

Bibliografía

- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, Kunz R, Falck-Ytter Y, Alonso-Coello P, et al., GRADE Working Group. GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ*. 2008;336:924-6.
- Alonso-Coello P, Álvarez C, Cruz P, Torán L, de Nadal M, Martínez M, et al., por el grupo de trabajo POISE-España. Los betabloqueantes en pacientes sometidos a cirugía no cardíaca: implicaciones del estudio POISE. *Rev Esp Anestesiología Reanim*. 2009;56:232-8.
- Cartoafay M, Agustí MA. Bloqueadores betaadrenérgicos en el perioperatorio de la cirugía no cardíaca. *Med Clin (Barc)*. 2010;134:544-6.
- Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. *N Engl J Med*. 1996;335:1713-20.
- Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD, et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. *N Engl J Med*. 1999;341:1789-94.
- Bangalore S, Wetterslev J, Pranesh S, Sawhney S, Gluud C, Messerli FH. Perioperative beta blockers in patients having non-cardiac surgery: a meta-analysis. *Lancet*. 2008;372:1962-76.
- Montori VM, Devereaux PJ, Adhikari NK, Burns KE, Eggert CH, Briel M, et al. Randomized trials stopped early for benefit: a systematic review. *JAMA*. 2005;294:2203-9.
- POISE Study Group. Effects of extended-release metoprolol succinate in patients undergoing non-cardiac surgery (POISE trial): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2008;371:1839-1847.

Pablo Alonso-Coello^{a,b,*}, Pilar Paniagua^c, Gerard Urrutia^{a,b}

^aCentro Cochrane Iberoamericano, Servicio de Epidemiología Clínica y Salud Pública, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bCentro Cochrane Iberoamericano, Servicio de Epidemiología y Salud Pública, Instituto de Investigaciones Biomédicas-CIBER de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP-IIB Sant Pau), Barcelona, España

^cServicio de Anestesiología y Reanimación, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: palonso@santpau.es (P. Alonso-Coello).

doi:10.1016/j.medcli.2010.05.022

“Píldora del día después” e ictus: un nuevo caso**Emergency contraception and stroke. A new case report**

Sr. Editor:

Recientemente se ha aprobado la dispensación de la conocida como “píldora del día después” sin receta médica, lo que probablemente aumentará su utilización. Varios estudios han demostrado un incremento significativo de infarto cerebral en pacientes que tomaban anticonceptivos orales diariamente^{1,2}, siendo este riesgo mayor en mujeres con migraña. Respecto a la “píldora del día después”, se han publicado varios casos^{3,4} en los que se relaciona su consumo con la aparición de infartos cerebrales en mujeres jóvenes. Sin embargo, en la ficha técnica de este medicamento no hay ninguna referencia al riesgo cerebrovascular.

Presentamos el caso de una mujer de 23 años que acude a Urgencias por un episodio de disminución de fuerza y sensibilidad en el hemicuerpo derecho. La paciente refirió historia de migrañas sin aura, era madre de un nacido vivo sano y había tenido 7 abortos espontáneos en el primer y segundo trimestre de embarazo, además tenía antecedentes familiares de ictus (su madre tuvo un ictus de origen indeterminado a los 45 años). La tarde anterior al inicio de los síntomas, la paciente tomó 1 comprimido de levonorgestrel (1,5 mg), y al despertar la mañana siguiente presentó disminución de fuerza y de sensibilidad en el hemicuerpo derecho. A la llegada a nuestro centro, 36 horas después del inicio de la clínica, presentaba en la exploración neurológica una leve afasia nominativa, diplopía compatible con una pseudoparesia del IV par craneal derecho, hipoestesia hemifacial derecha y hemiparesia derecha (4+/5). En las pruebas de imagen (TC y RM cerebral) se observó un infarto cerebral localizado en el tálamo anterior izquierdo. El estudio neurosonológico mediante ecografías doppler transcraneal y dúplex carotídeo fue normal, al igual que el estudio cardiológico, que incluyó monitorización en una Unidad de Ictus y ecocardiograma transesofágico, que no mostraron ninguna alteración. Los análisis realizados (colesterolemia, serologías, datos bioquímicos, hematómétricos e inmunológicos) fueron normales. También se solicitó un estudio de hipercoagulabilidad que descartó la presencia de anticuerpos anti-fosfolípidos, mutación G1691A del factor V, mutación G20210A del gen de la protrombina, déficit de proteína C y de proteína S. La evolución fue favorable, persistiendo

al alta el déficit sensitivo en la hemicara derecha (NIHSS 1, escala modificada de Rankin 1). El caso fue declarado a la Agencia Española del Medicamento.

El primer caso clínico de infarto cerebral en una mujer que tomaba anticonceptivos orales fue descrito en 1962⁵. Actualmente se sabe que tanto los anticonceptivos orales de segunda como de tercera generación aumentan el riesgo de ictus¹. También es conocida la asociación entre ictus y migraña con aura⁶⁻⁸. Sin embargo, existen datos contradictorios respecto al papel de la terapia hormonal en el ictus en migrañosas: algunos estudios^{6,9} han encontrado el mismo riesgo de ictus en mujeres que tomaban anticonceptivos fueran o no migrañosas, mientras que otros^{8,10} sí han observado un mayor riesgo relativo de ictus en mujeres que tomaban anticonceptivos orales en migrañosas respecto a no migrañosas.

En cuanto a los llamados anticonceptivos de emergencia (“píldora del día después”), se han publicado varios casos^{3,4} de infarto cerebral desarrollado tras su toma. Además, la dosis de levonorgestrel utilizada en anticoncepción de emergencia (1,5 mg) es 1.000 veces mayor a la utilizada en anticonceptivos orales que no son de emergencia. En nuestro caso, aunque se trata de un infarto cerebral de origen indeterminado y otros factores favorecedores de trombosis no conocidos pueden estar implicados, es destacable la clara relación temporal con la toma de este producto. Todo ello sugiere una correlación causa-efecto entre el uso de anticoncepción de emergencia y el desarrollo del infarto cerebral. La vigilancia de estos efectos adversos es cada día más necesaria, dada la mayor disponibilidad de estos fármacos.

Bibliografía

- Kemmeren JM, Tanis BC, van den Bosch MA, Bollen EL, Helmerhorst FM, van der Graaf Y, et al. Risk of arterial thrombosis in relation to oral contraceptives (RATIO) study: Oral contraceptives and risk of ischemic stroke. *Stroke*. 2002;33:1202-8.
- Baillargeon JP, McClish DK, Essah PA, Nestler JE. Association between the current use of low-dose oral contraceptives and cardiovascular arterial disease: a meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:3863-70.
- Sanchez-Guerra M, Valle N, Blanco LA, Combarros O, Pascual J. Brain infarction after postcoital contraception in a migraine patient (carta). *J Neurol*. 2002;249:774.
- Hamandi K, Scolding NJ. Emergency contraception and stroke (carta). *J Neurol*. 2003;250:615-6.
- Lorentz IT. Parietal lesion and Enavid (carta). *BMJ*. 1962;2:1191.
- Tzourio C, Tehindrazanarivelo A, Iglésias S, Alperovitch A, Chedru F, d'Anglejan-Chatillon J, et al. Case-control study of migraine and risk of ischaemic stroke in young women. *BMJ*. 1995;310:830-3.

7. Carolei A, Marini C, De Matteis G. History of migraine and risk of cerebral ischaemia in young adults. The Italian National Research Council Study Group on Stroke in the Young. *Lancet*. 1996;347:1503-6.
8. Chang CL, Donaghy M, Poulter N. Migraine and stroke in young women: case-control study. The World Health Organisation Collaborative Study of Cardiovascular Disease and Steroid Hormone Contraception. *BMJ*. 1999;318:13-8.
9. Collaborative Group for the Study of Stroke in Young Women. Oral contraceptives and stroke in young women. Associated risk factors. *JAMA*. 1975;231:718-22.
10. Schwartz SM, Petitti DB, Siscovick DS, Longstreth Jr WT, Sidney S, Raghunathan TE, et al. Stroke and use of low dose oral contraceptives in young women: a pooled analysis of two US studies. *Stroke*. 1998;29:2277-84.

Luis Alberto Rodríguez de Antonio, Blanca Fuentes,
 María José Aguilar-Amat, Exuperio Díez-Tejedor*

Unidad de Ictus, Servicio de Neurología, Hospital Universitario La Paz,
 Universidad Autónoma de Madrid, IdiPAZ, Madrid, España

*Autor para correspondencia.

Correos electrónicos: ediezt@meditex.es,
ediez.hulp@salud.madrid.org (E. Díez-Tejedor).

doi:10.1016/j.medcli.2010.05.020

Proteína C activada en malaria grave por *Plasmodium falciparum*

Activated protein C in severe plasmodium falciparum malaria

Sr. Editor:

Presentamos el caso de una paciente de 59 años que a las 72 horas de volver de un viaje de placer a Burkina Faso ingresa por Urgencias de nuestro centro con un cuadro de fiebre de 40°, dolor abdominal, diarrea, lesiones purpúricas, con Escala de Coma de Glasgow (GCS) de 15 puntos. La paciente no había tomado ningún tipo de profilaxis contra la malaria.

Los antecedentes personales de la paciente incluían tabaquismo e ictus recurrentes criptogénicos en arteria cerebral media sin secuelas, en tratamiento antiagregante.

Ingresa en Sala de Infecciosos de nuestro centro presentando en frotis de sangre abundantes hematíes parasitados (> 70%) por *Plasmodium falciparum*. Mala evolución clínica en menos de 12 horas, a pesar de haberse iniciado tratamiento con quinidina vía intravenosa a dosis de 15 mg/kg como dosis de carga, seguido por 7,5 mg/kg cada 8 horas. Ingresa en nuestra Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con cuadro clínico compatible con malaria complicada con encefalopatía con deterioro del nivel de conciencia (GCS de 6), episodio convulsivo, parálisis facial derecha y localización del dolor con asimetría entre miembros, precisando de IOT y conexión a VM, es decir cuadro clínico compatible con malaria cerebral. En las siguientes 12 horas de estancia en la UCI la paciente desarrolla: fallo cardiovascular que precisa de perfusión continua de noradrenalina; lesión pulmonar aguda con $PAO_2/FIO_2 < 250$ mmHg con infiltrado bilateral, y fallo renal oligúrico con diuresis por debajo de 0,5 ml/kg a pesar de correcta reposición de volumen, con ascenso progresivo de urea y creatinina. Dada la rápida progresión hacia disfunción multiorgánica procedemos a la administración de drotrecogin alfa activada (Xigris®) 24 µg/kg/h durante 96 horas, previo consentimiento informado y al no existir contraindicación absoluta para su administración.

La evolución posterior fue favorable, siendo dada de alta a los 28 días de estancia en UVI solo precisando de rehabilitación, con alta hospitalaria dos semanas después con calidad de vida idéntica a la previa a su ingreso.

La malaria es la enfermedad parasitaria más importante en humanos, causando de 150 a 300 muertes cada hora^{1,2}. En España, en 2008, según datos oficiales, se registraron 389 casos importados de malaria, de los cuales 4 fueron mortales.

En contra de lo que se cree, los casos importados no solo se deben a inmigrantes que acuden a su país por motivos vacacionales, sino a personas que viajan, como en nuestro caso, a zonas de riesgo sin seguir las medidas aconsejadas de profilaxis.

La malaria grave se define como una malaria aguda con altos niveles de parasitemia (> 5%) y/o signos de disfunción orgánica³: alteración de la conciencia con o sin convulsiones; síndrome de distrés respiratorio del adulto (SDRA); colapso circulatorio; fallo renal, hemoglobinuria; fallo hepático; coagulación intravascular diseminada; anemia severa; hipoglucemia.

La malaria cerebral es la forma más grave de la enfermedad⁴, y se asocia con isquemia que afecta tanto a los hemisferios cerebrales, como al cerebelo y tronco cerebral. Los pacientes que presentan GCS bajo y convulsiones tienen un peor pronóstico⁵. Con la punción lumbar, previa transfusión de plaquetas, descartamos proceso meníngeo bacteriano concomitante, por lo que no se identificaba otra causa de coma, apoyando junto al GCS bajo (Blantyre ≤ 2) y la parasitemia de alta densidad el diagnóstico de malaria cerebral⁶.

Aunque valoramos el empleo de exanguinotransfusión, este actualmente permanece controvertido, no siendo recomendado por las WHO guidelines⁷, pero sí por los CDC en pacientes con densidad de parásitos superior al 10% y formas graves, decidiéndose en nuestro caso su no empleo.

La proteína C activada ha sido utilizada en el tratamiento de malaria grave y debe ser iniciada dentro de las primeras 48 horas del inicio de la sepsis^{3,7-9}. En nuestro caso su empleo fue dentro de las primeras 12 horas del inicio del deterioro clínico de la paciente, lo que creemos fue fundamental a la vista de la evolución posterior. La proteína C activada debe ser considerada una opción de tratamiento en estos pacientes, aunque se requieren nuevos estudios que evalúen la efectividad y el riesgo-beneficio de dicho tratamiento.

Bibliografía

1. World Health Organization. World Malaria Report 2008. Geneva, Switzerland; 2008.
2. Losert H, Schmid K, Wilfing A, Winkler S, Staudinger T, Kletzmayr J, et al. Experiences with severe *P. falciparum* malaria in the intensive care unit. *Intensive Care Med*. 2000;26:195-201.
3. Nau A, Peytel E, Petrognani R. Is there a place for activated protein C (Xigris) in the treatment of severe imported malaria in the adult? *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;25:1085-6.
4. Curriel E, Mora J, Chaparro MJ. Paludismo cerebral en una gestante. *Med Intensiva*. 2008;32:364.
5. Krishnan A, Karnad DR. Severe falciparum malaria: An important cause of multiple organ failure in Indian intensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2003;31:2278-84.
6. WHO guidelines for treatment of malaria. Geneva: World Health Organization; 2006.
7. Rankin LG, Austin DLH. The use of activated protein C in severe *Plasmodium falciparum* malaria. *Anaesth Intensive Care*. 2007;35:428-32.
8. Kendrick BJL, Gray AG, Pickworth A, Watters PR. Drotrecogin alfa (activated) in severe falciparum malaria. *Anaesthesia*. 2006;61:899-902.
9. Bruneell F, Hocqueloux L, Legriel S. Activated protein C (Xigris) during severe imported malaria: look at benefit/risk ratio. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2006;26:263-4.