

Disautonomías neurovegetativas: un caso clínico interesante

Neurovegetative dysautonomies: an interesting clinical case

Dra. Jany Pozo-Díaz^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-5140-8167>

¹Universidad de Ciencias Médicas de Pinar del Río. Hospital General Abel Santamaría Cuadrado. Departamento Unidad de Cuidados Progresivos de la Vice Dirección de Atención al Grave. Pinar del Río, Cuba.

*Autor para la correspondencia (email): janypozod@infomed.sld.cu

RESUMEN

Fundamento: la hiperactividad simpática paroxística consiste en episodios autolimitados de hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea, hiperhidrosis, disminución del nivel de conciencia, aumento del tono muscular con postura en extensión, hipertermia, sialorrea y midriasis. Con frecuencia se retrasa su reconocimiento lo que incrementa la morbilidad y mortalidad.

Objetivo: conocer la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad para mayor supervivencia del paciente afectado.

Presentación del caso: paciente de 33 años de edad, femenina, que desarrolló una hiperactividad simpática paroxística asociada con hidrocefalia obstructiva.

Conclusiones: debe sospecharse la enfermedad en pacientes con daño cerebral agudo de diversas causas. El diagnóstico temprano es vital para evitar estudios diagnósticos e intervenciones innecesarias e iniciar un tratamiento rápido y apropiado que modifique la evolución del síndrome.

DeCS: DISAUTONOMÍAS PRIMARIAS/terapia; DISAUTONOMÍAS PRIMARIAS/diagnóstico; HIPERCINESIA; HIDROCEFALIA; LESIONES ENCEFÁLICAS.

ABSTRACT

Background: paroxysmal sympathetic hyperactivity consists of self-limited episodes of arterial hypertension, tachycardia, tachypnea, hyperhidrosis, decreased level of consciousness, increased muscle tone with extension posture, hyperthermia, sialorrhea and mydriasis. Frequently their recognition is delayed, which increases morbidity and mortality.

Objective: to make known the importance of an early diagnosis and treatment of the entity for greater survival of the affected patient.

Case report: a 33-years-old female patient who developed a paroxysmal sympathetic hyperactivity associated with obstructive hydrocephalus.

Conclusions: the entity should be suspected in patients with acute brain damage of various etiologies. Early diagnosis is vital to avoid unnecessary diagnostic studies and interventions and to initiate a rapid and appropriate treatment that modifies the evolution of the syndrome.

DeCS: PRIMARY DYSAUTONOMIAS/therapy; PRIMARY DYSAUTONOMIAS/diagnosis; HYPERKINESIS; HYDROCEPHALUS; BRAIN INJURIES.

Recibido: 13/12/2018

Aprobado: 06/04/2019

Ronda: 2

INTRODUCCIÓN

El sistema autónomo regula básicamente todas las funciones voluntarias e involuntarias del cuerpo, desde el parpadeo hasta el latir del corazón, de manera sencilla el sistema nervioso es el centro de mando del que dependen los demás sistemas de órganos y partes del cuerpo, por lo tanto, imagina la crisis en la que entraría una persona a quien le falla dicho motor. Los síntomas son muy variados y pueden incluir problemas con la regulación de la frecuencia cardíaca, la presión arterial, la temperatura corporal y la transpiración. Otros síntomas incluyen fatiga, mareo, sensación de mareo o desmayo (síncope), debilidad y deterioro cognitivo. No es contagiosa, no es mortal, sí puede influir en la forma de vida, inicia en la pre adolescencia o adolescencia, aunque no hay una edad estimada para que surja.

Esta enfermedad es mucho más frecuente en mujeres (10 por cada 1 hombre), sobre todo jóvenes. Se puede decir que las disautonomías pueden ser de origen central o periférico, al igual que otros tipos de afectación del sistema nervioso. Con respecto al tiempo de evolución, pueden ser agudas o crónicas; al depender del tipo de conexión dañada pueden ser: simpáticas o parasimpáticas. ⁽¹⁾

La incidencia de estos casos en la institución está subestimada por una falla del reconocimiento de los síntomas y de la enfermedad. En la casuística retrospectiva de la institución en cuestión no se encontró que hubiera casos previos con la hiperactividad simpática paroxística (HSP).

En relación al manejo terapéutico, la no existencia de ensayos clínicos hace que éste no esté bien definido. Se prefiere combinar varios fármacos frente a la monoterapia. En los episodios agudos se emplean opioides y, como segunda opción, benzodiazepinas de acción corta, betabloqueadores del tipo propranolol, entre otros. ⁽²⁾ Se persiguió como objetivo dar a conocer la importancia de un diagnóstico y tratamiento precoz de la enfermedad para mayor supervivencia del paciente afectado mediante la exposición del caso clínico y una revisión bibliográfica amplia como sustrato teórico del tema en cuestión.

PRESENTACIÓN DEL CASO CLÍNICO

Paciente femenina de 33 años, color de piel negra, de procedencia urbana, que tiene antecedentes personales de salud de padecer de hipertensión arterial (HTA), infarto cerebral antiguo y cesárea anterior, que fue llevada al Hospital General Abel Santamaría. Se quejaba de cefalea intensa, acompañado de vómitos centrales, rigidez muscular y pérdida del conocimiento ya en el servicio de Emergencias.

Al ingreso se le constataron cifras de tensión arterial de 150/100 mmHg, además de una puntuación de la escala del coma de Glasgow (EsCG) de cinco a seis puntos asociado anisocoria y reacción anormal al dolor. Se intubó y fue conectada a equipo de ventilación mecánica; se le realizó una tomografía axial computarizada simple (TACs) la cual reveló imagen hiperdensa de 63-65 UH (sangre) adyacente a la región talámica izquierda y al tercer ventrículo, con presencia de sangre en el sistema ventricular con dilatación y abombamiento del ventrículo en cuestión.

La radiografía de tórax y el ecosonograma abdominal descartaron lesiones extraneurológicas de importancia, la analítica sanguínea no mostró alteraciones considerables. Se le realizó por el servicio de neurocirugía una ventriculostomía por trépano para evacuar la sangre y realizar lavados intraventriculares con antimicrobianos.

Fue ingresada en los servicios de Unidad de Cuidados Intensivos 2 (UCI2) donde enfrentó como complicaciones una neumonía asociada a la ventilación mecánica por *Enterobacter aerógenes* multirresistente, neumotórax izquierdo postraumático por realización de abordaje venoso profundo, hidrocefalia obstructiva, meningoencefalitis bacteriana nosocomial, y disturbios del medio interno de los cuales el más significativo fue una hipernatremia severa con sodio (Na) sérico en 173 mEq; complicaciones esperadas en este tipo de paciente multiagredido, diagnosticadas clínica y complementariamente que fueron tratadas, por lo cual se estabilizó su evolución y fue trasladada al servicio de Cuidados Progresivos de la misma institución. Se le realizó traqueostomía y gastrostomía durante la estancia en el servicio.

A los 30 días de estadía hospitalaria desarrolló un trastorno disautonómico neurovegetativo simpático o hiperactividad simpática paroxística (HSP) dado por los siguientes síntomas y signos: hiperpirexia central, taquipnea de súbito comienzo y final, taquiarritmia de súbita aparición y término, hipertensión arterial mantenida, hiperhidrosis profusa y postura de descerebración.

A veces esos signos y síntomas aparecían al momento del examen físico y remitían solo o con medicación. Se comenzó a medicar primeramente con clorpromacina a 75 mg diarios intravenoso (IV), o acetaminofén a 3 g diarios, pero realmente los síntomas y signos adquirieron mejoría con la administración de morfina (20 mg) a 0,05 mcg/kg/h y propanolol (40 mg) a 1/2 tableta c/8h por gastrostomía. De tal manera que desaparecieron los mismos al término de 10 días de manejo farmacológico mantenido.

Luego experimentó un ascenso en la EsCG con una puntuación de 11 puntos, en ocasiones obedecía órdenes sencillas y con apertura ocular espontánea. Se trasladó a servicios de medicina interna con resolución del trastorno disautonómico neurovegetativo simpático a los 15 días de estadía en el servicio de Cuidados Progresivos (Figura 1, 2, 3 y 4).



Figura 1. Paciente convaleciente.



Figura 2. Posición de las manos y ojos posterior al alta médica en fase de convalecencia.



Figura 3. Posición de los pies en fase convaleciente.



Figura 4. Estado de postración de convaleciente la paciente en estado consciente.

DISCUSIÓN

El término sistema nervioso autónomo (SNA) incluye todas las vías aferentes y eferentes que controlan la función visceral. Las enfermedades del sistema nervioso autonómico tienen manifestaciones heterogéneas, se diagnostican tarde y se manejan, en general de forma inadecuada. ⁽¹⁾

Las alteraciones episódicas de la temperatura corporal, la presión arterial, la frecuencia respiratoria y cardíaca, el tamaño pupilar y el nivel de conciencia, que coinciden con hiperhidrosis, salivación excesiva y postura extensora han sido asociadas con diversas alteraciones del sistema nervioso central (SNC). Algunos ejemplos son la agenesia del cuerpo caloso, los tumores supraselares y diencefálicos, la hidrocefalia y las crisis diencefálicas secundarias a lesiones traumáticas, hemorragias subaracnoides, hipoxia cerebral y lesiones medulares. ⁽²⁾

Los afectados muestran aparición insidiosa y recurrente de episodios autolimitados de hipertensión arterial, taquicardia, taquipnea, hiperhidrosis, disminución del nivel de conciencia, aumento del tono muscular con postura de descerebración, hipertermia y sialorrea y midriasis, con una duración de hasta diez horas. Según nos cita Domínguez Jiménez E et al. ⁽³⁾ el primer caso publicado con manifestaciones de hiperreactividad simpática fue en 1929 por Penfield otorgándole el nombre de epilepsia diencefálica a la enfermedad. Pero luego de descartarse la actividad epileptiforme se le dio al desorden otras denominaciones: disautonomías, tormenta autonómica, tormenta simpática paroxística, crisis autonómicas, crisis diencefálicas, crisis disautonómicas, síndrome de disfunción disautonómica, entre otros. No fue hasta 2007 que se decidió por la propuesta de varios autores nombrar a la enfermedad como hiperactividad simpática paroxística (HSP), sin llegar a consenso alguno. ⁽³⁾

La acetilcolina que trabaja más en el sistema nervioso parasimpático es la responsable de mucha de la estimulación de los músculos, al incluir los músculos del sistema gastrointestinal, se pueden encontrar también, en las neuronas sensoriales y en el sistema nervioso autónomo y participa en la programación del sueño *rapid eyes movement* (REM). Además de que interviene en la ingestión de alimentos y en la digestión, en los procesos anabólicos y el reposo físico. Aumenta tanto el flujo sanguíneo del

tracto gastrointestinal, el tono muscular gastrointestinal, las secreciones endocrinas gastrointestinales y disminuye la frecuencia cardíaca. ⁽⁴⁾

En el sistema nervioso simpático trabaja la norepinefrina (antes llamada noradrenalina). La cual está asociada con la puesta en alerta máxima de nuestro sistema nervioso. Es prevalente en el sistema nervioso simpático, e incrementa la tasa cardíaca y la presión sanguínea. Las glándulas adrenales la liberan en el torrente sanguíneo, junto con su pariente la epinefrina. Es también importante para la formación de memorias. El estrés tiende a agotar nuestro almacén de adrenalina, mientras que el ejercicio tiende a incrementarlo. Las anfetaminas *speed* funcionan al causar la liberación de norepinefrina. Ambas se encuentran en la médula suprarrenal. ⁽⁴⁾

El control del flujo simpático en el SNC está mediado por receptores de opioides ubicados tanto en el cerebro como en aferentes nociceptivos de los reflejos somatosimpáticos, aferentes vagales (incluye los barorreceptores), vías simpáticas periféricas y sus órganos efectores. Esto explicaría el efecto supresivo de la morfina al actuar sobre mecanismos moduladores hiperactivados. El incremento de la presión del pulso durante las crisis refleja la liberación de catecolaminas adrenomedulares además del incremento de la activación neural simpática. Estos mecanismos proveen la base para la efectividad del tratamiento con beta-bloqueantes.

A lo largo del tiempo las crisis autonómicas han tenido diferentes denominaciones, a saber: epilepsia autonómica diencefálica, síndrome de desregulación central, espasmos crónicos de decerebración, paroxismos tónicos cerebelosos, respuesta simpaticoadrenal, síndrome mesencéfalo agudo, epilepsia diencefálica, síndrome de disfunción autonómica, síndrome apálico traumático, síndrome de desregulación hipotálamo-mesencéfalo, tormenta autonómica, hiperpirexia asociada con contracción muscular excesiva, tormenta simpática paroxística, síndrome de disfunción autonómica e hiperactividad simpática paroxística. ⁽⁵⁾

La paciente presentó una HSP secundaria a hidrocefalia obstructiva producto de la enfermedad cerebrovascular hemorrágica que le dio origen, sin evidencia durante los episodios, de actividad epileptiforme o foco infeccioso y con excelente respuesta al tratamiento con betabloqueantes y morfina. Presentó además una rápida conexión con el medio, con respuesta a órdenes simples, hecho no descrito en la literatura hasta el momento.

Jódar Morente et al. ⁽⁶⁾ definen en adultos un síndrome propio de supervivientes de un daño cerebral adquirido y severo con aumentos transitorios de tono simpático (taquicardia, taquipnea, hipertensión arterial, sudoración profusa y aumento de temperatura) así como de tono muscular. Su causa más frecuente es la lesión traumática cerebral (79,4 %), seguido de hemorragia subaracnoidea (11,3 %) anoxia cerebral (9,7 %), ictus (5,4 %) y encefalitis autoinmune (5,7 %), aunque pueda haber otras causas.

Los autores anteriores también agregan que el inicio de los síntomas suele ocurrir a los diez días del ingreso (79 %) de los pacientes, pero hay casos descritos las primeras 72 horas. Suele debutar en unidades de cuidados intensivos lo que coincide con la extubación, o bien en unidades de larga estancia o neurorrehabilitación.

El diagnóstico era clínico y de exclusión años atrás, al obtener una probabilidad clínica de la presencia del cuadro.⁽⁷⁾ Sin embargo, ya existen criterios diagnósticos bien definidos mencionados por Domínguez Jiménez E et al.⁽³⁾ como los de Baguley IJ et al.⁽⁸⁾ quienes lo basan en la presencia de cinco de siete de los siguientes signos y síntomas: taquicardia, hipertensión arterial, hipertermia, taquipnea, distonía, postura extensora y sudoración excesiva.^(3,8)

Rabinstein AA,⁽⁷⁾ propone que se deben presentar cuatro de seis criterios característicos: fiebre de 38,3 °C o mayor, taquicardia mayor de 120 latidos por minuto (o 100 si el paciente está tratado con un beta bloqueador), presión sistólica mayor de 160 mmHg, más de 30 respiraciones por minuto, hiperhidrosis y postura en extensión o distonía severa,⁽⁷⁾ otros investigadores propusieron que la forma de diagnosticarlo debía ser con base a la respuesta de administración de 10 miligramos de sulfato de morfina vía intravenosa. Este último criterio fue el que se llevó a cabo en el servicio y el grupo básico de trabajo cree que es el mejor, debido a que es diagnóstico y terapéutico. Se han descrito tres fases del cuadro clínico, la primera, con una semana de duración por lo que resulta difícil distinguirla, ya que los pacientes se encuentran por lo general en áreas de cuidados intensivos sedados y orointubados. La segunda se presenta entre la segunda y cuarta semana, con cambios disautonómicos claros y en la tercera comienzan las crisis disautonómicas.⁽⁷⁾

Los diagnósticos diferenciales son síndrome de abstinencia alcohólica o a drogas, serotoninérgico o neuroléptico maligno, dolor, sepsis, infecciones del SNC, epilepsia, hemorragia intracraneal, enfermedad tromboembólica, hipoxia, tormenta tiroidea, infarto agudo de miocardio y ansiedad.⁽⁹⁾

No hay definido un límite analítico de catecolaminas para confirmar o excluir el diagnóstico de HSP. Tampoco hay relación entre elevación de la presión intracraneal y los episodios de HSP. La presencia de lesiones en la tomografía axial computarizada no son patognomónicas. La resonancia magnética es más adecuada para estudiar el tronco de encéfalo e identificar lesiones axonales difusas, pero son necesarios más estudios.⁽⁹⁾

En relación al manejo terapéutico, la no existencia de ensayos clínicos hace que éste no esté bien definido. Se prefiere combinar varios fármacos frente a la monoterapia. En los episodios agudos se emplean opioides y, como segunda opción, benzodiazepinas de acción corta.

Se han utilizado diferentes drogas en el tratamiento de estos cuadros, que incluyen sulfato de morfina, oxicodona, midazolam, propranolol, clonidina, clorpromazina, bromocriptina, dantrolene, atenolol y labetalol. La bromocriptina, agonista de receptor de dopamina, ha sido efectiva en disminuir la hipertermia y la diaforesis.⁽⁹⁾

El propranolol es útil para manejar la taquicardia y la hipertensión.⁽¹⁰⁾ La clorpromazina tanto por vía oral, endovenosa o intramuscular controla la hipertermia severa de forma rápida. De persistir el paciente con postura extensora se puede agregar dantrolene. La mayoría de los autores, como es el caso de May CC et al.⁽¹⁰⁾ prefieren la utilización de sulfato de morfina más propranolol.^(7,9,10)

Se han ensayado otras opciones. La clonidina es un agonista alfa que se usa como primer agente de tratamiento. Reduce las catecolaminas en sangre de los pacientes con traumatismo craneoencefálico sin afectar al flujo cerebral, y disminuye la presión arterial. La dexmedetomidina se ha empleado con

con éxito en casos refractarios al resto de tratamientos, pero su administración exclusiva por vía intravenosa limita sus posibilidades de uso. ⁽¹¹⁾

De los betabloqueantes el propranolol es del que más evidencia se dispone, se emplea tanto por vía oral como por vía rectal con buenos resultados. La morfina aporta múltiples beneficios en el manejo del cuadro. Debe emplearse de forma intravenosa de manera inicial. En fases posteriores puede usarse vía oral o rotar a oxycodona. ⁽¹²⁾

La gabapentina también se ha empleado con éxito en este contexto clínico. El baclofeno puede emplearse en segunda línea. Las benzodiacepinas deben reservarse, y evitar el empleo de antagonistas dopaminérgicos o bromocriptina. ⁽¹²⁾

Se considera que la hiperactividad simpática paroxística (HSP) representa un desafío diagnóstico. En un contexto clínico apropiado y al descartar las causas infecciosas, sin evidencia en el electroencefalograma (EEG) de actividad epileptiforme durante las crisis, y con imágenes del SNC que descarten lesiones estructurales en diencefalo, tronco o tálamo, así como la hidrocefalia, el inicio del tratamiento con morfina y beta-bloqueantes no debería demorarse. Es fundamental conocer e incorporar a la HSP diagnóstico diferencial en este grupo de pacientes, minimiza la solicitud de estudios diagnósticos e insta un tratamiento apropiado que modifique la evolución. ^(8,13)

CONCLUSIONES

La importancia del tratamiento oportuno puede disminuir las secuelas en este tipo de pacientes. En el centro fue posible manejar con éxito un paciente diagnosticado y tratado de forma oportuna.

La hiperactividad paroxística simpática ha pasado de ser una enfermedad difusa y confundida con crisis epilépticas a conformarse como un cuadro clínico propio con un cuerpo teórico y una evidencia cada vez mayor. Aún así, es difícil asegurar su diagnóstico, y sólo se puede afirmar como probable. Quedan muchas que aprender: consensuar unos criterios objetivos y aceptados de manera universal, definir la epidemiología y la fisiopatología del cuadro y comparar los diversos tratamientos entre sí, por ejemplo. Se cree que mantener un alto grado de sospecha y comunicar su diagnóstico y la experiencia de tratamiento a la comunidad de forma que aumente la evidencia disponible sobre ella es la mejor manera de que cobre la importancia que merece.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Kaufmann H, Saadia D, Voustianiouk A. Midodrine prevents neurally mediated syncope triggered by head-up tilt; a double blind crossover study. *Annals Neurol* [Internet]. 2002 [citado 23 May 2018];52(3):[aprox. 4 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1002/ana.10293>
2. Kishner S, Augustin J, Strum S. Post Head Injury Autonomic Complications. *Medscape* [Internet]. 2017 [citado 23 May 2018]. Disponible en: <https://emedicine.medscape.com/article/325994-overview#showall>
3. Dominguez Jiménez E, Piña Ramirez BM, García Ramírez JL, Lambert Cerda C, Arellano de la <http://revistaamc.sld.cu/>

- Hoz JD, Bravo Oro A. Hiperactividad simpática paroxística: Descripción de dos casos clínicos pediátricos y revisión de la literatura. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2012 [citado 23 May 2018];13(2):[aprox. 6 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2012/rmn122e.pdf>
4. Saez Morales A. Disautonomía: falla del sistema nervioso autónomo [Internet]. Mexico: Secretaría de Salud; 2014 [citado 23 May 2018]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/articulos/disautonomia-la-falla-del-sistema-nervioso-central-autonomo?idiom=es>
5. Raj SR. Postural tachycardia síndrome (POTS). Circulation [Internet]. 2013 [citado 13 May 2018];127:[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://circ.ahajournals.org/content/127/23/2336>
6. Jódar Morente FJ, Almenara Escribano MD, Ortega Armenteros MC, Gálvez Gálvez EM, García Jiménez R. Hiperactividad paroxística simpática: Descripción de un caso y revisión de la literatura. RMJ [Internet]. 2016 [citado 23 May 2018];(Abr):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/chjaen/files/pdf/1466079372.pdf>
7. Rabinstein AA. Paroxysmal sympathetic hyperactivity in the neurological intensive care unit. Neurol Res [Internet]. 2007 [citado 23 May 2018];29:[aprox. 3 p.]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/abs/10.1179/016164107X240071>
8. Moreno-Estrada VM, Viera Dórame RF, Zarate Martínez JM. Crisis Diencefálicas o Hiperactividad Simpática Paroxística: Experiencia en el Hospital Central Militar. Rev Mex Neuroci [Internet]. 2017 [citado 23 May 2018];18(2):[aprox. 7 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revmexneu/rmn-2017/rmn172k.pdf>
9. May CC, Oyler DR, Parli SE, Talley CL. Rectal propranolol controls paroxysmal sympathetic hyperactivity: a case report. Pharmacotherapy [Internet]. 2015 [citado 23 May 2018];35(4):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.1002/phar.1568>
10. Sheldon RS, Grubb BP, Olshansky B, Shen WK, Calkins H, Brignole M, et al. 2015 Heart rhythm society expert consensus statement on the diagnosis and treatment of postural tachycardia syndrome, inappropriate sinus tachycardia, and vasovagal syncope. Heart Rhythm [Internet]. 2015 Jun [citado 28 May 2019];12(6):[aprox. 22 p.]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5267948/>.
11. Solís Ayala E, García Frade RL. Análisis del comportamiento hemodinámico durante la prueba de inclinación de acuerdo con los distintos tipos de respuesta disautonómica (estudio REDIS-2, respuesta disfuncional, subanálisis del estudio REDIS). Med Int Méx [Internet]. 2016 [citado 23 May 2018];32(3):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2016/mim163f.pdf>
12. Fernández Ortega JF, Prieto Palomino MA, Muñoz López A, Lebron Gallardo M, Cabrera Ortiz H, Quesada García G. Prognostic influence and computed tomography findings in dysautonomic crises after traumatic brain injury. J Trauma [Internet]. 2006 [citado 23 May 2018];61(5):[aprox. 5 p.]. Disponible en: <https://insights.ovid.com/crossref?an=00005373-200611000-00015>
13. Baguley IJ. Autonomic complications following central nervous system injury. Semin Neurol [Internet]. 2008 [citado 23 May 2018];28(5):[aprox. 10 p.]. Disponible en: <https://www.thieme-connect.com/DOI/DOI?10.1055/s-0028-1105971>