/h
Glucosa	82.68	70 – 100 mg/dL
Urea	32.32	10 – 50 mg/dL
Creatinina	0.74	0.60 – 1.50 mg/dL
Na	138	135 – 148 mEq/L
K	4	3.7 – 5.3 mEq/L
ELISA VIH	negativo	

El reporte de imagen de la TC informa:

- Espacios de la convexidad conservan su morfología, tamaño y densidad.
- Leve amplitud del sistema ventricular y en menor proporción de las cisternas silvianas, sin morfología hipertensiva.
- Las características de los ganglios basales, de la corteza y sustancia blanca supra e infratentorial se consideran dentro de límites de normalidad.

11) ¿Qué hallazgos son de importancia dentro de los resultados en exámenes de laboratorio e imagen que se realizaron a la paciente?

Dentro de la biimetría hemática se resalta leucopenia con linfopenia. Es importante recalcar que para la definición de linfopenia, es más útil la referencia del contaje total de linfocitos y no el porcentaje con respecto a leucocitos ya que el mismo varía de acuerdo con los valores de las otras células del diferencial y puede llevar a una mala interpretación.(Berlinder & Davids, 2015)

La linfocitopenia puede tener varias causas, las cuales, de manera general se enlistan en la siguiente tabla. (Ver tabla 18)

Tabla 18. Causas de linfocitopenia

Causas de linfocitopenia
Infeciosas – Bacterianas – tuberculosis, tifoidea, brucelosis, entre otros. Viral – VIH, SARS, sarampión, hepatitis, entre otros. Hongos – histoplasmosis Parasitarias – Malaria
Desórdenes de inmunodeficiencias congénitas
Iatrogénicas – Inmunosupresores – glucocorticoides, globulina antilinfocítica, alemtuzumab, rituximab, entre otros. Quimioterapéuticos – fludarabina, cladribine, trasplantes de células hematopoyéticas, entre otros. Radioterapia – total o local.
Enfermedad sistémica – Enfermedades autoinmunes Linfoma Neoplasias malignas Sarcoidosis Falla renal Anemia aplásica, pancitopenia. Síndrome de Cushing
Otros Alcoholismo Deficiencia de Zinc Desnutrición, estrés, ejercicio, trauma. Desórdenes del conducto torácico Enteropatía de pérdida de proteína Linfocitopenia idiopática.

(Extraído de Berlinder & Davids, 2015)

Debido a la amplia gama de opciones diagnósticas asociadas a leucopenia y linfopenia, podemos concluir que es un resultado inespecífico que no da mucha fuerza a alguna causa en particular. Además, se puede observar un incremento en la VSG, que también es un marcador inespecífico y puede elevarse en infecciones, neoplasias y enfermedades autoinmunes, razón

por la cual tampoco descarta o afirma un diagnóstico concreto. A pesar de que estos hallazgos no aportan información suficiente para apuntar hacia un diagnóstico definido, si entregan datos para incluir la posibilidad de una enfermedad autoinmune dentro del diagnóstico diferencial.

En los resultados de la TC no se pueden observar signos definidos de enfermedad, simplemente una variante anatómica que no representa patología. Este hallazgo disminuye las posibilidades de que la causa de la cefalea sea por hemorragia subaracnoidea. En 92% de los casos de hemorragia subaracnoidea se puede observar el sangrado en una TC simple que se haya realizado dentro de las primeras 24 horas y la sensibilidad de esta prueba es casi del 100% dentro de las primeras 6 a 12 horas. A pesar de la utilidad de la TC para el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea, es necesario descartar esta patología con una punción lumbar. (Singer, Ogilvy & Rordorf, 2013)

12) ¿Cuáles exámenes de laboratorio se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una cefalea aguda de nueva aparición?

Debido a que las causas de cefalea pueden ser diversas, los exámenes de laboratorio útiles para el estudio de un caso de dolor de cabeza dependen de los datos recogidos en la anamnesis y el examen físico. Como base del estudio de una cefalea se puede incluir las siguientes pruebas de laboratorio. (Ver tabla 19)

Tabla 19. Exámenes de laboratorio para estudio de cefalea

Examen
Biometría hemática
Electrolitos
Glucosa
BUN
Creatinina
VSG y PCR
Estudios de coagulación
Gasometría arterial
Carboxihemoglobina

(Cutrer, 2015)

13) ¿Cuáles estudios de imagen se deben considerar dentro de la evaluación de un paciente que se presenta con una cefalea aguda de nueva aparición?

Para el estudio de una cefalea aguda de nueva presentación se toma en cuenta principalmente dos tipos de estudios de imagen que son de mayor utilidad para dirigir un diagnóstico: la tomografía computarizada y la imagen por resonancia magnética (IRM). Al igual que con los exámenes de laboratorio, la decisión de realizar TC o IRM depende de las características del dolor y los acompañantes recolectados durante la anamnesis y el examen físico. Pero por lo general, la IRM aporta mayor sensibilidad para la detección de patología intracranial como lesiones vasculares y edema. (Bajwa & Wootton, 2016)

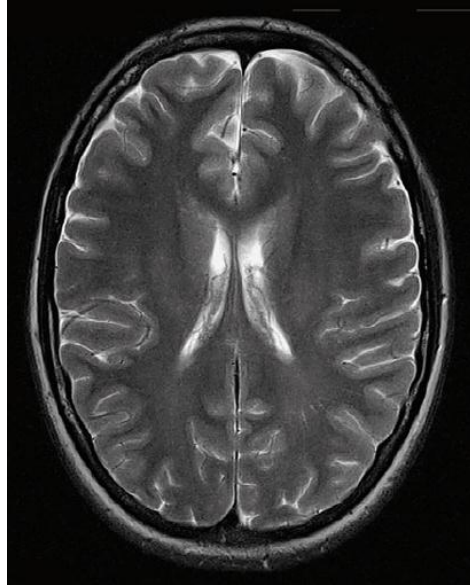


Imagen 1. IRM craneal axial a nivel de núcleo caudado. (Moeller & Reif, 2007)

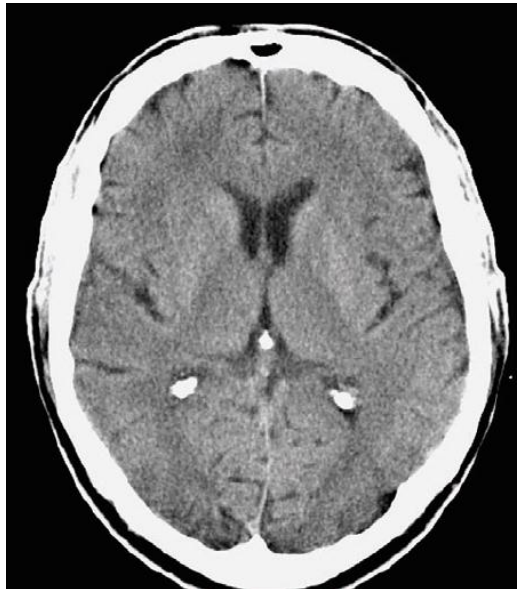


Imagen 2. TC craneal axial en T1 a nivel de núcleo caudado. (Moeller & Reif, 2007)

A pesar de que en general la IRM puede aportar más información desde el punto de vista radiológico, hay situaciones en las que la TC se prefiere para la valoración del paciente con cefalea. Uno de los cuadros más importantes en los que la TC debe ser tomada en cuenta como la mejor opción, es en casos con alta sospecha de hemorragia subaracnoidea.

Anteriormente se mencionó que la TC exhibe el sangrado de una hemorragia intracraneal hasta en un 92% de los casos si se realiza el examen dentro de las primeras 24 horas posterior

al evento (Singer, Ogilvy & Rordorf, 2013) y cuya sensibilidad alcanza casi el 100% si se obtiene la TC 6 a 12 horas después de la presentación del cuadro. Pero con respecto a la IRM, la visualización de la sangre puede dificultarse posiblemente porque el alto contenido de oxígeno en el LCR evita la formación de desoxihemoglobina, la cual es paramagnética. (Jamieson & Hargreaves, 2001)

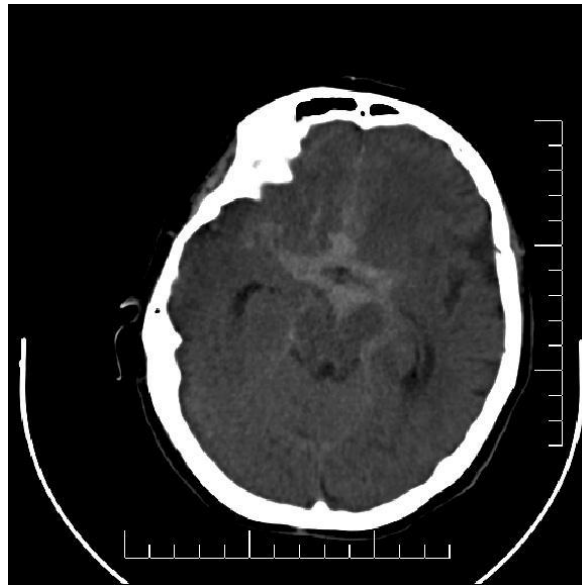


Imagen 3. TC craneal simple que muestra hemorragia subaracnoidea por ruptura de aneurisma intracraneal, ocupando cisterna basilar. (Gershon, Twohig, & Feld, 2016)

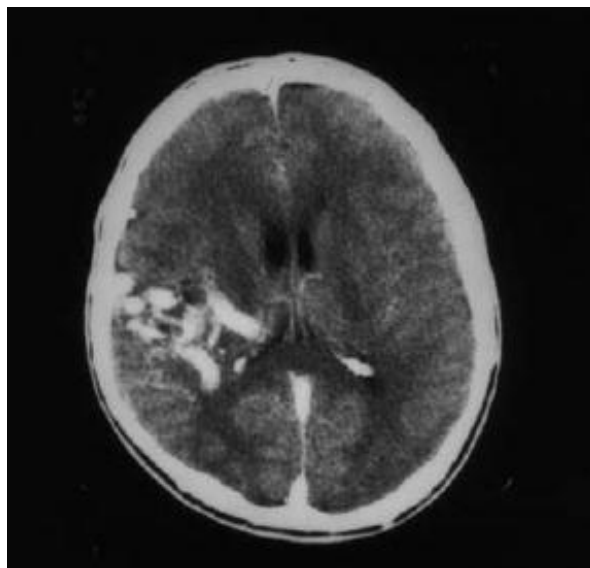


Imagen 4. TC craneal axial en la que se encuentra malformación arteriovenosa como hallazgo incidental en paciente masculino con cefalea crónica. (Jamieson & Hargreaves, 2001)

Otras situaciones en las que se utiliza la TC como primera opción son casos emergentes en los que se requiera un estudio de imagen de manera inmediata, especialmente si se observa déficit neurológico en el paciente (Jamieson & Hargreaves, 2001). Por otro lado, no en todas las casas de salud se puede encontrar el equipo para IRM, por lo que la TC generalmente tiene mayor disponibilidad en escenarios de emergencia (Bajwa & Wootton, 2016). Además se puede optar por una CT en casos de pacientes con claustrofobia que no toleren el proceso de la IRM, en especial si la anamnesis y el examen físico no demuestran datos de alto riesgo de patología. Finalmente, en pacientes que se encuentren en estado de decidir una opción, se debe considerar la preferencia del mismo con respecto a costos al momento de planificar un estudio de imagen. (Jamieson & Hargreaves, 2001)

14) ¿Cuáles son las indicaciones para realizar un estudio de imagen en un paciente que se presenta con cefalea aguda de nueva aparición? ¿Se justifica la decisión de realizar TC en la paciente del caso clínico?

Como regla general se considera que se debe realizar exámenes de imagen en pacientes con cefalea que no cumplan criterios de cefaleas primarias o que se presenten con anomalías al examen neurológico (Jamieson & Hargreaves, 2001). En la tabla 20 se exponen los signos que apuntan a la necesidad de realizar estudios de imagen en pacientes con cefalea. (Ver tabla 20)

Tabla 20. Indicaciones para realizar estudios de imagen en pacientes con cefalea.

Indicaciones para Neuroimagen
Signos o síntomas neurológicos focales.
Cefalea que se presenta con ejercicio, tos o actividad sexual.
Soplo orbital.
Presentación de la cefalea posterior a los 40 años de edad.

Cambios significativos en frecuencia, severidad o patrón de la cefalea.
Empeoramiento de la cefalea a pesar de tratamiento adecuado. (Bajwa & Wootton, 2016)
Inicio abrupto y severo de cefalea.
Cefalea unilateral siempre en el mismo lado.
Pacientes con VIH o cáncer.
Cefaleas asociadas a enfermedad sistémica relevante, alteraciones del estado mental, fiebre, rash, o rigidez de nuca.
Cefaleas acompañadas de papiledema. (Jamieson & Hargreaves, 2001)

Tomando en cuenta la información de la tabla 20, y comparando con la paciente que se presenta en el caso clínico, podemos observar que ella presentó una cefalea de inicio abrupto con alteraciones en el examen neurológico, por lo que se justifica la iniciativa de ordenar una TC para el estudio de su cuadro.

7. Manejo inicial

Tabla 21. Lista de problemas actualizada

Paciente femenino, 20 años			
#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1	-----	Abuelos maternos con DM tipo II	P
2	-----	Soplo cardiaco en infancia	P
3	6 años previo a hospitalización	Mononucleosis infecciosa	P
4	4 años previo a hospitalización	Plica sinovial en rodilla bilateral	P
5	2 años previo a hospitalización	Apendicitis + Apendicectomía	P
6	24 horas previo a hospitalización	Cefalea holocraneana pulsátil opresiva	A
7	24 horas previo a hospitalización	Vértigo.	A
8	24 horas previo a hospitalización	Náusea sin vómito	A
9	24 horas previo a hospitalización	Sensación de descoordinación motora, sensación de disartria	A
10	Hospitalización	Artralgias sin signos de artritis	A
11	Hospitalización	Bradicinecia, dudosa disartria	A

12	Hospitalización	Dudosa rigidez de nuca	A
13	Hospitalización	Leucopenia y linfopenia	A
14	Hospitalización	Elevación del VSG	A
15	Hospitalización	Leve amplitud de espacios de LCR, sin morfología hipertensiva	A

Tabla 22. Diagnóstico diferencial actualizado

Diagnóstico	Número de problema que puede asociarse a diagnóstico
Meningitis bacteriana	6 – 8 – 10 – 12 – 14
Hemorragia subaracnoidea*	6 – 8 – 12 – 14
Meningitis aséptica	6 – 8 – 10 – 12 – 13 – 14
Encefalitis viral	6 – 7 – 8 – 9 – 10 – 11 – 13 - 14
Tumor cerebral*	6 – 7 – 8 – 13 -14
Cefalea tensional**	6
Enfermedad autoinmune	6 – 10 – 13 – 14

*Disminuye significativamente la probabilidad del diagnóstico debido a resultados de TC

**Disminuye significativamente la probabilidad de diagnóstico debido a anomalías en resultados de laboratorio.

Con los exámenes y resultados mencionados, se solicita ingreso a hospitalización de la paciente para observación, analgesia y realizar un estudio más profundizado. Se ordena control de temperatura con curva térmica, analgesia intravenosa (IV), protectores gástricos, punción lumbar y una IRM contrastada. También se tramita una interconsulta con el servicio de Neurología para valoración.

8. Evolución

Se realiza punción lumbar sin complicaciones, obteniendo LCR en agua de roca. No se observa xantocromía. Los resultados del análisis de LCR se exponen a continuación. (Ver tabla 23)

Tabla 23. Resultados de análisis de LCR

	Resultados
Color	Incoloro
Aspecto	Transparente
Volumen	3 mL
Glucosa	55 mg/dL
Proteínas	24mg/dL
Microscópico	
Recuento leucocitos	05/mm ³
Recuento hematíes	10/ mm ³
Diferencial	No amerita
Gram	No se observan bacterias
Zhiel	Negativo
Tinta china	Negativo
VDRL	No reactivo

Se obtiene una IRM contrastada en la que se puede observar los siguientes hallazgos:

- Incremento de la amplitud de los espacios de LCR tanto los surcos de la convexidad, las fisuras laterales, también hay incremento de la amplitud de los ventrículos supra e infratentoriales así como las cisternas perimesencefálicas, el incremento es simétrico.
- Corteza, sustancia blanca, y ganglios basales tienen características normales con adecuada intensidad de señal.
- Tronco cerebral estructuras de la fosa posterior sin alteraciones anatómicas.
- La secuencia en difusión no es documentable por la distorsión anatómica por artefactos (brackets).
- En las secuencias obtenidas no se observa signos de hipertensión endocraneal, proceso isquémico o hemorrágico.

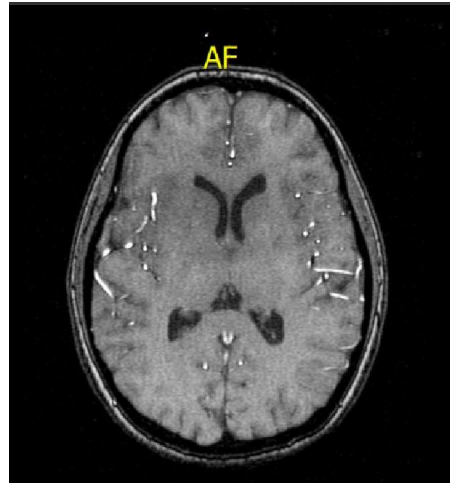


Imagen 5. IRM craneal contrastada en corte axial de la paciente

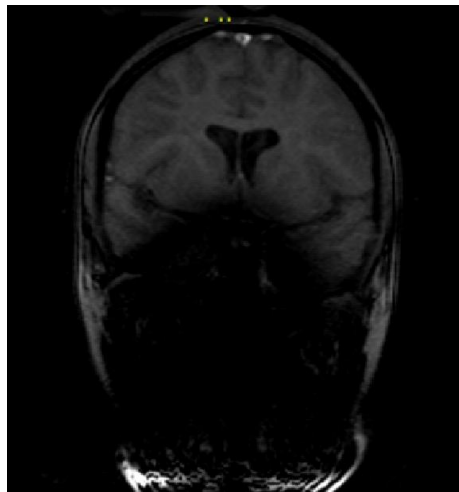


Imagen 6. IRM craneal contrastada en corte coronal de la paciente

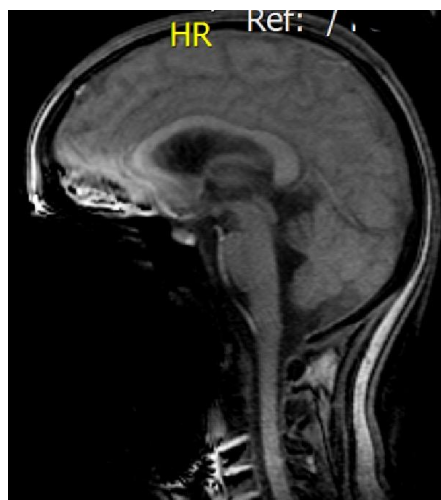


Imagen 7. IRM craneal contrastada en corte sagital de la paciente

15) ¿Cuáles son las indicaciones para realizar una punción lumbar en un paciente con cefalea aguda de nueva aparición?

Existen dos indicaciones principales y urgentes para realizar una punción lumbar en un paciente con cefalea aguda de nueva aparición. La primera es la sospecha de una infección al sistema nervioso central, ya que el estudio del LCR es esencial para el diagnóstico y diferenciación de infecciones bacterianas, fúngicas y virales en el SNC. La segunda indicación urgente es la sospecha de hemorragia subaracnoidea en un paciente que presenta una TC simple negativa, pero con clínica aún sugestiva (Johnson & Sexton, 2016). A pesar de la utilidad de la TC para el diagnóstico de una hemorragia intracraneal, hasta en un 15% de pacientes con hemorragia subaracnoidea su TC presenta resultados negativos, sobre todo en casos que el sangrado es pequeño o cuando ha pasado mucho tiempo desde el evento hasta el estudio (Jamieson & Hargreaves, 2001). De hecho se sabe que la sensibilidad de esta prueba disminuye hasta un 58% al quinto día posterior al sangrado (Singer, Ogilvy & Rordorf, 2013), por lo que la confirmación a través de una punción lumbar en situaciones de alta sospecha es necesaria.

En la siguiente tabla se expone un pequeño resumen de las indicaciones diagnósticas y terapéuticas de la punción lumbar. (Ver tabla 24)

Tabla 24. Indicaciones diagnósticas y terapéuticas de la punción lumbar

Indicaciones	Pruebas a realizar en LCR
Diagnósticas	
Infección a SNC	Conteo celular, diferencial, medición de glucosa y proteínas, cultivos.
Proceso inflamatorio (Esclerosis múltiple, Guillain-Barré)	Medición de proteínas básicas de mielina, conteo celular, cultivos.
Procedimientos oncológicos	Conteo celular, frotis en concentrado celular.
Procesos metabólicos	Medición de lactato, piruvato, glucosa y proteínas.

Terapéuticas	
Procedimientos que requieren analgesia en la parte inferior del cuerpo	
Anestesia – Narcóticos, Bupivacaína	
Administración antibiótica de vancomicina y gentamicina en ventriculitis y algunos tipos de meningitis.	
Administración de quimioterapia o metotrexate en algunas leucemias y linfomas.	

(Extraído de Ellenby, Tegtmeier, Lai & Braner, 2006)

16) ¿Cuáles son las contraindicaciones para la realización de una punción lumbar?

No existen contraindicaciones absolutas para la realización de una punción lumbar, pero se debe tener precaución en ciertos casos los cuales se detallan en la tabla 25. (ver tabla 25)

Tabla 25. Contraindicaciones para punción lumbar

Contraindicación	Razonamiento
Sospecha de aumento de la presión intracraneal*	Riesgo de herniación cerebral con la realización de la punción lumbar.
Compromiso cardiorrespiratorio	La posición para el procedimiento puede aumentar la complicación cardiorrespiratoria subyacente del paciente.
Coagulopatías	Aumenta el riesgo de un hematoma espinal.
Cirugía lumbar previa	Puede requerir la presencia de un radiólogo intervencionista con apoyo de imagen para que la punción lumbar se logre con éxito.

*Si hay sospecha de aumento de la presión intracraneal, se debe descartar con una TC previo a la punción lumbar.

(Ellenby, et al, 2006)

17) ¿En qué casos se debe considerar realizar una TC previo a una punción lumbar?

Existen varios factores de riesgo que se han identificado para una posible causa de presión intracraneal elevada, por lo que los pacientes que cumplan con dichas características deberían ser sometidos a una TC antes de realizar una punción lumbar. (Ver tabla 26)

Tabla 26. Factores de riesgo para aumento de presión intracraneal que requieren de TC previa a punción lumbar.

Factores de riesgo
Estado de inmunocompetencia disminuida
Historia de enfermedad en SNC previa
Convulsiones de nueva aparición (menos de una semana)
Papiledema
Alteración del nivel de conciencia
Déficit neurológico focal

(Tunkel, 2015)

18) ¿Qué valores son normales para el análisis de LCR?

La tabla 27 expone los valores normales del análisis de LCR. (Ver tabla 27)

Tabla 27. Valores normales en análisis de LCR

	Color	Aspecto	Células/microL	Proteína	Glucosa	Presión
LCR normal	Incoloro	Transparente	Hasta 5 leucocitos Hasta 5 eritrocitos Hasta 3 PMN	23 a 38mg/dL	>45mg/dL LCR:sérica 0.6	150mmH ₂ O

(Johnson & Sexton, 2016)

Cada una de estas características puede variar ampliamente cuando existen procesos patológicos en el SNC, y es trabajo del médico interpretar adecuadamente los resultados obtenidos al asociarlos con el cuadro clínico y otros exámenes de apoyo. Aunque las variaciones pueden ser distintas en cada caso, por lo general se observa el siguiente tipo de patrón. (Ver tabla 28)

Tabla 28. Alteraciones de características del LCR en diversas patologías del SNC

	Color	Aspecto	Células/microL	Proteína	Glucosa	Presión
Infección bacteriana	Variable	Turbio	Elevadas >1000 Predominio PMN	Elevada >250mg/dL	Disminuida	Aumentada
Infección viral	Variable	Turbio	Elevadas pero <250 Predominio linfocitos	Elevada <150mg/dL	>50% de concentración sérica	Aumentada
Hemorragia intracraneal	Xantocromia	turbio	Elevadas	Elevada	Variable	Aumentada

(Johnson & Sexton, 2016)

19) ¿Se justifica la decisión de la punción lumbar en la paciente del caso clínico?

La paciente se presenta con signos y síntomas sugestivos de infección al SNC, por lo cual es de vital importancia realizar una punción lumbar y análisis de LCR. Además la punción sirve para descartar por completo cualquier sospecha de hemorragia subaracnoidea, cuya probabilidad diagnóstica era baja después de la TC negativa.

20) ¿A qué conclusión se puede llegar a partir de los resultados del análisis de LCR presentado en el caso clínico?

Los resultados del análisis de LCR en la paciente del caso no muestran muchas variaciones con respecto a las características que se encuentran en una muestra sin patología. Al encontrarse baja cantidad de células y valores normales en la concentración de glucosa y proteínas, se puede descartar el diagnóstico de meningitis bacteriana, y disminuye la probabilidad de meningitis viral. Además se descarta con totalidad el diagnóstico de hemorragia subaracnoidea.

21) ¿Qué función cumple la obtención de una IRM de la paciente posterior a la TC? ¿Qué conclusión se puede obtener de los resultados?

Como se había mencionado anteriormente, la IRM tiene mayor sensibilidad que la TC para detectar cierto tipo de lesiones. Al tomar el diagnóstico de encefalitis viral como parte de las opciones etiológicas de la cefalea, se puede buscar alteraciones en la señal de la IRM que guíen a este diagnóstico. No en todos los casos se puede encontrar anomalías, pero de encontrarse es sugestivo de etiologías específicas (Gluckman, 2016). Por otro lado, la IRM también aporta mayor sensibilidad al diagnóstico de neoplasias cerebrales, especialmente tumores de la fosa posterior (Lay & Sun-Edelstein, 2015), con lo que se complementaría el estudio de la paciente.

Los resultados de la IRM confirman el incremento de la amplitud de los espacios de LCR que se observó en la TC, pero no se observan lesiones intracraneales. Además se confirma la ausencia de signos de hipertensión endocraneal. Con esos resultados se descarta la presencia de tumor, pero no se puede afirmar o negar la posibilidad de encefalitis viral o meningitis aséptica.

9. Evolución

La paciente es evaluada por el servicio de Neurología, que solicita una angioresonancia cerebral en fase arterial y venosa con contraste, para descartar trombosis de senos cavernosos y malformaciones arteriovenosas.

La trombosis de senos cavernosos, a pesar de no ser una patología muy común, es más frecuente en mujeres en edad fértil. El síntoma principal de su presentación clínica suele ser cefalea, que se presenta en 89% de los pacientes y cuyas características pueden variar significativamente en cada caso. Otros componentes del cuadro pueden incluir náusea,

vómito, papiledema, alteraciones visuales, déficits focales, convulsiones y alteraciones del estado mental. (Ferro & Canhao, 2015)

Los resultados de la angiorenancia contrastada en fase arterial y venosa son los siguientes:

- Arterias cerebrales medias y anteriores son de características normales. Los componentes carotídeos impresionan también normales aunque están limitadas su evaluación por artefacto magnético secundario a presencia de material dental.
- Sistema vertebrobasilar es de características normales.
- No hay evidencia de dilataciones aneurísmicas ni malformación arteriovenosa.
- Veno-resonancia: Integridad del componente venoso profundo así como de los senos venosos y sus tributarias corticales.

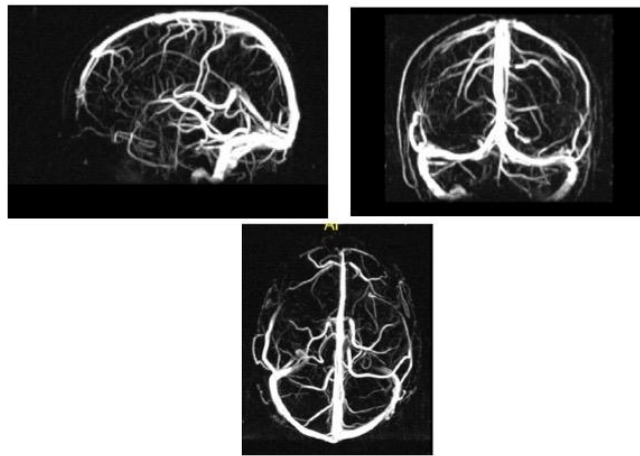


Imagen 8. Angiorenancia magnética contrastada de la paciente

Tabla 29. Lista de problemas actualizada

Paciente femenino, 20 años			
#	Fecha	Problema	Activo/Pasivo
1	-----	Abuelos maternos con DM tipo II	P
2	-----	Soplo cardiaco en infancia	P
3	6 años previo a hospitalización	Mononucleosis infecciosa	P
4	4 años previo a hospitalización	Plica sinovial en rodilla bilateral	P
5	2 años previo a hospitalización	Apendicitis + Apendicectomía	P
6	24 horas previo a hospitalización	Cefalea holocraneana pulsátil, opresiva	A
7	24 horas previo a hospitalización	Vértigo.	A
8	24 horas previo a hospitalización	Náusea sin vómito	A
9	24 horas previo a hospitalización	Sensación de descoordinación motora, sensación de disartria	A
10	Hospitalización	Artralgias sin signos de artritis	A
11	Hospitalización	Bradinecia, dudosa disartria	A
12	Hospitalización	Dudosa rigidez de nuca	A
13	Hospitalización	Leucopenia y linfopenia	A
14	Hospitalización	Elevación del VSG	A
15	Hospitalización	Leve amplitud de espacios de LCR, sin morfología hipertensiva en TC e IRM	A

Con el resultado negativo del análisis de LCR y los resultados de estudios de imagen hasta ahora obtenidos, la lista de problemas se mantiene casi sin adiciones, pero los resultados de los exámenes mencionados, permiten descartar algunos componentes del diagnóstico diferencial. Además se suma la posibilidad de una cefalea secundaria a infección sistémica zoonótica por antecedentes de contacto con animales durante estudios de veterinaria. (Ver tabla 30)

Tabla 30. Diagnóstico diferencial actualizado

Diagnóstico	Número de problema que puede asociarse a diagnóstico
Meningitis bacteriana	Descartada por resultados de análisis en LCR
Hemorragia subaracnoidea	Descartada por resultados en TC y análisis en LCR
Meningitis aséptica*	6 – 8 – 10 – 12 – 13 – 14
Encefalitis viral* Herpes Chikungunya Dengue	6 – 7 – 8 – 9 – 10 – 11 – 13 – 14
Tumor cerebral	Descartado por resultados de TC e IRM
Cefalea tensional	6
Enfermedad autoinmune	6 – 10 – 13 – 14
Trombosis de senos cavernosos	Descartada con angiioresonancia contrastada en fase arterial y venosa
Infección sistémica Brucelosis Leptospira	6 – 9 – 10 – 13 – 14 6 – 8 – 10 – 14

*Disminuye probabilidad de diagnóstico debido a resultados en LCR.

La paciente pasa la noche sin inconvenientes. La cefalea holocraneana opresiva se mantiene a la mañana siguiente pero con intensidad de 1-2/10 en EVA. Durante la noche no hay interrupción del sueño por el dolor. Refiere presencia de dolor articular que cede parcialmente a analgesia administrada. No refiere otras manifestaciones neurológicas. En el examen físico la paciente permanece afebril. Se evidencia persistencia de la bradicinesia pero con mejora importante, además no hay descoordinación motora. Persisten artralgiás de tipo punzante, pero no se evidencia signos de artritis y el resto del examen físico no presenta cambios.

Se solicita otra BH, proteína C reactiva (PCR), pruebas de función hepática, IgG e IgM para dengue y chikungunya, aglutinaciones febriles, IgM para leptospira, IgA, IgG e IgM antifosfolípidos, IgA, IgG e IgM cardiolipinas, anticoagulante lúpico, ANA, ANCAS y anti-DNA, Rx AP y lateral de tórax, elemental y macroscópico de orina (EMO), herpes en LCR.

22) ¿Qué se pretende encontrar con los resultados de los exámenes de laboratorio solicitados?

Tabla 31. Utilidad de exámenes de laboratorio solicitados.

Examen	Utilidad en paciente
BH	Monitoreo de linfopenia observada en BH previa. Buscar nuevas pistas de infección.
PCR	Marcador no específico de inflamación. Monitoreo de infección o enfermedad autoinmune.
Función hepática	Debido a la sospecha de brucelosis se debe descartarse hepatitis que se presenta hasta en 6% de pacientes (Bosilkovski, 2015). El dengue puede frecuentemente acompañarse de elevación de la AST (Rothman, Srikiatkachorn & Kalayanaroj, 2016). En infecciones por leptospira, un 40% de pacientes puede presentar elevación de transaminasas (Day, et al, 2016). En raros casos de chikungunya severo puede presentarse hepatitis y suele encontrarse elevación en transaminasas en un grupo de pacientes infectados (Weaver & Lecuit, 2015). Hepatitis lúpica es una de las anomalías que pueden presentarse con lupus. (Gladman, 2015)
IgG e IgM para dengue	Diagnóstico de infección por virus de dengue.
IgG e IgM para chikungunya	Diagnóstico de infección por virus de chikungunya
Aglutinaciones febriles	Investigación de brucelosis
IgM leptospira	Investigación de leptospira
IgA, IgG e IgM antifosfolípidos IgA, IgG e IgM cardiolipinas Anticoagulante lúpico	Estudio de Síndrome antifosfolipídico
ANA, ANCAS y anti-DNA	Estudio de lupus eritematoso sistémico.
Rx AP y lateral de tórax	Investigación de Lupus. Descartar efusión pleural, enfermedad pulmonar intersticial, o cardiomegalia. (Wallace, 2015)
EMO	Investigación de Lupus. Se puede encontrar hematuria, piuria, proteinuria y cilindros celulares. (Wallace, 2015)
Herpes en LCR	Investigación de encefalitis viral.

23). ¿Son apropiados los exámenes realizados a la paciente? ¿Se justifica el solicitarlos?

El diagnóstico diferencial del caso ha ido reduciendo sus opciones acorde se van recibiendo los resultados de exámenes complementarios, y de igual manera, ha ido añadiendo nuevas posibles etiologías del cuadro expuesto. Por las características del LCR, la probabilidad de que el diagnóstico sea encefalitis viral o meningitis aséptica es menor, pero debe descartarse con exámenes que demuestren la exposición reciente a uno de los virus que se han determinado como posibilidad diagnóstica, por lo que los estudios serológicos de Herpes, dengue y chikungunya están justificados.

Al sospechar sobre una infección sistémica por brucelosis o leptospira debido a antecedentes de exposición a animales como parte de sus estudios universitarios, es necesario evaluar aglutinaciones febriles e IgM para leptospira para descartar o afirmar diagnóstico. Además estas infecciones pueden estar acompañadas con alteraciones en niveles de enzimas hepáticas, por lo que es necesario evaluar la función hepática y descartar lesión.

Por el antecedente de linfopenia, además de la investigación por causas infecciosas, la BH es un examen básico que debe incluirse para monitoreo de la infección y los niveles de leucocitos. Asimismo, la PCR nos ofrece una idea del proceso inflamatorio que se desarrolla en la paciente, a pesar de no ser específica.

El síndrome antifosfolípídico y el lupus eritematoso sistémico, si bien son patologías autoinmunes que se presentan con mayor frecuencia en mujeres jóvenes y que pueden llegar a desarrollar una sintomatología variada dentro de la cual encajaría el cuadro de la paciente (Wallace, 2015), son opciones en las que se debe pensar cuando se ha descartado otras causas por lo que los exámenes para diagnóstico de estas patologías, incluyendo la Rx de tórax y el

EMO deberían reservarse hasta una vez que se haya confirmado como negativas el resto de opciones consideradas en el Diagnóstico diferencial.

10.Evolución

Se encuentra a la paciente en buenas condiciones. Refiere que la cefalea ha disminuido a breves periodos, de pocos segundos de duración y de leve intensidad. Además, detalla que la bradicinesia y la disartria han evolucionado favorablemente y han disminuido significativamente. Refiere persistencia de artralgias con menor intensidad que el día anterior y que responden adecuadamente a la administración de analgesia. Dentro del examen físico no se encuentra anormalidad alguna.

Se recibe los resultados de exámenes solicitados, que se exhiben a continuación. (Ver tabla 32)

Tabla 32. Resultados de laboratorio

Examen	Resultado	Valor referencial
Biometría hemática		
Leucocitos	3610	4500-10,000 k/uL
Neutrófilos	2717	1.9 -6.5 k/uL
Linfocitos	640	0.92 – 4.50 k/uL
Hemoglobina	12.7	12.5 – 16 g/dL
Hematocrito	39.5	38 – 47 %
VCM	87.8	80 – 100 fL
HCM	28.2	27 – 32 pg
Plaquetas	275	150,000 – 400,000
PCR	15.60	0.00 – 10 mg/L
Función hepática		
AST	38	10 – 36 U/L
ALT	41	10 – 36 U/L
Gamma GT	21	5 – 45 U/L
Fosfatasa alcalina	83	38 – 126 U/L

Aglutinaciones febriles		
Brucella Abortus	Negativo	
Estudios especiales		
Antifosfolípidos IgA	Negativo	
Antifosfolípidos IgM	Negativo	
Antifosfolípidos IgG	Negativo	
Cardiolipinas IgA	Negativo	
Cardiolipinas IgM	Negativo	
Cardiolipinas IgG	Negativo	
Anticoagulante lúpico	40	31 – 44 seg
Leptospira	Negativo	
Anti DNA	Negativo	
ANCAS	Negativo	
ANA	Negativo	
Herpes en LCR	Negativo	
Serología Dengue	Negativo	
Serología Chikungunya	Positivo	

Tabla 33. Resultados EMO

Análisis	Resultado
Color	Amarillo
Aspecto	Claro
Densidad	1.020
pH	6
Leucoesterasa	Negativo
Nitritos	Negativo
Proteínas	Negativo
Glucosa	Negativo
Bilirrubinas	Negativo
Sangre	Negativo
Piocitos	0 – 1
Hematíes	0 – 1
Bacterias	Escasas

El reporte de la radiografía AP y lateral de tórax indica los siguientes hallazgos:

- No hay evidencia de infiltrados, vascularidad pulmonar normal.
- Ángulos cardio y costofrénicos libres.
- Silueta cardiovascular dentro de límites normales.

24) ¿Qué hallazgos importantes se pueden destacar de los resultados obtenidos en los estudios realizados?

En los resultados obtenidos de exámenes de laboratorio, llama la atención que persiste una leucopenia en base a una linfopenia, aunque el número total de linfocitos ha aumentado comparado con los resultados evidenciados el día anterior de la hospitalización. Este hallazgo puede asociarse tanto a la hipótesis de infección viral, como a la de enfermedad autoinmune del diagnóstico diferencial.

La PCR, es una proteína de fase aguda producida en los hepatocitos por acción de citosinas, y es utilizada como un biomarcador de inflamación. Este marcador no es específico, por lo que no puede diferenciar procesos infecciosos de procesos netamente inflamatorios, sirve para monitoreo de la inflamación ya diagnosticada (Kushner, 2015). En este último reporte de laboratorio, se puede observar una elevación de la PCR, lo cual indica un proceso inflamatorio activo, sin descartar que sea infeccioso.

Se puede evidenciar un incremento en niveles de ALT y AST, elevación que puede asociarse a todas las hipótesis remanentes dentro del diagnóstico diferencial. Por lo que es otro dato poco específico.

Los anticuerpos para investigación de lupus eritematoso sistémico y síndrome antifosfolípido exhiben un resultado negativo. Esto disminuye significativamente la probabilidad de que una de estas patologías sea la causante del cuadro de la paciente. Un

resultado negativo no descarta por completo la posibilidad de diagnóstico en pacientes con acompañantes altamente sugestivos de lupus (Wallace, 2015), pero tomando en cuenta la presentación clínica de la paciente del caso, no hay argumentos fuertes para planificar una investigación más profunda. En adición a esto, los resultados del EMO y Rx de tórax fueron normales, sin signo alguno de afección autoinmune.

Los resultados para brucelosis y leptospira se manifestaron negativos, al igual que dengue y herpes en LCR. El único resultado positivo que apunta a una etiología específica es la serología positiva para el virus de chikungunya.

25) ¿Qué es el virus del Chikungunya?

Aislado por primera vez en Tanzania, en la década de los 50's (Weaver & Lecuit, 2015), el virus de Chikungunya es un alfavirus de la familia de los Togavirus. Su modo de transmisión lo hace clasificarse además como un arbovirus. Es un microorganismo con envoltura de una sola cadena positiva de RNA con un genoma de 11.5kb. Su genoma codifica para las 4 proteínas no estructurales nsP1, nsP2, nsP3 y nsP4, y las 5 proteínas estructurales E1, E2, E3, C y 6k (Ver figura 1). Se ha identificado 3 linajes: Oeste Africano, ECSA (East, Central, South Africa) y Asiático, los cuales se han dispersado en áreas distintas a lo largo del mundo (Ver figura 2) (Simon, et al, 2011). El ChV es conocido por generar un cuadro febril acompañado de artralgias y rash cutáneo, entre otras manifestaciones. (Weaver & Lecuit, 2015)

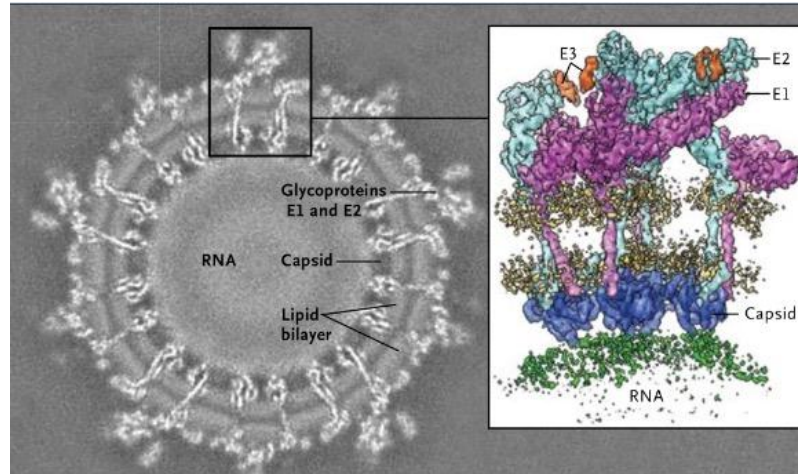


Figura 1. Estructura de ChV. Se puede observar la estructura del virus en una reconstrucción microscópica crioelectrónica con la cápside, y proteínas E1 y E2 en la superficie y la estructura de la envoltura en resolución atómica (Weaver & Lecuit, 2015)

26) ¿Cómo se desarrolla la transmisión del ChV?

Los vectores principales para la transmisión del ChV son los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, que también tienen la capacidad de transmitir dengue y Zika. Por lo general, el ciclo de transmisión para brotes de ChV involucra contagio entre humanos expuestos a los vectores con diseminación del virus por viajeros en zonas donde hay presencia de los mosquitos mencionados (Ver figura 2). Aunque en África el ciclo puede incluir la participación de primates no humanos. (Wilson, et al, 2016)

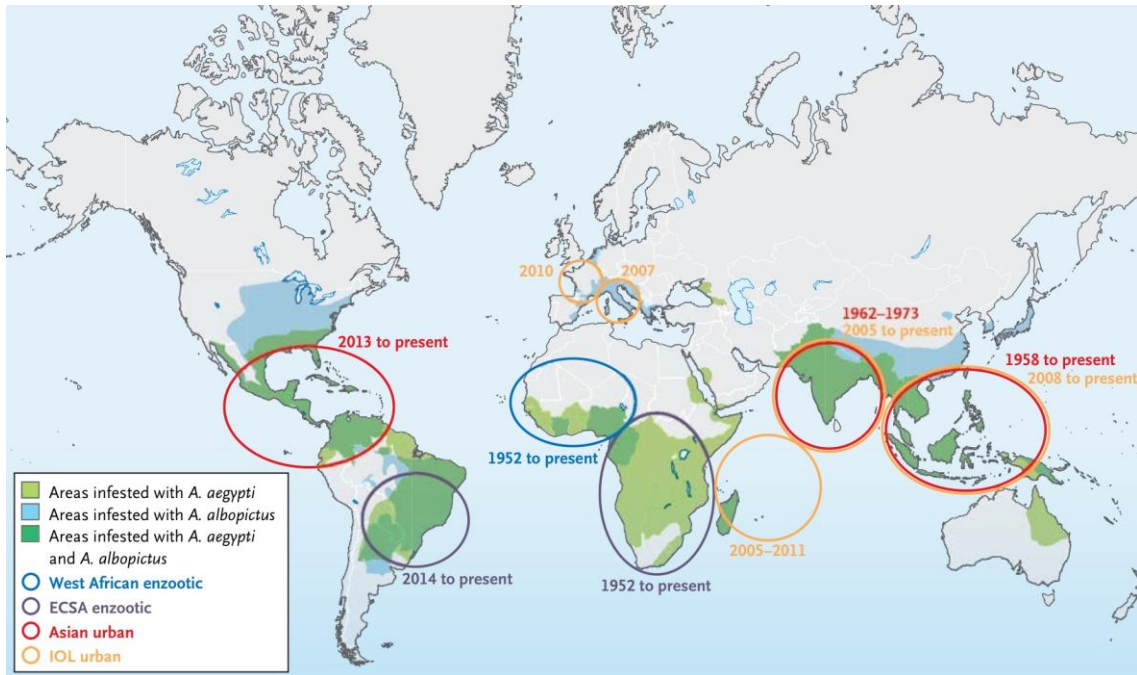


Figura 2. Distribución del ChV y sus vectores. (Weaver & Lecuit, 2015)

Para que se pueda dar una transmisión efectiva del virus, se debe cumplir el periodo de incubación extrínseca, que es el tiempo que requiere el virus para replicarse en el vector después de haberse alimentado de un huésped infectado, y alcanzar las glándulas salivares del mosquito antes de que se alimente de otro huésped no infectado. El periodo de incubación extrínseca puede variar según el linaje del virus, el vector y el ambiente (Wilson, et al, 2016). Como ejemplo, una mutación en el virus ECSA de sustitución alanina por valina en la posición 226 del gen de E1, permitió que el virus pierda la dependencia de colesterol para el crecimiento e incrementó la capacidad de transmisión del mismo por *Ae. albopictus* (Simon, et al, 2011). Además se sabe que climas más calientes y húmedos disminuyen el periodo de transmisión extrínseca potenciando la capacidad de transmisión. (Wilson, et al, 2016)

Se ha reportado también transmisión nosocomial por exposición a sangre de pacientes infectados y transmisión vertical de madres infectadas virémicas a neonatos durante el parto. (Wilson, et al, 2016)

27) ¿Cuál es la epidemiología local e internacional de ChV?

En el Ecuador se han confirmado 604 casos de Chikungunya hasta marzo del 2016, siendo la provincia del Guayas la que más casos ha reportado. (Ver figura 3)

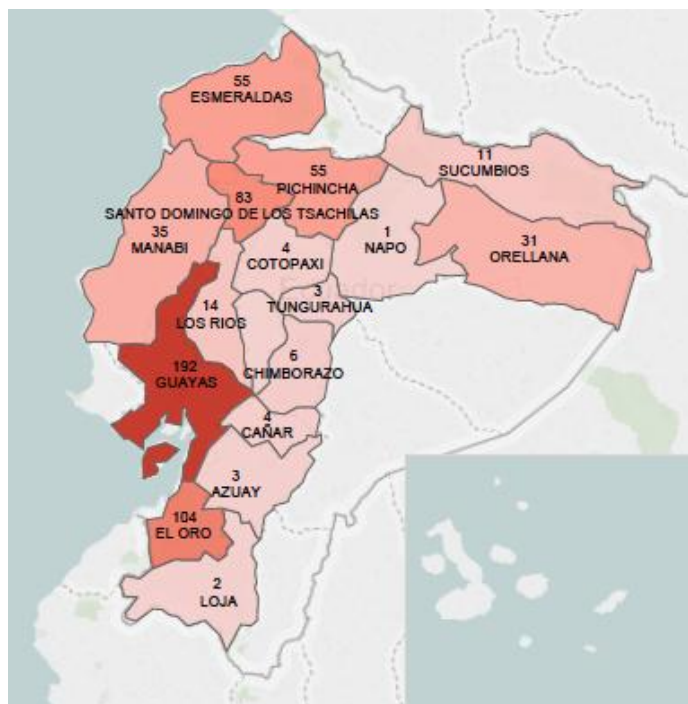


Figura 3. Casos confirmados de ChV por provincia en Ecuador hasta marzo de 2016. (Subsecretaría de vigilancia de la salud pública, 2016)

La Organización Panamericana de la Salud (OPS), durante el 2016 ha reportado 36596 casos con sospecha de chikungunya, pero sólo 1600 se han confirmado. A nivel mundial, se ha confirmado casos de ChV en 127 territorios o países hasta octubre del 2015 (CDC, 2015). En la figura 4 se puede observar los territorios con casos confirmados, demostrando la diseminación global del virus. (Ver figura 4)

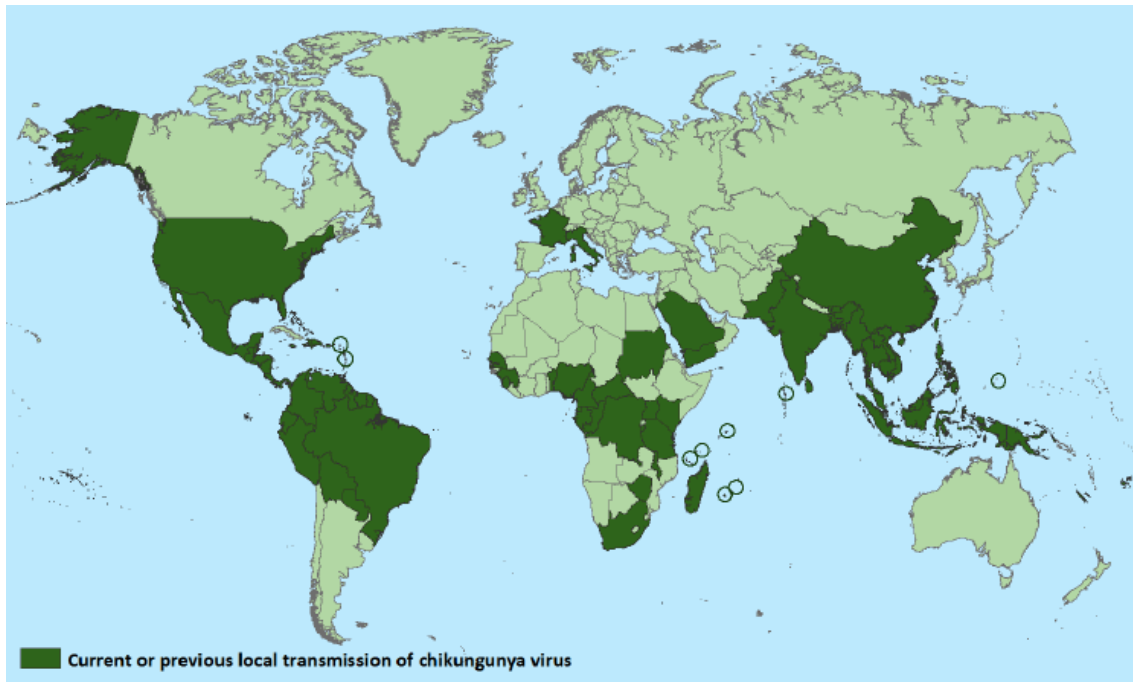


Figura 4. Territorios y países con casos reportados de ChV hasta 2015. (CDC, 2015)

28) ¿Cuál es la fisiopatología de la infección por ChV?

No se conoce por completo la fisiopatología del ChV, pero se sabe que al momento de la infección, la proteína E2 en la superficie de la envoltura se une a receptores celulares desconocidos en lo que según modelos animales, podrían ser los fibroblastos de la dermis, para iniciar el ingreso a la célula por endocitosis. En el endocitoma, la proteína E1 que contiene un péptido de fusión, se activa por el pH, lo que permite la liberación de nucleocápsides en el citoplasma celular, con posterior diseminación sistémica (Ver figura 1) (Weaver & Lecuit, 2015). Según un modelo animal desarrollado en macacos *Cynomolgus*, los objetivos del ChV para replicación son tejido linfoide, hígado, articulaciones, músculo y SNC, lo que concuerda con hallazgos de ChV en biopsias de humanos infectados en músculo, articulaciones y dermis. El organismo monta una respuesta inmune al virus que se caracteriza por acción de la inmunidad innata antiviral rápida con activación de células dendríticas y linfocitos NK, CD4⁺ y CD8⁺ además de una leve respuesta de citosinas TH1 y TH2 (Simon,

et al, 2011). Los síntomas de fase aguda se producen por la infección del virus a los sitios donde se desarrollan, en especial músculos y articulaciones. (Weaver & Lecuit, 2015)

29) ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la infección por ChV? ¿Cómo puede asociarse el diagnóstico de infección por el virus de Chikungunya al cuadro presentado por la paciente?

La infección por virus de Chikungunya (ChV) se caracteriza por un cuadro de inicio abrupto compuesto por fiebre, artralgias intensas, mialgias, astenia, cefalea no específica y rash cutáneo. (Weaver & Lecuit, 2015)

El síntoma más común en la infección de ChV son las artralgias que suelen ser en la mayoría de casos muy intensas. Se pueden observar hasta en un 95% de pacientes y es de presentación simétrica en 70% de los casos. Involucra con mayor frecuencia a articulaciones de brazos y piernas. Puede acompañarse de edema y artritis, especialmente en las articulaciones pequeñas. Este síntoma puede durar hasta semanas o meses después de la infección aguda. (Weaver & Lecuit, 2015)

La fiebre suele ser el primer síntoma de presentación. Por lo general es mayor a 39 grados centígrados y se la reporta hasta en un 90% de los casos de infección. Es común que dure aproximadamente 1 semana que es hasta la aparición de IgM. (Weaver & Lecuit, 2015)

El rash cutáneo que se observa en alrededor de 50% de pacientes, es por lo general de tipo maculopapular y predomina en el tronco del paciente. Al igual que la fiebre, dura aproximadamente 1 semana y en 50% de los casos se asocia a prurito. (Weaver & Lecuit, 2015)

Otros acompañantes del cuadro de infección por ChV son linfadenopatía hasta en 40% de los casos, siendo el área cervical la de mayor presentación. También alteraciones gastrointestinales y conjuntivitis. (Wilson, et al, 2016)

Una vez que cede la enfermedad aguda, en algunos pacientes se presentan síntomas persistentes asociados a la infección, los cuales son artritis o artralgia, tenosinovitis, síndrome de túnel carpiano y síndrome de Reynaud. La duración de dichos síntomas es variable (Wilson, et al, 2016). Algunas investigaciones revelan que al parecer los macrófagos son la reserva principal del virus para la sintomatología persistente. (Simon, et al, 2011)

En casos de infección severa por ChV se puede presentar complicaciones como falla respiratoria, miocarditis, descompensación cardiovascular, hepatitis aguda, falla renal y problemas neurológicos, siendo el más común la encefalitis. Dichas complicaciones son poco frecuentes y usualmente se presentan en pacientes mayores de 65 años o con enfermedades subyacentes graves. (Wilson, et al, 2016)

A continuación se expone una rápida explicación de los signos y síntomas presentados por la paciente que se asocian a su diagnóstico de infección por ChV. (Ver tabla 34)

Tabla 34. Asociación de caso clínico con infección por ChV.

Signo/síntoma	Asociación con ChV
Cefalea	La cefalea es uno de los acompañantes más comunes de la infección por ChV. Aunque las principales son fiebre, artralgia y rash cutáneo. La cefalea no es específica. (Weaver & Lecuit, 2015)
Vértigo y náuseas	Durante la fase aguda de la infección por ChV puede presentarse sensación de vértigo, mareo, náusea y vómitos, confusión, desvanecimiento, e incluso déficit de atención. No se ha aclarado si es efecto de la fiebre alta o patogénesis del virus como tal. (Weaver & Lecuit, 2015)
Poliartralgia punzante	La poliartralgia es uno de los síntomas principales de la infección por ChV. Se presenta hasta en 95% de casos y puede acompañarse de artritis. Puede durar semanas hasta meses. (Weaver & Lecuit, 2015)
Rigidez de nuca	Una complicación poco común de la infección por ChV es involucramiento del SNC. Puede producir varios tipos de complicaciones, entre ellas meningitis. (Murthy, 2009)
Bradínesia, disartria,	La complicación neurológica más común del ChV es la encefalitis, que puede producir síntomas como alteración de la conducta, del habla y alteraciones motoras.

descoordinación motora	(Chusri, Siripaitoon, Hirunpat, & Khachornsakdi, 2011)
Leucopenia, linfopenia	El hallazgo de laboratorio principal de infección por ChV es linfopenia, con cifras de linfocitos menores a 1000 durante viremia. (Weaver & Lecuit, 2015)
Elevación en ALT y AST	Además de la linfopenia, se puede evidenciar elevaciones en ALT y AST, trombocitopenia e hipocalcemia. (Weaver & Lecuit, 2015)

La paciente no presenta fiebre ni rash cutáneo, pero como se mencionó con anterioridad, no todos los elementos descritos como parte de la infección se presentan en el 100% de los casos.

30) ¿Cómo se realiza el diagnóstico de infección por ChV?

El diagnóstico de infección por ChV en áreas endémicas se lo puede hacer clínicamente en pacientes que presenten fiebre y artralgia. Pero para diagnóstico definitivo se requiere confirmación por laboratorio. (Weaver & Lecuit, 2015)

Posterior a la infección, la IgM es detectable desde 3 a 8 días desde el inicio de los síntomas y puede durar hasta 3 meses. De igual manera la IgG es detectable desde 4 a 10 días después del inicio de los síntomas y persiste durante años, por lo que la detección serológica de IgM para ChV es otra opción para diagnóstico. Los niveles de IgG también pueden servir de diagnóstico si es que se observa un incremento de 4 veces en el nivel de IgG durante la fase aguda de la infección comparado con los niveles de una muestra tomada en la fase convaleciente (Weaver & Lecuit, 2015). Hay que tomar en cuenta 3 situaciones al utilizar el diagnóstico por serología. La primera es que puede darse falsos negativos debido a crioglobulinemia mixta inducida por el ChV. La segunda es que puede haber reactividad cruzada con otros virus del serocomplejo de Semliki Forest, requiriendo seroneutralización. Y finalmente que la persistencia de IgM por meses puede desviar la atención de otros diagnósticos en pacientes que hayan estado expuestos y cuya fase aguda haya cedido. (Simon, et al, 2011)

La fase aguda de la infección dura aproximadamente 1 semana, durante la cual la viremia llega a niveles de hasta 10^9 copias/ml de sangre. En esta etapa se puede detectar al virus por medio de la técnica de RT-PCR (Reverse transcriptase polymerase chain reaction). (Weaver & Lecuit, 2015)

Finalmente, el cultivo de virus en células es otra opción para el diagnóstico pero esta técnica se utiliza básicamente para investigación. (Weaver & Lecuit, 2015)

11.Evolución

La Paciente permanece estable. Refiere breves episodios de cefalea opresiva de leve intensidad (2/10 en EVA) y breves episodios de mareo. Además indica disminución de disartria y ausencia de descoordinación motora y bradicinesia. La paciente describe que persiste el dolor articular pero de leve intensidad y cede a la administración de analgesia. Al examen físico se observa que la paciente permanece afebril, no hay alteraciones neurológicas, el resto del examen físico es normal.

Se solicita BH para control de linfopenia, PCR y Chikungunya en LCR. Los resultados de los exámenes son los siguientes: (Ver tabla 35)

Tabla 35. Resultados exámenes de laboratorio

Examen	Resultado	Valor referencial
Biometría hemática		
Leucocitos	3300	4500-10,000 k/uL
Neutrófilos	2124	1.9 -6.5 k/uL
Linfocitos	710	0.92 – 4.50 k/uL
Hemoglobina	12.5	12.5 – 16 g/dL
Hematocrito	38.6	38 – 47 %
VCM	87.9	80 – 100 fL
HCM	28	27 – 32 pg
Plaquetas	281	150,000 – 400,000

PCR	9.70	0.00 – 10 mg/L
Estudios especiales		
Chikungunya en LCR	Positivo	

Se confirma el diagnóstico de encefalitis por infección del virus de Chikungunya.

31) ¿Cuáles son las complicaciones neurológicas causadas por la infección de ChV?

El involucramiento del sistema nervioso central durante una infección por ChV es poco común. Pero se ha reportado una amplia gama de complicaciones neurológicas, como son la meningoencefalitis, meningoencefalomieloradiculitis, mieloradiculitis, mielitis, mieloneuropatía, Síndrome de Guillain-Barré, oftalmoplejia, parálisis facial, sordera neurosensorial y neuritis óptica. Siendo la meningoencefalitis la manifestación más común, como se había mencionado anteriormente. (Murthy, 2009)

32) ¿Con qué frecuencia se observan complicaciones neurológicas en infecciones por ChV?

Las manifestaciones neurológicas se dan en casos severos de infección por chikungunya como parte de las complicaciones atípicas. Se ha reportado que las complicaciones atípicas se presentan en menos del 0.5% de casos de infección (Simon, et al, 2011). En el brote infeccioso que se observó en las Islas de Réunion en el 2005, la incidencia de casos severos de ChV se estimó en 34 casos por 200 000 de población (Murthy, 2009). No se ha identificado una cifra precisa con respecto al involucramiento neurológico, ya que en cada brote suele ser distinto, pero en un reporte sobre el brote de la Isla Réunion se definió 1.4 por 1000 pacientes con alteraciones neurológicas. Asimismo, un reporte sobre un brote en Tailandia evidenció que la proporción de casos neurológicos fue de 3 por 1018 pacientes, lo

que muestra la poca frecuencia con la que se presentan dichas complicaciones. (Chusri, et al, 2011)

33) *¿Cuál es el mecanismo de infección por el cual se llega a afectar el SNC en casos de neurochikungunya?*

Se desconoce el mecanismo por el cual el ChV logra infectar el SNC. No se ha aclarado si las complicaciones neurológicas son persistencia del virus o por una respuesta inmune inapropiada (Chandak, et al, 2009). En modelos animales se ha observado que el virus puede infectar plexo coroideo, LCR, células meníngeas y endodiales (Weaver & Lecuit, 2015), por lo que se propone la hipótesis de que es una infección directa al SNC. Otro argumento para apoyar esta idea es que las complicaciones neurológicas se desarrollan durante el periodo de viremia y se ha logrado aislar ChV de cerebro y LCR (Chusri, et al, 2011). Aunque no se ha logrado recoger evidencia de neurotropismo en estudios patológicos realizados (Murthy, 2009), por lo que esta área de conocimiento requiere de mayor investigación.

34) *¿Qué factores de riesgo se han identificado para la infección del SNC por parte del ChV?*

De la información obtenida en brotes de ChV, se ha observado que los pacientes con mayor riesgo de desarrollar enfermedad severa son pacientes neonatos o adultos mayores y pacientes con enfermedades subyacentes. Se ha podido determinar que la Diabetes Mellitus, problemas cardiovasculares, alteraciones respiratorias y condiciones neurológicas son factores de riesgo independientes para infección severa, lo que puede llevar a involucramiento del SNC y otras complicaciones graves mencionadas previamente. (Weaver & Lecuit, 2015)

En estudios animales con ratones, se ha podido notar que después de la inoculación del virus, éste ingresa en los fibroblastos de la dermis, posterior a lo cual se monta una respuesta inmune tipo Interferón-I (IFN-I) que controla la infección. En ratones neonatos y deficientes

en señalización de IFN-I la infección no se controla con eficacia y el virus se disemina a diversos tejidos para replicación. Por esta razón, deficiencias en la vía de señalización del IFN-I podría ser otro factor de riesgo para el desarrollo de infección severa y complicaciones que involucren el SNC. (Weaver & Lecuit, 2015)

35) ¿Cuáles son las manifestaciones clínicas de la encefalitis por ChV?

Las manifestaciones clínicas de un paciente con encefalitis por ChV pueden ser muy variadas. En un estudio realizado durante un brote en India, se recibió 300 pacientes con ChV, de los cuales 49 presentaron complicaciones neurológicas, y 27 de éstos presentaron encefalitis. En estos pacientes se pudo observar alteración del nivel de conciencia, conducta anormal, convulsiones, alteraciones de nervios craneales, manifestaciones extrapiramidales, irritación meníngea, características de neuropatía y mieloneuropatía (Chandak, et al, 2009). Además se han reportado alteraciones del habla, disfunción motora, desórdenes sensoriales y mioclonus como otras manifestaciones de encefalitis. (Chusri, et al, 2011)

36) ¿Cómo se hace el diagnóstico de encefalitis por ChV?

El diagnóstico de encefalitis por ChV se lo puede hacer de manera clínica, una vez que se ha comprobado la infección por ChV con las técnicas mencionados anteriormente (Chusri, et al, 2011). La confirmación se la hace demostrando la presencia del virus en LCR. Al igual que las pruebas serológicas para diagnóstico de ChV, está disponible la opción de identificar IgM para ChV en LCR que suele ser el método más accesible. También se puede solicitar RT-PCR en LCR aunque esta técnica suele utilizarse más comúnmente para investigación. (Chandak, et al, 2009)

37) *¿Qué características tiene el LCR en un paciente con encefalitis por ChV?*

¿Por qué el LCR de la paciente no presentó anomalías?

El LCR presenta características variables entre los pacientes con encefalopatía por ChV. En el estudio realizado por Chandak, et al., se analizó el LCR en 20 pacientes con encefalitis, de los cuales 14 mostraron elevación en proteínas, 3 presentaron disminución en glucosa y 6 mostraron elevación en contejo celular (2009). En un reporte de 2 casos de encefalitis realizado en Tailandia, se observó que los pacientes presentaron incrementos en el contejo celular y proteínas, pero ninguna alteración con respecto a la glucosa (Chusri, et al, 2011). Un reporte de caso de un paciente con encefalitis por ChV en Tonga, detalla que no se evidenciaron alteraciones en las características del LCR (Nelson, et al, 2014), al analizarlo para química y citología, pero se confirmó la presencia de IgM para ChV en LCR. Asimismo, se reportó que en 5 casos de neurochikungunya en neonatos nacidos de madres virémicas, el LCR no presentaba alteraciones en sus características al análisis de laboratorio pero presentó resultados positivos en RT-PCR (Murthy, 2009). Estos argumentos permiten justificar los resultados normales del LCR en la paciente del caso clínico.

38) *¿Cuál es el papel de los exámenes de imagen con respecto al estudio de la encefalitis por ChV?*

No existen muchos reportes con respecto a la utilidad de exámenes de imagen para el estudio de neurochikungunya, por lo que no se han descrito características específicas de la encefalitis por ChV en neuroimagen (Chusri, et al, 2011). En el reporte de Chusri, et al., se describe la IRM de una paciente de 27 años con encefalitis por ChV, en la que se encuentra señal hiperintensa que involucra lóbulos temporales y corteza insular (2011) (Ver imagen 9 y 10).



Imagen 9. IRM craneal axial de paciente femenino de 27 años con encefalitis por ChV. Se observa señal hiperintensa en lóbulos temporales mediales. (Chusri, et al, 2011)



Imagen 10. IRM craneal coronal de paciente femenino de 27 años con encefalitis por ChV. Se observa señal hiperintensa que involucra cortezas insulares. (Chusri, et al, 2011)

En el mismo reporte, se expone la IRM de un paciente masculino de 85 años de edad, también con diagnóstico de encefalitis por ChV. En la imagen se observa señal hiperintensa periventricular en materia blanca (Chusri, et al, 2011) (Ver imagen 11).

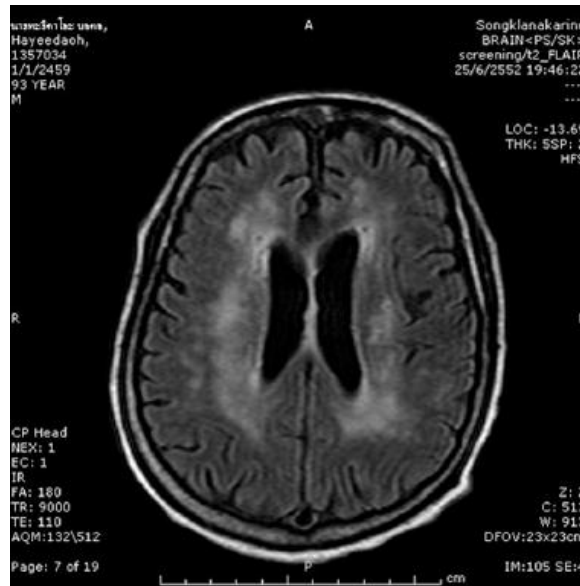


Imagen 11. IRM craneal axial de paciente masculino de 85 años con encefalitis por ChV. Se observa señal hiperintensa en materia blanca periventricular. (Chusri, et al, 2011)

Otros autores han expuesto evidencia de lesiones difusas limitadas en IRM para sus pacientes con encefalitis por ChV e incluso resalto de meninges (Murthy, 2009). Demostrando que no hay hallazgos específicos reportados para esta patología en métodos de imagen.

39) ¿Cuál es el manejo de un paciente con infección por ChV?

El tratamiento para un paciente con infección por ChV consiste simplemente en antiinflamatorios para control de artralgiyas y artritis; y analgésicos para el control del resto de molestias. Al momento no existen vacunas aprobadas para la prevención de ChV, por lo que la única prevención consiste en reducción del vector en áreas de riesgo.

Dentro de las medidas que se pueden tomar para control del vector están el eliminar fuentes de agua estancada donde los mosquitos pueden depositar los huevos para reproducción, utilizar repelente en áreas del cuerpo expuestas, cubrirse la mayor área corporal posible con ropa, uso de pesticidas y toldos al dormir, entre otras estrategias. (Weaver & Lecuit, 2015)

40) *¿Cuál es el manejo de un paciente con encefalitis por ChV?*

El manejo de un paciente con encefalitis por ChV es idéntico al de un paciente con infección por ChV que no presente complicaciones neurológicas. Se ha propuesto utilizar corticoesteroides en pacientes con neurochikungunya, pero se ha observado que los pacientes bajo terapia con corticoesteroides y los pacientes con terapia conservativa tienen los mismos resultados con respecto a su recuperación (Chandak, et al, 2009). Además no se recomienda el uso de corticoesteroides por efecto de rebote al discontinuar su administración. (Simon, et al, 2011)

41) *¿Cuál es el pronóstico de un paciente con infección por ChV y un paciente que presenta una complicación neurológica por ChV?*

La infección por el virus de ChV por lo general es autolimitada y no representa alto riesgo para la vida. Por lo que tiene un buen pronóstico. El problema que se puede desarrollar por los síntomas persistentes como poliartritis o tenosinovitis es que los pacientes pueden llegar a requerir tratamiento prolongado con antiinflamatorios no esteroideos. La duración de estos síntomas, como se mencionó anteriormente, es variable y puede ser de semanas a meses. (Simon, et al, 2011)

Los pacientes con neurochikungunya tienen un pronóstico favorable. Aproximadamente 75% de los pacientes que participaron en el estudio de Chandak, et al., mostraron mejora neurológica en los siguientes 3 meses, y las muertes fueron asociadas a enfermedades subyacentes (2009). De todas formas, probablemente se requiera mayor profundización en esta área de estudio para confirmar estos resultados.

12.Evolución

La paciente recibe diagnóstico de encefalitis por virus de Chikungunya. Se presenta con leve molestia opresiva holocraneal que aparece en breves episodios 2 a 3 veces al día. Además, se

acompaña de ligero mareo. La paciente refiere persistencia de dolor articular, con buena respuesta a analgesia. En el examen físico se la encuentra afebril, sin alteraciones neurológicas y sin signos de artritis.

Se le prescribe:

- Paracetamol 1g VO TID, por 5 días
- Metamizol 500mg TID alternando con paracetamol, por 5 días.
- Betahistina 16mg VO TID por 5 días.
- Se indica control por Consulta Externa en 5 días con BH para control de linfopenia, evaluación de estado neurológico y evolución de artralgiás.

REFERENCIAS

- Argente, H. & Alvarez, M. (2008). *Semiología Médica*. Buenos Aires, Argentina: Panamericana.
- Bajwa, Z. & Wootton, R. (Enero 22, 2016). Evaluation of Headache in Adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Barbour, A. (Junio 24, 2015). Clinical features, diagnosis, and management of relapsing fever. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Berlinder, N. & Davids, M. (Octubre 15, 2015). Approach to the adult with lymphocytosis or lymphocytopenia. *UptoDate*, Recuperado desde www.uptodate.com
- Bosilkovski, M. (Enero 16, 2015). Clinical manifestations, diagnosis, and treatment of brucellosis. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Brett-Fleegler, M. (Noviembre 18, 2015). Approach to neck stiffness in children. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Centers for Disease Control and Prevention. (2015). Countries and territories where chikungunya cases have been reported (as of October 20, 2015). Recuperado desde www.cdc.gov
- Chandak, N., Kashyap, R., Kabra, D., Karandikar, P., Saha, S., Morey, S., Purohit, H., Taori, G., & Daginawala, H. (Marzo 31, 2009). Neurological complications of Chikungunya virus infection. *Neurology India*, 57(2): p. 177-180. doi: 0.4103/0028-3886.51289
- Chusri, S., Siripaitoon, P., Hirunpat, S. & Khachornsakdi, S. (Mayo 17, 2011). Short Report: Case Reports of Neuro-Chikungunya in Southern Thailand. *American*

Journal of Tropical Medicine and Hygiene, 85(2): p. 386-389. doi:
10.4269/ajtmh.2011.10-0725

Clarke, C., Howard, R., Rossor, M. & Shorvon, S. (2009). *Neurology, A Queen Square Textbook*. Oxford, Reino Unido: Wiley-Blackwell.

Cutrer, F. (Mayo 11, 2015). Evaluation of the adult with headache in the emergency department. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Day, N. (Febrero 10, 2016). Epidemiology, microbiology, clinical manifestations, and diagnosis of leptospirosis. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Ellenby, M., Tegtmeyer, K., Lai, S. & Braner, D. (Septiembre 28, 2006). Lumbar Puncture. *NEJM*, 355: e12. Recuperado desde www.nejm.org

Ferro, J. & Canhao, P. (Noviembre 4, 2015). Etiology, clinical features, and diagnosis of cerebral venous thrombosis. *UptoDate*, Recuperado desde www.uptodate.com

Gelb, D. (Septiembre 7, 2012). The detailed neurologic examination in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Gershon, A., Twohig, M. & Feld, R. (Marzo 9, 2016). Imaging in Subarachnoid Hemorrhage. *Medscape*. Recuperado desde www.medscape.com

Gladman, D. (Septiembre 10, 2015). Overview of the clinical manifestations of systemic lupus erythematosus in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Gluckman, S. (Marzo 21, 2016). Viral encephalitis in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

- Jamieson, D. & Hargreaves, R. (Septiembre 4, 2001). The Role of Neuroimaging in Headache. *Journal of Neuroimaging*, 12(1): p. 42-51. doi: 10.1111/j.1552-6569.2002.tb00088.x
- Jankovic, J. (Agosto 12, 2015). Bradykinetic movement disorders in children. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Johnson, K. & Sexton, D. (Febrero 3, 2016). Lumbar puncture: Technique, indications, contraindications, and complications in adults. *Uptodate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Johnson, K. & Sexton, D. (Marzo 14, 2016). Cerebrospinal fluid: Physiology and utility of an examination in disease states. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Johnson, R. (Septiembre 28, 2012). Aseptic meningitis in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Kasper, D., Fauci, A., Hauser, S., Longo, D., Jameson, J. & Loscalzo, J. (2005). Harrison, Manual de Medicina Interna. España, Madrid: McGraw-Hill/Interamericana.
- Kushner, I. (Julio 23, 2015). Acute phase reactants. *Uptodate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Lay, C., & Sun-Edelstein, C. (Noviembre 30, 2015). Brain tumor headache. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Lu, P. (Julio 23, 2014). The mental status examination in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Moeller, T. & Reif, E. (2007). Pocket Atlas os Sectional Anatomy. Estados Unidos, New York: Thieme.

Moore, T. & Syed, R. (Marzo 3, 2016). Specific viruses that cause arthritis. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Murthy, J. (Abril, 2009). Chikungunya virus: The neurology. *Neurology India*, 57(2): p. 113-115. doi: 10.4103/0028-3886.51275

Organización Panamericana de la Salud. (2016). Número de casos de chikungunya en países o territorios de las Américas, 2016. Recuperado desde www.paho.org

Rothman, A., Srikiatkachorn, A. & Kalayanarooj, S. (Marzo 4, 2016). Clinical manifestations and diagnosis of dengue virus infection. *Uptodate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Shmerling, R. (Junio 10, 2015). Evaluation of the adult with polyarticular pain. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Siddiq, F. (Octubre 16, 2013). Nonaneurysmal subarachnoid hemorrhage. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Simon, F., Javelle, E., Oliver, M., Leparc-Goffart, I. & Marimoutou, C. (Abril 6, 2011). Chikungunya Virus Infection. *Current Infectious Disease Reports*, 13(3): p. 218-228. doi: 10.1007/s11908-011-0180-1

Singer, R., Ogilvy, C. & Rordorf, G. (Septiembre 26, 2013). Clinical manifestations and diagnosis of aneurysmal subarachnoid hemorrhage. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com

Subsecretaría de vigilancia de la Salud Pública. (Marzo, 2016). Enfermedades transmitidas por vectores: Fiebre Chikungunya. Recuperado desde www.salud.gob.ec

- Taylor, F. (Julio 30, 2014). Tension-type headache in adults: Pathophysiology, clinical features, and diagnosis. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Tunkel, A. (Diciembre 14, 2015). Clinical features and diagnosis of acute bacterial meningitis in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Wallace, D. (Noviembre 23, 2015). Diagnosis and differential diagnosis of systemic lupus erythematosus in adults. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com
- Weaver, S. & Lecuit, M. (Marzo 26, 2015). Chikungunya Virus and the Global Spread of a Mosquito –Borne Disease. *NEJM*, 372: p. 1231-1239. doi: 10.1056/NEJMra1406035
- Wilson, M. (Febrero 25, 2016). Chikungunya fever. *UptoDate*. Recuperado desde www.uptodate.com