

Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



TOMO VII PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

María Eugenia Pérez Margallo
Beatriz García Esteban
María Antonia Berrocal Javato
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado



Declarado de Interés
Científico Sanitario



Atención Farmacéutica En Casos Clínicos

desde la perspectiva de las guías de práctica clínica

RESIDENTES DE FARMACIA HOSPITALARIA
REGIÓN DE CASTILLA LA MANCHA



TOMO VII

PATOLOGÍA

NEUROLÓGICA

María Eugenia Pérez Margallo
Beatriz García Esteban
María Antonia Berrocal Javato
Servicio de Farmacia
Hospital General Nuestra Señora del Prado



Declarado de Interés
Científico Sanitario



Contenidos del Servicio de Farmacia del Hospital General Nuestra Señora del Prado

Edita: IDEM Digital Salamanca, S.L.

ISBN: 978-84-16324-85-9

Depósito Legal: S.46-2019

Atención Farmacéutica en Casos Clínicos

TOMO VII

PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

María Eugenia Pérez Margallo
Beatriz García Esteban
María Antonia Berrocal Javato

Servicio de Farmacia.
Hospital General Nuestra Señora del Prado.

ÍNDICE DE CAPÍTULOS

TOMO VII: PATOLOGÍA NEUROLÓGICA

1. Síndrome de Guillain-Baré.....	7
Autores: Francisca Sánchez Rubio, Ismael Pérez Alpuente, María Rosa Ortiz Navarro.	
Gerencia de Atención Integrada de Albacete.	
2. Encefalitis vírica.....	21
Autores: José Marco del Río, Sonia Ruiz Sánchez, Rebeca Aldaz Francés.	
Gerencia de Atención Integrada de Albacete.	
3. Esclerosis múltiple.....	35
Autores: María Teresa Gómez Lluch, Clara Notario Dongil, Beatriz Proy Vega.	
Hospital General La Mancha Centro, Alcázar de San Juan.	
4. Miastenia Gravis	55
Autores: Miguel Ángel Mallof Yáñez, Abraham David Sánchez Cadena, Raquel Lozano Toledo.	
Hospital General Universitario de Ciudad Real.	
5. Enfermedad de Alzheimer	67
Autores: Isabel Benet Giménez, Sara Donaire Martínez, María Luisa Moreno Perulero.	
Hospital General Universitario de Ciudad Real.	
6. Ictus.....	81
Autores: Marta Llorente Serrano, Inmaculada Martín Niño, Andrea Portela Sotelo, Yolanda González Gero.	

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

7. Migrañas 99

Autores: Adriana Álvarez Nonay, María Lavandeira Pérez, María Blanco Crespo.

Hospital Universitario de Guadalajara.

8. Enfermedad de Parkinson..... 115

Autores: Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña, Inés Mendoza Acosta, Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Eva Martín Alcalde.

Hospital Universitario de Guadalajara.

9. Epilepsia 129

Autores: María Eugenia Pérez Margallo, Beatriz de la Calle Riaguas, Beatriz García Esteban.

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

10. Distrofia Muscular de Duchenne 151

Autores: Ana García Sacristán, Ana Domínguez Barahona, Cristina Blázquez Romero.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

11. Enfermedad de la motoneurona 165

Autores: Helena Quirós Ambel, Silvia González Suárez, Cristina Blázquez Romero.

Hospital Virgen de la Salud. Toledo

1. Síndrome de Guillain-Baré

Autores: Francisca Sánchez Rubio, Ismael Pérez Alpuente, María Rosa Ortiz Navarro.
Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

El Síndrome de Guillain-Barré (SGB) es un trastorno neurológico autoinmune en el cual el sistema inmunitario actúa frente a la mielina de las neuronas del sistema nervioso periférico. Se impide la transmisión de las señales nerviosas sensitivas inhibiéndose la capacidad sensitiva, y también de las señales nerviosas motoras, produciéndose parálisis muscular.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia a nivel mundial es de 1,1 casos por cada 100.000 personas y año entre todas las edades. La incidencia anual aumenta con la edad (0,6 casos por 100.000 personas en niños, y 2,7 casos cada 100.000 personas en personas mayores de 80 años). La prevalencia es de 1,5 veces mayor en hombres que en mujeres¹.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Se trata de una respuesta humoral mediada por un trastorno en linfocitos T cuya neuropatía axonal motora parece mediada por anticuerpos (Ac). La respuesta inmune podría iniciarse por la similitud entre estructuras moleculares de microorganismos (como glicanos) y moléculas de la superficie axonal (como gangliósidos GM1 y GD1a)^{2,3}.

Las diferencias de incidencia entre poblaciones reflejan variaciones genéticas en la susceptibilidad o exposición a patógenos. Por ejemplo, *Campylobacter jejuni* es la infección más común: se ha encontrado en el 25-50 % de los pacientes⁴. Los virus citomegalovirus, Epstein-Barr, influenza A y micoplasmas como *Mycoplasma pneumoniae*, son otros patógenos asociados con el SGB⁵⁻⁸. Recientemente se ha demostrado una relación entre el SGB y la exposición al virus Zika (pacientes con Ac anti-Zika)⁹. La exposición también puede producirse a través de preparados de origen microbiano como las vacunas de la rabia y virus influenza⁷.

Recientemente se ha descubierto que los epítomos altamente conservados de los receptores de linfocitos T se encuentran sobre todo en los linfocitos T que se relacionan con la regulación del sistema inmune. Estas estructuras altamente conservadas se encuentran más en proteínas de patógenos que han coevolucionado con los humanos que en aquellos patógenos no comensales. Estas estructuras conservadas podrían ser el puente de unión entre los patógenos y la autoinmunidad¹⁰.

1.3. CLÍNICA

La enfermedad aparece progresivamente pudiendo llegar a durar varias semanas, pero normalmente produce una regresión y una recuperación total.

Inicialmente comienza con un hormigueo y debilidad muscular, principalmente en las extremidades inferiores, y puede extenderse a los brazos y cara. Puede llegar incluso a producir parálisis de estos músculos, y en los casos más graves llegar a inhibir la deglución y el habla. En el 20-30% de los pacientes puede llegar a producir la parálisis de los músculos torácicos dificultando la respiración. A pesar del alto índice de curación, del 3 al 5 % de los casos pueden llegar a producir la muerte por la parálisis pulmonar, septicemia, trombosis pulmonar o paro cardíaco⁹.

Hughes et al, publicaron una escala para clasificar el grado de discapacidad producido por el SGB¹¹:

0. Buena salud.

1. Síntomas menores o signos de neuropatía, pero capaz de realizar trabajos manuales/ capacidad de correr.

2. Capacidad de andar sin ayuda de bastón (5 metros a través de un espacio abierto), pero incapacidad para realizar trabajos manuales.

3. Capacidad de andar con bastón o dispositivo de soporte (5 metros a través de un espacio abierto).

4. Paciente encamado o en silla sujeto.

5. Requerimiento de ventilación asistida.

6. Muerte.

1.4. DIAGNÓSTICO

La exploración clínica en busca de los signos y síntomas son los criterios fundamentales en los cuales se basa el diagnóstico. Entre otros, se realiza la prueba de Romberg, enfocada a la búsqueda de ataxia sensitiva, o el signo de Gowers, presente en ciertas miopatías.

Los pacientes con sospecha de SGB deben someterse a una punción lumbar. En el líquido cefalorraquídeo (LCR) se produce un desequilibrio citoalbuminológico (mismo número de células, pero incremento de niveles de proteínas)¹². La concentración de proteínas en el LCR en la primera semana presenta unos niveles normales, pero en más del 90% de los pacientes aumenta al final de la segunda semana¹³. En alrededor del 15% de los pacientes se produce un incremento de recuento de células en LCR significativo (10-30 cel/microL)¹⁴.

Los estudios de conducción nerviosa (CN) suelen ser normales en el inicio de la enfermedad, pero las anomalías en la CN aumentan y son más pronunciadas a las dos semanas del inicio de la debilidad muscular¹⁵.

En el plasma de alrededor del 50 % de los pacientes aparecen Ac anti-gangliósidos, importante para la confirmación de aquellas formas de SGB más atípicas¹⁶.

Los criterios Brighton son utilizados para clasificar el nivel de certeza del diagnóstico¹⁷:

Nivel 1	Nivel 2	Nivel 3
Debilidad y flacidez bilateral de las piernas	Debilidad y flacidez bilateral de las piernas	Debilidad y flacidez bilateral de las piernas
Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos	Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos	Disminución o ausencia de reflejos tendinosos profundos
Patrón de enfermedad monofásica, intervalo entre inicio y nadir de debilidad entre 12 h y 28 días.	Patrón de enfermedad monofásica, intervalo entre inicio y nadir de debilidad entre 12 h y 28 días.	Patrón de enfermedad monofásica, intervalo entre inicio y nadir de debilidad entre 12 h y 28 días.
Ausencia de otro diagnóstico para la debilidad.	Ausencia de otro diagnóstico para la debilidad.	Ausencia de otro diagnóstico para la debilidad.
Disociación citoalbuminológica (aumento de proteínas en LCR y células totales > 50 células/μlitro.)	Células en LCR < 50 células/μlitro o estudios electrofisiológicos compatibles con SGB si el estudio de células en LCR no está disponible.	

2. TRATAMIENTO

2.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

Los objetivos del tratamiento son:

- Monitorizar y controlar los síntomas para mantener estabilizado al paciente.
- Conseguir la remisión y evitar la evolución de los síntomas

2.2. RECOMENDACIONES DE GUIAS CLÍNICAS

Los siguientes puntos se han desarrollado en base a recomendaciones actuales de publicaciones desarrolladas por la OMS, y la Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria y del Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados.

2.2.1. INMUNOTERAPIA

INMUNOGLOBULINAS INESPECÍFICAS¹⁸⁻²³

Las inmunoglobulinas inespecíficas intravenosas (IGIV) son utilizadas para el SGB con un grado de evidencia la⁹. Su mecanismo farmacológico no es del todo conocido, pero se cree que las distintas acciones biológicas de las IGIV administradas en exceso producen inmunomodulación en el sistema inmunitario.

Las IGIV producidas por los laboratorios farmacéuticos, proceden de un “pool” de plasma de pacientes, de manera que la variabilidad en las proporciones de inmunoglobulinas de los pacientes, y los diferentes excipientes utilizados, dan lugar a una variabilidad en distintos parámetros de las especialidades comercializadas: pH de la mezcla, osmolaridad, proporción de las subclases de IgG, titulación de determinados Ac (tétano, anti-CMV, varicela...), etc.

- Presentaciones comerciales

Las IGIV de uso hospitalario se encuentran comercializadas por distintos laboratorios en forma de solución para perfusión, a concentraciones de 5% (50 mg/ml) y 10% (100 mg/ml) y en presentaciones de múltiples dosis, que varían entre 0,5 g y 40 g.

- Posología y forma de administración:

Perfusión intravenosa de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

La velocidad de administración varía según la presentación comercial de cada laboratorio y viene descrita en su ficha técnica. En todos los casos, siempre se recomienda comenzar por una velocidad de perfusión menor y, si la administración es bien tolerada por el paciente, aumentar la velocidad de administración hasta una velocidad máxima.

La administración de IGIV requiere de una buena hidratación, monitorización de la diuresis y niveles de creatinina sérica, y evitar el uso concomitante de diuréticos del asa.

- Poblaciones pediátricas:

Perfusión intravenosa de 0,4 g/kg/día durante 5 días.

No todas las presentaciones comerciales se encuentran aprobadas en algunas edades. Las especialidades Flebogamma® y Plangamma® no se encuentran aprobadas en pacientes de 0 a 2 años de edad. Además, estas presentaciones comerciales contienen sorbitol, por lo que no deben ser utilizadas en pacientes pediátricos con intolerancia hereditaria a la fructosa (IHF) o en aquellos pacientes donde la intolerancia no está descartada.

- Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes de cada presentación comercial.

Déficit de IgA en pacientes con Ac anti-IgA. En base a evitar la aparición de posibles reacciones de hipersensibilidad, todas las presentaciones comerciales aseguran la presencia de un contenido máximo de IgA que ronda entre los 25 -140 microgramos, si bien el contenido de cada una varía según la especialidad.

- Advertencias y precauciones especiales de empleo:

Pacientes con IHF (en Plangamma® y Flebogamma®).

Tromboembolismo venoso. Se produce un aumento de la viscosidad sanguínea que se relaciona con el alto flujo de las IGIV. Se debe tener precaución en pacientes de riesgo (edad avanzada, hipertensión, diabetes mellitus, etc.).

Insuficiencia renal (IR) aguda. Se han notificado casos de IR en pacientes tratados con IGIV, en la mayoría de casos con factores de riesgo preexistentes. En caso de IR debe considerarse suspender el tratamiento con IGIV.

▪ Reacciones adversas (RA):

<i>Muy Frecuentes</i>	<i>Frecuentes</i>	<i>Poco frecuentes</i>
Dolor de cabeza	Nauseas, taquicardia, hipotensión, dolor de espalda, mialgia, pirexia, aumento de la temperatura corporal.	Infecciones, leucopenia, anorexia, mareos, síncope vasovagal, vértigos, trombosis, dificultad respiratoria, dolor abdominal y vómitos, reacciones asociadas a la perfusión.

La aparición de determinadas RA puede producirse de forma más frecuente:

- En caso de elevada velocidad de perfusión.
- En pacientes que reciben IGIV por primera vez, al cambiar de producto de IGIV o, cuando ha transcurrido un largo período desde la perfusión anterior.

2.2.2. PLASMAFÉRESIS

Es el proceso por el cual la sangre del paciente es filtrada con la finalidad de eliminar los Ac causantes del ataque a las neuronas y la desmielinización de éstas.

La plasmaféresis ha demostrado en un metaanálisis publicado en 2012 de 6 estudios randomizados ser superior a solamente las medidas de apoyo²⁴.

2.2.3. CORTICOIDES

El uso de corticosteroides se encuentra contraindicado. No han demostrado beneficio en la recuperación utilizados en monoterapia en el SGB²⁵. Un estudio randomizado demostró que no existía mejoría en la recuperación al añadir metilprednisolona al tratamiento con IGIV²⁴.

POSICIONAMIENTO TERAPÉUTICO:

Un metaanálisis publicado en 2014 mostró con un grado moderado de evidencia, que las IGIV iniciadas dentro de las dos semanas posteriores al inicio de la patología acelera la recuperación tanto como la plasmaféresis^{24,25}. Además, la administración de IGIV tras la plasmaféresis no confirió un beneficio significativo añadido^{25,26}.

En 5 estudios con 536 participantes repartidos en dos grupos, uno tratado con IGIV y otro con plasmaféresis, no se demostraron diferencias significativas en el beneficio entre ambos tratamientos²⁶.

Como conclusión se obtiene que las IGIV y la plasmaféresis son opciones terapéuticas de beneficio similar, y su elección será basada en la disponibilidad, coste y factibilidad de administración⁹.

2.2.4. MEDIDAS DE APOYO^{10,18}

Dada la rápida evolución de los síntomas, y que pueden llegar a comprometer la vida del paciente, se recomienda su ingreso y cuidado en las unidades de cuidados intensivos hasta que se encuentren libres de complicaciones que comprometan sus funciones vitales en la fase de estabilización o hasta el inicio del período de recuperación.

El tratamiento de apoyo contendrá medidas tales como:

- Monitorización respiratoria, cardiovascular y hemodinámica permanente.
- Mantenimiento de las vías aéreas permeables para prevenir la obstrucción bronquial y las atelectasias, favorecidas por el encamamiento.
- Reposo en el lecho, acorde con la forma clínica y evitando adoptar posiciones viciosas que puedan ser propicias de tromboembolismo venoso.
- Cateterización venosa profunda con asepsia y antisepsia requeridas.
- Sondeo vesical si fuese necesario.
- Evaluación continua de los niveles de estado de conciencia.
- Apoyo emocional y psicológico continuo, tanto al paciente como a sus familiares.

Con el fin de prevenir la estasis venosa como factor desencadenante del tromboembolismo pulmonar, muchos autores recomiendan el uso profiláctico de heparinas de bajo peso molecular administradas en intervalos de 12 horas.

El manejo del dolor debe realizarse utilizando “la escalera analgésica del dolor” de la OMS, que incluye, entre otros, AINES y opioides.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Niña de 10 años que acude a Urgencias por presentar un episodio de inestabilidad de la marcha mientras se encontraba jugando en el parque, con caída al suelo varias ocasiones, sin pérdida de conocimiento. Se mantiene en observación, y tras mejoría clínica, recuperando la estabilidad, recibe el alta al tratarse de un episodio autolimitado relacionado

probablemente con un origen presincopeal. Aun así, se cita a la paciente en la consulta de Neuropediatría a la mañana siguiente.

La neuropediatra, tras realizar la anamnesis y exploración física, solicita pruebas complementarias urgentes y decide su ingreso en pediatría para completar el estudio.

Antecedentes personales

Embarazo controlado sin incidencias.

Vacunas según calendario.

No alergias medicamentosas conocidas.

No antecedentes médico-quirúrgicos de interés.

Evolución clínica y tratamiento recibido

Al ingreso la madre de la paciente refiere inestabilidad de la marcha de 48 horas de evolución asociada a desviación de comisura bucal hacia la derecha progresiva. No ha observado movimientos anómalos ni cambios de comportamiento. Sin embargo, en la última semana también ha presentado disfagia a líquidos, pero no a sólidos. La niña refiere dolor de miembros inferiores desde las últimas 2 semanas de predominio en región posterior, y también refiere encontrarse más cansada últimamente.

A la exploración física destaca un lenguaje con discreta disminución de fluidez verbal, así como una asimetría facial con desviación de comisura bucal derecha, y disminución de fuerza en musculatura palpebral del ojo izquierdo al cierre ocular. Además, presenta marcha insegura con ataxia. El signo de Romberg es negativo y el de Gowers positivo.

Se realiza por tanto una interconsulta a Oftalmología. La exploración del fondo de ojo no evidencia signos patológicos; pero aparecen lagofthalmos a la oclusión de los párpados con parálisis facial izquierda. Ante la evidente sequedad ocular se prescriben lágrimas artificiales de hipromelosa 4 veces al día y pomada antibiótica oftálmica por la noche como profilaxis de posibles infecciones bacterianas oportunistas.

La bioquímica, gasometría, hemograma y coagulación son normales.

La serología detecta IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae* positivo. Ante este resultado se inicia tratamiento con azitromicina 10 mg/kg/día por vía oral.

La resonancia magnética craneal y espinal son normales.

En el electromiograma (EMG) se encuentran hallazgos morfo-funcionales compatibles con polineuropatía desmielinizante inflamatoria aguda tipo SGB.

Se realizó una punción lumbar y cultivo del líquido cefalorraquídeo (LCR). Destacan un recuento de proteínas de 137 mg/dL (Valores normales: 15-50 mg/dL) con patrón de disociación de albúmina. La PCR múltiple es negativa para todos los microorganismos testados.

Por último, se solicitan Ac antigangliósido GM1 y Ac antiGD1a a un centro externo de referencia. Aunque hasta la fecha, se desconocen los resultados de dicha petición.

Conociendo todos los resultados de las pruebas complementarias incluyendo el LCR, se decide iniciar de inmediato tratamiento con IGIV a altas dosis (0,4g/kg/día) a pasar en 8 horas durante 5 días.

Durante la administración de las Igs el primer día aparecen varios episodios de cefalea intensa que no ceden con paracetamol por vía oral pero sí con metamizol por vía intravenosa. Desde el Servicio de Farmacia recomendamos para las infusiones posteriores disminuir la velocidad de infusión de las IGIV y valorar pautar una ampolla de metamizol preinfusional, monitorizando las cifras de tensión arterial, por si la cefalea pudiera ser de origen tensional.

El pediatra responsable optó por premedicar a la paciente siguiendo nuestras recomendaciones a partir de la segunda dosis de IGIV. Hasta completar los 5 días de tratamiento, la paciente se encuentra afebril, con constantes mantenidas y sin aparición de nueva sintomatología. Presenta mejora franca de la marcha y de la fluidez verbal, sin disartria y no aparecen nuevos atragantamientos con líquidos. Tampoco aparece dificultad respiratoria.

Tras finalizar el tratamiento, la paciente se mantiene en observación un par de días más y ante la estabilidad y mejoría clínica neurológica significativa recibe el alta médica.

Tratamiento al alta:

- Azitromicina 40 mg/ml suspensión oral: 10 ml cada 24h durante 2 días hasta completar tratamiento antibiótico.
- Paracetamol 100 mg/ml solución oral: 5 ml cada 8 horas e ir espaciando progresivamente.

Se realiza una interconsulta a Rehabilitación, y se cita a la paciente una vez por semana.

Control evolutivo a los 10 días: la exploración física es normal con signo de Gowers

negativo. La serología detecta esta vez IgG anti-*Mycoplasma pneumoniae* positivo. El EMG concluye que aunque persiste la desmielinización en troncos nerviosos motores de predominio proximal indicativa de polineuropatía de tipo SGB, es habitual en estos procesos. No presenta degeneración axonal secundaria. La evolución según criterios electro-clínicos es favorable y el neurofisiólogo concluye que no vuelve a precisar nuevas exploraciones futuras salvo cambios clínicos significativos y seguimiento por parte de su pediatra.

Discusión

El SGB es la causa más frecuente de parálisis flácida aguda no traumática en el mundo y constituye una emergencia neurológica²⁷. Consiste en una poliradiculoneuropatía inflamatoria adquirida, usualmente post-infecciosa que se caracteriza por una parálisis aguda arrefléxica, generalmente simétrica de carácter ascendente con compromiso sensitivo, motor o mixto.

El diagnóstico es clínico, se apoya en el estudio electrofisiológico confirmando el patrón desmielinizante, junto con la característica disociación albumino citológica en el LCR²⁸.

Entre las infecciones que pueden preceder a la aparición de este síndrome, incluso hasta tres semanas previas, destacan las de origen vírico y/o bacteriano, como pueden ser las infecciones por *Campylobacter jejuni* y *Mycoplasma pneumoniae*²⁹.

El SGB puede ser difícil de diagnosticar. En el caso de nuestra paciente se confirmó mediante el patrón anormal del EMG y la disociación de albúmina presente en el LCR.

También, el elevado recuento de proteínas en el LCR que hacía sospechar de una posible infección bacteriana, se confirmaba por un alto título de anticuerpos IgM anti-*Mycoplasma pneumoniae*. El título de IgM mayor de 1:128 se considera positivo⁴. El SGB asociado con la infección por *Mycoplasma pneumoniae* incluye neuropatías tanto desmielinizantes como axonales³⁰. Si se confirma que puede deberse a una infección previa por *Mycoplasma pneumoniae*, se puede tratar eficazmente con antibióticos macrólidos. Esto es particularmente importante porque si el paciente entra en parálisis respiratoria debida al SGB, la infección pulmonar coexistente podría conducir a un mal pronóstico.

Aproximadamente el 25% de los pacientes con SGB presentan fallo respiratorio, y la gran mayoría la hacen durante la primera semana de enfermedad. De esta forma, un punto clave en la atención de estos pacientes es definir qué tipo de paciente requiere predecir el desarrollo de la insuficiencia respiratoria y por supuesto establecer cuando se debe intubar³¹. En nuestro caso, no resultaron necesarias adoptar medidas invasivas, puesto que la parálisis no afectó a la musculatura respiratoria.

En cuanto al tratamiento, las IGIV se han convertido en el tratamiento de elección del SGB, así como de otras patologías autoinmunes e inflamatorias por su amplia disponibilidad, cómoda administración y comparativamente por presentar escasos efectos adversos respecto al uso de plasmaféresis ó al tratamiento con corticoides^{13,29}. La posología es la recomendada para esta indicación (400mg/kg/día durante 5 días).

El papel del farmacéutico en nuestro caso ha sido necesario a la hora de facilitar información relevante sobre el uso y la forma de administración de las IGIV, para prevenir y corregir posibles efectos adversos relacionados con las reacciones infusionales.

Nuestra paciente continúa acudiendo a sesiones de rehabilitación, y en la actualidad puede desarrollar un ritmo de vida normal. Sin embargo, pese a que en la actualidad contamos con tratamientos específicos para el SGB como hemos visto, éstos aún no son suficientes para algunos tipos de pacientes, con importantes secuelas neurológicas que limitan las actividades cotidianas de las personas afectadas; ya que un 20% de los pacientes persisten con discapacidad funcional y 60% reportan fatiga severa a los 12 meses³².

4. BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

1. Sejvar JJ, Baughman AL, Wise M, Morgan OW. Population incidence of Guillain-Barré síndrome: a systematic review and meta-analysis. *Neuroepidemiology*. 2011;36:123-33.
2. Sudo M, Miyaji K, Späth PJ, Morita-Matsumoto K, Yamaguchi Y, Yuki N. Polyclonal IgM and IgA block in vitro complement deposition mediated by anti-ganglioside antibodies in autoimmune neuropathies. *Int Immunopharmacol* 2016;40:11-5.
3. Kuwabara S. Guillain-Barré síndrome. *Epidemiology, pathophysiology and management*. *Drugs* 2004;64:597-610.
4. Jasti AK, Selmi C, Sarmiento-Monroy JC, Vega DA, Anaya JM, Gershwin ME. Guillain-Barré síndrome: causes, immunopathogenic mechanisms and treatment. *Expert Rev Clin Immunol* 2016:1-15 [Epub Jun 21].
5. Orlikowski D, Porcher R, Sivadon-tardy V, Quincampoix JC, Raphael JC, Duran MC, Gault E. Guillain-Barré síndrome following primary cytomegalovirus infection: a prospective cohort study. *Clin Infect Dis* 2011;52:837-44.
6. Tselis AC. Epstein-Barr virus infections of the nervous system. *Handb Clin Neurol* 2014;123:285-305.
7. Hawken S, Kwong JC, Deeks SL, Crowcroft NS, McFeer AJ, Ducharme R, Campitelli MA, Coyle D, Wilson K. Simulation study of the effect of influenza and influenza

- vaccination on risk of acquiring Guillain-Barré syndrome. *Emerg Infect Dis* 2015;21:224-31.
8. Meyer Saureur PM, Huizinga R, Tio-Gillen AP, Roodbol J, Hoogenboezem T, Jacobs E, van Rijn M, van der Eijk AA, Vinc C, de Wit MY, van Rossum AM, Jacobs BC. *Mycoplasma pneumoniae* triggering the Guillain-Barré syndrome: a case-control study. *Ann Neurol* 2016 [Epub Aug 4].
 9. Organización Mundial de la Salud [Internet]. Identification and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus. Interim guidance update 25th February 2016. Who/ZIKV/MOC/16.4. Disponible en:
http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204587/1/WHO_ZIKV_MOC_16.4_spa.pdf
 10. Moise L, Beseme S, Tassone R, Liu R, Kibria F, Terry F, Martin W, De Groot AS. T cell epitope redundancy: cross-conservation of the TCR face between pathogens and self and its implications for vaccines and autoimmunity. *Expert Rev Vaccines* 2016;15:607-17.
 11. Hughes RA, Newsom-Davis JM, Perkin GD, Pierce JM. Controlled trial prednisolone in acute polyneuropathy. *Lancet*, 1978;2:750-3.
 12. Wong AH, Umapathi T, Nishimoto Y, Wang YZ, Chan YC, Yuki N. Cytoalbuminologic dissociation in Asian patients with Guillain-Barré and Miller Gisher syndromes. *J Peripher Nerv Syst* 2015;20:47-51.
 13. Willison HJ, Jacobs BC, van Doorn PA. Guillain-Barré syndrome. *Lancet* 2016;388:717-27.
 14. Agrawal S, Peake D, Whitehouse WP. Management of children with Guillain-Barré syndrome. *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2007;92:161-8
 15. Willison HJ, Goodyear CS. Glycolipid antigens and autoantibodies in autoimmune neuropathies. *Trends Immunol* 2013;34:453-9.
 16. Sejvar JJ, Kohl KS, Gidudu J, Amato A, Bakshi N, Baxter R, Burwen DR, Cornblath DR, Cleerbout J, Edwards KM, Heininger U. Guillain-Barré syndrome and Fisher syndrome: case definitions and guidelines for collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*. 2011 Jan 10; 29(3):599-612.
 17. Ernesto N, Piferrer MS. Terapéutica en el síndrome de Guillain-Barré. *Medisan* 2000; 4:52-57.

18. Guía clínica para el uso de inmunoglobulinas. 2ª Edición actualizada. Adaptación para España. Grupo Español de Medicamentos Hemoderivados y Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Actualización 2011.
19. Ficha técnica de Plangamma® (Citado el 16 de Octubre de 2017). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/78149/FichaTecnica_78149.html.
20. Ficha técnica de Flebogamma® (Citado el 16 de Octubre de 2017). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/07404006/FT_07404006.pdf
21. Hughes RA, Wijdicks EF, Benson E, cornblath DR, Hahn AF, Meythaler JM, Sladky JT, Barohn RJ, Stevens JC, Group MC. Supportive care for patients with Guillain-Barré syndrome. Arch Neurol 2005,62:1194-8.
22. Ficha técnica de Kiovig® (Citado el 16 de Octubre de 2017). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/05329004/FichaTecnica_05329004.html
23. Ficha técnica de Privigen® (Citado el 16 de Octubre de 2017). Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/08446003/FT_08446003.pdf
24. Raphael JC, Chevret S, Hughes RA, Annane D. Plasma Exchange for Guillain-Barré síndrome. Cochrane Database Syst Rev. 2012;7:CD001798.
25. Hughues RA, Swan AV, van Doorn PA. Intravenous immunoglobulin for Guillain-Barré syndrome.
26. Van Doorn PA. Diagnosis, treatment and prognosis of Guillain-Barré syndrome. Presse Med. 2013;42:e193-201.
27. Van Doorn PA, Ruts L, Jacobs BC. Clinical features, pathogenesis, and treatment of Guillain-Barre syndrome. The Lancet Neurology. 2008;7(10):939-50
28. Van Den Berg B, Walgaard C, Drenthen J, Fokke C, Jacobs BC, Van Doorn PA. Guillain-Barre syndrome: pathogenesis, diagnosis, treatment and prognosis. Nature reviews Neurology. 2014;10(8):469-82.
29. Tam CC, O'Brien SJ, Rodrigues LC. Influenza, Campylobacter and Mycoplasma Infections, and Hospital Admissions for Guillain-Barré Syndrome, England . Emerging Infectious Diseases 2006; 12: 1880-7
30. Heckmann JG, Sommer JB, Druschky A, Erbguth FJ, Steck AJ, Neundörfer B. Acute motor axonal neuropathy associated with IgM anti-GM1 following Mycoplasma pneumoniae infection. European Neurology 1999; 4: 175-6
31. Jayantha UK. Mycoplasma pneumonia infections in children presenting with central nervous system manifestations. Sri Lanka journal of Child Health 2008; 35:86-9

32. Garsen MP, Van Koningsveld R, Van Doorn PA. Residual fatigue is independent of antecedent events and disease severity in Guillain-Barre syndrome. *Journal of neurology*. 2006;253(9):1143-6.

2. Encefalitis vírica

Autores: José Marco del Río, Sonia Ruiz Sánchez, Rebeca Aldaz Francés.
Gerencia de Atención Integrada de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

La encefalitis se define como una inflamación aguda del parénquima cerebral, secundaria a una infección o a una reacción autoinmune y que da lugar a una disfunción neuropsicológica difusa o local. Pueden producirla una gran variedad de patógenos, siendo mayoritariamente los virus el agente causal^{1,2,3,4}.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de encefalitis en la población general es de 0,3-0,5/100000 habitantes/año, siendo más alta en niños. En la actualidad su incidencia ha disminuido gracias a la vacunación infantil frente a diversos virus (rubéola, sarampión, parotiditis, polio ó virus varicela zoster (VVZ)) y a diversas actividades de prevención, como el control de vectores que transmiten infecciones que dan lugar a encefalitis ó el mejor control del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)³

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El virus herpes simplex (VHS) tipo 1 es la causa más común de encefalitis mortal en el mundo con una incidencia de 4 casos por millón de habitantes, y está asociado principalmente con la encefalitis en niños y adultos, mientras que el VHS tipo 2 está relacionado con la encefalitis del recién nacido^{5,6}.

Los enterovirus (echovirus y coxsackievirus) son la segunda causa más común de encefalitis aguda, produciendo el 5% de todos los casos, y siendo los que con más frecuencia causan la infección en recién nacidos y niños. Las manifestaciones clínicas que producen son indistinguibles de otras encefalitis, sin embargo, algunos estudios demuestran que causan una infección menos grave, de hospitalización más corta y con mejor pronóstico³.

2. Encefalitis vírica

Otros agentes menos comunes que pueden producir encefalitis son el VVZ, el virus de Epstein-Barr o el virus herpes (VH) tipo 6, todos ellos pertenecientes al género de los herpesvirus, y el VIH (género lentivirus)^{7,8}.

La tabla 1 recoge las principales familias y géneros de virus causantes de encefalitis.

Tabla 1. Principales familias y género de los virus que pueden causar encefalitis en el hombre.

FAMILIA	GÉNERO
Picornaviridae	Enterovirus
Togaviridae	Alphavirus Rubivirus
Flaviviridae	Flavivirus
Bunyaviridae	Bunyavirus
Paramyxoviridae	Paramyxovirus Morbillivirus
Rhabdoviridae	Lyssavirus
Retroviridae	Lentivirus
Arenaviridae	Arenavirus
Herpetoviridae	Herpesvirus Virus Epstein-Barr Citomegalovirus
Adenoviridae	Adenovirus

Dependiendo de la localización geográfica la encefalitis será causada predominantemente por unos virus u otros.

En Europa, las arbovirosis, grupo de enfermedades infecciosas víricas transmitidas por artrópodos, con afectación neurológica más frecuente son la encefalitis transmitida por garrapatas y las infecciones por el virus del Nilo Occidental (género flavivirus) y por el virus de la Toscana (género bunyavirus). En España, la única arbovirosis descrita es la producida por el virus de la Toscana⁶.

En Estados Unidos las viriasis transmitidas por artrópodos, como la encefalitis de Saint Louis, la encefalitis equina del este, la encefalitis equina de Venezuela ó la encefalitis de California causan infecciones en el Sistema Nervioso Central (SNC) esporádicas o epidémicas.

En muchos países de Asia, la encefalitis Japonesa es la principal causa de encefalitis viral y cada año se registran alrededor de 68.000 casos clínicos^{8,9,10}.

Enfermedades infecciosas emergentes, como el virus del Zika, transmitida por el mosquito Aedes, también pueden producir encefalitis¹¹.

Toda la población es susceptible de contraer la infección aunque la incidencia es mayor en niños y adolescentes y en pacientes inmunodeprimidos¹².

La encefalitis puede ser aguda o postinfecciosa:

Encefalitis aguda:

- Se caracteriza por la invasión del virus en el SNC, observándose afectación neuronal en el examen histológico.

Encefalitis postinfecciosa:

- El virus no es detectable. En cambio, se caracteriza por producir inflamación perivascular y desmielinización.
- Ocurre cuando la infección inicial se está resolviendo o después de una enfermedad subclínica no apreciada en el paciente.
- Es más frecuente en pacientes inmunodeprimidos.

A pesar de las diferencias histológicas, ambos tipos de encefalitis son difíciles de diferenciar por la clínica^{5,8,9}.

1.3. CLÍNICA Y DIAGNÓSTICO

Multitud de virus pueden infectar el SNC. La mayoría de ellos pueden causar meningitis y encefalitis aunque cada virus es más frecuente que produzca un síndrome u otro.

La clínica es la base del diagnóstico, pero desafortunadamente no es específica de la enfermedad. Los signos y síntomas más característicos son: cambios en la personalidad, pérdida de consciencia, alteraciones en la visión, coma y convulsiones. También se puede producir pérdida de sensibilidad en algunas partes del cuerpo, debilidad muscular, parálisis parcial en miembros inferiores y superiores ó pérdida de memoria. La fiebre es muy común y en asociación con la disfunción neurológica permite un diagnóstico diferencial^{3,13}.

El diagnóstico de la encefalitis sigue siendo un desafío y aún con el uso de pruebas moleculares sólo en alrededor de un 50% de los casos el agente etiológico es identificado.

2. Encefalitis vírica

Los métodos actuales se basan en la sospecha de un agente en particular, y en la realización de pruebas serológicas ó moleculares dirigidas a su identificación. Por tanto se diferenciará también entre la población pediátrica y adulta ya que la probabilidad del agente infectante será diferente^{2,11}.

Para el diagnóstico inicial y hasta que el agente etiológico sea identificado, es importante una historia clínica completa, que incluya los viajes recientes, exposición a insectos, los signos y síntomas del paciente, pruebas de laboratorio y técnicas de imagen².

La resonancia magnética (RM) es la prueba de imagen más sensible y la de elección para el estudio de las infecciones del SNC. Frente a la tomografía computerizada (TC) define mejor la extensión afectada, detecta precozmente lesiones desmielinizantes y se observan mejor los cambios en el parénquima cerebral. Además es más sensible, especialmente en el inicio de la enfermedad, sin embargo, también se han observado falsos negativos. La afectación del lóbulo temporal es indicativa de encefalitis por VHS, aunque otros virus también pueden producirlo^{1,2,3,9}.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es de elección en la identificación del virus en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Tiene una alta sensibilidad y especificidad. Sin embargo el resultado negativo no aporta evidencia definitiva de ausencia de infección^{1,2,3}.

El examen del LCR (tabla 2) muestra la presencia de inflamación y permite diferenciar la encefalitis bacteriana de la vírica^{2,3}:

Tabla 2. Características del LCR en la encefalitis vírica y bacteriana

ENCEFALITIS VÍRICA	ENCEFALITIS BACTERIANA
Aspecto claro	Aspecto turbio
Leucocitosis, con predominio de linfocitos	Leucocitosis, con predominio de polimorfonucleares
Glucosa normal o disminuida	Glucosa disminuida
Proteinorraquia normal o discretamente elevada	Hiperproteinorraquia

El electroencefalograma (EEG) no suele ser útil en el diagnóstico etiológico pero puede ser importante como prueba complementaria en la encefalitis por VHS, en la que son característicos la aparición de complejos de onda lenta y descargas lateralizantes epileptiformes en el lóbulo temporal.

La biopsia, a pesar de la alta especificidad y sensibilidad, se usa en casos excepcionales por ser un método invasivo. Permite la visualización de cuerpos de inclusión o cuerpos de Negri causados por el virus de la rabia o VHS respectivamente, característicos de éstos patógenos^{5,8}.

2. TRATAMIENTO

Los pacientes con signos y síntomas de encefalitis pendientes de la confirmación del diagnóstico deben ser tratados con aciclovir como tratamiento empírico. El aciclovir reduce la letalidad y las secuelas de la encefalitis. En la fase aguda de la enfermedad también puede ser necesario el tratamiento con anticonvulsivantes y antihipertensivos³.

Una vez establecido el diagnóstico, el tratamiento será específico del virus causal:

2.1. VHS

El tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso. El aciclovir penetra en la célula infectada y se fosforila pasando a la forma trifosfato, que es la forma activa. La primera fosforilación es llevada a cabo por la timidinaquinasa específica del VHS por lo que el fármaco solo es activo en células infectadas. El fármaco en su forma activa inhibe específicamente la ADN polimerasa del VHS, interfiriendo en la síntesis del ADN vírico.

En adultos y neonatos la dosis a administrar es de 10 mg/Kg cada 8 horas. En niños (3 meses -12 años) la dosis se calcula en función de la superficie corporal y es de 500 mg/m² cada 8 horas.

La duración del tratamiento de la infección aguda en pacientes inmunocompetentes es de 5 días, aunque va a depender de la gravedad de la infección, estado del enfermo y de la respuesta al tratamiento. En pacientes inmunodeprimidos la duración recomendada es de 21 días. En ocasiones, en pacientes inmunocompetentes también puede alargarse hasta los 21 días para reducir el riesgo de recaída. En neonatos con encefalitis herpética la duración es de 10 días.

Se debe administrar en infusión intermitente lenta, en un periodo no inferior a una hora previamente diluido en agua para inyectables o en cloruro sódico 0,9% hasta obtener una concentración de 25 mg/ml. La administración intravenosa rápida puede producir incremento de la azotemia y creatinina sérica debido a la precipitación del fármaco en los túbulos renales.

2. Encefalitis vírica

La semivida del aciclovir inyectable es de 2,9 horas y es excretado mayoritariamente sin cambios por el riñón, por lo que debe utilizarse con precaución en aquellos pacientes con función renal alterada tal y como se indica en la tabla 3^{14,15}.

Tabla 3. Ajuste de dosis de aciclovir recomendado en insuficiencia renal.

Aclaramiento (mg/ml)	
25-50	5 mg/kg cada 12 horas
10-25	5 mg/kg cada 24 horas
0-10	2,5 mg/kg cada 24-48 horas ó tras diálisis

La letalidad anterior al empleo de aciclovir era del 60 al 70% y desde su introducción en el arsenal terapéutico ha disminuido al 20% aproximadamente⁵.

2.2. VVZ

Después de una infección inicial, el virus permanece latente en los ganglios. La reactivación es común, especialmente en ancianos e inmunodeprimidos y puede llegar a causar complicaciones neurológicas como la encefalitis, siendo su incidencia de 1-2 casos por cada 10000 casos de varicela^{6,14,16}.

Al igual que en el VHS, el tratamiento de elección es el aciclovir intravenoso a dosis de 10 mg/kg cada 8 horas durante 14-21 días. Ganciclovir a dosis de 5 mg/kg cada 12 horas durante 14 días ha demostrado su eficacia en pacientes con meningoencefalitis y puede ser considerado como tratamiento alternativo¹.

2.3. OTROS VIRUS

La tabla 4 recoge el tratamiento recomendado en función del agente etiológico de la encefalitis.

Tabla 4. Tratamiento recomendado en función del virus causal de la encefalitis:

VIRUS CAUSAL	TRATAMIENTO
Enterovirus	No hay tratamiento específico. Tratamiento de soporte ^{1,6} .
Epstein-Barr	No hay tratamiento específico. Aciclovir ha sido usado en ocasiones en los que la infección presenta síntomas neurológicos, sin embargo su beneficio es pequeño o nulo por lo que su uso no es recomendado. Puede valorarse el uso de corticoides ya que puede ser beneficioso en algunas complicaciones neurológicas de la infección ¹ .

VIRUS CAUSAL	TRATAMIENTO
Citomegalovirus	Ganciclovir intravenoso 5 mg/kg cada 12 h durante 14 días, seguidos de una dosis de mantenimiento de 5 mg/kg cada 24 horas ^{1,6,17} .
Influenza	Oseltamivir. La dosis recomendada es de 75 mg cada 12 horas durante 5 días. El tratamiento debe iniciarse dentro de los dos primeros días desde el inicio de los síntomas ^{1,18} .
Adenovirus	No hay tratamiento específico. Tratamiento de soporte ¹ .
VIH	Tratamiento antirretroviral.
VH tipo 6	Los estudios clínicos sobre la utilidad de antivirales en infección primaria o reactivación de éste virus no son evidentes. A pesar de esto, en la práctica clínica se utilizan ganciclovir intravenoso (5mg/kg/12h durante 14 días) y foscarnet intravenoso (90mg/kg/12h durante 14 días seguido de 90-120mg/kg/12h al menos durante dos semanas más) solos o en combinación, debido a que no hay otro tratamiento disponible. En inmunocompetentes debe valorarse su uso debido a que los beneficios no están claros ¹ .
Sarampión	Se puede considerar el tratamiento con ribavirina. Su uso disminuye la severidad y la duración de la infección en adultos y niños inmunodeprimidos. Aunque el tratamiento normalmente no es recomendado, cuando es utilizado debe ser administrado durante 2-3 semanas. En casos de panencefalitis esclerosante subaguda el uso de la ribavirina puede ser intratecal ¹ .

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Paciente varón de 76 años y 75 kg de peso que es trasladado por el 112 a urgencias por déficit del lenguaje. Inicialmente se diagnóstica de un cuadro de afasia mixta sin déficit motor.

Tras la realización de un angio-TC y un Doppler transcraneal (DTC) como pruebas complementarias se interpreta el cuadro como un ictus isquémico hemisférico izquierdo y se ingresa al paciente en la Unidad de Ictus, donde se realiza una nueva exploración neurológica confirmándose la afasia mixta de predominio sensitivo.

Antecedentes personales

Alérgico a betalactámicos.

Diabetes mellitus tipo 2, hipertensión arterial, distimia, fibrilación auricular permanente, enucleación del ojo derecho, prostatismo, en preoperatorio de hernia inguinal.

Tratamiento farmacológico habitual:

1. Omeprazol 20 mg/24 horas.
2. Repaglinida 1 mg/24 horas.
3. Metformina 850 mg/12 horas.
4. Trimetazidina 20 mg/8 horas.
5. Olmesartán/amlodipino 40/10mg/24h
6. Dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg/24 horas.
7. Fluoxetina 20 mg/24 horas.
8. Dabigatrán 150 mg/12 horas.

Evolución clínica y tratamiento

Durante el día del ingreso el paciente presenta febrícula mantenida de hasta 37,8°C, pero se decide no hacer punción lumbar por estar anticoagulado con dabigatran. El **1º día de ingreso** se realiza TC de control que descarta una lesión isquémica por lo que ante la sospecha de encefalitis/meningitis vírica se inicia tratamiento empírico con aciclovir intravenoso 750 mg/8 horas.

Se mantiene estable clínicamente hasta el **4º día de ingreso** en el que presenta importante somnolencia y empeoramiento de la afasia, ante lo que se realiza un EEG en el que se confirma el diagnóstico de estatus epiléptico. Se inicia tratamiento con ácido valproico intravenoso (VPA) 1200 mg en perfusión continua y levetiracetam intravenoso (LEV) 500 mg/12 horas, y ante la ausencia de respuesta al tratamiento se traslada al paciente a la Unidad de Cuidados Intensivos.

Se realiza urgentemente una RM cerebral que sugiere fuertemente la presencia de encefalitis herpética, por lo que se revierte la coagulación que ha permanecido alterada para poder realizar la punción lumbar.

La citología del LCR es normal (células = 5/μL, hematíes = 1040/μL, proteínas = 0,55 g/L y glucosa = 100 mg/dL) y la PCR múltiple es negativa. Se solicita serología de múltiples virus también para buscar el diagnóstico etiológico, la cual es negativa en todos los casos.

Además el paciente desarrolla un Fracaso Renal Agudo (FRA) con una creatinina sérica (Cr) de 3,29 mg/dL y un filtrado glomerular (FG) estimado con la fórmula CKD-EPI de 17,2 mL/min/S, por lo que se ajusta el tratamiento con aciclovir intravenoso a 750 mg/24 horas.

El **5º día de ingreso**, tras sólo un día de tratamiento, se obtienen concentraciones séricas de VPA de 53 µg/ml (50– 100). Al estar en el límite inferior del rango se aumenta la dosis a 2400 mg en perfusión continua.

El **7º día de ingreso**, tras 72 horas de hidratación abundante, comienza a recuperar la función renal normal (Cr = 1,79 mg/dL y FG = 36mL/min/S) hasta normalizarse por completo el **8º día de ingreso**, por lo que se vuelve a ajustar aciclovir a dosis plenas (750 mg/8 horas). Las concentraciones séricas de VPA han aumentado rápidamente hasta 85,6 µg/ml, por lo que se vuelve a ajustar la dosis a 2000 mg en perfusión continua.

El **11º día de ingreso**, ante la resolución del estatus epiléptico y la estabilidad clínica del paciente, se decide alta a la planta de neurología. Se realiza terapia secuencial de los fármacos antiepilépticos (FAEs) a vía oral (VPA crono 1000 mg/12 horas y LEV 750 mg/12 horas).

Continúa con mejoría progresiva del cuadro neurológico hasta completar 15 días de tratamiento con aciclovir intravenoso el día **16º de ingreso**, sin nuevas crisis epilépticas, con buena tolerancia a los FAEs y las concentraciones séricas de VPA estables.

El paciente se va de alta tras 19 días de ingreso estando orientado, alerta, colaborador y sin focalidad neurológica. Únicamente presenta un deterioro cognitivo sutil respecto a su situación previa. Deambula con andador y supervisión, no siendo autónomo para aseo ni vestido, sí para alimentación. Se le cita en consultas externas de rehabilitación neurológica.

Discusión

Las manifestaciones clínicas de la encefalitis son muy diversas y es muy habitual que se solapen los espectros clínicos de la encefalitis y la meningitis, lo que hace que el diagnóstico sea a menudo complejo. En nuestro caso están presentes algunos de los síntomas como la febrícula y una afasia mixta (anormalidad neurológica focal frecuente en meningoencefalitis), aunque en un principio se piensa como primera posibilidad en un Ictus Isquémico, lo cual se descarta tras la realización del TC (importante también para descartar lesiones ocupantes de espacio)^{8,19}.

Para el diagnóstico clínico son necesarias algunas pruebas complementarias además del TC como son el EEG y la RM. La RM es la prueba de imagen más sensible en el diagnóstico de encefalitis¹, de hecho en este caso fue lo que orientó más el diagnóstico, ya que una

afectación del lóbulo temporal es altamente sugestiva de encefalitis vírica, y más concretamente por VHS²⁰. El EEG sirvió para confirmar el estatus epiléptico que sufrió el paciente secundario a la infección, el cual es un síntoma característico de encefalitis⁸.

El inicio del tratamiento con aciclovir intravenoso sin tener todavía el diagnóstico definitivo es correcto, ya que el inicio precoz del mismo a dosis de 10 mg/kg/8 horas se asocia con una importante disminución de la morbimortalidad asociada a esta patología^{1,9,21}.

Para el diagnóstico microbiológico definitivo se debe hacer punción lumbar para analizar el LCR, acto que en nuestro paciente se retrasó porque estaba anticoagulado. Cuando se hizo, el paciente llevaba ya tres días de tratamiento antiviral, el LCR fue normal y la PCR múltiple (en la cual se testan los agentes etiológicos más habituales de encefalitis, entre los cuales se encuentran los VHS tipo1 y VHS tipo 2)¹ fue negativa. También se realizó serología de múltiples virus que fue negativa en todos los casos. Estos resultados probablemente fueron motivados por el tratamiento antivírico mantenido durante tres días, el cual pudo haber enmascarado el resultado de los cultivos y disminuido su rentabilidad diagnóstica. De todas maneras es frecuente no llegar al diagnóstico etiológico definitivo de las encefalitis en un 32-75 % de las ocasiones^{1,22}.

En cuanto al FRA, nuestra hipótesis es que fue causado por el tratamiento con aciclovir, además de por la propia situación crítica del paciente, ya que está descrito en ficha técnica que puede producir un cuadro similar con aumento rápido y reversible de los niveles de Cr y Urea, lo cual se corrigió ajustando la posología según las recomendaciones a la función renal del paciente en ese momento¹⁴.

La medición de concentraciones séricas de VPA tras sólo un día de tratamiento es discutible, ya que este fármaco tarda en alcanzar el estado estacionario entre 2-4 días. La evolución posterior de las concentraciones séricas apoya este hecho ya que se dobla la dosis y a los 3 días las concentraciones han aumentado rápidamente y se tiene que volver a reducir la dosis a 2000 mg. Además, el VPA se une ampliamente y de forma saturable a proteínas plasmáticas (PP), por lo que en situaciones de hipoalbuminemia se debería monitorizar la fracción libre del fármaco, cosa que no se hizo en esta ocasión²³. El paciente tenía una ligera hipoalbuminemia (3,3 g/dL) en la analítica del **5º día de ingreso** y además el FRA puede alterar la unión a PP. Otra opción podría haber sido utilizar la tabla de Hermida et al. para corregir las concentraciones de VPA en pacientes con hipoalbuminemia²⁴.

La duración del tratamiento recomendada con aciclovir en encefalitis herpéticas es de 14-21 días, la cual se siguió en nuestro caso¹.

El paciente al alta sólo presenta un leve deterioro cognitivo respecto a su situación basal. El pronóstico de pacientes como el que nos ocupa, es de una mortalidad a los 18 meses tras tratamiento con aciclovir del 28%, pero disminuye al 8% si el tratamiento se instaura en los primeros 4 días desde el inicio de los síntomas, como es el caso. No está del todo clara la frecuencia de recaída de la encefalitis herpética, pero parece que podría llegar al 5%¹.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, Hartman BJ, Kaplan SL, Scheld WM, Whitley RJ; Infectious Diseases Society of America. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis*. 2008 Aug 1;47(3):303-27. doi: 10.1086/589747.
2. Venkatesan A, Tunkel AR, Bloch KC, et al. Case Definitions, Diagnostic Algorithms, and Priorities in Encephalitis: Consensus Statement of the International Encephalitis Consortium. *Clin Infect Dis* 2013;57:114-28.
3. Navarro ML, Gonzalez F, Santos M et al. Encefalitis. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica.
4. Stone M.J, Hawkins C.P. A medical overview of encephalitis. *Neuropsychological Rehabilitation*. 2007;17 :4-5.
5. Banfi A. Banfi A. Encefalitis: ¿cuáles y cómo tratar? *Rev Chil Infect* 2003; 20 (Supl 1): S28 - S33.
6. García-Moncó J.C. Encefalitis agudas. *Neurología*. 2010;25(Supl 1):11-17.
7. Modlin JF Enterovirus and parechovirus infections: Clinical features, laboratory diagnosis, treatment, and prevention. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2017 [acceso Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com>
8. Gluckman SJ, Hirsch MS, Mitty J. Viral encephalitis in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2016 [acceso Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
9. Gluckman SJ, Hirsch MS, Mitty J. Viral encephalitis in adults. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2016 [acceso Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
10. Daly J, Solomon T. WHO immunological basis for immunization series - Module 13: Japanese encephalitis. [Monografía en Internet]. OMS; 2017 [acceso Octubre 2017]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44362/1/9789241599719_eng.pdf.

11. Mailles A, Stahl JP, Bloch K.C. Update and new insights in encephalitis. *Clinical Microbiology and Infection* 23 (2017) 607-613.
12. Klein RS. Herpes simplex virus type 1 encephalitis. [Monografía en Internet]. UpToDate; 2017 [acceso Octubre 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
13. Stahl JP, Azouvi P, Brunel F, et al. Guidelines on the management of infecciones encephalitis in adults. *Medicine et maladies infectieuses* 47 (2017) 179-194.
14. Ficha Técnica de Aciclovir. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/62126/FichaTecnica_62126.html.pdf (acceso octubre 2017).
15. Servicio de Farmacia. Hospital Universitario Son Dureta. Palma de Mallorca. (2014) (Versión 2.0) Guía de administración parenteral de Medicamentos. [aplicación móvil]. Descargado de: <https://itunes.apple.com/es/app/medicamentos-via-parenteral/id777243913?mt=8>
16. Tavazzi E, Minoli L, Ferrante P. Varicella zoster virus meningo-encephalo-myelitis in an immunocompetent patient. *Neurol Sci* 2008; (29):279-83.
17. Ficha Técnica de Ganciclovir. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FichaTecnica_58266.html.pdf (acceso octubre 2017).
18. Ficha Técnica de Oseltamivir. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/58266/FichaTecnica_58266.html.pdf (acceso octubre 2017).
19. Antonio Lalueza Blanco, Rocío García García, Ana Igarzabal Jorqui. Enfermedad Tromboembólica Venosa. En: A. B. Carlavilla Martínez, F. J. Castelbón Fernández, J. I. García Sánchez, et al, editores. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. 6ª edición. Madrid: univadis; 2007. 347-363.
20. Wasay M, Mekan SF, Khelaeni B, et al. Extra temporal involvement in herpes simplex encephalitis. *Eur J Neurol* 2005; 12:475.
21. Benson PC, Swadron SP. Empiric acyclovir is infrequently initiated in the emergency department to patients ultimately diagnosed with encephalitis. *Ann Emerg Med* 2006; 47:100.
22. Kupila L, Vuorinen T, Vainionpää R, et al. Etiology of aseptic meningitis and encephalitis in an adult population. *Neurology* 2006; 66:75.

23. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, Marqués R, Mas P, Porta B, Outeda M, Soy D; Grupo PK-gen de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Pharmacokinetic monitoring of antiepileptic drugs. *Farm Hosp.* 2011 Nov-Dec; 35(6):326-39. doi: 10.1016/j.farma.2010.10.005. Epub 2011 May 13.
24. Hermida J, Tutor JC. A theoretical method for normalizing total serum valproic acid concentration in hypoalbuminemic patients. *J Pharmacol Sci.* 2005 Apr;97(4):489-93.

3. Esclerosis múltiple

Autores: M^a Teresa Gómez Lluch, Clara Notario Dongil, Beatriz Proy Vega.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

En el mundo aproximadamente 2,5 millones de personas están afectadas por esclerosis múltiple (EM), una enfermedad probablemente de origen autoinmune que ocasiona un proceso caracterizado por inflamación, desmielinización y degeneración axonal en el sistema nervioso central (SNC).¹ Se caracteriza por presentar manifestaciones clínicas heterogéneas que suelen provocar trastornos motrices, perceptivos, afectivos y cognitivos a quienes la padecen,² siendo la enfermedad del SNC más común que causa una seria discapacidad física en adultos jóvenes, lo que conlleva también un gran daño social y económico.³

La incidencia y prevalencia varían geográficamente.⁴ En España la prevalencia se sitúa en los 100-125 casos por cada 100.000 habitantes⁵ (alrededor de 46.000 personas afectadas) y la incidencia en 4/100.000 habitantes⁶, afectando en mayor proporción a mujeres, con un ratio de 3:1.⁷

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Patológicamente, la presencia de placas desmielinizadas multifocales inflamatorias distribuidas en el SNC en tiempo y espacio confirman la enfermedad. Estas lesiones suelen implicar ruptura de la barrera hematoencefálica (BHE), inflamación multifocal, desmielinización, pérdida de oligodendrocitos, gliosis reactiva y degeneración axonal. Los hallazgos apuntan por tanto a que se trata de una enfermedad multifactorial, en la que participan factores inmunes (inmunidad celular mediada por células T que inicien el proceso inflamatorio y posteriormente células B, anticuerpos y complemento, que atraviesen la BHE y participen en la respuesta inmunológica), genéticos (HLA-DRB1*15:01; DRB5*01:01, IL7RA, etc.) y ambientales (virus Epstein-Barr, latitud geográfica, exposición a luz solar y niveles de vitamina D, entre otros).⁸

1.3. CLÍNICA

La edad media de aparición es de entre 20 a 40 años, siendo ésta edad menor en mujeres que en hombres.⁹ La diversidad de síntomas y formas evolutivas reflejan las diferentes localizaciones de las lesiones en la sustancia blanca y gris del SNC, así como los diversos mecanismos implicados.

Generalmente se manifiesta con una disfunción neurológica que abarca trastornos visuales (visión borrosa, pérdida de visión unilateral, diplopía), síntomas motores (debilidad, espasticidad), sensitivos (hormigueos, parestesias), del tronco cerebral (neuralgia del trigémino, disfagia), cerebelosos (ataxia de la marcha y disartria), esfinterianos y cognitivos (deterioro). Otros son depresión, fatiga (hasta en un 70%) y síntomas paroxísticos.¹⁰ La neuritis óptica, el fenómeno de Uhthoff (empeoramiento de los síntomas por un aumento en la temperatura corporal) y el fenómeno de Lhermitte (sensación eléctrica que recorre la espalda en sentido caudal hasta las piernas, cuando el cuello es flexionado) son característicos de la EM.¹¹

El Síndrome radiológico aislado (SRA) consiste en lesiones inflamatorias en el SNC que se visualizan en la RM sin la presencia de síntomas subjetivos de enfermedad desmielinizante.

El curso de la enfermedad y sintomatología heterogéneos, ha llevado a realizar un esfuerzo por categorizarla en subtipos.¹²

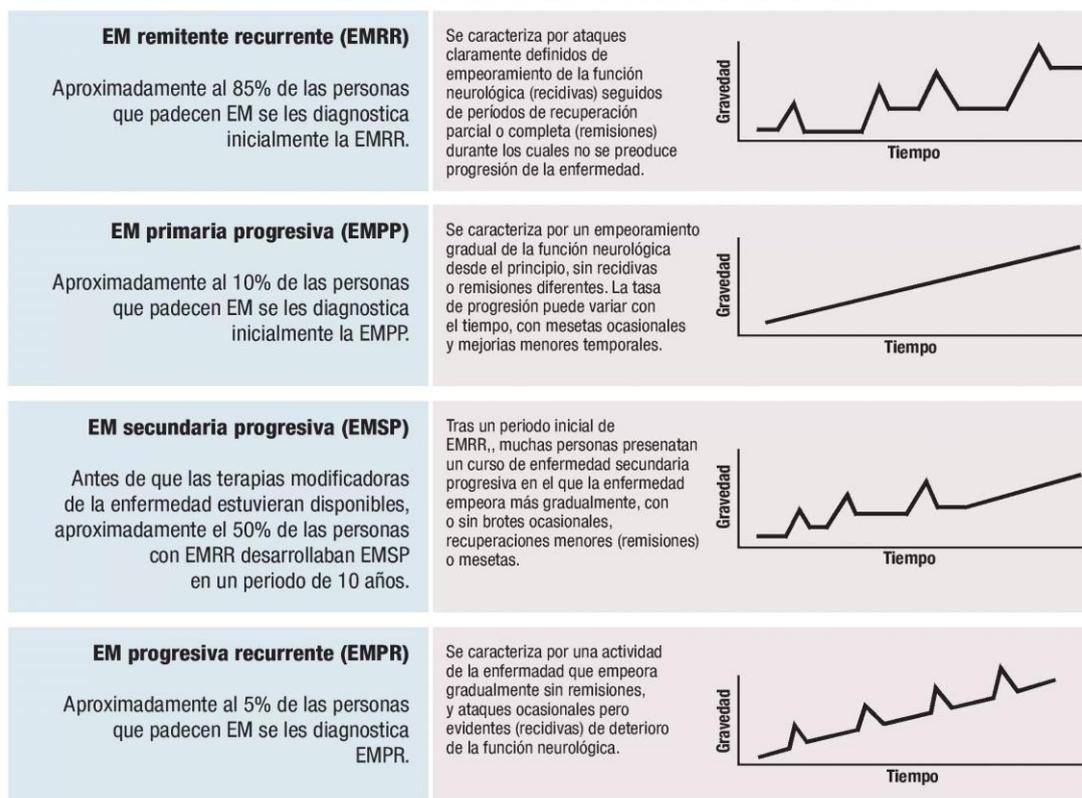


Figura 1. Clasificación según patrón evolutivo.

En la actualidad, aunque se acepta la clasificación anterior, se tiende a hablar más desde un punto de vista terapéutico de EM con presencia/ausencia de brotes (definidos como episodios agudos de disfunción neurológica, considerados la expresión clínica de las lesiones inflamatorias agudas).¹³

La evolución inicial más frecuente es la EMRR (~85%). La evolución Primariamente-Progresiva (EMPP) ocurre en alrededor del 10% de los enfermos, y la evolución Progresiva-Recurrente (EMPR) (generalmente debido a la enfermedad de la médula espinal) es infrecuente pero de pronóstico grave. Además, con el tiempo, existe una acumulación de discapacidad y una recuperación incompleta de cada recaída. Diez o quince años tras el diagnóstico de EMRR, hasta el 80% de las personas desarrolla un trastorno secundario progresivo (EMSP), que se caracteriza por un deterioro neurológico lento y progresivo con o sin brotes sobreimpuestos.^{14,11} La evolución por tanto es sumamente variada e imprevisible.

1.4. EVALUACIÓN CLÍNICA

Necesaria para valorar cuantitativamente el grado de afectación, que a su vez se necesita para conocer la evolución de la enfermedad y la eficacia de los distintos tratamientos. Se realiza a través de diferentes escalas, siendo la de Kurtzke (*Expanded Disability Status Scale*: EDSS) la más utilizada. Ésta se basa en un sistema de clasificación ordinal que mide de las deficiencias de varios sistemas neurológicos (motriz, cerebro, tronco cerebral, sensitivo, esfinteriano, visual y mental). El cálculo proporciona un índice de 0 (estado neurológico normal) a 10 (muerte por EM) en intervalos de incrementos de 0,5 (cuando se alcanza EDSS1). La determinación de EDSS 4-6 depende en gran medida de la capacidad para caminar.¹⁵

Esta capacidad, y el estado de la enfermedad, puede ser evaluado también mediante una prueba subjetiva de la influencia de la discapacidad en su vida diaria, *MS Walking Scale-12* (MSWS-12)¹⁶ o mediante el test de los 25 pies ((o *Timed 25 Foot Walk* (T25FW))¹⁷ una prueba objetiva de la velocidad de la marcha.

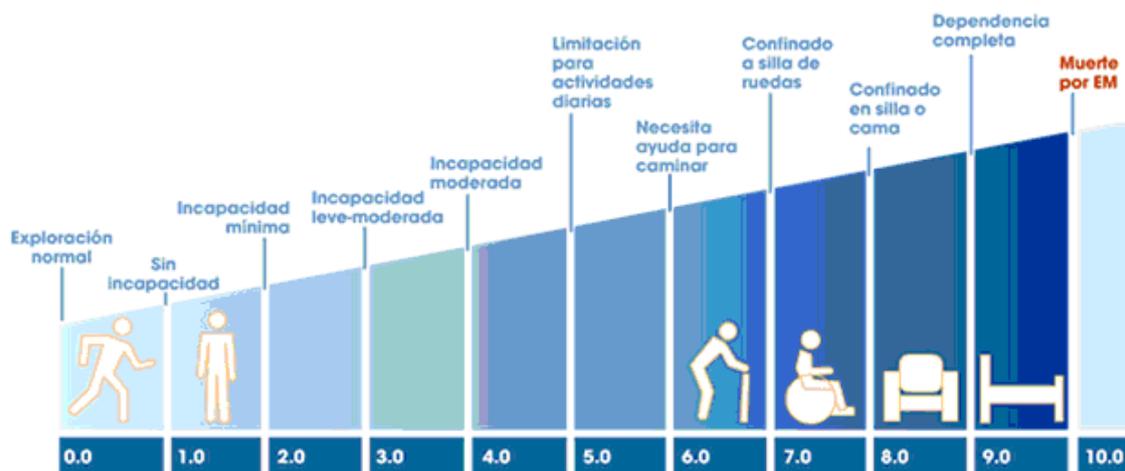


Figura 2. Representación visual de la Escala EDSS

1.5. DIAGNÓSTICO¹⁴

Se basa en síntomas y signos neurológicos, junto con evidencia de la diseminación en espacio (DIS, localizaciones anatómicas diferentes) y tiempo (DIT, manifestación en tiempos diferentes) de lesiones del SNC. Debido a la ausencia de una prueba sensible y específica, se precisa la existencia de criterios establecidos, como los McDonald (Tabla 1), que incluyen criterios clínicos y de resonancia magnética.

Tabla 1. Criterios diagnósticos McDonald 2010.¹⁸

Presentación clínica	Datos adicionales necesarios para el diagnóstico
≥2 o más ataques, evidencia clínica objetiva de ≥2 lesiones o evidencia clínica objetiva de 1 lesión con evidencia histórica razonable de un ataque previo	Ninguno
≥2 o más ataques, evidencia clínica de 1 lesión	Diseminación en espacio demostrada por: ≥1 lesión en T2 en al menos 2 de las siguientes 4 áreas del SNC; periventricular, yuxtacortical, infratentorial o medular.
1 ataque, evidencia clínica objetiva de ≥2 o más lesiones	Diseminación en tiempo demostrada por; presencia simultánea de realce con gadolinio asintomático y lesiones no captantes en cualquier momento o una nueva lesión en T2 o captante con gadolinio en el seguimiento con RM, independiente del tiempo con referencia al estudio previo.

- 1.5.1. Resonancia magnética (RM): técnica más sensible en la detección de lesiones desmielinizantes. Una RM cerebral y espinal debe obtenerse en todo paciente con un cuadro clínico sugestivo de un primer SCA. La RM ayuda en la diferenciación de lesiones agudas y crónicas. Indispensable en EMPP, para excluir procesos que pudieran ser causa de un cuadro de discapacidad progresiva.
- 1.5.2. Análisis del LCR: muy útil cuando la presentación clínica es atípica o las lesiones de RM son inespecíficas. En pacientes con EM lo habitual es encontrar hasta 5 células/mm³, aunque en un 60% pueden estar elevadas entre 5-50/mm³, con predominio de linfocitos T CD4+ y un 10% de linfocitos activados y células plasmáticas. Además existe elevación de los niveles de Ig respecto a otras proteínas: síntesis intratecal de IgG (la presencia de bandas oligoclonales (BOC) de IgG predicen con alta sensibilidad y especificidad la conversión de los SCA en EM), y de IgM (predicen la aparición de brotes, peor evolución y la mayor probabilidad de conversión de los SCA, sobre todo si presentan especificidad frente a los lípidos).
- 1.5.3. Potenciales evocados (PEV): ayudan a detectar afectación subclínica de otras regiones (diseminación espacial).¹⁰

2. TRATAMIENTO

2.1. OBJETIVO

El objetivo fundamental es el control de la actividad inflamatoria, evitando así la aparición de brotes y la progresión de la discapacidad.¹⁹ Se persigue por tanto, un control clínico completo y de neuroimagen, la denominada NEDA (*no evidence of disease activity*).²⁰

La presencia de actividad es uno de los requisitos para el inicio de tratamiento.²¹ Aunque no exista una clara definición de enfermedad activa y los criterios que la definen hayan ido evolucionando, se podría aceptar como la existencia de brotes o nuevas lesiones en el último año.

El abordaje de la terapia se realiza en base a lo descrito a continuación:

2.2. TRATAMIENTO MODIFICADOR DEL CURSO DE LA ENFERMEDAD

A nivel nacional, se dispone del consenso de la Sociedad Española de Neurología¹⁹ que realiza una propuesta de esquema terapéutico según la siguiente clasificación:

a) Síndrome clínicamente aislado (SCA)

La eficacia del interferón beta (IFN β)^{21, 22, 23} y el acetato de glatirámico (AG), únicos fármacos aprobados en esta indicación, se demuestra en cuatro estudios con alta evidencia los cuales mostraron una disminución en la aparición de nuevas lesiones y retraso en la aparición del siguiente episodio desmielinizante (conversión a EM clínicamente definida). Un metaanálisis²⁴ evidencia de forma significativa que el IFN β retrasa la conversión a EM clínicamente definida de los sujetos con SCA.

No obstante, la presencia de SCA no siempre implica la necesidad de tratamiento con FAMEs.

b) EMRR

PRIMERA LÍNEA:

Como fármacos autorizados en primera línea se dispone de IFN β 1a, IFN β 1b y AG. En los estudios frente a placebo,^{25, 26, 27, 28} se demostró una reducción de la frecuencia de brotes y una disminución de lesiones cerebrales detectadas a través de RM.

Teriflunomida y dimetil fumarato también cuentan con la autorización en primera línea.

Todos presentan alto nivel de evidencia, por lo que la elección de uno u otro se realizará teniendo en cuenta diferentes factores (criterios clínicos, fracasos, efectos secundarios, edad, sexo, preferencias del paciente...).

En España también está aprobado el uso de azatioprina, que disminuye los brotes y en menor medida la progresión de la discapacidad²⁹, aunque la evidencia científica es menor en este caso.

En pacientes con **formas agresivas de EMRR** la terapia inicial puede establecerse con fingolimod, natalizumab o alemtuzumab a pesar de que ninguno de estos se estudió en pacientes con estas características.¹⁹

SEGUNDA LÍNEA:

La elección de la terapia con fingolimod o natalizumab dependerá de la presencia o no de anticuerpos contra el virus John Cunningham (vJC). En el primer caso, los pacientes iniciarán terapia con fingolimod (siempre y cuando no existan contraindicaciones) y en el segundo, con natalizumab. No obstante, natalizumab puede ser una opción terapéutica en pacientes con anticuerpos contra el vJC, aunque se recomienda un máximo de 2 años para minimizar el riesgo de desarrollo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP).¹⁹ Sin

embargo, si se considera la suspensión del tratamiento con natalizumab por este riesgo, se valorará la sustitución por fingolimod, con un período de lavado de entre 8 y 12 semanas^{30, 31}, aunque las últimas evidencias indican también un mayor riesgo de aparición de LMP con este fármaco. El uso de dimetil fumarato y teriflunomida como sustituto de fingolimod cuando éste no pueda ser empleado tras la suspensión de natalizumab, podría considerarse como opción terapéutica.¹⁹ Alemtuzumab ha sido financiado como fármaco alternativo de segunda línea en pacientes con alta actividad, cuando fingolimod o natalizumab no se consideren alternativas adecuadas.³²

c) EMSP con brotes

Los fármacos aprobados en esta indicación son IFN β 1b y IFN β 1a con estudios disponibles con nivel A de evidencia.^{33, 34}

La mitoxantrona ha caído en desuso por su perfil de toxicidad.¹⁹

d) EMSP y EMPP

Hoy en día no se dispone de terapia al no existir ningún ensayo que demuestre la eficacia clínica, aunque próximas investigaciones podrían cambiar las recomendaciones actuales.

Fracaso a medicamentos de segunda línea

Ante esta situación, existen disponibles medicamentos que no presentan indicación en ficha técnica, sobre los que existe experiencia de fase II, como el rituximab. En sujetos que presenten formas agresivas sin control, existen alternativas terapéuticas como la mitoxantrona, ciclofosfamida o el trasplante de progenitores hematopoyéticos.¹⁹

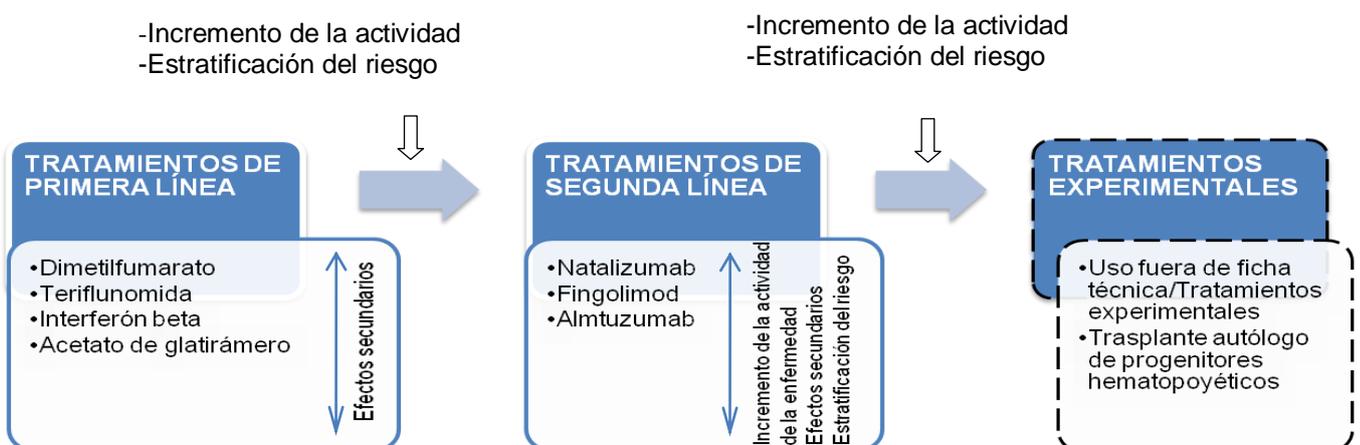


Figura 3. Algoritmo de tratamiento de pacientes naive con EMRR (Adaptado de Torkindsen et al. Eur J Neurol 2016).

Tabla 2. Medicamentos modificadores de la enfermedad disponibles³⁵

Nombre	Presentación	Vía administración	Indicación	Posología	EA frecuentes
INTERFERÓN β1B	BETAFERON®/ EXTAVIA® 250 mcg jeringas	Subcutánea	-EMRR con ≥ 2 brotes en los últimos 2 años. -SCA cuando existe riesgo elevado para el desarrollo de EM definida clínicamente -EMSP con brotes.	250 mcg (8MUI) /48 horas	Síntomas pseudogripales, reacciones en el lugar de inyección (enrojecimiento, hinchazón, decoloración, inflamación, dolor, hipersensibilidad y necrosis).
INTERFERÓN β1A	REBIF® 44 mcg y 22 mcg cartuchos	Subcutánea	-EMRR con ≥ 2 brotes en los últimos 2 años. -SCA cuando existe riesgo elevado para el desarrollo de EM definida clínicamente. -EMSP con brotes.	22-44 mcg 3 veces/ semana	Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, elevación de transaminasas, depresión, insomnio, cefalea, diarrea, vómitos, reacción en el punto de inyección, síntomas pseudogripales.
INTERFERÓN β1A	AVONEX® 30 mcg Plumas	Intramuscular	-EMRR con ≥ 2 brotes en los últimos 3 años. -SCA cuando existe riesgo elevado para el desarrollo de EM definida clínicamente.	30 mcg /semana	Síntomas pseudogripales, episodios transitorios de hipertensión y/o debilidad muscular intensa. Neutropenia, linfopenia, leucopenia, trombocitopenia, anemia, cefalea, diarrea, vómitos, náuseas.
PEGINTERFERÓN β1A	PLEGRIDY®/ 63, 94, 125 mcg jeringas y plumas precargadas.	Subcutánea	EMRR	63 mcg en el día 0, 94 en el día 14, 125 mcg en el día 28, continuando con 125 mcg /2 semanas	Náuseas, vómitos, cefaleas, depresión, alopecia, prurito, mialgias y artralgias, eritema en el lugar de la inyección, síndrome pseudogripal, elevación de las enzimas hepáticas, leucopenia.

Nombre	Presentación	Vía administración	Indicación	Posología	EA frecuentes
ACETATO DE GLATIRAMERO	COPAXONE® 20mg/ml y 40mg/ml jeringas	Subcutánea	EMRR	20 mg/día 40mg 3 veces a la semana	Reacciones en el lugar de inyección y post-inyección, asociada con al menos uno o más de los siguientes síntomas: vasodilatación, dolor torácico, disnea, palpitaciones o taquicardia, dolor de espalda, pruebas de función hepática anormales.
DIMETILFUMARATO	TECFIDERA® 120mg y 240mg cápsulas duras gastrorresistentes	Oral	EMRR	Dosis inicio: 120mg/12h Dosis mantenimiento: 240mg/12h	Enrojecimiento, dolor abdominal, diarrea y náuseas, elevación de transaminasas.
TERIFLUNOMIDA	AUBAGIO® 14 mg comprimidos recubiertos	Oral	EMRR	14 mg/día	Aumento de ALT, alopecia, diarrea, gripe, náuseas, y parestesia.
FINGOLIMOD	GILENYA® 0,5 mg, cápsulas	Oral	- Enfermedad muy activa a pesar de un curso de tratamiento completo con, al menos un FAME. - EMRR grave de evolución rápida	0,5 mg/día	Bradiarritmia, prolongación intervalo QT, infecciones, edema macular, elevación de transaminasas.
NATALIZUMAB	TYSABRI® 300 mg solución para perfusión	Intravenosa	Ídem que fingolimod	300 mg /4 semanas	Infecciones, urticaria, cefaleas, mareos, vómitos, náuseas, temblores, fiebre y fatiga.
ALEMTUZUMAB	LEMTRADA® 12 mg en 1,2 ml solución para infusión	Intravenosa	EMRR	12mg /24 h durante 5 días en el mes 0 y 12mg/ 24h durante 3 días en el mes 12	Náuseas, infección, urticaria, rash, prurito, fiebre y fatiga, linfopenia y leucopenia. Efectos secundarios relacionados con el tiroides. Elevación de enzimas hepáticas.

2.3. TRATAMIENTO DE LOS BROTES Y RECAÍDAS

Se recomienda tratar con la mayor brevedad posible aquellos brotes que produzcan alguna discapacidad o repercutan en la calidad de vida. El tratamiento del brote va dirigido al proceso inflamatorio que desencadena las lesiones del SNC. En este sentido se utilizan los corticoides, aunque no está claramente establecida la dosis óptima y la duración. En brotes no respondedores a éstos, se ha postulado el uso de plasmaféresis³⁶.

2.4. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO DE LA ESCLEROSIS MÚLTIPLE^{14, 37}

Su manejo es imprescindible con el objetivo de mejorar la calidad de vida.

ESPASTICIDAD:

Uno de los síntomas más comunes, adicionando problemas en la marcha del paciente. Se utilizan fármacos como el baclofeno (oral e intratecal cuando no hay respuesta a tratamientos previos), tiazanidina, benzodiazepinas, gabapentina, dantroleno (indicado en pacientes confinados a una silla de ruedas) y cannabinoides. Se puede administrar toxina botulínica como terapia intensiva en músculos seleccionados.

FATIGA:

La amantadina es el fármaco más usado, aunque con resultados variables. Otros son los inhibidores de recaptación de serotonina o modafinilo.

ATAXIA Y TEMBLOR:

Ningún fármaco ha demostrado eficacia en el manejo de estos síntomas, por lo que es necesario una valoración individualizada del efecto de estos fármacos. Se pueden utilizar isoniazida, propranolol, primidona o benzodiazepinas.

TRASTORNO DE LA MARCHA:

Se utiliza la fampridina. Antes de iniciar el tratamiento se debe realizar el test T25FW y tras dos semanas, repetirlo para determinar eficacia. Deben realizarse reevaluaciones.

DOLOR

Producido por dos tipos de mecanismo: dolor de origen neuropático, como consecuencia de la desmielinización nerviosa y dolor musculoesquelético, secundario a la espasticidad y/o rigidez muscular. Se utilizan gabapentina, carbamacepina, amitriptilina y pregabalina.

DISFUNCIÓN VESICAL

Ocasionada por la hiperreflexia del detrusor, desencadenando trastornos en la micción (polaquiuria, urgencia miccional e incontinencia urinaria), o la disinergia del esfínter del detrusor, provocando retención urinaria y aumentando el riesgo de infecciones. Se utilizan oxibutinina, tolterodina, desmopresina o toxina botulínica.

Tabla 3. Fármacos más utilizados en el tratamiento sintomático

Tratamiento sintomático	
ESPASTICIDAD	Baclofeno, tizanidina, gabapentina, dronabinol/cannabidiol, diazepam y clonazepam
FATIGA	Amantadina, fluoxetina, paroxetina, modafinilo
ATAXIA Y TEMBLOR	Clonazepam, isoniazida/vitamina B6, propranolol, primidona
TRASTORNO DE LA MARCHA	Frampridina
DOLOR CRONICO	Agudo: metamizol o tramadol Crónico: amitriptilina o imipramina, carbamazepina, fenitoína, gabapentina o topiramato
SÍNTOMAS PAROXÍSTICOS	Carbamazepina, oxcarbamazepina, gabapentina, baclofeno, fenitoína, amitriptilina
ALTERACIONES URINARIAS	Incontinencia: oxibutinina, tolterodina, ADT, desmopresina Retención: tamsulosina, prazosina, doxazosina
DISFUNCIÓN SEXUAL	Masculina: sildenafil, PGE1 Femenina: estrógenos tópicos, PGE1, sildenafil

2.5. NUEVAS TERAPIAS

Las últimas aprobaciones realizadas por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) se resumen en la tabla 4, algunas en estos momentos pendientes de comercialización. El desarrollo de nuevas terapias para formas progresivas de EM suponen una esperanza para este grupo de pacientes. En esta línea, surge Ocrelizumab, que demostró reducción de recaídas, de la actividad de la RM y la progresión en la EMPP³⁸, y ha sido recientemente aprobado como primer tratamiento para EMPP.

Tabla 4. Nuevas moléculas.

Nombre	Presentación	Vía administración	Indicación	Posología	EA
Daclizumab ³⁹	ZINBRYTA® 150 mg/ml	Subcutánea	EMRR que han respondido de forma inadecuada, al menos, a dos FAMEs o para los que el tratamiento con FAMEs no es adecuado o está contraindicado	150mg/mes	Elevación transaminasas, hepatitis autoinmune, dermatitis, infecciones, linfadenopatías, linfopenia, depresión
Ocrelizumab	OCREVUS® 300mg	Intravenosa	EMRR EMPP	600mg /6meses	Reacciones relacionadas con la perfusión, infección de vías respiratorias superiores, nasofaringitis, gripe. Disminución de IgM.
Cladibrina ⁴⁰	MAVENCLAD® 10mg	Oral	EMRR muy activa definida mediante características clínicas o de imagen.	3,5mg/Kg durante dos años. Cada curso de tratamiento consiste en 2 semanas (1 o 2 comprimidos durante 4-5 días en el mes 0. Se repetirá el mismo ciclo al mes 12)	Linfopenia, infecciones por virus herpes zoster, erupción, alopecia, neutropenia.

Otras nuevas moléculas en fase de desarrollo o extensión de indicación son siponimod, ofatumumab, opicinumab, ozanimod, ponesimod o masitinib.

3. CASO CLÍNICO

Varón de 29 años diagnosticado de EMRR de curso agresivo a la edad de 26 años.

Antecedentes personales

NAMC. IQ: fractura de tibia-peroné. No HTA, DM o dislipemia. Fumador. No otros hábitos tóxicos. No síndrome seco, no aftas orales o genitales, no estigmas de colagenopatía. Antecedentes familiares: padre Artritis Reumatoide, resto sano.

No tratamiento habitual. Valorado por traumatología por posible disfunción de articulación de rodilla izquierda con limitación funcional por dolor.

Evolución

Derivado a Neurología tras piramidalismo en estudio para descartar afectación de primera motoneurona. En primera anamnesis refiere comienzo de afectación motora en MMII de forma progresiva hace dos años aunque con exacerbación en los últimos meses. Comenta que hace 6 meses presenta visión borrosa en ojo derecho con dolor a la movilización sin recuperación total. Niega clínica compatible con Lhermitte. Refiere cierta clínica de tenesmo.

Analítica: HEMATOLOGÍA: Hemoglobina: 14.5g/dl, Leucocitos 6300/microL, Plaquetas: 249000/UI. BIOQUÍMICA: Creatinina: 1.14 mg/dl, Urea: 32 mg/dl, Glucosa: 85 mg/dl, Colesterol total: 121mg/dl, Triglicéridos: 125 mg/dl, GOT: 20 UI/L, GPT: 28 UI/L, Bilirrubina total: <1mg/dl, CPK: 106 UI/L. AUTOINMUNIDAD: ANCA negativo. SEROLOGÍA: Positivo a *Mycoplasma pneumoniae* IgG, *Citomegalovirus* IgG, *Epstein Barr Virus* IgG. HORMONAS: TSH: 1.23 microUI/ml.

RM: sugestiva de enfermedad desmielinizante, con múltiples lesiones intracraneales (región infra y supratentorial) y en médula cervico-dorsal, algunas con signos de actividad, con realce tras la administración de gadolinio (>9 lesiones Gd+).

PEV: hallazgos compatibles con una neuritis óptica.

BOC IgG positivas. Índice de IgM positivo.

Se diagnostica EMRR de curso agresivo. Se inicia la administración de corticoides, recuperándose completamente al inicio, pero con un posterior deterioro clínico. En ese momento T25FW 4,97sg, EDSS 3,5.

Debido a los datos de agresividad clínica en Noviembre 2014 se decide iniciar natalizumab en primera línea, siguiendo las indicaciones de la EMA pese al hecho de no haber sido estudiado en EC diseñados específicamente para pacientes de estas características. Se realiza índice vJC con un resultado 1,226.

Tras dos meses del inicio acude a urgencias por clínica miccional y debilidad en MMII con sensación de rigidez y espasmos no acompañado de trastorno sensitivo. EDSS 4,5.

Se solicita fampridina por alteraciones de la marcha y fatiga asociada, petición desestimada por no cumplir con el protocolo establecido en el hospital.

En Enero 2015, presenta importante fatiga estival con fenómeno de Uhthoff. Continúa con dificultad de inicio de la micción y tenesmo. EDSS 3,5- 4. T25FW 4,06.

En Julio 2015: RM sin incremento de carga lesional y índice vJC 1,39. No vuelve a presentar brotes. Tras un año de tratamiento y sin incidencias: EDSS 2,5-3, T25FW 3,71 e índice vJC aumentado a 1,51.

Se decide suspender tratamiento en Diciembre 2016 por incremento del índice vJC a 1,67, habiendo recibido un total de 26 administraciones (2 años).

Teniendo en cuenta la actividad basal (>9 lesiones Gd+) se inicia tratamiento con alemtuzumab, realizándose una RM craneal para descartar LMP subclínica y síndrome de reconstitución inmune asociado.

En Febrero 2017, inicia alemtuzumab: 12 mg/día durante 5 días consecutivos (dosis total 60 mg), junto con la administración de dexclorfeniramina. Al 5º día de su administración presenta urticaria generalizada y pruriginosa. Se sospecha de una alergia al fármaco vs falta de tratamiento de soporte.

Discusión

Ante un paciente joven con EMRR de curso inicial agresivo, estaría justificado el inicio de tratamiento con terapia de segunda línea.¹⁹ Se inició natalizumab 300mg/4 semanas según indica la ficha técnica (FT):⁴¹ paciente mayor de 18 años, con EMRR grave de evolución rápida, presentando al menos, dos brotes discapacitantes en un año.

Es un hecho conocido que, el uso de natalizumab se encuentra asociado a un incremento del desarrollo de LMP, siendo factores de riesgo la presencia de anticuerpos frente al vJC, una duración de tratamiento superior a dos años y el uso previo de inmunosupresores.⁴² Por ello, es necesario realizar pruebas serológicas al inicio de la terapia y periódicamente para detectar, además del vJC, nuevas infecciones. No obstante, una serología positiva no supone contraindicación del fármaco, pero sí la prescripción con precaución.⁴³ El paciente inició terapia con natalizumab en Noviembre de 2014. Previamente al inicio, presentaba serología positiva para vJC, cuyo índice fue aumentando durante el tratamiento. Tras 24 infusiones y un índice de 1,67 se valoró el cambio a alemtuzumab, dado el riesgo sustancialde LMP.

Tras un periodo de lavado de tres meses, inició terapia con alemtuzumab (12mg/24 h durante 5 días en el mes 0).

La FT de natalizumab indica un período de reposo farmacológico de 12 semanas tras la última dosis y antes de comenzar con otro tratamiento, debido a la duración del efecto biológico del mismo, aunque actualmente se tienda a reducir el período de lavado, en un intento de controlar la reaparición de la actividad de la enfermedad.

Resulta además imprescindible poder diagnosticar la LMP en fase asintomática, pues el diagnóstico y tratamiento precoz disminuyen el grado de daño cerebral y mejoran la tasa de supervivencia. Dado el incremento en los últimos controles del índice de vJC, se volvió a realizar RM y punción lumbar para descartar LMP subclínica antes de iniciar el nuevo tratamiento.

Alemtuzumab fue pautado según indicaciones de FT. Comparando con el estudio pivotal CARE-MS II⁴⁴, el paciente se encontraba dentro del rango de edad incluido, aunque no había recibido IFN ni AG. El escalado a una nueva línea de tratamiento no se realizó por fracaso a terapia con natalizumab, sino por contraindicación del mismo. No presentó comorbilidad tiroidea y/o cardíaca que contraindicasen su uso.

En cuanto al perfil de seguridad, la mayoría de los eventos notificados fueron de gravedad leve-moderada.³² Dentro de ellas, se consideran de especial interés las reacciones relacionadas con la infusión, alteraciones tiroideas, púrpura trombocitopénica idiopática, nefropatías autoinmunes e infecciones, destacando infección por virus herpes zoster (VHZ).

Con el objetivo de la prevención de VHZ, el paciente inició profilaxis con aciclovir 200 mg/12h desde el comienzo de la infusión hasta un mes después.⁴⁵

Debido a la gravedad que puede suponer una reacción infusional y con el objetivo de prevenirla, es necesaria la administración de corticoesteroides, antihistamínicos y antipiréticos previo a cada infusión. El paciente recibió ciclos de premedicación exceptuando el último día, presentando una reacción infusional de carácter leve.

La alteración de la marcha es una de los trastornos más frecuentes en EM y la principal causa de discapacidad. Fármacos como la fampiridina pueden resultar beneficiosos en pacientes con un EDSS de entre 4-7.⁴⁶ En el protocolo de uso aprobado, el paciente debe llevar a cabo el test T25FW en un tiempo de entre 8 y 25 segundos. Al no cumplir este requisito, no se consideró candidato a dicha terapia.

Actualmente el paciente se encuentra a la espera del segundo curso de tratamiento, con controles bioquímicos mensuales. Se le realizarán pruebas confirmativas por parte del Servicio de Alergias en relación al episodio de reacción infusional.

El farmacéutico hospitalario desarrolla puntos claves en la Atención Farmacéutica de estos pacientes, como es la validación del tratamiento (adecuación, ajuste de dosis, interacciones), dispensación (desarrollando sistemas seguros), información al paciente, seguimiento de adherencia y efectos adversos, desarrollando estrategias para un mejor resultado clínico.

A pesar de que los avances son importantes, es indispensable arrojar más luz sobre esta enfermedad y continuar desarrollando nuevos fármacos e investigando sobre sus efectos a largo plazo.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Investigación de enfermedades neurológicas en España: Documento de consenso sobre estrategias y prioridades. Sociedad Española de Neurología. Coordinador: Martínez Vila, E. 2010. ISBN: 978-84-7987-641-6.
2. Cores EV, Vanotti S, Burin DI, Politis DG, Villa A. Factores asociados con la situación laboral de pacientes con esclerosis múltiple. *Rev Neurol*. 2014; 58(4):175-83.
3. Estudio comparado España - Argentina "EM: realidad, necesidades sociales y calidad de vida". Ministerio de Educación, política social y deporte. 2008.
4. Simpson S Jr, Blizzard L, Otahal P, Van der Mei I, Taylor B. Latitude is significantly associated with the prevalence of multiple sclerosis: a meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Oct; 82(10):1132-41.
5. Fernández O, Fernández V, Guerrero M, León A, López-Madrona JC, Alonso A, Bustamante R, et al. Multiple sclerosis prevalence in Malaga, Southern Spain estimated by the capture-recapture method. *Mult Scler*. 2012;18:372-6.
6. Multiple Sclerosis International Federation. Mapping multiple sclerosis around world. 2013. [acceso: 10/10/2017]. Disponible en: <https://www.msif.org/about-us/who-we-are-and-what-we-do/advocacy/atlas/>
7. López-Alava S, Aliri J, Olascoaga J, Sistiaga A. Factores psicosociales y rendimiento cognitivo en esclerosis múltiple: diferencias de sexo. *Rev Neurol* 2017; 65: 216-22.
8. Fernández O, Martín R, Rovira A, Llufríu S, Vidal-Jordana A, Fernández-Sánchez VE, et al. Biomarcadores en la esclerosis múltiple: puesta al día 2014. *Rev Neurol*. 2014; 58(12):553-70.
9. Ramagopalan SV, Sadovnick AD. Epidemiology of multiple sclerosis. *Neurol Clin*. 2011 May;29(2):207-17.
10. Guía de actuación en pacientes con Esclerosis Múltiple. Gobierno de Canarias. 2015. ISBN: 978-84-16878-00-0.
11. Doshi A, Chataway J. Multiple sclerosis, a treatable disease. *Clin Med (Lond)*. 2016 Dec;16(Suppl 6):s53-s59. Review.

12. Katz Sand I. Classification, diagnosis, and differential diagnosis of multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol*. 2015;28(3):193–205.
13. Lublin F, Reingold SC, Cohen JA, Cutter G, Sorensen PS, Thompson AL, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis. *Neurology*. 2014 Jul 15; 83(3): 278–286.
14. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2014. ISBN: 978-84-7989-750-5.
15. Meyer- Moock S, Feng YS, Maeurer M, Dippel FW, Kohlmann T. Systematic literature review and validity evaluation of the Expanded Disability Status Scale (EDSS) and the Multiple Sclerosis Functional Composite (MSFC) in patients with multiple sclerosis. *BMC Neurol*. 2014 Mar 25;14:58.
16. Hobart JC, Riazi A, Lamping DL, Fitzpatrick R, Thompson AJ. Measuring the impact of MS on walking ability: the 12-Item MS Walking Scale (MSWS-12). *Neurology*. 2003 Jan 14;60(1):31-6.
17. Robert w Molt, Jeffrey A Cohen, Ralph Benedict, Glenn Phillips, Nicholas LaRocca, Lynn D Hudson, Richard Rudick. *Mult Scler*. 2017 Apr; 23(5): 704-710.
18. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M, Fujihara K, Havrdova E, Hutchinson M, Kappos L, Lublin FD, Montalban X, O'Connor P, Sandberg-Wollheim M, Thompson AJ, Waubant E, Weinshenker B, Wolinsky JS. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011 Feb;69(2):292-302.
19. García Merino A, Ara Callizo JR, Fernández Fernández O, Landete Pascual L, Moral Torres E, Rodríguez-Antigüedad Zarrantz A. Consenso para el tratamiento de la esclerosis múltiple. Sociedad Española de Neurología. *Neurología*. 2016.
20. Giovannoni G, Turner B, Gnanapavan S, Offiah C, Schmierer K, Marta M. Is it time to target no evident disease activity (NEDA) in multiple sclerosis? *Mult Scler Relat Disord*. 2015;4:329—33. Disponible en: [http://www.msard-journal.com/article/S2211-0348\(15\)00045-0/fulltext](http://www.msard-journal.com/article/S2211-0348(15)00045-0/fulltext)
21. Comi G, Filippi M, Barkhof F, Durelli L, Edan G, Fernández O, et al., Early Treatment of Multiple Sclerosis Study Group. Effect of early interferon treatment on conversion to definite multiple sclerosis: a randomised study. *Lancet*. 2001;357:1576-82.
22. CHAMPS Study Group. Interferon beta-1a for optic neuritis patients at high risk for multiple sclerosis. *Am J Ophthalmol*. 2001;132:463-71.
23. Kappos L, Polman CH, Freedman MS, Edan G, Hartung HP, Miller DH, et al. Treatment

- with interferon beta-1b delays conversión to clinically definite and McDonald MS in patients with clinically isolated syndromes. *Neurology*. 2006;67:1242-9.
24. Clerico M, Faggiano F, Palace J, Rice G, Tintorè M, Durelli L. Recombinant interferon beta or glatiramer acetate for delaying conversion of the first demyelinating event to multiple sclerosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Apr 16;(2):CD005278.
 25. Ebers GCPRISMS (Prevention of Relapses and Disability by Interferon beta-1a Subcutaneously in Multiple Sclerosis) Study Group. Randomised double-blind placebo-controlled study of interferon beta-1a in relapsing/remitting multiple sclerosis. *Lancet* 1998; 352(9139): 1498-504
 26. Jacobs LD, Cookfair DL, Rudick RA, Herndon RM, Richert JR, Salazar AM, et al. Intramuscular interferon beta-1a for disease progression in relapsing multiple sclerosis. The Multiple Sclerosis Collaborative Research Group (MSCRG). *Ann Neurol*. 1996; 39(3): 285-94.
 27. Interferon beta-1b is effective in relapsing-remitting multiple sclerosis. I. Clinical results of a multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. The IFNB Multiple Sclerosis Study Group. *Neurology*. 1993; 43(4): 655-61.
 28. Johnson KP, Brooks BR, Cohen JA, Ford CC, Goldstein J, Lisak RP, et al. Copolymer 1 reduces relapse rate and improves disability in relapsing-remitting multiple sclerosis: results of a phase III multicenter, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 1995; 45: 1268-76.
 29. Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;223:29-34.
 30. Cohen M, Maillart E, Tourbah A, de Sèze J, Vukusic S, Brassat D. Switching from natalizumab to fingolimod in multiple sclerosis: A French prospective study. *JAMA Neurol*. 2014;71: 436-41.
 31. Kappos L, Radue EW, Comi G, Montalban X, Butzkueven H, Wiendl H, et al. Switching from natalizumab to fingolimod: A randomized, placebo-controlled study in RRMS. *Neurology*. 2015;85:29-39.
 32. Informe de posicionamiento terapéutico de alemtuzumab (Lemtrada®). [consultado 15 Oct 2016]. Disponible en:
<http://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-alemtuzumab-lemtrada.pdf>
 33. European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary

- progressive multiple sclerosis. Lancet. 1998;352:1491-7.
34. Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS., (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. Neurology. 2001;56:1496-504.
 35. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Fichas técnicas. [Ficha técnica en Internet]. [Consultado el 10 Octubre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
 36. Cortese I, Chaudhry V, So YT, et al. Evidence-based guideline update: Plasmapheresis in neurologic disorders: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology (2011). Neurology 2011; 76(3): 294-300.
 37. Guía de práctica clínica sobre la atención a las personas con esclerosis múltiple. 2012. Generalitat Catalana. Depósito legal: B. 32491-2012.
 38. Montalban X, Hauser SL, Kappos L, Arnold DL, Bar-Or A, Comi G, de Seze J, Giovannoni G, Hartung HP, Hemmer B, Lublin F, Rammohan KW, Selmaj K, Traboulsee A, Sauter A, Masterman D, Fontoura P, Belachew S, Garren H, Mairon N, Chin P, Wolinsky JS; ORATORIO Clinical Investigators. Ocrelizumab versus Placebo in Primary Progressive Multiple Sclerosis. N Engl J Med. 2017 Jan 19;376(3):209-220.
 39. EMA. Assessment report DACLIZUMAB. EPAR [Internet]. [Consultado el 15 Octubre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp%26mid=WC0b01ac058001d124
 40. EMA. Assessment report CLADIBRINE. EPAR [Internet]. [Consultado el 15 Octubre de 2017]. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp%3Fcurl=/pages/medicines/landing/epar_search.jsp%26mid=WC0b01ac058001d124
 41. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Natalizumab. [Ficha técnica en Internet]. [Consultado el 10 Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
 42. Alerta Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2016/NI-MUH_FV_01-natalizumab-tysabri.htm

43. Fernández O, García Merino JA, Arroyo A, Álvarez Cermeño JC, Izquiero G, Saiz A, Olascoaga. Consenso español actualizado sobre el uso del natalizumab. Sociedad Española de Neurología. Neurología. 2013.
44. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disease-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. Lancet. 2012; 380(9856):1829-39.
45. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Alemtuzumab. [Ficha técnica en Internet]. [Consultado el 8 Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>
46. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha técnica Fampiridina. [Ficha técnica en Internet]. [Consultado el 8 Noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/inicial.do>

4. Miastenia gravis

Autores: Miguel Ángel MalloI Yáñez, Abraham David Sánchez Cadena, Raquel Lozano Toledo.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

La miastenia gravis (MG) es un trastorno de la transmisión neuromuscular producida por la unión de autoanticuerpos a componentes de la unión neuromuscular, generalmente receptores de acetilcolina¹.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia varía desde el 0,3 al 2,8 por 100.000 habitantes y se estima que afecta a más de 700.000 personas en todo el mundo¹. La prevalencia de la enfermedad ha aumentado desde mediados del siglo XX, debido principalmente al mayor envejecimiento de la población, la mayor esperanza de vida y a las mejoras en el diagnóstico de la enfermedad³.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

El 80% de los pacientes con MG tienen autoanticuerpos (AAC) contra el receptor nicotínico de acetilcolina postsináptico (RNACH) de la unión neuromuscular⁵. La unión neuromuscular es una sinapsis química compuesta por una célula presináptica (motoneurona) y una célula postsináptica (célula muscular esquelética). La llegada del impulso nervioso a la célula presináptica induce la liberación de acetilcolina, la cual se une al RNACH desencadenando una respuesta en la célula muscular esquelética.

La unión de AAC contra RNACH produce una disminución del número de receptores activos⁶ y una destrucción de la fibra muscular esquelética como consecuencia de la activación de la cascada del complemento por parte del AAC⁷. No obstante, entre el 40-70% de los pacientes con MG que son seronegativos para AAC contra RNACH, tienen AAC dirigidos contra otro objetivo en la superficie de la membrana muscular, el receptor de tirosina quinasa específica de músculo (RTKM)³. Sin embargo, el papel de los AAC contra RTKM en la patogénesis de MG no está del todo dilucidado⁴.

1.3. CLÍNICA

La manifestación clínica más característica de la MG es una debilidad fluctuante del músculo esquelético, que a menudo se acompaña con cierta fatiga muscular⁴. Es importante resaltar que la fatiga se manifiesta por el empeoramiento de la fuerza contráctil del músculo, no por una sensación de cansancio. La debilidad muscular puede fluctuar a lo largo del día, pero suele ser mayor al final del día o la noche y después de realizar ejercicio⁴. La fluctuación en los síntomas inicial es una característica importante que puede distinguir la MG de otros trastornos que también pueden cursar con debilidad, tales como la miopatía o de la neurona motora.

Podemos distinguir de forma pragmática entre miastenia ocular, miastenia generalizada leve, moderada o grave y la miastenia paraneoplásica.

- **La miastenia ocular** afecta únicamente a los músculos extraoculares, incluyendo elevador del párpado y se manifiesta generalmente con ptosis y diplopía³. Se define ptosis, como un descenso permanente del párpado superior y diplopía como visión doble (percepción de dos imágenes de un mismo objeto). Las imágenes dobles pueden ser transitorias, fluctúan durante el día y no siguen un patrón neurogénico³. Los síntomas oculares son a menudo los síntomas iniciales de MG generalizada⁸. Sólo en el 10-20% de los pacientes, la debilidad está siempre limitada a los músculos del ojo y suele evolucionar a miastenia generalizada en un plazo de 24 meses⁸.

- **La miastenia generalizada** además de la zona ocular puede afectar a la cara, la faringe, la garganta, cuello y a los músculos esqueléticos independientemente de la distribución y la gravedad relativa⁹. Los pacientes con afectación de la faringe y de los músculos respiratorios tienen mayor riesgo de padecer crisis miasténicas y deterioro crítico de la enfermedad⁹.

La mayoría de las mujeres embarazadas permanecerán estables durante el embarazo, siempre que la MG generalizada esté controlada antes del mismo¹⁰. Si se produce un empeoramiento, suele ser más probable que se produzca durante los primeros meses después del parto¹⁰. El embarazo debe ser planificado con mucha antelación para optimizar el manejo clínico de la MG y reducir al mínimo los riesgos para el feto.¹⁰

- **Miastenia paraneoplásica:** la mayoría de los pacientes con MG y autoanticuerpos dirigidos contra el RNach tienen anomalías tímicas. La hiperplasia se encuentra en el 60 - 70% de los pacientes y el timoma en el 10 -15%¹¹. El síndrome paraneoplásico más común asociado con el timoma es la miastenia gravis, de hecho hasta la mitad de los pacientes con timoma la desarrollan¹².

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico se puede establecer mediante pruebas clínicas y serológicas.

Para ello, las pruebas más empleadas son la prueba de efronio, neostigmina y la prueba de hielo⁹. Estas pruebas son fáciles de realizar y son sensibles, pero tienen importantes limitaciones debido al exceso de resultados falsos positivos, por lo que la confirmación del diagnóstico de la MG solo mediante éstas es imprudente.

Los métodos de laboratorio más fiables que ayudan a la confirmación del diagnóstico son las pruebas serológicas y los estudios electrofisiológicos⁹. Se debe tener en cuenta que la sensibilidad diagnóstica de estos estudios también varía considerablemente dependiendo de si el paciente tiene enfermedad ocular o generalizada¹³:

- 1) Pruebas serológicas: consiste en la detección de AAC contra RNACH o RTKM en sangre. El ensayo inmunológico para detectar la presencia de AAC contra RNACH es el primer paso para la confirmación de laboratorio de la MG¹³. Hay tres ensayos: de unión (el más sensible), bloqueo y modulación. Los pacientes con MG seronegativa son más propensos a tener enfermedad puramente ocular que aquellos que son seropositivos y a tener un mejor resultado después del tratamiento¹⁴.
- 2) Pruebas electrofisiológicas: generalmente permiten la confirmación del diagnóstico en pacientes con MG seronegativa. También pueden ser útiles en aquellos con estudios de anticuerpos positivos, particularmente si hay características clínicas inusuales o falta de respuesta a la inmunoterapia.¹³

2. TRATAMIENTO

2.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

El tratamiento de MG es altamente individualizado para cada paciente. Las opciones de tratamiento dependen de la edad del paciente, la gravedad de la enfermedad, particularmente la presencia de síntomas bulbares o respiratorios, y el ritmo de progresión.

2.2. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

2.2.1. Tratamiento sintomático.

La utilización de inhibidores de la acetilcolinesterasa (IACE) suele ser parte del tratamiento inicial en la mayoría de los pacientes con MG.^{1,9,15} Dentro de los IACE la piridostigmina suele ser el más empleado.^{1,9} Su dosis debe ajustarse según la sintomatología del paciente¹.

En el caso de que la terapia con piridostigmina no resulte eficaz, se pueden emplear corticoides (prednisona, prednisolona o metilprednisolona) o inmunosupresores (azatioprina, ciclosporina, micofenolato mofetilo, metotrexato y tacrolimus) cuando los corticoides estén contraindicados.^{1,9,15} La terapia combinada con corticoides e inmunosupresores está indicada cuando la respuesta a los corticoides es inadecuada, cuando la dosis de corticoides no puede ser reducida debido a la recaída de los síntomas o cuando esté contraindicado administrar dosis completas de corticoides por las comorbilidades del paciente.^{1,9}

Existe una amplia variación en la práctica con respecto a la elección del agente inmunosupresor.¹ Algunos ensayos clínicos apoyan el uso de la azatioprina como primera línea^{1,9}. También podría emplearse como primera línea ciclosporina, pero los posibles efectos adversos graves y las interacciones farmacológicas limitan su uso. El uso de micofenolato y tacrolimus en MG no se recomienda debido a la escasa información existente¹. No obstante varias guías nacionales recomiendan su uso.^{9,16}

Para el paciente sintomático refractario al tratamiento inicial, se debe emplear en primer lugar inmunoglobulinas (IgIV) o plasmaféresis (PLEX).^{1,9,15,16}

La administración de IgIV y la PLEX se pueden emplear:¹

- Como tratamientos a corto plazo en pacientes con MG con signos que amenazan la vida del paciente como insuficiencia respiratoria o disfagia.
- En la preparación para la cirugía en pacientes con disfunción bulbar significativa.
- Cuando se necesita una rápida respuesta al tratamiento.
- Cuando otros tratamientos no son suficientemente eficaces.
- Antes de comenzar el tratamiento con corticoides para prevenir o minimizar las exacerbaciones.

La elección entre IgIV y PLEX depende de factores individuales del paciente (por ejemplo, la PLEX no se puede utilizar en pacientes con sepsis y la IgIV no puede ser utilizada en pacientes con insuficiencia renal) y de la disponibilidad de cada uno.¹ Ambos tratamientos son probablemente igual de eficaces en el tratamiento de la MG generalizada grave.¹ La eficacia de la IgIV es menor en MG ocular y la PLEX es más eficaz que la IgIV en MG con AAC contra RTKM.¹

Recientemente se ha aprobado el uso de eculizumab en el tratamiento de la crisis miasténica refractaria con AAC contra RNAch positivos¹⁷

Dosificación y duración del tratamiento sintomático¹

Una vez logrado el objetivo del tratamiento, la dosis de corticoides se debe disminuir gradualmente. En muchos pacientes, es necesario mantener dosis bajas de corticoides.

Una vez alcanzados los objetivos del tratamiento con inmunosupresores y éstos se han mantenido durante 6–24 meses, la dosis de inmunosupresores se debe disminuir lentamente (cada 3 – 6 meses) hasta la dosis eficaz mínima.

La disminución de las dosis se ha asociado con mayor riesgo de recaída, que puede requerir ajustes al alza de la dosis de tratamiento. Por lo general, es necesario mantener cierta inmunosupresión durante muchos años, a veces de por vida.

Los pacientes deben ser monitorizados para detectar posibles problemas relacionados con la medicación. El cambio a otra alternativa terapéutica se debe plantear cuando los efectos adversos y las complicaciones de la enfermedad son de relevancia médica o suponen una carga excesiva para el paciente.

2.2.2. Tratamiento de la crisis miasténica

Se considera crisis miasténica cuando la sintomatología de la MG provoca insuficiencia respiratoria¹⁰. La sintomatología se caracteriza por la presencia de disnea, cianosis, taquipnea, nerviosismo, sudoración, pánico, aumento de las secreciones bronquiales y dificultad para eliminarlas con la tos. Generalmente, se anuncia con una agravación de los síntomas preexistentes, afectando finalmente la capacidad para respirar.⁴

La crisis miasténica puede ser mortal y requiere ingreso hospitalario inminente y la monitorización cercana de la función respiratoria y bulbar. A pesar de que las crisis colinérgicas son raras, el exceso de IACE no se puede excluir por completo como una causa de empeoramiento clínico. Además, los fármacos anticolinesterásicos aumentan las secreciones de las vías respiratorias, lo que puede agravar las dificultades respiratorias.¹

La PLEX y la administración de IgIV son la base del tratamiento de la crisis miasténica y se utilizan como tratamiento rápido a corto plazo.^{1,9} Los corticoides e inmunosupresores se pueden iniciar al mismo tiempo para conseguir una respuesta clínica sostenida, pero debido a que los corticoides pueden causar un empeoramiento transitorio de debilidad miasténica^{1,9}, puede ser apropiado esperar varios días hasta que la PLEX o IVIg mejoren la sintomatología del paciente antes de administrar los corticoides. Aunque los ensayos clínicos sugieren que la IgIV y PLEX son igualmente eficaces en el tratamiento de la crisis miasténica los expertos sugieren que la PLEX es más eficaz y funciona más rápidamente.^{1,15}

2.2.3. Timectomía en la MG

No existen estudios aleatorizados y controlados sobre la eficacia de la timectomía per se y ni comparados con la inmunosupresión habitual.¹⁸ No obstante, la timectomía es considerada en las guías como opción terapéutica en pacientes con MG generalizada sin timoma.^{1,9} Es una intervención electiva en condiciones clínicas estables, es decir, después del pretratamiento efectivo con corticoides u otros tratamientos¹. El éxito de una timectomía generalmente se aprecia después de varios años, por lo que la importancia terapéutica de esta técnica es controvertida.^{1,9}

2.2.4. Tratamiento de la MG con AAC contra RTKM^{1,9}

Muchos pacientes con AAC contra RTKM responden mal a los IACE y las dosis de piridostigmina convencionales pueden inducir reacciones adversas. Sin embargo, parecen responder bien a los corticoides. También responden bien a PLEX, mientras que el tratamiento con IgIV parece ser menos eficaz. Rituximab debe ser considerada como una opción terapéutica temprana en pacientes en estos pacientes cuando han tenido una respuesta satisfactoria al tratamiento inmunosupresor inicial.

Tabla 1. Tabla resumen de los principales principios activos usados en el tratamiento de la MG.

Fármaco	Presentacion	Dosis habitual	Dosis máxima	Efectos adversos
Piridostigmina	Mestinon®	30-60 mg/día	240 mg/día	Estimulación de AChR muscarínico: calambres abdominales, náuseas, vómitos, anorexia, Diarrea, micción, salivación / lagrimeo, sudoración, secreción bronquial, trastornos del alojamiento, miosis, bradicardia (raramente bloqueo AV), hipotensión Estimulación de AChR nicotínico: Fasciculación muscular, espasmos, debilidad muscular
Corticoides (prednisona, metilprednisolona)	Prednisona EFG® Urbason®	0.5-1.5 mg / kg de peso corporal	en casos especiales: 500-1000 mg / día de 1-3 días	Aumento de peso, hábito de obstrucción, acné, diabetes, Susceptibilidad a la infección, tendencia a la trombosis, aumento de la presión arterial, hipopotasemia, edema Para terapia a largo plazo: Osteoporosis con riesgo de fractura, necrosis ósea aséptica, Catarata, glaucoma, trastornos

Fármaco	Presentacion	Dosis habitual	Dosis máxima	Efectos adversos
Azatioprina	Imurel®	2-3 mg/kg Dosis de mantenimiento: 1.5-2 mg / kg	3 mg/kg	Infecciosidad, depresión de la médula ósea (Leucopenia, trombocitopenia, raramente anemia), Náuseas, vómitos, diarrea. fiebre, reacciones de hipersensibilidad ideosincrásica, hepatotoxicidad, fiebre, dolor en las articulaciones, artralgia, mialgia, alveolitis, pancreatitis, erupción cutánea.
Ciclosporina	Sandimun®	2 (-5) mg /día/ kg en 2 dosis únicas	5 mg/día/kg	Hipertensión, nefrotoxicidad (nefropatía, Hiperpotasemia), toxicidad del sistema nervioso central (temblor, parestesia, convulsiones),
Metotrexato	Metotrexato EFG®	7.5-15 mg una vez por semana	máx. 25 mg una vez por semana	Hepatotoxicidad, depresión de la médula ósea síntomas gastrointestinales, estomatitis, úlceras, erupción cutánea, pérdida de cabello, hiperuricemia, Disfunción renal, cistitis, fibrosis pulmonar, vasculitis cutánea,
Micofenolato	Micofenolato EFG	0,5 - 3 g/día	3 g/día	Síntomas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea, úlceras, hemorragia digestiva), leucopenia, anemia, trombocitopenia, infecciones (incluida la sepsis) y infecciones oportunistas,
Tacrolimus	Adoport®	0.1-0.2 mg / kg	0,2 mg/kg	Insuficiencia renal. Se requiere una prueba de embarazo negativa antes
Rituximab	Truxima®	1000 mg i.v. el día 1 y 15 durante 6-9 meses		Reacciones a la infusión dentro de las 24 horas después de la aplicación, infecciones (superior e inferior) Tracto respiratorio, infecciones del tracto urinario), tóxico
Ciclofosfamida	Genoxal®	500-750 mg / m ² i.v. cada 4-8		Depresión de la médula ósea, síntomas gastrointestinales, cistitis, pérdida de cabello, hígado, daño renal,

3. CASO CLÍNICO

Motivo de consulta:

Paciente mujer de 32 años diagnosticada de MG en 2004, a los 19 años de edad ,que acude regularmente al hospital por exacerbaciones de la sintomatología asociada a su

4. Miastenia gravis

enfermedad: claudicación de miembros inferiores y superiores, ptosis palpebral, disartria, dificultad en la deglución, fatigabilidad, llegando incluso a requerir en alguna ocasión ingreso en UCI por depresión respiratoria severa.

Ingresos periódicos para administración de IgV inespecíficas y realización de plasmaféresis periódicas.

Antecedentes personales:

- NAMC.
- Diabetes resistente a insulina, secundaria a tratamiento prolongado con corticoides.
- Síndrome de Cushing con miopatía proximal severa, hirsutismo, obesidad, estrías venosas abdominales... asociado a tratamiento prolongado con corticoides.
- Antecedentes quirúrgicos: timectomizada, implantación de fístula arterio-venosa (FAVI) por ciclos periódicos de plasmaféresis, angioplastias y trombectomías periódicas de FAVI, tonsilectomía y adenoidectomía en la infancia.
- Antecedentes obstétricos-ginecológicos: primípara, parto en septiembre de 2017.
- Antecedentes familiares: madre diabética. Padre con HTA.

Pruebas complementarias:

- Evolución de parámetros analíticos/bioquímica: título de anticuerpos frente a receptores nicotínicos elevados, con un valor actual de 14,25 nmol/L. Hb y plaquetas llegaron a alcanzar valores de 7,1 g/dl y 102 miles/ μ l respectivamente, coincidiendo con los ciclos de rituximab, requiriendo en algunas ocasiones transfusiones de concentrados de hematíes y plaquetas. La función renal no sufrió cambios significativos respecto a los valores normales, pero sí se observó elevación de transaminasas en alguna ocasión requiriendo modificaciones de tratamiento por posible toxicidad hepática asociada al mismo. La glucemia se mantenía por encima de los valores normales alcanzando en alguna ocasión valores de hasta 305 mg/dl.
- El proteinograma mostraba un porcentaje en la región de las gammaglobulinas de 30,6% y una concentración plasmática de 2,51 g/dl.
- Monitorización farmacocinética de inmunosupresores: niveles de ciclosporina y tacrolimus solicitados en alguna ocasión con valores de 54 ng/ml (100-400 ng/ml) y 9,3 ng/ml (5-15ng/ml) respectivamente.

Evolución clínica y tratamiento recibido:

Tras el diagnóstico definitivo de MG, se comenzó el tratamiento de primera línea con piridostigmina bromuro 45 mg cada 8 horas, pudiendo aumentarse según sintomatología, y prednisona a altas dosis, que fueron regulándose por la aparición de sintomatología “cushingoide”.

La falta de respuesta al tratamiento de primera línea, manifestada como exacerbaciones de la enfermedad, obligó a añadir al tratamiento, azatioprina 50 mg comprimidos con una pauta (1-1/2-1).

Para tratar las continuas crisis miasténicas acudía al hospital para administrarse ciclos de IgIV inespecíficas (0,4 mg/kg durante 5 días) con buena respuesta y mejora de la sintomatología.

Dada la falta de respuesta y la toxicidad hepática asociada, objetivada por elevación de transaminasas y análisis de biopsia hepática, se decidió suspender azatioprina substituyéndose por micofenolato de mofetilo(1g cada 12 horas).

Tras varios ciclos con IgIV en las crisis miasténicas se observó una falta de respuesta a las mismas, por lo que se planteó una nueva opción de tratamiento, la plasmaféresis.

Tras el primer ciclo de plasmaféresis con reposición de albúmina recibido, la paciente presentó una brusca descompensación de su cuadro miasténico, con insuficiencia respiratoria que requirió intubación e ingreso en UCI. Este hecho supuso una elevación de la pauta posológica de piridostigmina para intentar controlar la sintomatología.

La falta de respuesta a los tratamientos convencionales disponibles llevó a elegir rituximab como alternativa terapéutica, a pesar de la escasa evidencia para esta indicación. La pauta posológica seleccionada fue 375 mg/m² 2 ciclos semanales seguidos de 1 ciclo cada 10 semanas durante 1 año de tratamiento. Cada administración con rituximab fue premedicada con antihistamínicos y paracetamol como antipirético.

La paciente continuó sus ciclos de plasmaféresis añadidas al tratamiento con rituximab, piridostigmina, corticoides y micofenolato con buena respuesta y control de las crisis.

Cuando se cambió la pauta semanal de rituximab a cada 10 semanas se agravaron las crisis, requiriendo algún ciclo de plasmaféresis de rescate antes de lo programado y llevando a sustituir el micofenolato por ciclosporina, con una pauta posológica de 50 mg cada 8 horas.

4. Miastenia gravis

A pesar de la falta de respuesta a anteriores administraciones de IgIV, se decidió reiniciar el tratamiento con las mismas esperando alargar la frecuencia de las crisis.

Durante alguno de sus ciclos de plasmaféresis requirió tratamiento antibiótico empírico con cloxacilina por enrojecimiento y posible infección de la FAVI.

Se le realizaron varias angioplastias y trombectomías de la FAVI, por lo que se añadió enoxaparina 40 mg al tratamiento.

En la actualidad ha estado en seguimiento por el servicio de ginecología y obstetricia por embarazo, dando a luz en septiembre de 2017.

Actualmente se encuentra en tratamiento con piridostigmina, glucocorticoides a dosis elevadas, tacrolimus como inmunomodulador y ha recibido 18 ciclos de plasmaféresis.

TRATAMIENTO DE SOPORTE:

- Metformina para tratar la diabetes asociada al tratamiento con corticoides.
- Hierro para tratamiento de anemia ferropénica asociada a los ciclos de rituximab.
- Ácido fólico durante el embarazo.

INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS:

- Monitorización de los niveles de ciclosporina y tacrolimus.
- Comunicación al médico de posible agravamiento de las crisis miasténicas con azatioprina contemplado en ficha técnica.
- Tramitación del uso compasivo con rituximab, micofenolato de mofetilo, tacrolimus, azatioprina y ciclosporina.
- Ajuste de dosis de rituximab a parámetros analíticos.
- En alguno de sus ingresos en UCI se modificó la pauta posológica de piridostigmina aumentando la dosis para controlar las crisis miasténicas, llegando a superar la dosis máxima diaria por lo que se comunicó al intensivista.
- Ajuste de los requerimientos de albúmina en las plasmaféresis consensuado con el nefrólogo y preparación de la misma en el servicio de farmacia.
- Evaluación del riesgo de la medicación durante el embarazo, que no requirió ningún tipo de ajuste específico por contraindicación.

Discusión:

Paciente diagnosticada de MG a los 19 años, con crisis miasténicas frecuentes que supusieron ajustes constantes de tratamiento.

Diabetes resistente a insulina, síndrome de Cushing y miopatía proximal severa secundaria a tratamiento corticoide, probablemente por mal ajuste de la posología y/o mal control de las administraciones por parte de la paciente. Las guías recomiendan el uso de corticoides a dosis elevadas sólo durante el ingreso hospitalario por los numerosos efectos adversos asociados a dichas pautas.

El tratamiento con rituximab se ajustó de acuerdo a los ensayos clínicos realizados en pacientes con MG refractarios al tratamiento convencional, obteniendo al inicio un buen resultado al prolongar la frecuencia de las crisis.

No existe evidencia científica ni posicionamiento en las guías clínicas del tiempo que debe transcurrir para poder contemplar el retratamiento con inmunoglobulinas como opción en MG refractaria.

El abordaje terapéutico tan complejo llevado a cabo en este caso requirió de una continua implicación entre el servicio de farmacia y los diferentes servicios médicos involucrados.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Sanders, Donald B., et al. "International consensus guidance for management of myasthenia gravis." *Neurology* 87.4 (2016): 419-425.
2. Deenen, Johanna CW, et al. The epidemiology of neuromuscular disorders: a comprehensive overview of the literature. *Journal of Neuromuscular Diseases*, 2015, vol. 2, no 1, p. 73-85.
3. Grob, David, et al. Life time course of myasthenia gravis. *Muscle&nerve*, 2008, vol. 37, no 2, p. 141-149.
4. Shawn J Bird, MD clinical manifestations of myasthenia gravis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on 14/10/2017).
5. Leite, Maria Isabel, et al. IgG1 antibodies to acetylcholinereceptors in 'seronegative' myasthenia gravis. *Brain*, 2008, vol. 131, no 7, p. 1940-1952.
6. Drachman DB, Adams RN, Josifek LF, Self SG. Function and activities of autoantibodies to acetylcholine receptors and the clinical severity of myasthenia gravis. *N Engl J Med* 1982; 307:769.

7. Masuda, T., M. Motomura, et al. "Antibodies against the main immunogenic region of the acetylcholine receptor correlate with disease severity in myasthenia gravis." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83(9): 935–940. 2012
8. Roberson et al. Myasthenia gravis: a population based epidemiological study in Cambridgeshire, England. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1998, vol. 65, no 4, p. 492-496.
9. Fuhr P., et al. Diagnostik und Therapie der Myasthenia gravis und des Lambert-Eaton-Syndroms. Leitlinien der Deutschen Gesellschaft für Neurologie, 2014.
10. Sanders D., Scoppeta C. The treatment of patients with Myasthenia Gravis. *Neurological Clinics*. 12: 343-368, 1994
11. Kim, Jee Young et al. Treatment of myasthenia gravis based on its immunopathogenesis. *Journal of Clinical Neurology*, 2011, vol. 7, no 4, p. 173-183.
12. Safieddine, Najib, et al. Prognostic factors for cure, recurrence and long-term survival after surgical resection of thymoma. *Journal of Thoracic Oncology*, 2014, vol. 9, no 7, p. 1018-1022
13. Shawn J Bird, MD Diagnosis of myasthenia gravis. Post TW, ed. UpToDate. Waltham, MA: UpToDate Inc. <http://www.uptodate.com> (Accessed on 15/10/ 2017.)
14. Deymeer, F., et al. "Clinical comparison of anti-MuSK-vs anti-AChR-positive and seronegative myasthenia gravis." *Neurology* 68.8 (2007): 609-611.
15. Sussman, Jon, et al. "Myasthenia gravis: association of British Neurologists' management guidelines." *Practical Neurology* 15.3 (2015): 199-206.
16. Murai, Hiroyuki. "Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: Putting into practice." *Clinical and Experimental Neuroimmunology* 6.1 (2015): 21-31. 11
17. Ficha Técnica de eculizumab https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2017/20170814138449/anx_138449_es.pdf (consultada el 15/11/2017)
18. Cea, Gabriel, et al. "Thymectomy for non-thymomatous myasthenia gravis." *Cochrane Database Syst Rev* 4 (2009).

5. Enfermedad de Alzheimer

Autores: Isabel Benet Giménez, Sara Donaire Martínez, María Luisa Moreno Purelero.
Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima que, en todo el mundo, 44 millones de personas sufren algún tipo de demencia siendo la edad, el principal factor de riesgo; de manera que tanto la prevalencia como la incidencia prácticamente se duplican cada 5 años a partir de los 65 años de edad.¹

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la más frecuente de las demencias, abarcando el 60-80% del total de casos. La incidencia va desde 1-3/1.000 personas/año entre los 65 y los 70 años hasta 14-30/1.000 entre los 80-85 años, y parece ser mayor en mujeres.²

En la actualidad, el número de casos de EA asciende a 7 millones en Europa y 820.000 en España³.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La EA es una demencia degenerativa de carácter progresivo e irreversible, que provoca alteración de las funciones intelectuales superiores (deterioro cognitivo y demencia), a las que se asocian cambios anímicos, conductuales y alteraciones psicóticas³.

Las características neuropatológicas más importantes son⁴:

1. Formación de placas seniles (depósitos extracelulares del péptido β -amiloide) y de ovillos neurofibrilares (causadas por fosforilación de la proteína *Tau*) que constituyen las lesiones específicas de la EA.
2. Alteración en la producción de neurotransmisores; hipofunción colinérgica e hiperfunción glutamatérgica.
3. Apoptosis (muerte celular programada) de neuronas.

Factores de riesgo⁵:

- No modificables: edad, sexo femenino, antecedentes familiares de demencia y factores genéticos relacionados con EA. En la mayoría de casos la presentación es esporádica aunque también existen casos asociados a mutaciones conocidas de transmisión autosómica dominante.
- Potencialmente modificables: factores de riesgo vascular, hipertensión arterial, hipercolesterolemia, diabetes mellitus y estilo de vida.

1.3. CLÍNICA

La EA presenta un comienzo habitualmente insidioso y un curso progresivo. Su evolución es variable entre los pacientes, aunque no suele prolongarse más de 15 años.⁶

El síntoma fundamental de la EA es la pérdida de **memoria episódica**, que se manifiesta inicialmente con mayor dificultad para el registro de nueva información. Posteriormente se afectan aspectos del lenguaje, habilidades visuoespaciales, capacidades constructivas, praxis motoras y funciones ejecutivas.

Con la evolución de la enfermedad hay una pérdida progresiva de autonomía en las actividades cotidianas. La mayoría de los enfermos presentan también síntomas psicológicos y conductuales que, pudiendo aparecer en una fase inicial de la enfermedad, suelen ser más evidentes en fases moderadas y avanzadas. Estos síntomas son importantes por su frecuencia y por su impacto en la calidad de vida de los pacientes y en la carga de los cuidadores.⁵

Para detectar y evaluar la progresión del trastorno cognitivo asociado a trastornos neurodegenerativos como la EA se utiliza el Mini Mental State Examination (MMSE)⁵ escala estructurada que permite un análisis breve y estandarizado del estado mental (puntuación máxima de 35). Para el seguimiento clínico de la enfermedad y para establecer el plan terapéutico la escala más utilizada es la escala de deterioro global de Reisberg (Global Deterioration Scale) GDS-FAST que clasifica a los pacientes en 7 estadios diferentes según el grado de deterioro cognitivo y funcional observado (estadio 1 con ausencia de déficit cognitivo hasta estadio 7 con déficit cognitivo muy grave)⁶.

La evolución natural cognitiva de la enfermedad, medida con el MMSE, muestra una tasa de deterioro próxima a los 2-4 puntos anuales, considerando como formas rápidas de la EA los pacientes con pérdidas mayores a 6 puntos anuales.⁶

El cuadro clínico de la enfermedad sigue esquemáticamente las siguientes fases:

- Demencia leve: Dificultad para desarrollar trabajo o actividades avanzadas de la vida diaria, pero no precisa ayuda para las tareas domésticas. Existe pérdida de memoria para hechos recientes y alteraciones en la denominación. (GDS-FAST: 3-4 y MMSE >18/30)⁶.

- Demencia moderada: El enfermo comienza a tener dificultades en las tareas domésticas, con pérdida de memoria notable y presencia de alteraciones en lenguaje, fluencia verbal, función visuoespacial, praxias, gnosias, pensamiento y/o funciones ejecutivas. (GDS-FAST: 5 y MMSE entre 12-18/30)⁶.

- Demencia grave: El paciente precisa ayuda para todas las actividades básicas de la vida diaria, con deterioro cognitivo evidente en todas las funciones mentales y ausencia de expectativas de beneficio con el tratamiento farmacológico específico. Desnutrición grave⁶ (pérdida de peso > 10% en los 6 meses previos, albúmina sérica de < 2,5 mg/dl), necesidad de medidas paliativas y gran impacto en la familia cuidadora⁵. (GDS-FAST: 6-7 y MMSE < 12).

1.4. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de la demencia es fundamentalmente clínico, por lo que en la mayoría de los casos llegaremos únicamente a un diagnóstico etiológico de probabilidad, excepto en los casos con mutación patogénica conocida.

Las pruebas diagnósticas a considerar son⁴:

- Anamnesis
- Exploración física general y neurológica
- Exploración neuropsicológica mediante “tests” preestablecidos: GDS-FAST y MMSE.
- Criterios diagnósticos: para la EA se utilizan habitualmente los criterios clínicos del National Institute of Neurological and Communicative Disorders and Stroke y de la Alzheimer’s Disease and Related Disorders Association (NINCDS/ADRDA), que estratifican la precisión diagnóstica con el grado de posible, probable o definitiva, o los del Diagnostic and Statistical Manual: Mental Disorders (DSM-IV)⁶.
- Pruebas complementarias: el diagnóstico de certeza se basa en la demostración de lesiones morfológicas características de la enfermedad⁵.
 - a. Estudio de neuroimagen estructural: muestra atrofia del hipocampo en la EA.
 - b. Cortes coronales en la resonancia magnética: permiten visualizar y cuantificar el

volumen del lóbulo temporal medio, cuya reducción apoya el diagnóstico de EA⁵.

Actualmente, la constancia definitiva de que existe EA exige que se cumplan criterios clínicos de EA y además, se hayan confirmado lesiones morfológicas, o bien se haya detectado presencia de alguna de las mutaciones causantes de EA familiar⁵.

2. TRATAMIENTO

2.1. OBJETIVO DEL TRATAMIENTO

La terapia de la EA debe ser una combinación de tratamiento farmacológico y no farmacológico. La familia y los cuidadores son la principal fuente de información para la evaluación, seguimiento e intervención terapéutica de la EA siendo los objetivos de la terapia³:

- Retrasar o estabilizar el deterioro de las funciones cognitivas afectadas y mantener las funciones cognitivas preservadas.
- Mejorar y mantener la calidad de vida del paciente y de su entorno.
- Detectar precozmente los trastornos emocionales y de conducta y valorar cuándo estos trastornos requieren tratamiento.
- Controlar la patología crónica coexistente y prevenir los problemas asociados a la progresión de la enfermedad.

La elección del momento del inicio de tratamiento farmacológico y la decisión de su continuación, dependerá del estadio de la enfermedad: solo debe continuar si se considera que tiene un efecto valioso en los síntomas cognitivos, globales, funcionales o de comportamiento⁷.

2.2. RECOMENDACIONES DE GUÍAS CLÍNICAS

Existen una serie de desequilibrios en neurotransmisores asociados a EA que se relacionan con manifestaciones clínicas de la enfermedad. En la corrección de estos desequilibrios se basa en parte el tratamiento de la EA³. Actualmente se dispone de dos tipos de fármacos específicos para el tratamiento sintomático de la EA (Tabla 1):

- Inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE): [donepezilo](#), [rivastigmina](#) y [galantamina](#). Inhiben de forma selectiva, competitiva y reversible la acetilcolinesterasa y por tanto, previenen la hidrólisis de la acetilcolina originando un incremento de ésta en las sinapsis colinérgicas. Esto conlleva una mejora en la transmisión colinérgica, que es la principal implicada en la memoria y el aprendizaje.

- Antagonista no competitivo de los receptores de N-metil D-Aspartato (NMDA): **memantina**³. Actúa reduciendo la excesiva entrada de calcio en el interior neuronal lo que permite bloquear el exceso de actividad glutamatérgica responsable del daño neuronal³.

Tabla 1: Resumen de las características de los fármacos para el tratamiento de EA^{5,8,13,14,15}

FÁRMACO	DONEPEZILO ¹²	GALANTAMINA ¹³	RIVASTIGMINA ⁸	MEMANTINA ¹⁴
Presentación	- Comp. 5 y 10 mg bucodispersables - Comp 5 y 10 mg	- Sol oral 4 mg/ml - Cap lib prolong 8, 16 y 24 mg	- Cápsulas 1.5, 3, 4.5 y 6 mg - Sol oral 2 mg/ml. - Parches 4.6, 9.5 y 13.3 mg	- Comp. 5, 10, 15 y 20 mg - Spray 5 mg/puls
Indicación	EA leve a moderadamente grave.	EA leve a moderadamente grave.	- EA leve a moderadamente grave. - EA leve a moderadamente grave con enfermedad de Parkinson idiopática.	EA moderada a grave.
Pauta habitual	<u>Dosis inicial (Di):</u> 5 mg/24h durante 4 semanas. <u>Dosis de mantenimiento (Dm):</u> 10 mg/24h	- <u>Sol oral:</u> Di 4 mg/12h, aumentar 4 mg/12h cada 4 semanas hasta Dm 8-12mg/12h. - <u>Cáp lib prolongada:</u> Di 8 mg/24h, aumentar 8 mg/24h cada 4 semanas hasta Dm 16-24 mg/24h.	<u>Comp:</u> Di 1.5 mg/12 h, aumentar 1.5 mg/12 h cada 4 sem hasta Dm 3-6 mg/12 h. <u>Parche:</u> Di 4.6 mg/24 h durante 4 sem. Dm 9.5 mg/24h. Dosis máxima: 13,3mg/24h por declive cognitivo tras 6 meses con 9.5mg/24h bien tolerado.	<u>Comp.:</u> Di 5 mg/24h y aumentar 5 mg/24h cada semana hasta Dm 20 mg/24h.
Dosis máxima	10 mg/24h	24 mg/24h	<u>Oral:</u> 6 mg/12h <u>Parche:</u> 13,3 mg/24h	20 mg/24h
Efectos adversos	<u>Muy frecuentes</u> Diarrea, náuseas, dolor de cabeza <u>Frecuentes</u> Resfriado, anorexia, conducta agresiva, picor, alucinaciones, agitación, sueños anormales y pesadillas, desmayo, mareo, insomnio, vómitos, molestias abdominales, incontinencia urinaria, erupción, calambres musculares, fatiga, dolor, caídas.	<u>Muy frecuentes</u> Náuseas y vómitos <u>Frecuentes</u> Pérdida de peso y apetito, bradicardia, debilidad, mareos, temblores, dolor de cabeza, somnolencia, cansancio, dolor de estómago o malestar, diarrea, indigestión, aumento de la sudoración, contracciones musculares, caídas, hipertensión, alucinaciones, depresión.	<u>Muy frecuente</u> Náuseas, diarrea, vómitos, mareos y anorexia. <u>Frecuentes</u> Pesadillas, ansiedad, confusión, agitación, dolor de cabeza, somnolencia, temblor, astenia, hiperhidrosis, malestar, dolor abdominal y dispepsia.	<u>Frecuentes</u> Hipersensibilidad, somnolencia, vértigo, hipertensión, disnea, estreñimiento, dolor de cabeza y pruebas hepáticas alteradas
Contraindicaciones⁵	Epilepsia, asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica, arritmias (excepto fibrilación auricular), antecedentes de síncope, bloqueo auriculoventricular de III grado, enfermedad del nódulo sinusal, hipotensión, presencia de bradicardia o QT prolongado, ulcus péptico activo y retención urinaria. Deben utilizarse con precaución en caso de insuficiencia renal o hepática.		no existen contraindicaciones absolutas para su uso. Utilizar con precaución en casos de epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria.	

2.3. ALGORITMO DE TRATAMIENTO

El tratamiento farmacológico de la EA se debe iniciar en aquellos pacientes con GDS ≥ 4 . En fases anteriores al GDS 4 no está indicado el tratamiento farmacológico, ya que no se considera EA, sino deterioro cognitivo⁶

1. EA LEVE – MODERADA (GDS 4 – 5: MMSE 12 – 26)

Según recomendaciones nacionales e internacionales, el tratamiento farmacológico de elección para los síntomas cognitivos de la EA leve – moderada son los IACE en monoterapia^{7,5}. Presentan perfiles de seguridad y eficacia similares y por tanto la elección del IACE de inicio se recomienda se haga en base a criterios económicos excepto si existe alguna advertencia y/o contraindicación^{7,6}.

En caso que la EA esté asociada a enfermedad de Parkinson el IACE de primera elección es rivastigmina ya que es el único IACE que tiene indicación en demencia leve a moderadamente grave en pacientes con enfermedad de Parkinson idiopática⁸. En pacientes con insuficiencia renal, se debe utilizar donepezilo o rivastigmina y en pacientes con insuficiencia hepática, se ha de utilizar donepezilo⁶.

Tabla2: Resumen recomendaciones principales guías de práctica clínica.

Año publicación	ESPAÑA 2009 ⁵	GRAN BRETAÑA 2016 ⁷	ESTADOS UNIDOS 2006 ⁹
Recomendaciones	IACE en monoterapia. Sin diferencias entre ellos.		

Memantina no dispone de esta indicación en ficha técnica, si bien, podría emplearse en caso de contraindicación a los IACEs o asociada a los mismos en pacientes con rápida progresión de la enfermedad (pérdida > 6 puntos/año en MMSE)³.

Se puede plantear un cambio o rotación de IACEs por dos causas⁶:

- Intolerancia: Retirar el fármaco, esperar a la resolución del efecto secundario e introducir escalonadamente el nuevo IACE hasta alcanzar dosis eficaces.
- Ineficacia:
 - *Pacientes no respondedores*: Pérdida mayor de 2 puntos en el MMSE en 6-12 meses para las medidas psicométricas.

- *Pérdida de eficacia:* Pacientes que responden durante unos meses y posteriormente empeoran de manera significativa. En estos casos, la sustitución por otro IACE debe hacerse con un escalado rápido (2 semanas).

No se recomienda la rotación de IACE en caso de pérdida de eficacia tras 12-18 meses de tratamiento (se considera evolución natural del proceso degenerativo)¹⁰.

2. EA MODERADA – SEVERA (GDS 5 – 6: MMSE 10 – 14)

Al igual que en el estadio anterior, se debe iniciar tratamiento con IACEs a dosis eficaces, para mejorar los síntomas cognitivos y funcionales.

En este estadio de la enfermedad, memantina cuenta con indicación, estando recomendada en el tratamiento de EA severa y en la EA moderada en caso que el paciente sea intolerante o tenga alguna contraindicación para el uso de IACE⁶.

Existe controversia respecto al tratamiento combinado IACE + memantina. El tratamiento combinado no ha mostrado beneficio estadísticamente significativo en resultados cognitivos, funcionales, conductuales o globales⁷, sin embargo, diversos autores apuntan un posible sinergismo en esta fase de la enfermedad^{11, 12}.

Rivastigmina puede ser superior en actividades de la vida diaria y en escalas de impresión general de cambio.⁶ En pacientes con problemas para deglutir pueden ser útiles las formas bucodispersables (donepezilo), los parches (rivastigmina) ó las soluciones orales (galantamina y rivastigmina)³.

3. EA AVANZADA (GDS 7)

En esta fase de la enfermedad, no está indicado iniciar tratamientos específicos con IACEs ni con memantina.

No existe evidencia científica de cuál es la duración recomendable del tratamiento farmacológico específico en la EA, por no disponer de ensayo clínico aleatorizado que evalúen dicho ítem⁵, sólo debe continuar si se considera que tiene un efecto valioso en los síntomas cognitivos, globales, funcionales o de comportamiento⁷.

En caso de estar en tratamiento específico previo, este debe evaluarse cada 6 meses para valorar la retirada del mismo, ya que no hay evidencia que avale el mantenimiento de estos tratamientos en esta fase en la cual se recomienda abordar el tratamiento paliativo.⁶ La retirada debe plantearse tras una rigurosa valoración individualizada y siempre que sea posible, debe consensuarse con los familiares o cuidadores y hacerse de forma escalonada

para minimizar posibles efectos secundarios. Sólo debe continuarse si se considera que tiene un efecto valioso en los síntomas cognitivos, globales, funcionales o de comportamiento.⁷

Tabla 3: Resumen recomendaciones principales guías de práctica clínica en EA avanzada.

Año publicación	ESPAÑA 2009 ⁵	GRAN BRETAÑA 2016 ⁷	ESTADOS UNIDOS 2006 ⁹
Recomendaciones	Plantearse necesidad de establecer medidas paliativas, limitación del esfuerzo terapéutico y consumo de recursos, complicaciones y situaciones de crisis.	Limitar tratamiento. Continuar si se considera que tiene un efecto valioso en los síntomas cognitivos, globales, funcionales o de comportamiento.	Suspender en pacientes que han perdido todas sus habilidades funcionales y cognitivas.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de Ingreso

Paciente de 68 años, mujer, con deterioro cognitivo avanzado y dependiente para todas las actividades de la vida diaria (AVD), dependencia grado III. Ingresó como estancia permanente en un centro sociosanitario (CSS).

Antecedentes Personales

Hipertensión arterial. EA. Artritis reumatoide. Hipotiroidismo. Osteoporosis. Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Insuficiencia Cardíaca. Intervención quirúrgica por carcinoma basocelular. Queratosis actínica. Cáncer de mama derecha. Prótesis de rodilla izquierda. Prótesis de cadera derecha por fractura subcapital. Trombosis venosa profunda (TVP) en miembro inferior izquierdo.

Tratamiento farmacológico habitual: Bisoprolol 2.5 mg/día, calcio + colecalciferol 1500mg/400 UI/día, deflazacort 30 mg/día, torasemida 10 mg/día, ácido acetilsalicílico 100 mg/día, amitriptilina 25 mg/día, levotiroxina sódica 50 mg/día, simvastatina 20 mg/día, pantoprazol 40 mg/día, paracetamol 1 g/día, memantina dosis irregular y presentación errónea, ácido alendrónico + colecalciferol 70 mg/5600 UI/semanal.

Evolución Clínica y Tratamiento

A su llegada al CSS, en septiembre de 2015, se realiza valoración de:

1. Función cognitiva: alteración del lenguaje, ausencia de comprensión y discurso incoherente. En ocasiones tiene respuestas breves sobre datos autobiográficos pero presenta deterioro cognitivo avanzado. Desorientada en tiempo, espacio y persona.
2. Autonomía: dependiente para todas las AVD agravado por su estado en silla de ruedas tras fractura de cadera desde hace un mes. Sin embargo, es capaz de lavarse las manos, peinarse y comer con guía verbal y visual continua. Valorada con una discapacidad del 55% y con un grado III de dependencia.
3. Síntomas conductuales: Estado de ánimo eutímico sin alteraciones de la conducta. No mantiene conciencia sobre su situación de enfermedad, pero sí sobre sus problemas de memoria. Mantiene expresión emocional pero no autoconciencia emocional. No posee capacidad para ocupar su tiempo de forma autónoma, participa de forma pasiva en las actividades.
4. Tratamiento farmacológico: Al ingreso en el CSS se mantiene su tratamiento habitual corrigiendo los problemas relacionados con la medicación (PRM) detectados:
 1. Deflazacort: dosis de 30 mg diarios desde 2009. Este PRM probablemente ha desencadenado osteoporosis, como resultado negativo, que a su vez está siendo tratado farmacológicamente. A lo largo de su estancia en el CSS se lleva a cabo una disminución de la dosis hasta 3 mg/día.
 2. Antialzheimer: la paciente tomaba memantina: AXURA® 5mg+10mg+15mg+20mg (presentación destinada para el inicio gradual de tratamiento y que solo debe tomarse el primer mes) desde abril de 2014, por tanto, se modifica tratamiento a dosis de mantenimiento habitual de memantina (20 mg/día).
 3. Amitriptilina: los antidepresivos tricíclicos no parecen tener el perfil ideal para el tratamiento de los ancianos dados sus efectos anticolinérgicos, posibles efectos sobre el ortostatismo y afectar a la conducción cardíaca, por este motivo se llevo a cabo su deprescripción.

Ha presentado tres episodios de ITU, entre marzo y agosto de 2016, manejadas correctamente con fosfomicina trometamol.

Desde octubre de 2016 hasta Julio de 2017, cursa con enfermedades respiratorias repetidas pautándose levofloxacino, cefuroxima o amoxicilina. Sin embargo, el uso prolongado de

estos fármacos de amplio espectro junto con una disminución fisiológica de producción salival llevó a la aparición de micosis bucal que fue tratada con nistatina y miconazol tópicos.

Actualmente, el deterioro cognitivo de la paciente ha evolucionado hasta un estadio GDS 7, momento en el que se plantea la retirada del tratamiento antialzheimer y el tratamiento con bifosfonatos pues el perfil beneficio/riesgo no se considera favorable.

Discusión

En el deterioro cognitivo grave cabe valorar la adecuación del tratamiento farmacológico al estadio avanzado de la enfermedad. Para ello se debe realizar una revisión del tratamiento entendida como un examen estructurado y crítico de los medicamentos prescritos con el objeto de llegar a un acuerdo con el paciente/familia/cuidador sobre el tratamiento, optimizar el impacto de los medicamentos, minimizando el número de PRM.

Uno de los primeros ítems a tener en cuenta es la **expectativa de vida y la fragilidad** del paciente¹⁶. Así parámetros a destacar a la hora de la discontinuación de tratamientos, son el tiempo para el beneficio (TTB) y el tiempo para el daño (TTH) de un medicamento para una determinada indicación. De esta manera, si el TTB es mayor que la esperanza de vida del paciente, la prescripción de ese medicamento sería discutible¹⁷. Existen listados de medicamentos de beneficio cuestionable que nos avalan para la deprescripción. Según Colmes and col se consideran medicamentos **“never appropriate”** en pacientes con **demencia avanzada**¹⁸:

- Agentes modificadores de lípidos.
- Memantina
- IACE.
- Quimioterapia.
- Antiplaquetarios, excluido ácido acetilsalicílico.
- Antiestrógenos y antagonistas hormonales.
- Antileukotrienos.
- Inmunomoduladores.

Estudios más recientes incluyen también en este listado¹⁹:

Estimulantes del SNC	Vasodilatadores (antihipertensivos)	Inhibidores de la 5-alfa reductasa
Fármacos modificadores de la enfermedad reumática.	Anticoagulantes orales	Bifosfonatos
Factores estimulantes de colonias.	Cromoglicato	Medicamentos para la frecuencia urinaria, enuresis e incontinencia
IECAs y ARA II	Expectorantes	Hierro
Antagonistas del calcio	Antidepresivos tricíclicos	Suplementos nutricionales/minerales/vitaminas y Nutrición Parenteral/Enteral
Antihipertensivos de acción central	Antivertiginosos	Estimulantes del apetito
Rubefacientes	Vacuna de la gripe	

La guía para la prescripción en pacientes adultos frágiles del hospital universitario de Llandough incluye el concepto de suspensión lenta, teniendo en cuenta la posibilidad de aparición de:

- Síndrome de retirada.
- Efecto rebote.
- Recurrencia de síntomas.
- Reactivación de la enfermedad de base.

De esta manera existen medicamentos cuya suspensión debe realizarse de manera gradual:

1. Benzodiazepinas;
2. Corticoides orales; Suspender gradualmente si la dosis recibida es mas de 40 mg/24h de prednisolona por más de una semana o existe un tratamiento diario durante más de tres semanas.
3. Antidepresivos; La reducción puede llegar a seis meses en caso de que el tratamiento sea de mantenimiento. Fluoxetina puede ser suspendida bruscamente,

excepto si la dosis utilizada es de 40-60 mg, ya que tanto fluoxetina como sus metabolitos tienen una vida media larga.

4. Inhibidores de la bomba de protones; prevención de hipersecreción gástrica de rebote.
5. Bifosfonatos; Alendronato puede suspenderse sin periodo de reducción.
6. Antipsicóticos; En caso de que el tratamiento se esté llevando a cabo con una dosis baja (risperidona \leq 0.5 mg, Olanzapina \leq 2.5 mg, Quetiapina \leq 50 mg, Aripiprazol \leq 5 mg), la interrupción puede ser directa²⁰.
7. Antialzheimer: Se recomienda consensuar la retirada con el paciente/cuidador/representante legal y hacerlo de manera escalonada para minimizar posibles efectos secundarios de la misma (grado recomendación D).

En el caso clínico presente, tras la evolución al estadio GDS 7, se intenta la deprescripción de la medicación antialzheimer (memantina), así como del tratamiento con bifosfonatos por no poseer actualmente un beneficio para la paciente. Así mismo, se procede a la retirada del antidepresivo tricíclico (amitriptilina) y a una reducción de dosis del corticoide oral (deflazcort) siguiendo las recomendaciones de las distintas guías.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. McKhann, Guy, et al. "Clinical diagnosis of Alzheimer's disease Report of the NINCDS-ADRDA Work Group* under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease." *Neurology* 34.7 (1984): 939-939.
2. Disponible en: www.neurology.org/cgi/content/abstract/34/7/939
3. National Collaborating Centre for Mental Health (UK). "Dementia: A NICE-SCIE guideline on supporting people with dementia and their carers in health and social care." British Psychological Society, 2007.
4. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (2016). *enMente: Abordaje de la Enfermedad de Alzheimer en la Farmacia Comunitaria. Módulo I. Patología de la enfermedad de Alzheimer*. Obtenido de: <https://formacion.nodofarma.es/course/view.php?id=10125> [Acceso 21/09/2017].
5. Tuneu Valls, Laura, et al. "Guía de seguimiento farmacoterapéutico de los pacientes con alzheimer." (2005). Disponible en: http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/index.php?option=com_remository&Itemid=62&func=startdown&id=30

6. Abellán, M., et al. "Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias." *Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS. Núm 7* (2009). Disponible en:
http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_484_Alzheimer_AIAQS_compl.pdf
7. Guía de actuación coordinada AH-AP. Manejofarmacológico de la demencia tipo alzheimer. Talavera de la Reina, Enero 2013.
8. National Institute for Health and Clinical Excellence (Great Britain). *Dementia: Supporting people with dementia and their carers in health and social care*. London, England: National Institute for Health and Clinical Excellence, 2016.
9. Ficha técnica rivastigmina (Exelon®) [consultado 21/09/2017]. Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/98066012/FT_98066012.pdf
10. Fillit H, MDI, Smith R, Binaso K, Crooks G, Ferris S, Farlow M, et al. "Recommendations for best practices in the treatment of Alzheimer's disease in managed care." *The American journal of geriatric pharmacotherapy* 4 (2006): S9-S24."
11. Rodríguez, Daniel, et al. "Tratamiento farmacológico de la demencia: cuándo, cómo y hasta cuándo. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Demencias de la Sociedad Catalana de Geriatria y Gerontología." *Revista Española de Geriatria y Gerontología* 47.5 (2012): 228-233.
12. Atri, Alireza, et al. "Long-term course and effectiveness of combination therapy in Alzheimer's disease." *Alzheimer disease and associated disorders* 22.3 (2008): 209.
13. Patel, Laxeshkumar, and George T. Grossberg. "Combination therapy for Alzheimer's disease." *Drugs & aging* 28.7 (2011): 539-546.
14. Ficha técnica de donepezilo (Aricept®) [consultado 21/09/2017] Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61870/FichaTecnica_61870.html.pdf
15. Ficha técnica de galantamina [consultado 21/09/2017] Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/74627/FichaTecnica_74627.html.pdf
16. Ficha técnica de memantina (Axura®) [consultado 21/09/2017] Disponible en:
https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/02218009/FT_02218009.pdf
17. All Wales Medicines Strategy Group. Polypharmacy: Guidance for Prescribing in Frail Adults. July 2014.
18. Holmes H, Min LC, Yee M, Varadhan R, Basran J, Dale W and Boyd C. *Rationalizing Prescribing for Older Patients with Multimorbidity: Considering Time to Benefit*. *Drugs Aging*. 2013; 30:655-666.

19. Colmes H, Sachs GA, Shega JW, Hougham GW, Hayley DC and Dale W. *Integrating Palliative Medicine into the Care of Persons with Advanced Dementia: Identifying Appropriate Medication Use*. JAGS 2008; 56:1306-1311.
20. Parsons C, McCann L, Passmore P and Hughes C. *Development and Application of Medication Appropriateness Indicators for Persons with Advanced Dementia: A Feasibility Study*. Drugs Aging; Dic 2014.
21. *Optimising treatment and care for people with behavioural and psychological symptoms of dementia. A best practice guide for health and social care professional*. Alzheimer's Society.

6. Ictus

Autores: Marta Llorente Serrano, Inmaculada Martín Niño, Andrea Portela Soletto, Yolanda González Gero.

Hospital Virgen de la Luz, Cuenca.

1. INTRODUCCIÓN

Disfunción neurológica focal o global, de duración superior a 24 horas (h) y origen isquémico (85%) ó hemorrágico^{1,2,3}, causada por un trastorno circulatorio cerebral alterando transitoria ó definitivamente el funcionamiento del encéfalo⁴.

Actuar rápidamente es vital para disminuir el daño irreversible, evitar recurrencias y conseguir mejor recuperación funcional².

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Mortalidad²:

*A nivel mundial: segunda causa.

*España: primera causa en mujeres, tercera en varones.

Primera causa de discapacidad permanente en adultos^{2,3}, reduce la calidad de vida de aquellos que sobreviven, y ocupa el segundo lugar en cuanto a carga de enfermedad en Europa⁵.

Factores de riesgo (FR)⁽⁶⁾:

No modificables

- Edad: la incidencia se duplica cada 10 años desde los 55.
- Sexo.
- Raza/etnia.
- Antecedentes familiares.

Modificables

- Ictus/accidente isquémico transitorio (AIT) previos.
- Alcohol, tabaco y drogas.
- Sedentarismo.
- Obesidad.
- Hipertensión arterial (HTA) (el más relevante), diabetes mellitus, síndrome metabólico, dislipemia.
- Cardiopatías embolígenas (CE): fibrilación auricular (FA).

Potencialmente modificables

- Hiperhomocisteinemia.
- Hipercoagulación.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

1. **Ictus isquémico**^{4,6}: infarto cerebral y AIT. Por disminución del aporte sanguíneo.

En función de la etiología se clasifica en:

- 1.1. Aterotrombótico.
- 1.2. Cardioembólico, con evidencia de CE.
- 1.3. Lacunar. Antecedentes de HTA u otros FR vasculares, en ausencia de otra etiología.
- 1.4. Causa inhabitual. Trastornos sistémicos, iatrogénico u otras causas: trombosis venosa cerebral (TVC), migrañas, malformaciones arteriovenosas.
- 1.5. Indeterminada, Descartado las anteriores, coexistiendo más de una, ó no haya datos suficientes para descartar otras causas.

Perfil evolutivo⁴:

- Progresivo: los signos/síntomas iniciales empeoran (incremento de focalidad neurológica, adición de nueva sintomatología neurológica o ambas circunstancias).

- Con tendencia a la mejoría ó secuelas mínimas: curso regresivo, a las tres semanas la recuperación de la frecuencia cardiaca (FC) es $\geq 80\%$ del total.
- Estable: sin modificación del déficit neurológico inicial. En el territorio carotídeo deben transcurrir un mínimo de 24 h sin modificación; si se produce en el vertebrobasilar, mínimo 72 h.

2. **Hemorrágico**: extravasación de sangre dentro del encéfalo por rotura de un vaso. Se clasifica en:

- 2.1. Hemorragia intracerebral (HIC): colección hemática dentro del parénquima encefálico, por rotura de una arteria/arteriola cerebral^{2,6}.
- 2.2. Hemorragia subaracnóidea: el 90%, por rotura de un aneurisma cerebral^{2,6}.
- 2.3. Hematoma subdural y epidural: generalmente por traumatismo craneal⁶.

1.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS^{2,3}

Los signos/síntomas (todos de aparición repentina) que hacen sospechar la presencia de ictus son:

- Pérdida de fuerza y/o sensibilidad, adormecimiento o debilidad de la cara (incluye desviación lateral de la boca), brazo o pierna, especialmente si es un solo lado del cuerpo.
- Confusión, problemas de habla ó comprensión.
- Dificultad para caminar (mareos ó pérdida del equilibrio/coordinación) y tragar.
- Alteraciones visuales.
- Cefalea intensa sin causa conocida.

1.4. DIAGNÓSTICO^{2,4,6}

Historia clínica: antecedentes vasculares personales y familiares, instauración ictal o súbita de la focalidad neurológica y hora de inicio para valorar si el paciente es candidato de tratamiento fibrinolítico (TF) urgente. Comorbilidades y FR, medicación previa y puntuación en la escala de Rankin (evalúa la discapacidad desde 0 (asintomático) hasta 6 (muerte)).

Exploración física (EF) de territorios vasculares (examen oftalmoscópico, palpación y auscultación de arterias accesibles, medición de presión arterial (PA) en ambas extremidades superiores e índice tobillo/brazo).

Exploración neurológica (EN) de funciones encefálicas. La escala más empleada en la fase aguda es la NIHSS (*National Institutes of Health Stroke Scale*); evalúa 11 ítems (intervalo de puntuación 0-42 puntos). La exploración de reflejos y rigidez de nuca son esenciales en la EN pero no se incluyen en la NIHSS⁷.

Exploraciones paraclínicas:

1. *Analítica*: glucemia, electrolitos, recuento y fórmula, hemograma, plaquetas, tiempo de protrombina (TP), tiempo de tromboplastina parcial activado (TTPA), función renal, hepática, y si conviene, investigación de tóxicos y alcoholemia⁴.
2. *Electrocardiograma* (ECG): al ingreso, repitiéndose a las 24 h. En casos seleccionados, monitorización ECG continua durante 48-72 h⁴.
3. *Radiografía de tórax* (RT): valora la silueta cardiaca, aportando indicios de la posible existencia de CE⁴.
4. *Neuroimagen*. Permite estudiar el parénquima encefálico y los vasos que lo irrigan⁴.

a) Tomografía computarizada craneal (TCC) basal^{1,4}:

Amplia disponibilidad, rápido y eficaz. De elección en pacientes con déficit neurológico agudo, durante las primeras 24 h. Realización inmediata en pacientes con indicación de TF, anticoagulante o hemorragias conocidas; nivel de conciencia deprimido, progresión/fluctuación sintomática; papiledema, rigidez de nuca o fiebre; y deterioro tras TF. Diferencia con gran precisión el ictus isquémico del hemorrágico; entre ictus y otras lesiones causantes del cuadro ictal y detecta signos precoces de infarto.

b) Tomografía Computarizada (TC) de perfusión:

Rápido y accesible para identificar la presencia/extensión de tejido cerebral potencialmente recuperable. Debe realizarse en pacientes con dudas diagnósticas, que sobrepasan la ventana terapéutica y en los que no puede establecerse el tiempo de inicio del evento¹.

c) Angio-TC:

Valora la circulación intra y extracraneal, determinando el lugar de oclusión vascular, existencia de trombo o disección, grado de colateralidad y presencia/graduación de

enfermedad aterosclerótica. Altamente específica, sensible y exacta para detectar estenosis o trombos intracraneales proximales¹.

d) Resonancia magnética craneal.

Más sensible y específica que la TCC en determinar la presencia, topografía, extensión de algunos infartos y mecanismo causante. No es de primera elección⁴.

e) Estudio neurosonológico con doppler transcraneal urgente.

Detecta la oclusión de alguna de las grandes arterias cerebrales, identifica patrones de reperfusión y valora la presencia de circulación colateral. Estudia y valora la progresión de estenosis intracraneales⁴.

2. TRATAMIENTO

2.1. RECOMENDACIONES DE LAS GUÍAS CLÍNICAS

2.1.1 Tratamiento de la isquemia cerebral en fase aguda:

2.1..1.1 Medidas generales. Monitorizar:

- Función ventilatoria: si saturación de oxígeno (SatO₂) <95% administrar oxígeno. En caso necesario, intubación y soporte ventilatorio⁸.
- PA: inhibidores del enzima convertidor de angiotensina, antagonistas de angiotensina II ó beta-bloqueantes si PA >185/105 mmHg. Si se precisa la vía intravenosa (IV) ó PA >220/120 mmHg: fármacos de acción previsible y fácilmente reversible⁹ como labetalol (1-5mg/min en infusión continua o bolos de 10-20mg/20min hasta 150-300 mg, según respuesta) ó urapidil (bolos de 25 mg en 20 segundos, repitiéndose a los 5 minutos si no hay respuesta)¹⁰. Si hipotensión: expansores de volumen y vasopresores (dopamina)^{3,8}.
- Temperatura: antipiréticos si >37,5°C^{4,8}.
- Si glucemia >150mg/dL: insulina; si hipoglucemia: suero glucosado^{4,8}.
- Si imposibilidad de ingerir alimento >48/72 h, nutrición enteral por sonda nasogástrica^{4,8}.
- Para evitar deshidratación, si existe disfagia a líquidos, éstos se administrarán con espesantes⁸.

- Si aparecen complicaciones como edema e hipertensión intracraneal, derivando en herniación cerebral: hemicraniectomía descompresiva^{4,8}.
- Si existe riesgo de infecciones, antibióticos precozmente.
- Las crisis epilépticas se tratarán si la probabilidad de padecerlas es elevada^{4,8}.
- Otros: prevención de trombosis venosa profunda (TVP), úlceras por decúbito, detección de arritmias y rehabilitación precoz^{2,4}.

2.1..1.2 Tratamiento recanalizador:

➤ **Antitrombóticos:**

Ácido acetilsalicílico (AAS): se debe iniciar dentro de las primeras 48 h, y se mantendrá durante dos semanas. En pacientes que reciban trombolisis, se retrasará 24 h su uso^{4,8}.

➤ **Trombolíticos:**

En la tabla 1 se recogen los criterios de inclusión/exclusión de forma individualizada^{3,4,8,10,11,12}:

Tabla 1: Criterios de inclusión/exclusión para recibir tratamiento trombolítico:

Inclusión	Exclusión
Pacientes con ictus isquémico agudo de <4,5 h de evolución.	Ictus grave (NHSS>25).
Déficit neurológico objetivable.	Convulsión al inicio del ictus.
Exclusión de hemorragia cerebral (HC) por neuroimagen.	Hemorragia grave reciente o manifiesta o riesgo de padecerla, incluida HIC.
	PA >185/105 mmHg; glucemia <50 ó > 400mg/dL; plaquetas <100 mil/mmc.
	Tratamiento con heparina <48 h y TTPA elevado.
	Tratamiento con anticoagulantes orales (ACO) y Cociente Normalizado Internacional (INR) >1,7.
	Ictus, cirugía ó traumatismo craneoencefálico <3 meses.
	Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible <10 días.
	Historia de lesión del sistema nervioso central.
	Antecedentes/riesgo de sangrado gastrointestinal o hematuria.

- Trombolisis intravenosa (TIV) con activador tisular del plasminógeno recombinante (rt-PA): alteplasa. Pretende lograr la restitución precoz de la perfusión arterial y preservar el tejido neuronal dañado de manera reversible². Si se produce hemorragia: detener la infusión de rt-PA; realizar TCC urgente; determinar tiempos de coagulación, fibrinógeno, recuento plaquetario y pruebas cruzadas; administrar fibrinógeno (1-2 g; dosis máxima 2-3 g/día)^{8,11,12}.
- Se recomienda profilaxis de TVP con heparina de bajo peso molecular (HBPM)². Su administración está contraindicada durante las 24 h siguientes a TIV^{3,4}.
- Trombólisis intraarterial (TIA): si oclusión del gran vaso dentro de las 6 h. Se realiza con prouroquinasa (indicación no autorizada en ficha técnica)². Alternativa si no hay respuesta a la terapia IV⁸.
- TVC: aunque existan lesiones hemorrágicas, se recomienda tratamiento con HBPM^{8,13}, y continuar con ACO durante 3-6 meses⁴ y dependiendo de la etiología, de forma permanente¹³.

➤ **Trombectomía mecánica (TM):**

Pacientes no candidatos a TIV, o sin resultados de hasta 8 h de evolución⁸. Debe realizarse en centros con experiencia en neurointervencionismo y unidad de ictus.

2.1.2 Prevención de recurrencias:

A) No cardioembólico:

Antiagregación plaquetaria:

- AAS: primera elección^{4,14}.
- Clopidogrel: superior al AAS^{2,14}. Mayor rapidez de acción que ticlopidina y menos efectos secundarios⁴.
- Triflusal: eficacia similar a AAS y menos complicaciones hemorrágicas a largo plazo, considerándose también de primera elección^{4,14}.
- Ticlopidina. Ha demostrado ser algo más eficaz que el AAS. Como alternativa en pacientes con intolerancia/recidivas al AAS o enfermos de alto riesgo⁴.

ACO: sólo como alternativa por intolerancia o contraindicación a antiplaquetarios, fracaso terapéutico de éstos o coexistencia con cardiopatía embólica^{4,14}.

Tratamiento quirúrgico: endarterectomía, en el caso de estenosis carotídea: cuando ésta es >70-99% y hasta un 50% en algunos casos, dentro de las dos semanas tras el evento. Alternativa: angioplastia transluminal percutánea^{4,14}.

B) Cardioembólico. ACO: de elección^{2,4}.

Se recomienda ACO (INR 2-3) en pacientes con FA que hayan presentado isquemia cerebral o AIT⁴, previamente evaluando riesgo tromboembólico y hemorrágico. Criterios de selección para ACO^{14,15}:

-Antivitamina K (AVK): acenocumarol (más usado en España⁴) y warfarina. De elección en nuevos tratamientos y en prótesis/afectación valvular.

-Nuevos ACO: si hipersensibilidad a AVK, riesgo de HIC, episodios tromboembólicos a pesar de AVK, INR mal controlado o sin control.

- Inhibidor directo de trombina: dabigatrán.
- Inhibidores directos del factor Xa: rivaroxabán, apixabán, edoxabán

Contraindicados: embarazo, hemorragia aguda, intervenciones quirúrgicas, HTA grave/mal controlada, enfermedades hepáticas/renales graves, alteración de hemostasia y pacientes no colaboradores. Valorar AAS+clopidogrel¹⁴.

Con los nuevos ACO, al inicio y anualmente, se recomienda monitorización de función renal y hepática¹⁵.

2.1.2 Tratamiento del ictus hemorrágico:

2.1.2.1. Medidas generales: monitorizar los mismos parámetros que en el ictus isquémico⁹.

Otros:

- evitar que aumenten tanto la hemorragia como el efecto de masa y la presión intracraneal (PI) pues en pocos casos está indicado el tratamiento quirúrgico¹⁰, y el deterioro neurológico secundario⁹;
- se recomienda controlar y tratar la PI en pacientes con Glasgow ≤ 8 y herniación transtentorial o hemorragia intraventricular significativa ó hidrocefalia^{9,10};
- en la hemorragia cerebelosa >3 cm con compresión del tronco e hidrocefalia, se recomienda realizar drenaje quirúrgico precoz^{2,9}.

2.1.2.2. Tratamiento farmacológico:

En *pacientes sin trastorno de coagulación*, un tratamiento hemostático precoz contribuye a minimizar el aumento de volumen del hematoma y mejorar el pronóstico².

El Factor VII recombinante activado administrado <4h del inicio de la clínica es el único tratamiento que ha demostrado seguridad y eficacia^{2,4}. El tratamiento quirúrgico aún está por definir y solamente está aceptado en determinados casos⁴.

En *pacientes anticoagulados*:

- Complejo protrombínico y vitamina K (fitomenadiona) IV, si es necesario, plasma fresco: en pacientes con HIC y ACO AVK con INR elevado^{9,10,14}.
- Nuevos ACO:
- Dabigatrán: antídoto idarucizumab¹⁵.
- Inhibidores del factor Xa: complejo protrombínico o factor VIIa^{10,15}.
- Sulfato de protamina: habiendo recibido heparina IV y TTPA alargado¹⁰.
- Trasfusión de plasma fresco y plaquetas ó antifibrinolíticos (ácido tranexámico): pacientes con HIC y TF^{10,14}.
- Si deficiencia de factores de coagulación o trombocitopenia, reponer el factor deficitario y plaquetas^{10,11}.

Se recomienda controlar y tratar la PI:

- Diuréticos osmóticos (manitol 20%: 0,7-1 g/kg seguido de 0,3-0,5 g/kg cada 3-8 h y furosemida (10mg/2-8h) e hiperventilación si procede¹⁰.
- Si hidrocefalia, valorar drenaje ventricular¹⁰.

La tabla 2 recoge los fármacos considerados de utilidad terapéutica en el ictus.

Tabla 2: Fármacos de utilidad terapéutica en el ictus^{4,8,12,14,15,16}

Fármacos	Indicación	Pauta posológica y vía de administración	Dosis máxima día	Efectos Adversos
AAS	Tratamiento recanalizador del ictus isquémico dentro de las primeras 48 h, durante 2 semanas	300 mg/día vía oral (VO)	300 mg	Hemorragia digestiva y alteraciones gastrointestinales. Espasmo bronquial paroxístico, disnea grave, rinitis, congestión nasal. Urticaria, erupciones cutáneas, angioedema. Hipoprotrombinemia (dosis altas)
	De primera elección como profilaxis secundaria del evento isquémico cerebrovascular (etiología no cardioembólica)	100-300 mg/día VO	300 mg	
Alteplasa	Tratamiento recanalizador del ictus isquémico dentro de las primeras 4,5 h de evolución	0,9 mg/kg IV; el 10% de la dosis en bolo en un minuto, el resto durante 1 h de infusión	90 mg	Complicaciones hemorrágicas (HIC: la más importante), equimosis, epistaxis
Clopidogrel	Profilaxis secundaria del evento isquémico cerebrovascular (etiología no cardioembólica) en pacientes con elevado riesgo vascular o intolerancia a AAS.	75 mg/24 h VO	75 mg	Hematoma, epistaxis, hemorragia gastrointestinal, diarrea, dolor abdominal, dispepsia
Triflusal	Profilaxis secundaria, tras un primer episodio isquémico coronario o AIT/permanente	600 mg/día, 300 mg/12 h ó 900 mg/día fraccionado VO	900 mg	Dispepsia, cefalea, alteraciones gastrointestinales
Ticlopidina	Profilaxis secundaria del ictus, AIT y otras enfermedades cardiovasculares agudas	250 mg/12 h VO	500 mg	Neutropenia, dolor de cabeza, mareo, diarrea, náuseas, incremento de enzimas hepáticas
Acenocumarol	Tratamiento y profilaxis de las afecciones trombo-embólicas	Pauta según INR (entre 2-3,5) VO	Según valores hematológicos	Hemorragias

Fármacos	Indicación	Pauta posológica y vía de administración	Dosis máxima día	Efectos Adversos
Warfarina	Profilaxis y/o tratamiento de las complicaciones tromboembólicas asociadas con FA y/o sustitución de válvulas cardíacas	Pauta según INR (entre 2-3,5): 2-10 mg/día VO	Según valores hematológicos	Hemorragias
Dabigatrán	Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más FR	150 mg/12 h VO	300 mg	Disminución de hemoglobina y alteración de función hepática
Rivaroxabán	Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más FR	20 mg/24 h VO	20 mg	Anemia, mareos, cefalea, prurito, hemorragias, aumento de transaminasas
Apixabán	Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular, con uno o más FR	5 mg/12 h VO	10 mg	Hemorragias, hematomas, epistaxis
Edoxabán	Prevención del ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FA no valvular con uno o más FR	60 mg/24 h VO	60 mg	Anemia, mareos, cefalea, epistaxis, hemorragias, dolor abdominal, náuseas, trastornos hepatobiliares y renales, exantema, prurito
Factor VII recombinante	Tratamiento y profilaxis de hemorragias	90 mcg/kg bolo IV inicialmente cada 2 h hasta mejoría clínica	Según gravedad del proceso	Acontecimientos tromboembólicos venosos. Exantemas
Complejo protrombínico	Manejo de la hemostasia en pacientes que tomen AVK	Según INR 15-50 UI/kg IV	La dosis unitaria no debe exceder 3000 UI	TVP, coagulación intravascular diseminada, accidente cerebrovascular, trombosis arterial, embolia pulmonar, fallo cardíaco.

Fármacos	Indicación	Pauta posológica y vía de administración	Dosis máxima día	Efectos Adversos
Vitamina K	Hemorragias o peligro de hemorragias por hipoprotrombinemia grave debida a: sobredosificación de anticoagulantes (acenocumarol, warfarina)	5-10 mg (junto con plasma fresco congelado o concentrado de complejo de protrombina). Depende de ACO y IRN VO/IV	Puede repetirse las veces que sea necesario.	Muy raras

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Varón de 74 años que acude a Urgencias por presentar disartria y pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho.

Antecedentes personales

No alergias medicamentosas. Independiente para las actividades básicas de la vida diaria. No deterioro cognitivo, Rankin 0. Exfumador. HTA, dislipemia. Hipertrofia prostática benigna. FA crónica. AIT. Arteriopatía periférica.

Tratamiento habitual VO: atorvastatina (40 mg/24h), terazosina (5 mg/24h), serenoa repens (160 mg/24h), atenolol (50 mg/12h), acenocumarol (según INR), ramipril (5 mg/24h), digoxina (0,25 mg/48h) y pentoxifilina (400 mg/12h).

Evolución clínica y tratamiento

En urgencias:

EF: estado general regular, afebril, eupneico en reposo, bien hidratado y perfundido.

TA 151/80 mmHg. Arrítmico, sin soplos. SatO₂ 89%, FC 87 lpm.

EN: hemiparesia derecha, desviación de comisura labial a la izquierda.

Pruebas realizadas:

Analítica. Destaca TP 17.6 seg, INR 1.5, CK 258 U/L, LDH 519 U/L, resto normal.

ECG: FA de 85 lpm, no signos de isquemia aguda, no alteraciones agudas de la repolarización.

TCC sin contraste: hiperdensidad del segmento M1 de la arteria cerebral media izquierda (ACMI).

Angio-TC: defecto de repleción del segmento M1 de unos 13 mm.

Se realizó TF con alteplasa (peso de 85 kg: 70 mg), iniciándose bolo con 7,65 mg, seguido de 68,85 mg en infusión, transcurridos 80 min desde la instauración del cuadro, con una duración del tratamiento de 40 min, y movilizándolo únicamente extremidades derechas en el plano horizontal. Se pautó suero fisiológico con potasio; labetalol 10 mg IV si TA >185/110 mmHg, metoclopramida, paracetamol y gafas nasales con O₂ 2 lpm si SatO₂ <92%, suspendiéndose digoxina y acenocumarol. La tabla 3 recoge los valores de monitorización tras la administración de alteplasa.

Tabla 3: Parámetros monitorizados tras la administración de alteplasa:

ALTEPLASA	TA (mmHg)	SatO ₂ %	FC (lpm)
<i>Inicio infusión</i>	134/74	98	75
<i>15 min</i>	137/84	96	76
<i>30 min</i>	139/93	97	83
<i>45 min</i>	151/76	97	86
<i>60 min</i>	145/80	98	94

Se ingresó al paciente *en Neurología*:

EF: afebril. TA 135/73 mmHg. FC 62 lpm.

EN: consciente. Tendencia a somnolencia(1). Mutista (3+2). No responde preguntas ni obedece órdenes(2+2). Desviación ocular central a la izquierda sin pasar línea media(2). Hemianopsia homónima derecha(2). Facial central derecho(2). Hemiplejia derecha(4+4). Hemianestesia derecha(2). NIHSS: 26.

Diagnostico: **ictus isquémico cardioembólico** en territorio ACMI, realizado TVI sin éxito, se realizó angio-TC que demostraba oclusión de la porción terminal de la arteria carótida

interna intracraneal (ACII), con afectación de ACMI y arteria cerebral anterior izquierda (ACAI).

Se trasladó al paciente a un *centro especializado* para realizar TM a las 6 h desde el inicio de la clínica.

A su llegada a dicho centro:

EF: afebril. TA 143/95 mmHg, FC 73 lpm, SatO₂ 95%.

EN: consciente, desorientado, NIHSS 17, Glasgow 11, estado neurológico fluctuante, alternando episodios de disminución de conciencia; a nivel derecho: hemiparesia, predominio en miembro inferior, parálisis facial, hemianopsia homónima y afasia sensitiva.

Analítica. Destaca actividad protrombina (AP) 48% y LDH 231U/L, resto normal.

Bajo anestesia general se realiza TM que objetiva oclusión de segmento distal ACII, implicando ACAI y ACMI. Se consiguió recanalización completa de la carótida y sus ramas.

Tras la intervención:

EF: consciente, alerta, desorientado. TA 140/80 mmHg, FC 100 lpm en FA.

EN: fuerza y sensibilidad conservadas en las cuatro extremidades, persistiendo facial leve con mínima disfasia motora y leve disartria, NIHSS 3.

Analítica: AP 65%, INR 1.37, resto normal.

TCC: sin cambios radiológicos significativos, excepto ausencia de visualización de hiperdensidad en porción distal ACII.

Sin signos de transformación hemorrágica, por lo que se inició HBPM (dosis anticoagulantes: enoxaparina 60mg/12h) y profilaxis para TVP con medias de compresión neumática. Se instauró tratamiento con omeprazol IV 40mg/24h para prevenir lesión de mucosa gástrica. Se reintrodujo digoxina IV 0,25mg/48h y acetilcisteína IV 300mg/8h.

Inició tolerancia positiva con espesante, progresando a zumo.

48 h después, se reevaluó al paciente:

EF: afebril, TA 130/70 mmHg, FC 70 lpm en FA, SatO₂ 96%.

EN: normal (funciones superiores, pares craneales, fuerza, sensibilidad, cerebelo). NIHSS: 0. Glasgow 15.

Evolucionó favorablemente: estable hemodinámicamente todo el ingreso sin necesitar drogas vasoactivas, FC en rango normal, FA en monitor y en ECG. Respiración espontánea manteniendo SatO₂ 95-99% y glucemias controladas. Se trasladó a su centro con el tratamiento mencionado, pasando medicación a VO y se reintrodujo su tratamiento habitual (ramipril, atenolol, atorvastatina y terazosina).

Se decidió alta hospitalaria tras 4 días de ingreso, pero dados los niveles fluctuantes de INR (acenocumarol) se cambió anticoagulación a apixabán 5mg/12h.

Discusión

El paciente ingresó por presentar disartria y pérdida de fuerza en hemicuerpo derecho, síntomas frecuentes del ictus.

Fue valorado de forma urgente por un neurólogo, activando el código ictus por cumplir déficit neurológico focal sugerente de isquemia cerebral, además se conocía hora exacta del inicio de síntomas y el paciente acudió en menos de una hora al hospital.

Se procedió a la monitorización de constantes cada 15 minutos (temperatura, PA, FC y SatO₂) para el correcto mantenimiento de la homeostasis y evitar un aumento del daño durante la isquemia. Las pruebas realizadas fueron correctas; analítica (hemograma, hemostasia, bioquímica y coagulación) a su llegada a urgencias, repitiéndose en el centro de destino, así como ECG. El diagnóstico por imagen se efectuó en los primeros 30 minutos de la llegada del paciente al hospital: TCC, confirmándose que no se trataba de una HC. Se realizó angio-TC por tratarse de un ictus isquémico de <3 h de evolución y una puntuación en la escala NIHSS >10puntos.

No fue necesario instaurar tratamiento antihipertensivo con labetalol o urapidilo ya que mantenía buenas cifras de TA.

El tratamiento en urgencias consistió en administrar el tratamiento más potente: alteplasa (dosis correcta y en el plazo establecido), pues fue a la hora del inicio de la clínica, tras realizar el diagnóstico mediante TCC y angio-TC. La TIV en este caso no fue eficaz trascurridos 30 minutos tras haber administrado alteplasa, el paciente continuaba con NIHSS ≥ 10 , de manera que se activó el código ictus interhospitalario para realizar TM, aceptándose hasta ≤ 48 h por existir clínica fluctuante. Se mantuvo al paciente en dieta absoluta, con oxigenoterapia cuando SatO₂ <92%, monitorizando TA cada 15 minutos, FC y temperatura. Desde el ingreso se suspendió tratamiento con acenocumarol y se instauró tratamiento con HBPM después de realizar TCC control descartando transformación hemorrágica.

Al alta, se decide mantener suspendido el tratamiento con acenocumarol (debido al mal control del INR) y sustituirlo por apixabán como tratamiento antitrombótico, siendo éste adecuado. Se insistió en el correcto control de los FR cardiovasculares y finalmente, se citó al paciente en la consulta de neurología con analítica de control en 3 meses.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente Bártulos A, Martínez San Millán JS, Carreras Aja M. TC multimodal en el diagnóstico del código ictus. *Radiología*. 2011;53(1):16-22.
2. Ustrell Roig X, Serena Leal J. Enfermedad arterial no coronaria (VI). Ictus. Diagnóstico y tratamiento de las enfermedades Cerebrovasculares. *Rev Esp Cardiol*. 2007;60(7):753-69.
3. Navarrete Navarro P, Pino Sánchez F, Rodríguez Romero R, Murillo Cabezas F, Jiménez Hernández MD. Puesta al día: neurointensivismo. Manejo inicial del ictus isquémico agudo. *Med Intensiva*. 2008;32(9):431-43.
4. E. Diez-Tejedor, Comité ad hoc del Grupo de Estudio de Enfermedades Cerebrovasculares. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento del ictus. Guías oficiales de la Sociedad Española de Neurología Nº3. Barcelona: ProusScience; 2004.
5. Gallego J, Herrera M, Jericó I, Muñoz R, Aymerich N. El ictus en el siglo XXI. Tratamiento de urgencia. *An. Sist. Sanit. Navar*. 2008; 31 (Supl. 1): 15-30.
6. Grupo de Trabajo de la Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Guía de Práctica Clínica para el manejo de pacientes con Ictus en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de la Agencia Laín Entralgo de la Comunidad de Madrid; 2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS: UETS Nº 2007/5-2.
7. Rodríguez García PL. Examen clínico del paciente con ictus. *Rev Cubana Neurol Neurocir*. 2011;1(1):74-89.
8. Leciñana A, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo. *Neurología*. 2014;29(2):102-122.
9. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo M, López JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Guías de actuación clínica en la hemorragia intracerebral. *Neurología*. 2013;28(4):236-249.

10. Fistera.com, atención primaria en la web [sitio web] Ictus en fase aguda. 2014 [Acceso septiembre del 2017] Disponible en: <http://www.fistera.com/guias-clinicas/ictus-fase-aguda/#21692>
11. American Heart Association/American Stroke Association Scientific Statement. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2013;44:870-947.
12. American Heart Association/American Stroke Association Scientific Statement. Scientific Rationale for the Inclusion and Exclusion Criteria for Intravenous Alteplase in Acute Ischemic Stroke. Stroke. 2016;47:581-641.
13. Ferro JM, Bousser MG, Canhão P, Coutinho JM, Crassard I, Dentali F et al. European Stroke Organization guideline for the diagnosis and treatment of cerebral venous thrombosis – Endorsed by the European Academy of Neurology. European Stroke Journal 2017;2(3):195-221.
14. Fuentes B, Gállego J, Gil-Nuñez A, Morales A, Purroy F, Roquer J, et al. Guía para el tratamiento preventivo del ictus isquémico y AIT (II). Recomendaciones según subtipo etiológico. Neurología. 2014;29(3):168-183.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Informe de posicionamiento terapéutico: Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular [Internet]. 2016. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#anti-coagulantes-orales>
16. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [sitio web] Acceso septiembre del 2017. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>

7. Migrañas

Autores: Adriana Álvarez Nonay, María Lavandeira Pérez, María Blanco Crespo.
Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN^{1,2}

1.1. ETIOLOGÍA, PATOGENIA Y EPIDEMIOLOGÍA

La migraña es un síndrome neurovascular crónico caracterizado, entre otros síntomas, por un severo dolor de cabeza de carácter pulsátil (generalmente unilateral), de curso episódico con fases asintomáticas entre las crisis.

Es la séptima causa de tiempo perdido por discapacidad en todo el mundo, se asocia con una menor calidad de vida y es reconocido como un importante problema de salud pública. Tiene una frecuencia de 2 a 3 veces mayor en mujeres que en hombres. Puede presentarse en edades tempranas, pero su prevalencia aumenta de manera abrupta durante la adolescencia (10-14 años) y continúa hasta los 35-39 años de edad, para disminuir gradualmente entre las mujeres tras la menopausia.

La migraña se asocia a un mayor riesgo de sufrir otros trastornos como: asma, accidente cerebrovascular, depresión y otros trastornos del dolor.

Seguindo la clasificación de la International Headache Society (IHS), se distinguen seis tipos fundamentales de migraña:

Tabla 1. Clasificación de la migraña por la IHS (2013)³

<ul style="list-style-type: none">▪ Migraña<ul style="list-style-type: none">▪ Migraña sin aura▪ Migraña con aura<ul style="list-style-type: none">✓ Migraña con aura típica<ul style="list-style-type: none">1.2.1.1 Con aura típica con cefalea1.2.1.2 Con aura típica sin cefalea✓ Migraña con aura del tronco encefálico✓ Migraña hemipléjica<ul style="list-style-type: none">1.2.3.1 Migraña hemipléjica familiar<ul style="list-style-type: none">1.2.3.1.1 Migraña hemipléjica familiar de tipo 1 (HMF1)1.2.3.1.2 Migraña hemipléjica familiar de tipo 2 (HMF2)1.2.3.1.3 Migraña hemipléjica familiar de tipo 3 (HMF3)1.2.3.1.4 Otros tipos de migraña hemipléjica familiar1.2.3.2 Migraña hemipléjica esporádica✓ Migraña retiniana▪ Migraña crónica▪ Complicaciones de la migraña<ul style="list-style-type: none">✓ Estatus migrañoso✓ Aura persistente sin infarto✓ Infarto migrañoso✓ Crisis epiléptica desencadenada por aura migrañosa▪ Migraña probable<ul style="list-style-type: none">✓ Migraña sin aura probable✓ Migraña con aura probable▪ Síndromes episódicos que pueden asociarse a la migraña<ul style="list-style-type: none">✓ Trastorno gastrointestinal recurrente✓ Síndrome de vómitos cíclicos✓ Migraña abdominal✓ Vértigo paroxístico benigno✓ Tortícolis paroxístico benigno
--

1.2. MANIFESTACIONES CLÍNICAS^{4,5,6,7}

Las crisis de migraña presentan cuatro fases sucesivas muy características, aunque no todos los pacientes las presentan con la misma intensidad: pródromos, aura, cefalea y resolución-fase postdrómica. Su presencia y duración es muy variable, tanto entre diferentes pacientes migrañosos como en el mismo sujeto en distintas crisis (Figura 1).

La fase prodrómica se caracteriza por síntomas premonitorios que pueden ocurrir desde días a horas antes del ataque: irritabilidad, depresión, bostezos, sensibilidad a la luz, insomnio o dificultad para concentrarse.

La fase de aura, cuando aparece, se manifiesta como un conjunto de síntomas visuales, sensoriales y/o del lenguaje. Parecen estar relacionados con una disfunción neuronal (conocida como depleción de Leao). Algunos de estos síntomas comprenden: alteraciones visuales, entumecimiento, hormigueo o disartria. Esta fase comienza 30-60 minutos antes del inicio de la cefalea.

Cuando un episodio de aura que no viene seguido de cefalea, se conoce como equivalente migrañoso.

La etapa de cefalea es generalmente la fase más incapacitante de un ataque de migraña.

Es un dolor pulsátil, frecuentemente hemicraneal, que suele durar entre 4 y 72 horas y puede ir acompañado de náuseas, vómitos, ansiedad, depresión e hiperestesia a los estímulos externos, debidos a una hipersensibilización central y parestesia gástrica.

Por último, la fase postdrómica empieza después del pico máximo de intensidad. El dolor va disminuyendo gradualmente hasta desaparecer. Esta fase suele durar de 24 a 48 horas con síntomas como fatiga, cambios de humor o falta de concentración.

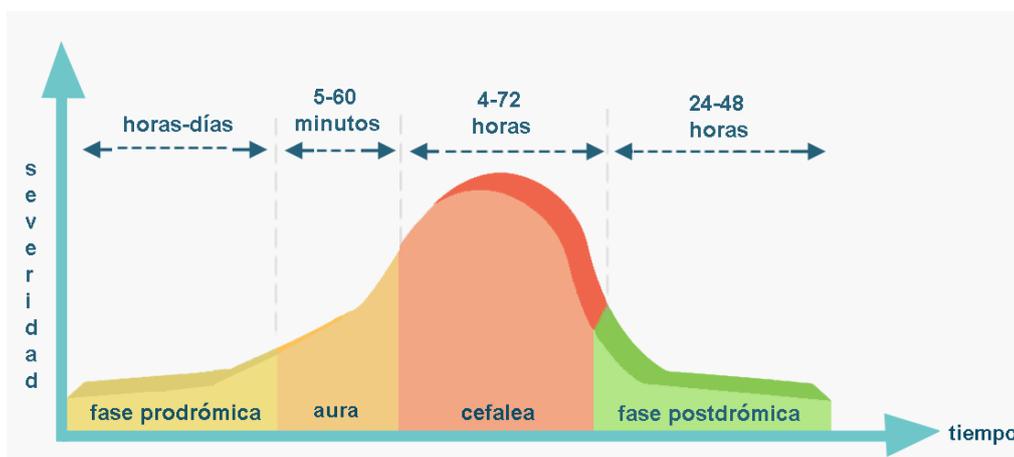


Figura 1. Fases del ataque migrañoso.

2. TRATAMIENTO^{7,8}

El tratamiento de la migraña debe englobar dos aspectos fundamentales:

2.1 Prevención de factores desencadenantes

2.2. Tratamiento farmacológico

2.1. PREVENCIÓN DE FACTORES DESENCADENANTES⁷:

Para el tratamiento de la migraña, es fundamental identificar los posibles factores desencadenantes de las crisis, para intentar evitarlos o disminuirlos, para mejorar la calidad de vida e intentar reducir el número de episodios de crisis.

Tabla 2. Factores desencadenantes más frecuentes.

<u>Psicológicos</u> : estrés, ansiedad, depresión.	<u>Factores hormonales</u> : (Pre)menstruación, ovulación, anovulatorios.
<u>Alimentarios</u> : alcohol, chocolate, queso, ayuno, comidas ricas en nitritos, glutamato sódico etc...	<u>Ambientales</u> : olores, estímulos visuales etc...
<u>Fármacos</u> : nitroglicerina, estrógenos, reserpina.	<u>Sueño</u> : exceso o déficit de sueño

2.2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO^{5,6}

2.2.1 Tratamiento farmacológico sintomático

El objetivo del tratamiento consiste en conseguir la remisión de los síntomas durante los ataques en el menor tiempo posible y sin reaparición de los mismos.

El tratamiento de la fase aguda debe instaurarse tan pronto como sea posible, ya que ha demostrado ser más eficaz cuando se administra antes de que se instauren todos los síntomas⁵ y se produzca la hipersensibilidad central.

La ventana terapéutica de la migraña ocurre durante una hora después del inicio de la crisis y se considera el periodo de tiempo en el que la actuación terapéutica intenta revertir la evolución de la crisis migrañosa.

La elección del tratamiento en la fase aguda debe realizarse en función de la intensidad de los síntomas, de los efectos adversos y del perfil de comorbilidades que presenta el paciente.

Una de las complicaciones agudas de la migraña es el estatus migrañoso que se define como un ataque intenso de migraña sin aura que evoluciona de forma tórpida y severa con una persistencia de más de 72 horas y que requiere tratamiento hospitalario.

El tratamiento de la crisis aguda de migraña puede clasificarse en^{7,8}:

1. **Tratamiento no específico:** analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
2. **Tratamiento específico:** ergóticos y agonistas de los receptores 5HT_{-1B/D} (triptanes)
3. **Tratamiento adyuvante:** fundamentalmente antieméticos/porcéticos (domperidona, metoclopramida) que deben asociarse al tratamiento agudo siempre que, las crisis de migraña cursen con náuseas y vómitos, para aumentar la efectividad del mismo y evitar la gastroparesia.

Tabla 3: Tratamiento farmacológico de la migraña aguda.

Clase	Fármaco	Dosis mín./Dosis máx.(mg/día)	Efectos adversos (EA) frecuentes o graves	Consideraciones
Agonistas selectivos de serotonina (5-HT _{1B/D}): Triptanes	Sumatriptán	Vía (v.) oral: 50/300	<p>-EA frecuentes: alteraciones de la sensibilidad, mareo cefalea, hiperestesia, somnolencia, sensación de calor, palpitaciones, disfagia, sequedad de boca, debilidad muscular, mialgia, pesadez, tensión, dolor o presión en garganta, cuello extremidades o tórax.</p> <p>-EA graves: tenesmo vesical, cardiopatía isquémica o infarto.</p>	<p>- De elección en pacientes no respondedores a AINES.</p> <p>- Si el paciente precisara otra dosis adicional, debe distanciarla de la primera al menos 2h.</p> <p>- Presentan respuesta y perfil de efectos adversos diferentes entre los diferentes triptanes.</p> <p>- Contraindicado en pacientes con enfermedad coronaria.</p> <p>- Vía nasal o subcutánea (sc) resultan más eficaces en pacientes que presentan náuseas y vómitos.</p>
		V. nasal: 10/40		
		V.subcutánea (sc): 6/12		
	Zolmitriptán ¹¹	V. oral, nasal: 2.5/10		
	Rizatriptán	V.oral: 10/20		
	Naratriptám	V. oral: 12.5/25		
	Almotriptán	V. oral: 12.5/25		
Eletriptán	V. oral:40/80			

Tabla 4: Continuación tratamiento farmacológico de la migraña aguda.

Clase	Fármaco	Dosis mín./Dosis máx.(mg/día)	Efectos adversos (EA) frecuentes o graves	Consideraciones
AINES	Ácido acetilsalicílico	V.oral:500-1000	<p>-EA frecuentes: náuseas, vómitos, diarrea, flatulencia, estreñimiento, constipación, dispepsia, dolor abdominal, melena.</p> <p>-EA graves: irritación gástrica, aumento del riesgo de sangrado, úlcera y perforación gástrica, alteraciones cutáneas graves, (dermatitis exfoliativa).</p>	<p>- En pacientes con náuseas y vómitos puede resultar más efectivo las formas farmacéuticas como comprimidos efervescentes o sobres granulados</p> <p>- Precaución especial: pueden elevar el riesgo de sangrado o úlcera en pacientes que reciben tratamientos concomitantes con anticoagulantes dicumarínicos, antiagregantes plaquetarios (ácido salicílico), corticoides orales, inhibidores selectivos de la recaptac</p>
	Naproxeno	V.oral:500/1500		
	Ibuprofeno	V.oral:400/2400		
	Diclofenaco	V.oral:50/100 V.rectal:100/200 V.parenteral:75/150		
	Dexketoprofeno	V.oral:25/75 V.parenteral:50/150		
Ac frente al péptido relacionado con el gen de la calcitonina o su receptor (CGRP)	Rimegepan, Ubrogépan	No comercializados	<p>-EA observados en los EC: mareos, náuseas, vómitos, diarreas.</p>	<p>-Actualmente se encuentran en fase de investigación Ensayos clínicos fase III.</p>
Otros	Riboflavina, Magnesio	V.oral:400 V.oral:300/600	<p>-EA frecuente: Coloración orina</p> <p>-EA frecuente: diarrea</p>	<p>-Escasa evidencia científica, utilizados por el buen perfil de reacciones adversas.</p>

Tabla 5: Continuación tratamiento farmacológico de la migraña aguda

Clase	Fármaco	Dosis mín.-Dosis máx.(mg/día)	Efectos adversos (EA) frecuentes o graves	Consideraciones
Agonistas selectivos para los receptores 5-HT ₁ Derivados ergotamínicos	Tartrato de ergotamina ¹²	v. oral: 1-4 v. rectal: 2-6 mg/semana	EA frecuentes: mareos, náuseas, dolor abdominal, parestesias -EA graves: ergotismo, gangrena, isquemia miocárdica, vasoconstricción periférica, fibrosis pleural, neutropenia, hepatitis	- Contraindicado: enfermedad vascular o coronaria, embarazo, lactancia, niños, hipertiroidismo, insuficiencia hepática o renal - Especial precaución en pacientes de edad avanzada - No administrar dentro de la 24 h de administrar un Triptán.
Derivados del ácido arilacético	Paracetamol	v. oral: 1000-4000	-EA graves: elevación transaminasas hepáticas, toxicidad hematológica e hipoglucemia.	Resulta más eficaz en combinación con antieméticos.
Antiserotonérgicos	Pizotifeno ¹³	v.oral:0,5-3	-EA frecuentes: aumento del apetito, aumento de peso, sedación, mareos, fatiga.	Limitado uso por perfil de efectos adversos graves y la posible aparición del síndrome de retirada. Especial precaución en pacientes con glaucoma de ángulo cerrado, retención urinaria o epilepsia.
	Ciproheptadina	0.5-1.5	-EA graves: enzimas hepáticas aumentadas, ictericia, hepatitis.	

Monitorización del tratamiento sintomático:

Se debe plantear un cambio de dosis, cambio de fármaco, asociación de otros fármacos al tratamiento o inicio de un tratamiento preventivo cuando:

1. El fármaco no resulta eficaz tras haber sido utilizado al menos durante tres crisis.

2. El fármaco tarda en actuar más de dos horas.
3. El dolor no desaparece por completo: produce un alivio pero no la desaparición de la crisis.
4. Recurrencia del dolor.
5. Existen problemas de tolerabilidad.

2.2.2 Tratamiento farmacológico preventivo^{5,8,9,10}

El tratamiento preventivo tiene como objetivos: la disminución de la frecuencia de las crisis y por tanto, del consumo de fármacos en la fase aguda, así como, la reducción número de visitas a urgencias.

La elección de una terapia preventiva en la migraña se debe individualizar dependiendo del sexo, la edad, la probabilidad de embarazo, las comorbilidades o del perfil de efectos secundarios.

El tratamiento preventivo está indicado en los siguientes casos.

- Sufrir crisis de migrañas con una frecuencia superior a 3-4 veces al mes.
- Crisis de migraña que incapacitan la vida ordinaria del paciente por su intensidad.
- El aura resulta incapacitante.
- Falta de tolerancia al tratamiento sintomático de la migraña aguda o aparición efectos adversos intolerables.

En lo que respecta a la posología, la terapia se iniciará con las dosis más bajas posibles que sean eficaces, y en función de dicha eficacia y de los efectos secundarios, podrán incrementarse las dosis cada 2 o 4 semanas durante 4-6 semanas. Si el tratamiento es efectivo, se continuará durante 3 y 6 meses más. Si no hay un claro beneficio de la terapia, el tratamiento preventivo puede interrumpirse tras un periodo de seguimiento suficiente.

Tabla 6: Tratamiento preventivo de la migraña

Clase	Fármaco	Dosis mín./Dosis máx.(mg/día)	Efectos adversos (EA) frecuentes o graves	Consideraciones
Antidepresivos tricíclicos	Amitriptilina	10-50	Sequedad de boca, sedación, aumento de peso, retención urinaria.	De elección en pacientes con insomnio Contraindicado: infarto de miocardio o ictus reciente, HTA no controlada.
	Nortriptilina	25-50		
	Venlafaxina	75-150		
Antidepresivos ISRS y NA	Venlafaxina	75-150	Estado confusional, insomnio, sueños anormales, alteraciones visuales, tinnitus, HTA, sofoco, disuria.	Especial precaución en pacientes diabéticos, hipertensos, o con antecedentes de enfermedad cardíaca.
Betabloqueantes	Metoprolol	50-200	-EA frecuentes: hipotensión, intolerancia al ejercicio, disfunción sexual, trastornos gastrointestinales. -EA graves: broncoespasmo, alteraciones hematológicas, alteraciones cardiovasculares graves.	De elección en pacientes con HTA Contraindicados: asma, diabetes, cardiopatía arrítmica, insuficiencia cardíaca congestiva, síndrome de Raynaud, 1º trimestre del embarazo, artropatía periférica.
	Propranolol	20-240		
	Atenolol	50-200		
	Bisoprolol	5-10		
Antiepilépticos	Topiramato	25-100	Parestesias, disfunción cognitiva, depresión, glaucoma, litiasis renal, alopecia, erupciones exantemáticas, dolor osteomuscular. Tremor, aumento de peso, pérdida de pelo.	Contraindicado en pacientes con litiasis renal previa Contraindicados en mujeres en edad fértil.
	Valproato sódico	500-1.800		

Clase	Fármaco	Dosis mín./Dosis máx.(mg/día)	Efectos adversos (EA) frecuentes o graves	Consideraciones
Fármacos que actúan sobre el sistema renina-angiotensina	Candesartán	60	Mareos, tos, edema angioneurótico, hiperpotasemia.	De elección en pacientes con HTA.
	Lisinopril	20	Mareos, cefaleas, efectos ortostáticos, tos seca.	
Antagonistas de los canales de calcio	Flunarizina	5-10	Sedación, aumento de peso, depresión, sintomatología extrapiramidal, estreñimiento.	Se administran en una toma única nocturna para evitar la somnolencia inicial que produce. Sus efectos profilácticos suelen iniciarse tras 1-2 meses de tratamiento.
	Nicardipina	40-60		
	Verapamilo	80-240		
Agentes relajantes musculares de acción periférica	Toxina botulínica	155-195 UI cada 12 semanas	EA frecuentes: Dolor de cabeza , parálisis muscular	Se han notificado EA debidos a la diseminación a distancia de la toxina que en algún caso ha producido la muerte del paciente.
Anticuerpos monoclonales (EC fase III, se administran por vía sbc o iv cada 1 a 2 meses)	Eptinezumab, erenumab, fremanezumab, galcanezumab	-	Reacciones en el lugar de infusión, estudios de seguridad pendientes	

Monitorización del tratamiento preventivo⁵:

Se deben realizar evaluaciones periódicas de respuesta al tratamiento. Desde el inicio o cambio de tratamiento hay que esperar un período mínimo de 4-6 semanas para evaluar la respuesta. La pauta se establecerá con una duración de 3-6 meses, seguido de un período de descanso.

Cuando no se consiga el objetivo terapéutico porque la respuesta sea insuficiente se deberá ajustar las dosis o realizar un cambio de tratamiento. Hay que tener en cuenta que la

adherencia a estos tratamientos es baja¹⁴, por lo que debe descartarse previamente que el fallo terapéutico sea por falta de la misma.

Abordaje y manejo de la migraña

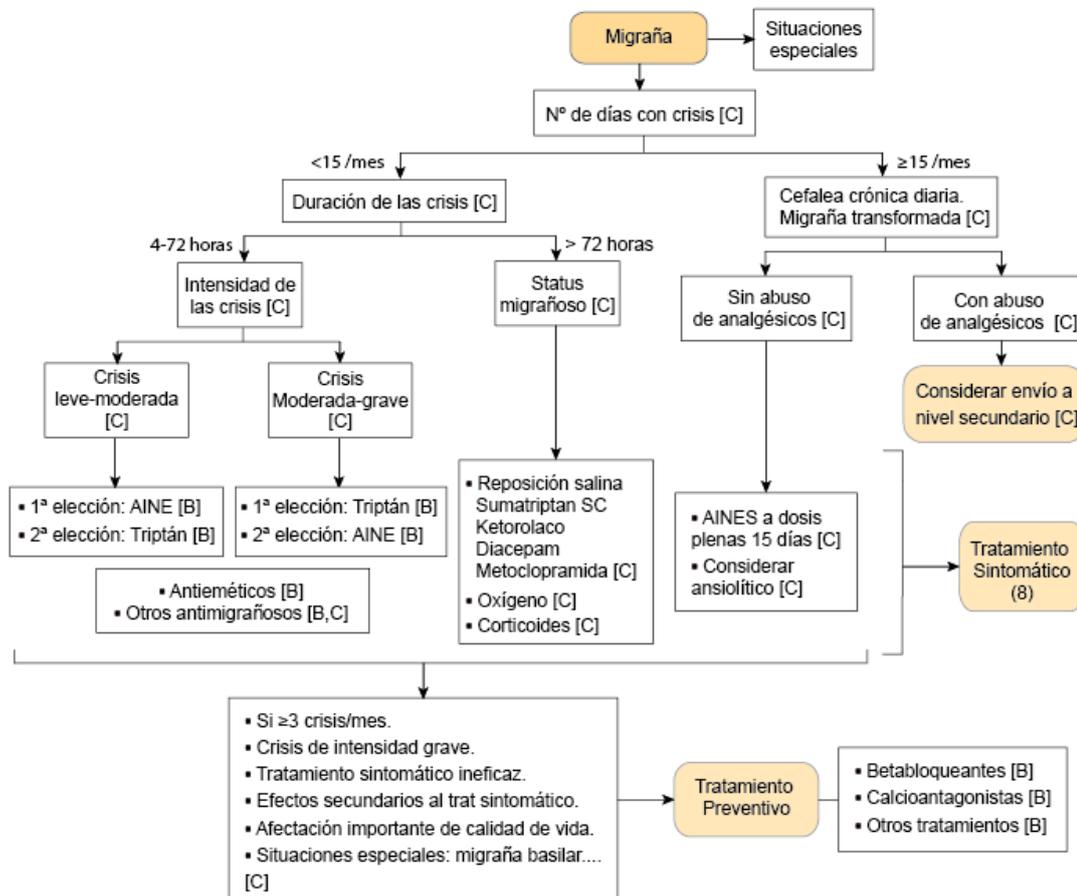


Figura 2: Algoritmo diagnóstico y tratamiento de la migraña¹⁰

3. CASO CLÍNICO

Mujer de 49 años diagnosticada de migraña crónica desde hace catorce años en seguimiento por Neurología que acude a revisión.

Antecedentes personales

Padre e hijos con migrañas.

Tratamiento actual

- **Sintomático:** zolmitriptán 2,5 mg + naproxeno 500 mg
- **Preventivo:** propranolol 40 mg/día

Evolución de la enfermedad

▪ **Junio 2011:**

Acude a consulta por mal control de cefaleas asociada a un componente de abuso en la toma de naproxeno (2500mg /24h). La paciente asocia rasgos depresivos reactivos a su enfermedad.

Plan: cambio de tratamiento preventivo a venlafaxina 150 mg/24h + topiramato (50-0-100mg) en periodos de 4 meses cada 6 meses.

▪ **Noviembre 2014:**

Acude a consulta por aumento de la frecuencia e intensidad de los ataques de migraña desde los últimos 3 meses (más de 20 cefaleas por mes) así como aparición de artralgias y exantemas cutáneos.

Plan: cambio de tratamiento preventivo a amitriptilina con aumentos de dosis progresivos hasta 50 mg/día en monoterapia y cambio de tratamiento sintomático a eletriptán 40 mg.

▪ **Marzo 2015:**

Ingreso en urgencias por cuadro de estatus migrañoso. Se inicia tratamiento con ketorolaco 30 mg iv + oxígeno 100% (7 litros/min durante 15 minutos) + diazepam 5 mg iv, con resolución de los síntomas y alta domiciliaria con el mismo tratamiento preventivo.

No se realiza un cambio de terapia debido a que se detecta una falta de adherencia al tratamiento.

▪ **Abril 2015:**

Acude a consulta para control evolutivo, presenta mal control de las cefaleas (>20 cefaleas /mes).

Plan: se añade al tratamiento preventivo toxina botulínica cada 12 semanas.

▪ **Abril 2016:**

Acude a consulta por mal control. En los últimos dos meses ha presentado cefaleas de moderada intensidad que le impiden realizar su jornada habitual.

Plan: añadir al tratamiento preventivo valproato sódico 300 mg/12 horas en dosis ascendentes y suspensión de las infiltraciones con toxina botulínica y amitriptilina.

- **Diciembre 2016:**

Acude a consulta de control, refiere pérdida de cabello, temblor y excesiva somnolencia vespertina.

Plan: suspender valproato y cambiar tratamiento preventivo a flunarizina 5 mg/24h.

Discusión

La evolución del caso, refleja el abordaje terapéutico complejo en esta paciente.

El primer tratamiento preventivo prescrito con un betabloqueante fue ineficaz, desencadenando un abuso de naproxeno. El uso de dosis repetidas y aumentadas de AINE puede causar un aumento en la frecuencia de sus efectos adversos y paradójicamente provocar un aumento en la intensidad y frecuencia de las cefaleas (cefalea por abuso de analgésicos).

Según las guías de tratamiento cuando un paciente no responde a la profilaxis con un betabloqueante, lo recomendable es cambiar a otra diana terapéutica.

En este caso se decide cambiar de tratamiento preventivo a topiramato y venlafaxina. Esta doble combinación, un antiepiléptico junto con un ISRS y NA, permite mejorar el control de sus cefaleas y la presencia de síntomas depresivos.

Sin embargo después de tres años con un buen control de la migraña, reaparecen las cefaleas, que no responden al tratamiento agudo con zolmitriptán ni AINEs. Además aparecen efectos adversos como artralgias y exantemas cutáneos (descritas en la ficha técnica de topiramato).

Teniendo en cuenta la aparición de efectos adversos y la resolución del cuadro depresivo se decide:

1. Cambio de tratamiento preventivo a amitriptilina 50 mg /día.
2. Cambio de tratamiento agudo: se indica Eletriptán, como alternativa al resto de triptanes por tener un inicio de acción más rápido y mayor vida media. También ha demostrado que puede ser una alternativa eficaz en aquellos pacientes que no han respondido previamente a zolmitriptán^{15,16}.

Unos meses más tarde se produce una complicación de su migraña crónica ingresando en urgencias con un estatus migrañoso que fue tratado de acuerdo a las guías con remisión completa de los síntomas.

Durante el ingreso en urgencias se realiza por parte del Servicio de Farmacia conciliación de su medicación habitual. Se revisa la historia farmacoterapéutica del paciente, y se verifica la medicación activa a través de la historia clínica electrónica y de una entrevista clínica con el paciente y la familia.

Durante la entrevista se detecta una falta de adherencia al tratamiento. La paciente refiere tener miedo a la aparición de efectos adversos, que le lleva a omitir frecuentemente la toma del tratamiento preventivo.

Existen publicaciones que reflejan una baja adherencia al tratamiento en pacientes con migraña¹⁴. Ante la falta de adherencia detectada, se incide en la educación sanitaria de su enfermedad y se refuerza la motivación del paciente. Al alta, se entrega a la paciente un plan de medicación personalizado y se recomienda la descarga de aplicaciones móviles que pueden ayudar al adecuado cumplimiento del tratamiento (Medisafe®, RecuerdaMed®).

Un mes más tarde y ante la persistencia de las cefaleas se solicita al Servicio de Farmacia añadir al tratamiento preventivo habitual toxina botulínica, procedimiento que se considera adecuado según indicación en ficha técnica: "migraña crónica (cefaleas \geq 15 días al mes, de los que al menos ocho días corresponden a migraña), en los pacientes que no han respondido adecuadamente o que son intolerantes a los medicamentos profilácticos"¹⁷. Desde el Servicio de Farmacia se realiza una dispensación personalizada en un módulo de pacientes ambulatorios donde se recogen los siguientes datos: diagnóstico, dosis, pauta, vía de administración, lote y caducidad de la toxina botulínica dispensada. Esto permite garantizar el registro y trazabilidad del proceso.

A pesar de la buena respuesta inicial a las infiltraciones de toxina botulínica, a los 12 meses se produce reaparición de los síntomas.

La pérdida de respuesta a la infiltración de toxina botulínica puede ser debida a la formación de anticuerpos neutralizantes, que pudieran reducir la efectividad del tratamiento inactivando la actividad biológica de la misma. Para intentar reducir al máximo el riesgo de falta de efectividad por formación de anticuerpos, la ficha técnica indica inyectar la dosis mínima eficaz (100 UI/semana) con el máximo intervalo posible entre inyecciones¹⁷.

Ante la falta de respuesta, se interrumpe tratamiento con toxina botulínica y amitriptilina. Se decide añadir valproato sódico en pauta ascendente hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 500 mg dos veces al día.

Tras ocho meses de tratamiento, la paciente refiere en consulta aparición de efectos adversos relacionados con la toma de valproato sódico: alopecia transitoria (efecto adverso

dependiente de la dosis), temblor y excesiva somnolencia. Dado el balance beneficio-riesgo desfavorable del tratamiento con valproato, se decide de manera consensuada con la paciente el cambio del tratamiento preventivo a flunarizina.

Actualmente, la paciente presenta una buena tolerancia y respuesta al tratamiento preventivo con antagonistas del calcio. Flunarizina fue prescrita antes de dormir, para evitar la somnolencia diurna producida por este fármaco.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). Cefaleas; notas descriptivas. Octubre 2012. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs277/es/index.html>
2. Vos T, Flaxman AD, Naghavi M, Lozano R, et al. Years lived with disability (YLD) for 1160 sequelae of 289 diseases and injuries 1990-2010: A systematic analysis for the global burden of disease study 2010. *Lancet* 2012; 380: 2163-96.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition (beta version). *Cephalalgia* 2013; 33(9): 629- 808. DOI: 10.1177/0333102413485658 cep.sagepub.com
4. Goadsby, P. J., Lipton, R. B., & Ferrari, M. D. (2002). Migraine - Current understanding and treatment. *New England Journal of Medicine*, 346(4), 257-270.
5. Andrew Charles, M.D. Clinical Practice: Migraine. *New England Journal of Medicine*, 2017; 377:553-561
6. Guía de Buena Práctica Clínica en Migraña y otras cefaleas. ISBN: 84-688-4527-2. Disponible en: https://www.cgcom.es/sites/default/files/guia_cefaleas.pdf
7. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas 2013. Sociedad Española de Neurología.
8. Guidelines for Controlled Trials of Drugs in Migraine, 3rd ed. A guide for investigators (2012) http://www.ihs-headache.org/binary_data/1473_spanish-headache-guidelines.pdf
9. Pringsheim, T., Davenport, W. J., Marmura, M. J. Et al. How to Apply the AHS Evidence Assessment of the Acute Treatment of Migraine in Adults to your Patient with Migraine. *Headache*, 56: 1194-1200
10. Fisterra.com, Migraña [sede Web]. La Coruña: Fisterra.com; 1990- [actualizada el 25 de junio de 2012; acceso 10 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com>
11. Ficha técnica Zoming 2.5mg®. Aemps CIMA. [Acceso el 10/10/16]. Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/61826/61826_ft.pdf

12. Ficha técnica Hemicraneal[®]. Aemps CIMA. [Acceso el 10/10/16]. Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/dochtml/ft/39228/FichaTecnica_39228.html
13. Ficha técnica Mosegor[®]. Aemps CIMA. [Acceso el 10/10/16]. Disponible: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/50671/FichaTecnica_50671.html.pdf
14. Seng EK, Robbins MS, Nicholson RA. Acute migraine medication adherence, migraine disability and patient satisfaction: a naturalistic daily diary study. Cephalalgia 2016 August 3 (Epub ahead of print).
15. Pascual-Gómez J, Gracia-Naya M, Leira R, Mateos V, ÁlvaroGonzález LC, Hernando I, et al. Zonisamida en el tratamiento preventivo de la migraña refractaria. Rev Neurol 2010; 50: 129-32.
16. Goldstein, J., Tiseo, P. T., Albert, K. S., Li, C. and Sikes, C. R. (2006), Eletriptan in Migraine Patients Reporting Unsatisfactory Response to Rizatriptan. Headache: The Journal of Head and Face Pain, 46: 1142-1150.
17. Ficha técnica Botox[®]. European Public Assessment Report. [Acceso el 11/10/16]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/63194/FichaTecnica_63194.html.pdf

8. Enfermedad de Parkinson

Autores: Pablo Horrillo Sánchez de Ocaña, Inés Mendoza Acosta, Ángel Manuel Yuste Gutiérrez, Eva Martín Alcalde.

Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno neurodegenerativo progresivo crónico debido a la pérdida de neuronas dopaminérgicas nigroestriadas (que conlleva una disminución en los niveles de dopamina), y de neuronas no dopaminérgicas de diversas áreas del cerebro^{1,2}.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

Se estima una prevalencia del 0,3% en población general, que llega al 1% en mayores de 60 años y al 4% en mayores de 80, con una incidencia de 8-18/100.000 personas/año. La evidencia actual ha demostrado que la edad y la historia familiar de EP son factores de riesgo para su desarrollo, mientras que el tabaco ejerce un efecto protector. Otros factores de riesgo (exposición a pesticidas, herbicidas, metales pesados, trabajo en agricultura, vivir en áreas rurales, consumo de leche, dieta rica en hierro, obesidad, diabetes, antecedentes de traumatismo craneoencefálico) o protectores (ingesta de café, cafeína, té, alcohol, vitamina E, actividad física intensa, ingesta de antiinflamatorios no esteroideos y estatinas) presentan resultados contradictorios³.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La neurodegeneración podría estar relacionada con distintos mecanismos, actualmente desconocidos y multifactoriales, entre los que destaca la disfunción mitocondrial, estrés oxidativo, excitotoxicidad, apoptosis, inflamación y mal funcionamiento del sistema ubiquitinaproteasoma como vía final común de este proceso⁴.

La característica patológica de la EP es la pérdida pronunciada de neuronas productoras de dopamina que se localizan en la sustancia nigra pars compacta (SNpc); éstas células normalmente liberan dopamina en sus terminales axónicas del cuerpo estriado y forman

parte de la regulación del sistema extrapiramidal de la regulación motora, por lo tanto, su pérdida se traduce en trastornos del movimiento⁵.

1.3. CLÍNICA

La EP se caracteriza por la combinación de cuatro signos cardinales¹:

- Temblor. Presente en el 70% de los pacientes. Se caracteriza por ser de reposo. Es grosero, desaparece con el sueño y empeora en situaciones de estrés. Afecta a manos (cuenta de moneda), pies, cara (mueca de conejo), mandíbula, músculos de la lengua y, raramente, cabeza.
- Bradicinesia (enlentecimiento de movimientos), acinesia (dificultad para el movimiento) e hipocinesia (reducción de la amplitud del movimiento). Pueden ir acompañadas de discinesia coreica (movimientos involuntarios bruscos) y discinesias de pico de dosis. Responsables de la dificultad o bloqueo para comenzar algunos movimientos como pasear, girarse en la cama, levantarse de las sillas o salir del coche, así como de la micrografía, dificultad para abrocharse los botones, realizar doble clic en el ratón del ordenador, tono de voz monótono, etc.
- Rigidez. Presente en el 90% de pacientes y comienza en la misma extremidad que el temblor, si éste está presente. Se produce por el aumento del tono, provocando mayor resistencia a la realización del movimiento pasivo de la extremidad afecta (“rigidez en rueda dentada”).
- Inestabilidad postural. Aparece en estadios más avanzados de la enfermedad como consecuencia de una alteración en los reflejos posturales. Proporciona una postura en retropulsión al andar o un caminar inclinado hacia delante de hombros y cabeza. Influye en el incremento de caídas de estos pacientes.

Para valorar la progresión y gravedad de la enfermedad se han propuesto varias escalas. La escala de Hoehn y Yarh se utiliza para valorar la progresión y gravedad de la EP, por su simplicidad puede seguir utilizándose para la clasificación clínica de la enfermedad, aunque es necesario tener en cuenta la presencia, en estadios avanzados, de situaciones comórbidas que empeoren el estado basal del paciente¹.

Escala de Hoehn y Yarh¹

Estadío 0	No hay signos de enfermedad.
Estadío 1	Enfermedad unilateral.
Estadío 2	Enfermedad bilateral, sin alteración del equilibrio
Estadío 3	Enfermedad bilateral leve a moderada con inestabilidad postural; físicamente independiente.
Estadío 4	Incapacidad grave, aún capaz de caminar o permanecer de pie sin ayuda.
Estadío 5	Permanece en silla de rueda o encamado si no tiene ayuda

1.4. DIAGNÓSTICO

Su comienzo es insidioso, lo que dificulta el diagnóstico en estadios iniciales, generalmente unilateral aunque posteriormente se hace bilateral¹.

No existe ningún marcador bioquímico que oriente al diagnóstico. La determinación de test genéticos estaría indicada solo en las formas familiares de EP. Por el momento tampoco existe evidencia suficiente para recomendar el uso rutinario de pruebas de imagen (resonancia magnética convencional [RNM], RNM volumétrica, espectroscópica, por difusión, tomografía de emisión de fotones o de positrones, ultrasonografía transcraneal, test olfatorios y de función autonómica) para su diagnóstico, salvo en el contexto del diagnóstico diferencial o ensayos clínicos¹.

Criterios para el diagnóstico de la EP¹

Criterios básicos	<p>Bradicinesia y, al menos, uno de los siguientes criterios:</p> <p>Rigidez.</p> <p>Temblor de reposo.</p> <p>Inestabilidad postural no relacionada con déficits visuales, cerebrales, vestibulares o alteraciones propioceptivas.</p>
--------------------------	---

Criterios definitivos	Presencia de, al menos, tres de los siguientes datos clínicos: Inicio unilateral. Presencia de temblor de reposo. Trastorno progresivo. Afectación asimétrica con mayor afectación unilateral desde el inicio. Excelente respuesta a la levodopa. Corea inducida por levodopa. Respuesta a la levodopa durante 5 años. Curso clínico superior a 10 años.
------------------------------	--

2. TRATAMIENTO

2.1. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

Debido a la variedad de fármacos disponibles para la enfermedad de Parkinson (EP) idiopática, se debe considerar una serie de factores antes de comenzar con el tratamiento: signos y síntomas, edad, etapa de la enfermedad, grado de incapacidad funcional y nivel de actividad física y situación laboral⁶.

Estos fármacos deben conciliarse en las primeras 24 horas. La suspensión prolongada puede dar lugar a un síndrome de retirada e incluso síndrome neuroléptico maligno⁷.

Etapas de tratamiento:

Neuroprotección y modificación de la enfermedad⁸.

A día de hoy, agentes como riluzol, vitamina E, coenzima Q, levodopa, inhibidores de la MAO-B o agonistas dopaminérgicos se han propuesto como neuroprotectores y por tanto modificadores de la progresión de la enfermedad, sin embargo ningún estudio ha demostrado eficacia. Existe un ensayo clínico en el que rasagilina demostró efecto neuroprotector⁹.

Tratamiento inicial⁸.

Dentro de los fármacos de primera línea, la levodopa es el más eficaz y constituye el tratamiento de elección en fases iniciales. Se convierte en dopamina en el sistema nervioso central, gracias a la L-aminoácido aromático-descarboxilasa (LAAD), pero el 95% restante lo

hace fuera del sistema nervioso central, dando lugar a reacciones adversas como náuseas, vómitos o hipotensión. El uso de inhibidores de LAAD periférica como carbidopa y benserazida, que no atraviesan la barrera hematoencefálica, impiden esta conversión disminuyendo los efectos adversos y aumentando la cantidad de levodopa a nivel cerebral¹⁰.

Los agonistas dopaminérgicos ergóticos (bromocriptina y cabergolida) y no ergóticos (pramipexol, ropinirol y rotigotina) se unen a los receptores dopaminérgicos postsinápticos mimetizando la acción de la dopamina. Se ha comprobado su eficacia en primera línea ya que mejoran los síntomas motores, pero también pueden producir efectos adversos como, náuseas y vómitos, somnolencia, insomnio o alucinaciones. Para su prevención puede emplearse domperidona antes de cada toma. Presentan una semivida más larga que levodopa y una farmacocinética más predecible. Los no ergóticos son preferibles a los ergóticos.

Los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) (selegilina, rasagilina y safinamida), actúan inhibiendo este enzima de manera selectiva e irreversible en el cerebro, impidiendo la degradación de dopamina. Además safinamida inhibe los canales de sodio y glutamato, no obstante no se ha comprobado hasta que punto estos efectos no dopaminérgicos contribuyen al efecto antiparkinsoniano global. Aunque son menos eficaces en el control de la discapacidad de EP que levodopa y agonistas dopaminérgicos, constituyen una primera línea de tratamiento en monoterapia. Como ventaja a otros agentes, presentan una única pauta diaria.

Los fármacos anticolinérgicos (trihexifenidilo, biperideno y prociclidina y benztropina) impiden el exceso de actividad colinérgica a nivel central producido por la deficiencia de dopamina.

Pueden emplearse como tratamiento de inicio en pacientes jóvenes con temblor grave, pero no son fármacos de primera elección debido a su eficacia limitada y a la propensión a ocasionar efectos adversos neuropsiquiátricos y típicos de grupo (sequedad bucal, retención urinaria, ojos secos, estreñimiento o confusión).

La amantadina, potencia la liberación de dopamina y noradrenalina de sus lugares de almacenamiento e impidiendo su recaptación. Presenta moderada actividad antiparkinsoniana. Puede emplearse como terapia inicial pero no es un fármaco de primera elección^{11,12}.

Tabla 1. Tratamiento en fases iniciales de EP.

	Primera opción	Control de síntomas	Posible riesgo de efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros eventos adversos
Levodopa	√	+++	↑	↑
Agonistas dopaminérgicos	√	++	↓	↑
Inh. MAO-B	√	+	↓	↑
Anticolinérgicos	X	No evidencia	No evidencia	No evidencia
Amantadina	X	No evidencia	No evidencia	No evidencia

+++ = buen control de síntomas.

++ = control de síntomas moderados.

+ = control de síntomas limitado.

↑ = evidencia en aumento de complicaciones motoras u otros efectos adversos.

↓ = evidencia en reducción de complicaciones motoras u otros efectos adversos.

Tratamiento de complicaciones motoras⁸.

A medida que progresa la EP junto con el uso de levodopa durante varios años, muchos pacientes desarrollarán respuestas fluctuantes al medicamento que se denominan periodos "on-off". Los periodos "on" se caracterizan por una respuesta óptima a la medicación, mientras que durante los periodos "off" aparece dificultad para el movimiento debido a una pérdida de eficacia. Dentro de este tipo los episodios "wearing off" son los más comunes, se caracterizan por la pérdida del efecto justo antes de la siguiente dosis. Estos fenómenos pueden ir acompañados o no de discinesias, movimientos coreiformes y distónicos que suelen aparecer en musculatura orofacial en ancianos y en el tronco y extremidades en jóvenes. Se deben a la actividad neurofarmacológica central de la dopamina. Se agravan con el tiempo¹³. Se estima que el 50% de los pacientes tratados con levodopa experimentan complicaciones motoras tras 5 o 10 años en tratamiento¹⁴.

Una de las medidas para evitar las complicaciones motoras puede ser el uso de formas de liberación controlada de levodopa, aunque no debe ser una primera opción.

Los agonistas dopaminérgicos e inhibidores de MAO-B, pueden usarse como tratamiento adyuvante en pacientes con levodopa en los que se observen fluctuaciones motoras. No existe evidencia que haga preferible unos antes que otros.

Los inhibidores de la catecol-o-metil-transferasa (COMT) (entacapona y tolcapona) actúan inhibiendo la degradación de levodopa y aumentan la cantidad y vida media de levodopa a nivel central. Representan otra opción en pacientes con fluctuaciones motoras. Entacapona está disponible en combinación con levodopa y carbidopa, debido a los efectos adversos de tolcapona (fallo hepático fulminante) es preferible a esta. Tolcapona se utilizará en pacientes en los que entacapona no haya sido eficaz o no se tolere adecuadamente.

Aunque amantadina ha demostrado ser eficaz en fases iniciales de EP, algunos estudios han demostrado su eficacia en la reducción de discinesia que aparece en fases tardías, no obstante este efecto es poco duradero (8 meses). Se requieren más estudios sobre este fármaco.

En pacientes no respondedores a la medicación oral o que presentan muchas fluctuaciones motoras a lo largo del día, existen otras alternativas distintas de la vía oral como⁶:

- Apomorfina: agonista dopaminérgico que debido a su alto efecto del primer paso hepático sólo puede ser administrado vía subcutánea en bolus ,pacientes con 5-6 periodos “off” diarios, o en infusión cuando la dosis en bolus no es efectiva o presentan muchos periodos “off”.
- Levodopa/carbidopa de administración intestinal mediante infusión: se administra mediante un bomba portátil directamente en el duodeno o yeyuno superior a través de una gastrostomía endoscópica percutánea mediante una sonda. La dosis se ajustará hasta conseguir una respuesta clínica óptima. Inicialmente debe administrarse como monoterapia, aunque pueden añadirse otros antiparkinsonianos al tratamiento.

Tabla 2. Tratamiento en fases tardías de EP.

Terapia EP en fase tardía	Primera opción	Control de síntomas	Posible riesgo de efectos adversos	
			Complicaciones motoras	Otros eventos adversos
Agonistas dopaminérgicos	√	++	↓	↑
Inhibidores de COMT	√	++	↓	↑
Inh. MAO-B	√	++	↓	↑
Amantadina	X	RNS	↓	↑
Apomorfina	X	+	↓	↑
Levodopa/ Carbidopa	X	+	↓	NE

++= control de síntomas moderados.

+ = control de síntomas limitado.

↑ = evidencia en aumento de complicaciones motoras u otros efectos adversos.

↓ = evidencia en reducción de complicaciones motoras u otros efectos adversos.

RNS = resultado no significativo.

NE = no evidencia.

Tratamiento no farmacológico¹⁵

En pacientes con enfermedad avanzada en los que los tratamientos anteriores no son efectivos a pesar de su optimización, existen procedimientos invasivos como; talamotomía o palidotomía, infusión de factor neurotrófico derivado de células gliales o estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de consulta:

Intensificación de discinesias coreicas.

Antecedentes personales:

- Mujer, 66 años
- Diagnóstico de Parkinsonismo de predominio tembloroso, desde hace mas de 15 años

Tratamientos previos:

- Selegilina
- Betabloqueantes
- Anticolinérgicos
- Entacapona
- Primidona.

Intolerancias:

- Betabloqueantes
- Anticolinérgicos
- Inhibidores de la COMT
- Derivados barbitúricos

Contraindicaciones:

- Derivados Ergóticos (en tratamiento para la HTA con captopril + Hidroclorotiazida)

Mayo – Julio de 2012:

Empeoramiento de discinesias coreicas “pico dosis”

En tratamiento con: Levodopa/carbidopa 25/250 (1-1/2-1-1/2-1), Diazepam 2,5mg (1-1-1), Escitalopram 10mg (1-0-0)

Plan: Reducción de dosis Levodopa/carbidopa (1/2-1/2-1/2-1/4-1/2)

Febrero de 2013:

Acude urgentemente a consulta de neurología con empeoramiento de la marcha y la movilidad y dificultad para la deglución y rigidez. Discinesia coreico “pico dosis” con acinesia paradójica, festinación y bloqueo de giros.

Plan: Aumento de dosis de Levodopa/carbidopa 25/250. (1-1-1-1). Resto sin cambios.

Septiembre de 2013:

Aumento de discinesias coreicas a la hora de tomar la dosis de Levodopa/carbidopa con una duración de 30 minutos

Plan: Adición al tratamiento de Rasagilina 1mg (1-0-0) con mejoría patente en consultas sucesivas. Resto de tratamiento sin cambios.

Enero de 2015:

Empeoramiento de temblor y acinesia por las mañanas, leve corea distal de MSD, ligero temblor postural y de acción, rigidez en MSD.

Plan: Aumento de dosis de Levodopa/carbidopa 25/250. (1-1/2-1-1-1)

Septiembre de 2015:

Mejoría en exploración neurológica.

Plan: Se suspende Rasagilina 1 mg ante situación neurológica estable.

Enero de 2016:

Temblor grado III-IV de Yahr en MMSS de predominio en reposo, empeoramiento al acostarse.

Plan: Aumento dosis de Diazepam a 2 comp. en la cena (1-1-2)

Mayo de 2016:

Persiste temblor en MMSS de predominio en reposo, zapateo grado II-III de Yahr.

Plan: Ante la persistencia de los síntomas se añade al tratamiento previo Safinamida 50 mg por las mañanas (1-0-0) y se suspende Escitalopram 10 mg, consiguiendo mejoría clínica en siguientes consultas.

Noviembre de 2016:

Aparición de fenómenos no motores en la "fase off", asociados a discinesias coreicas. Insomnio importante que remite con la pauta ya iniciada de Diazepam (1-1-2), persiste zapateo y camptocormia moderada

Plan: Reinicio de Escitalopram 10 mg, se suspende Safinamida 50 mg ante aparición de nuevos síntomas.

Enero de 2017:

Se decide ingreso para colocación de sonda PEG e iniciar bomba de perfusión con Duodopa

Plan: Cambio de dosis de Levodopa/carbidopa oral a 50/200 1 cp. a las 00:00 horas, Diazepam 2.5mg (1-1-1)

Pauta de Duodopa (20+5mg/ml):

- dosis matutina de 13.5 ml
- dosis continua 2.6 ml/hora (de 07:00 a 00:00)
- dosis extra 2 ml 3-4 veces al día para fenómenos "off" no motores

Tras la colocación de la sonda e inicio de la administración de Duodopa se observa mejoría sin movimientos coreicos, no bloqueos, no rigidez, no camptocormia, con temblor grado II de Yahr.

Julio de 2017:

En las siguientes consultas se objetiva estabilización de la sintomatología, persistiendo discinesias de predominio apendicular superior y marcha coreica, no se observa temblor, rigidez, ni camptocormia con adecuados reflejos posturales.

Plan: Mantenimiento de la bomba de Duodopa, reducción de Diazepam 2,5 mg (0-0-1), escitalopram 10 mg (1-0-0)

Pauta de Duodopa (20+5mg/ml):

- dosis matutina de 13.5 ml
- dosis continua 2.9 ml/hora (de 07:00 a 15:00) y 3.2 ml/hora (de 15:00 a 00:00)
- dosis extra 2.5 ml 3-4 veces al día para fenómenos "off" no motores

Discusión

El Parkinson es una enfermedad neurodegenerativa de larga evolución, y como tal, su tratamiento farmacológico (y también no farmacológico) tiene por objetivo controlar la aparición de nuevos síntomas, la exacerbación de los ya existentes, y la mejora global en la calidad de vida.

En este caso, se puede observar este enfoque terapéutico, con una enferma de Parkinson con 15 años de evolución. Durante este periodo se han probado varias líneas de tratamientos prescritos de acuerdo con las guías clínicas, como son el uso de

betabloqueantes o el de fármacos anticolinérgicos, asociados a Levodopa, los cuales no fueron tolerados y fueron suspendidos.

En 2012, se encontraba en tratamiento continuado con Levodopa/Carbidopa a dosis medias según ficha técnica pero la aparición de complicaciones por el uso de la levodopa, como son las discinesias coreicas “pico dosis” obligó a su reducción.

Tras el control durante un tiempo de la aparición de estos efectos reduciendo la dosis de Levodopa/carbidopa, fue preciso incrementarla de nuevo al objetivarse un empeoramiento del temblor y rigidez. Este aumento estabilizó dichos síntomas, pero como contrapartida aparecieron de nuevo complicaciones discinéticas debido a las altas dosis de Levodopa en el organismo. Para evitar esto, las guías clínicas recomiendan asociar otras familias de antiparkinsonianos, como son los inhibidores de la MAO, fármacos anticolinérgicos, agonistas dopaminérgicos, o inhibidores de la COMT.

En este caso se optó por asociar Rasagilina 10mg(inhibidor de MAO-B) una vez al día a la Levodopa/Carbidopa oral con buenos resultados durante un periodo largo de tiempo (casi dos años). Fue una decisión tomada debido a la intolerancia que presentó la paciente en el pasado a fármacos anticolinérgicos e inhibidores de la COMT, además de estar en tratamiento antihipertensivo, lo que contraindica la asociación de derivados ergóticos. Tras este periodo se decidió la suspensión del inhibidor de la MAO y aumentar de nuevo dosis de Levodopa ante el empeoramiento de su temblor, acinesia y rigidez.

Ante la imposibilidad de controlar estos síntomas solo con Levodopa oral, se asoció al tratamiento Safinamida 50 mg, otro inhibidor de MAO-B con acción también a niveles no dopaminérgicos (canales de Na y glutamato), recomendado por las guías clínicas y autorizado por FT en este tipo de situaciones.

La paciente respondió positivamente al nuevo tratamiento durante unos 6 meses, pero tras este periodo, aparecieron de nuevo síntomas de discinesia coreica, acompañados de fenómenos no motores en la fase Off. Una alternativa recogida en las guías y en la ficha técnica cuando no se consigue control de las fluctuantes motoras ni las discinesias con dosis orales de Levodopa, es la administración de Levodopa/carbidopa en forma de gel intestinal, con la cual la paciente se encuentra en la actualidad, y desde hace casi un año, con una mejoría evidenciada en las últimas consultas, aumentado el tiempo “ON”, reduciendo las fluctuaciones y la discinesia coreica. Durante este periodo han sido necesarios algunos ajustes de dosis en la infusión, pero la situación en la actualidad es de franca mejoría.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Árbol Fisterra [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.fisterra.com/arbolFichas.asp?idFicha=133&idCategoria=2212&profundidad=1&idTipoFicha=1>
2. Informe de Posicionamiento Terapéutico de opicapona (Ongentys®) en enfermedad del Parkinson. IPT. 24/2017. V1. Available at: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/home.htm#parkinson> [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentosUsoHumano/informesPublicos/docs/IPT-opicapona-Ongentys-Parkinson.pdf>
3. Diagnosis and differential diagnosis of Parkinson disease [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/diagnosis-and-differential-diagnosis-of-parkinson-disease>
4. Abellán Van Kan G, Abizanda Soler P, Alastuey Giménez C, Albó Poquí A, Alfaro Acha A, Alonso Álvarez M. Tratado de Geriatria para residentes. Madrid, 2006; 507-517. Available at: <https://www.segg.es/tratadogeriatria/main.html> [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.gecotend.es/resources/segg-tratado-de%2Bgeriatria%2Bpara%2Bresidentes%2B01.pdf>
5. Patogenia de La Enfer. Parkinson (1) [Internet]. Scribd. [citado 13 de noviembre de 2017]. Disponible en: <https://es.scribd.com/document/264703693/Patogenia-de-La-Enfer-Parkinson-1>
6. Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Enfermedad de Parkinson 2014. Ministerio de Sanidad y Servicios Sociales e Igualdad. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_546_Parkinson_IACS_compl.pdf [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://www.guiasalud.es/GPC/GPC_546_Parkinson_IACS_compl.pdf
7. Guía para la Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. Grupo REDFASTER, SEFH. Disponible en: http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/docintere/s/conciliacion/guia_conciliacion.pdf [Internet]. [citado 29 de octubre de 2017]. Disponible en: http://www.serviciofarmaciamanchacentro.es/images/stories/recursos/recursos/docintere/s/conciliacion/guia_conciliacion.pdf

8. National Collaborating Centre for Chronic Conditions (UK). Parkinson's Disease: National Clinical Guideline for Diagnosis and Management in Primary and Secondary Care [Internet]. London: Royal College of Physicians (UK); 2006. (National Institute for Health and Clinical Excellence: Guidance). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK48513/>
9. Rascol O, Fitzner-Attas CJ, Hauser R, Jankovic J, Lang A, Langston JW, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease (the ADAGIO study): prespecified and post-hoc analyses of the need for additional therapies, changes in UPDRS scores, and non-motor outcomes. *Lancet Neurol.* mayo de 2011;10(5):415-23.
10. Sinemet Plus 25 mg/100 mg comprimidos. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55866/FichaTecnica_55866.html.pdf [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/55866/FichaTecnica_55866.html.pdf
11. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la Enfermedad del Parkinson 2009. Sociedad Española de Neurología. Disponible en: http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: http://getm.sen.es/wp-content/uploads/2012/02/GUIA_SEN_Parkinson.pdf
12. Ferreira JJ, Katzenschlager R, Bloem BR, Bonuccelli U, Burn D, Deuschl G, et al. Summary of the recommendations of the EFNS/MDS-ES review on therapeutic management of Parkinson's disease. *Eur J Neurol.* enero de 2013;20(1):5-15.
13. S.L.U 2017 Viguera Editores. Manejo terapéutico de las fluctuaciones motoras en la enfermedad de Parkinson : Neurología.com [Internet]. [citado 1 de noviembre de 2017]. Disponible en: <http://www.neurologia.com/articulo/2012528>.
14. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's disease (2001): treatment guidelines. *Neurology.* junio de 2001;56 (11 Suppl 5):S1-88.
15. Gazewood JD, Richards DR, Clebak K. Parkinson disease: an update. *Am Fam Physician.* 15 de febrero de 2013;87(4):267-73.

9. Epilepsia

Autores: María Eugenia Pérez Margallo, Beatriz de la Calle Riaguas, Beatriz García Esteban.

Hospital General Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una alteración cerebral caracterizada por la predisposición permanente para generar crisis epilépticas (CE) y por las consecuencias neurocognitivas, psicológicas y sociales de esta condición. Según la Liga Internacional de la Epilepsia (ILAE) es una enfermedad del cerebro definida por cualquiera de las siguientes condiciones^{1,2}:

- Al menos dos CE no provocadas que ocurren separadas por más de 24 horas.
- Una CE no provocada y una probabilidad de CE posteriores (en los próximos 10 años) similar al riesgo general de recurrencia (al menos 60%) de dos CE no provocadas.
- Diagnóstico de un síndrome epiléptico, grupo de entidades que se identifican con seguridad por un conjunto de características electroclínicas (Síndrome de Ohtaher, West o Lennox-Gastaut).

Una CE es la presencia transitoria de síntomas y/o signos debidos a una actividad anormal excesiva y sincrónica del cerebro^{3,4}.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La Organización Mundial de la Salud estima que afecta a 50 millones de personas en el mundo. En España la prevalencia de Epilepsia en personas mayores de 18 años es de 14,87 casos por 1.000 habitantes, mientras que en la población pediátrica varía entre los 3,4 y 11,3 casos por 1.000 habitantes^{5,6}.

La incidencia anual de epilepsia es de 31 a 57 casos por 100.000 habitantes, siendo esta incidencia superior en niños entre 6 y 14 años, adolescentes y ancianos. La mortalidad es de 2,3 veces mayor que la población general. Es una patología con un alto impacto social,

económico y sanitario suponiendo el 13,06% de los pacientes atendidos en urgencias hospitalarias y el 4,13% del presupuesto destinado a Sanidad^{4,7}.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

Con independencia de la etiología, la epileptogénesis tiene una serie de elementos comunes que implican una disminución del tono inhibitorio gabaérgico y un incremento del tono excitador glutamatérgico, esenciales en la amplificación y propagación de las descargas paroxísticas originadas en un grupo determinado de neuronas con capacidad de experimentar cambios paroxísticos de despolarización¹.

La ILAE en el año 2010 estableció la clasificación etiológica^{1,3,8,9}.

- Crisis epiléptica provocada (reactiva o sintomática aguda): acontece como consecuencia directa de un factor precipitante y causa afectación aguda cerebral. No se considera diagnóstico de epilepsia.
- Crisis epiléptica no provocada (sintomática tardía): producida por lesiones cerebrales estáticas o progresivas, preexistentes, y pueden presentarse de forma aislada o recurrir. Dentro de la cual se consideran tres etiologías: genética, estructural o metabólica y de causa desconocida. Es la más frecuente.

1.3. CLÍNICA

Las CE se pueden clasificar según su semiología como generalizadas (originadas en un punto de las redes neuronales bilateralmente distribuidas, difundándose rápidamente) o focales (originadas dentro de sistemas neuronales más o menos amplios de un hemisferio cerebral y siempre con el mismo comienzo ictal y patrón de propagación)⁸.

Tabla 1: Clasificación semiológica de las crisis epilépticas (IALE 2010)^{1,3}

CE Generalizadas	Crisis Generalizada Tónico- Clónica	Fase pretónica-clónica		
		Fase tónico-clónica		
		Fase postictal		
	Ausencias	Típica		Ausencias mioclónicas
		Atípica		
		Con características especiales		
	Mioclónicas	Mioclónicas		
		Mioclónicas- astáticas		
		Mioclónicas-tónicas		
	Tónicas			
Clónicas				
Atónicas				
Temporales				
CE Focales	Frontales	Frontopolares		
		Orbitofrontales		
		De la región dorsolateral		
		De la zona premotora		
		Operculares		
		Rolándicas		
Del córtex posterior				
CE Desconocidas	Espasmos epilépticos			

1.4. DIAGNÓSTICO

En el diagnóstico es importante tener en cuenta la historia médica familiar y personal, y realizar una exploración clínica completa: inspección de la piel y constitución, exploración cardiovascular, psíquica y neurológica.

Como pruebas complementarias se realizan:

- Determinaciones analíticas generales
- Electrocardiograma
- Electroencefalograma (EEG, indicando la posible excitabilidad del cerebro y su localización. Un EEG normal no excluye el diagnóstico siendo necesaria una monitorización continua)
- Pruebas de neuroimagen, destacando:
 - a) Tomografía axial computerizada (TAC) de cráneo que visualiza el cráneo y las estructuras intracraneales a través de rayos X.
 - b) Resonancia Magnética (RM) craneal, de elección por su mayor resolución.
- Estudios genéticos.

2. TRATAMIENTO

2.1. PRINCIPIOS FARMACOLÓGICOS DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO

El tratamiento farmacológico de las CE y de la epilepsia se fundamenta en: mecanismos de acción, farmacocinética de los fármacos antiepilépticos (FAE), las interacciones entre ellos y las reacciones adversas^{1,3}:

▪ **Mecanismo de acción¹:**

Los FAE son agentes neuromoduladores que disminuyen la hiperexcitabilidad neuronal a través de diversos mecanismos de acción, ya sean únicos o múltiples. Podemos clasificarlos en dos grupos:

- Moduladores de la transmisión:
 - Facilitación gabérgica o inhibición de la degradación y recaptación del GABA.
 - Inhibición glutamatérgica.

- Moduladores de canales iónicos:
 - Bloqueo de canales de sodio.
 - Bloqueo de canales de calcio.
 - Activación de canales de potasio.

- **Farmacocinética^{1,3}:**

El estudio farmacocinético de los FAE es primordial para establecer la dosis y el intervalo de tiempo entre las diferentes tomas, según la vía de administración.

Las características farmacocinéticas del FAE ideal son: buena biodisponibilidad oral, poca o nula unión a proteínas plasmáticas (UPP), no metabolización hepática, ausencia de metabolitos activos, ausencia de interacciones, cinética lineal, vida media de eliminación (V_m) prolongada y eliminación renal.

Los FAE con una cinética ideal o muy próxima a la ideal son: gabapentina, levetiracetam, lacosamida, pregabalina y vigabatrina. Los FAE de primera generación son los más problemáticos debido a su cinética desfavorable³.

- **Interacciones:**

Los FAE tienen un alto potencial de provocar interacciones entre ellos y con otros fármacos¹.

Los antiepilépticos de primera generación suelen eliminarse mediante metabolización a través del citocromo P-450 y distintos transportadores, por lo que presentan mayor número de interacciones farmacocinéticas de inducción o inhibición; mientras que los de segunda y tercera generación presentan menos o ninguna interacción con el resto de FAE.

Las interacciones farmacodinámicas se producen a nivel del receptor del FAE y pueden tener un efecto sinérgico o antagonista, pudiendo afectar a la eficacia y tolerabilidad del FAE¹.

Tabla 2: Características farmacocinéticas de los FAE¹

		Bd oral (%)	UPP (%)	Eliminación	Vm (horas)	Cinética lineal	Interacciones
1º GENERACIÓN	Carbamazepina CBZ	80	75	>95% Hepática	12-17	NO	+++
	Clobazam CLB	>90	90	>95% Hepática	20	SI	+
	Clonazepam CZP	90	<85	>95% Hepática	20-40	SI	+
	Etosuximida ESM	70	<10	80% Hepática	<60	SI	++
	Fenobarbital PB	80	50	75% Hepática 25% Renal	90-100	SI	+++
	Fenitoína PHT	90	90	>95% Hepática	6-12	NO	+++
	Primidona PRM	70	20	70% Hepática 30% Renal	10-15	SI	+++
	VPA	>90	<40	>95% Hepática	5-20	NO	+++
2ª GENERACIÓN	Gabapentina GBP	60	<5	100% Renal	5-7	NO	-
	Levetiracetam LEV	>95	>10	24% Hepática 76% Renal	6-8	SI	-
	Lamotrigina LTG	>95	<55	>90% Hepática	25-30	SI	++
	Oxcarbamazepina OXC	>95	40	50% Hepática 30% Renal	40	SI	++
	Pregabalina PGB	>90	0	100% Renal	6	SI	-
	Tiagabina TGB	<90	<95	>95% Hepática	7-9	SI	+
	Topiramato TPM	<80	15	50% Hepática 50% Renal	<20	SI	+
	Zonisamida ZNS	100	<40	70% Hepática 30% Renal	60-70	SI	+
3ª GENERACIÓN	Rufinamida RFM	60-85	35	95% Hepática	8-12	SI	++
	Lacosamida LCM	100	<15	95% Renal	13	SI	-
	Eslicarbacepina ESL	>90	<40	>90% Renal	13-20	SI	++
	Retigabina RTG	60	80	84% Renal 14% Hepática	6-10	SI	-

▪ Reacciones adversas (RA)^{1,3}:

Las RA mayoritarias son dosis-dependiente. Aparecen al inicio del tratamiento y con frecuencia se desarrolla tolerancia parcial al mismo. Son de menor gravedad y normalmente requieren ajuste de dosis, siendo excepcional la suspensión del FAE. Dentro de este grupo son comunes a todos los FAE la neurotoxicidad (somnolencia, alteraciones cognitivas o conductuales, vértigo, mareo, diplopía, ataxia, temblor, ansiedad, depresión). Los fármacos con riesgo elevado de presentar neurotoxicidad son: carbamazepina, clobazam, clonazepam, fenobarbital, fenobarbital, fenitoína y primidona. Otras RA dosis-dependiente frecuentes son RA antiestéticas (hiperplasia gingival, hirsutismo, alopecia, hiperpigmentación retiniana), alteraciones endocrinas (déficit de vitamina D, osteomalacia) y litiasis renal.

Las RA idiosincrásicas son menos frecuentes, impredecibles y su morbilidad y mortalidad obligan generalmente a la suspensión del FAE. El síndrome de hipersensibilidad a los FAE (carbamazepina, lamotrigina, oxcarbamazepina, fenitoína, fenobarbital) es una reacción cutánea idiosincrásica grave que se presenta con fiebre, rash y linfadenopatías y que puede derivar en fracaso multisistémico. Otras RA de este grupo son reacciones cutáneas, hematológicas, hepáticas y pancreáticas. Los FAE con riesgo elevado de presentar RA idiosincrásicas son: carbamazepina, lamotrigina, fenitoína, fenobarbital, primidona y zonisamida.

▪ Monitorización de niveles plasmáticos:

La elevada variabilidad inter e intraindividual, la correlación entre las concentraciones séricas y el efecto, las interacciones farmacológicas, etc., aconsejan la individualización de la terapia antiepiléptica mediante su monitorización farmacocinética¹⁰.

Sin embargo, la guía española de epilepsia no recomienda la monitorización rutinaria de los niveles plasmáticos puesto que no se correlacionan con un mejor control de las CE ni con menos RA³.

Solo es recomendable la determinación de niveles plasmáticos en situaciones clínicas concretas: sospecha de incumplimiento terapéutico, sospecha de toxicidad, situaciones clínicas que alteren la farmacocinética del FAE y CE continuas pesa a dosis estándar del FAE³

Tabla 3: Ajuste del FAE según el contexto clínico y los niveles plasmáticos³

Respuesta clínica	Efectos adversos	Niveles plasmáticos FAE	Actuación clínica
Controlado	No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Ninguna
Controlado	Sí	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Reducir dosis de FAE
Respuesta parcial	No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Aumentar dosis de FAE
Respuesta parcial	Sí	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Cambio de FAE
No respuesta	Sí/No	Infraterapéuticos o supraterapéuticos	Cambio de FAE

2.2. TRATAMIENTO DE LAS CE EN FASE AGUDA Y DEL ESTADO EPILÉPTICO (EE)

La experiencia clínica evidencia que una convulsión de duración superior a 5 minutos se autoperpetúa y desemboca en un EE convulsivo con aumento de la mortalidad cuando su duración supera los 30 minutos³.

El EE se define como una CE continua que dura más de 30 minutos, o dos o más CE seguidas entre las que no hay recuperación completa de la conciencia¹¹.

Se debe considerar el tratamiento urgente de CE que supere 5 minutos¹. Una CE aislada sin pérdida de conciencia a menudo no precisa tratamiento en la fase aguda.

Hay tanto EE como CE, pero su clasificación más práctica es³:

- **EE convulsivo:** crisis convulsiva generalizada (CCG) continua de duración superior o igual a 5 minutos, dos o más CCG sin recuperación de la conciencia entre ellas o crisis en salva (dos o más CCG en una hora).
- **EE no convulsivo:** ausencia de actividad motora manifiesta y patrón EEG crítico continuo. Se puede diferenciar en dos grupos: con o sin estupo-coma. Los objetivos principales son: estabilización del paciente, monitorización EEG y detención de la actividad convulsiva tanto clínica como EEG.

El tratamiento del EE convulsivo está bien definido en función de la agresividad creciente y del tiempo de evolución¹:

1. Fase 1 (5 minutos): administrar benzodiazepinas por vía intravenosa (IV). Diazepam (0.15 mg/kg/IV hasta 10 mg) y lorazepam (0.1 mg/kg/IV hasta 4 mg) han mostrado efectividad en CE aguda¹. Sin embargo, por la no disponibilidad de lorazepam IV en España y por su mayor seguridad, es de elección el diazepam IV. También puede administrarse midazolam intramuscular (0.2 mg/kg/IM hasta 10 mg)¹, oral o diazepam rectal.
2. Fase 2 (10-30 minutos): la terapia de segunda línea debe considerarse si persiste la CE tras tratamiento con benzodiazepinas o bien en recidiva precoz. En adultos se puede utilizar levetiracetam, fenobarbital, fenitoína o VPA. No existen diferencias significativas entre ellos, aunque parece existir una tendencia a menor eficacia con fenitoína. Otra opción es la administración de lacosamida, aunque los estudios realizados están restringidos a series de casos retrospectivos. Además del tratamiento farmacológico es recomendable la monitorización EEG para verificar el cese de actividad epiléptica.

Tabla 4. Pautas de administración de FAE en EE convulsivos.

FAE	Dosis inicial (DI)	Dosis mantenimiento (DM)
Fenitoína	15-20 mg/Kg (50 mg/min)	4-6 mg/Kg/día (a las 12h DI, repartido en 3-4 tomas)
VPA	25-45 mg/Kg (4-6 mg/Kg/min)	0,5-1 mg/Kg/h (a las 12-24h DI)
Fenobarbital	10-20 mg/Kg (100 mg/min)	
Levetiracetam ^a	20 mg/Kg 250/3.000 mg/bolo	20-30 mg/Kg/día (a las 12h DI, repartidos en 2 tomas)
Lacosamida ^a	200-400 mg/bolo	200mg/12h (a las 12h DI)

^aEn ficha técnica no contempla su uso en EE.

3. Fase 3 (60-120 minutos): en EE refractario es recomendable inducir un coma con anestésicos generales durante 24-48 horas a dosis que controlen la actividad clínica

y EEG, manteniendo los FAE empleados previamente³. Entre las opciones terapéuticas se incluye la perfusión de midazolam, propofol o barbitúricos (tiopental o pentobarbital), sin ninguna diferencia en los resultados entre ellos. Las dosis en adultos son:

- Midazolam: bolo 0.2 mg/kg a 2 mg/min, continuar con infusión continua de 0.05-2 mg/kg/h.
- Propofol: bolo 1-2 mg/kg con ritmo de infusión de 20 mcg/kg/min, continuar con infusión continua de 1-15 mg/kg/h.
- Tiopental: bolo 2-7 mg/kg/ en tasa de infusión \leq 50mg/min, continuar con infusión continua de 0.5-5 mg/kg/h.
- Ketamina: bolo 0.5-4.5 mg/kg, continuar con infusión de hasta 5 mg/kg/h.

En el EE no convulsivo no existen evidencia de alto nivel para la elección del tratamiento. El tratamiento debe ser individualizado para cada paciente según el subtipo, clínico, etiología y estado general¹². La guía española de epilepsia no recomienda terapia agresiva en pacientes sin coma profundo. Sin embargo, en cuadros confusionales prolongados se aconseja emplear benzodiazepinas vía oral. En pacientes en coma, debe tratarse la causa, que es la que determina el pronóstico, y añadir FAE no sedantes³.

2.3. TRATAMIENTO CRÓNICO DE LA EPILEPSIA

El tratamiento crónico antiepiléptico persigue tres objetivos: controlar las CE, minimizar la aparición de RA y mantener buena calidad de vida para el paciente¹³.

El inicio del tratamiento generalmente no es necesario en pacientes tras una única CE, particularmente si es provocada por factores que se resuelven. El tratamiento con FAE deberá iniciarse tras dos o más CE ya que estos pacientes tiene mayor riesgo de recurrencias¹³.

La experiencia clínica muestra que el tratamiento con un solo FAE es efectivo para controlar las CE.

La selección del FAE debe ser individualizada ya que deberá ser administrado habitualmente durante mucho años. Por ello, se deben tener en cuenta aspectos relativos al fármaco (farmacocinética, interacciones y RA) y al paciente (edad, sexo y comorbilidades).

La elección del FAE se llevará a cabo para el tratamiento del síndrome epiléptico, y, solo si éste es desconocido, se hará de acuerdo con el tipo de CE^{1,3}.

- CE inicio focal³:

Carbamazepina, gabapentina, levetiracetam, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, fenobarbital, topiramato, VPA y zonisamida son eficaces para el tratamiento inicial en monoterapia de las CF. De elección: levetiracetam, lamotrigina y oxcarbamazepina.

El estudio SANAD (Standar and New Antiepileptic Drugs) es el único ensayo clínico aleatorizado en el que se comparan varios FAE de segunda generación y carbamazepina simultáneamente para el tratamiento en monoterapia de las CF. La conclusión fue que lamotrigina fue el FAE más efectivo, con similar eficacia para carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina y topiramato y menor eficacia de gabapentina, siendo el topiramato el peor tolerado¹.

- CE generalizada³:

El VPA es el FAE de elección en todos los tipos de CEG, aunque no es una opción preferente para mujeres en edad fértil.

En crisis generalizadas tónico-clónicas (GCTC) son eficaces: carbamazepina, lamotrigina, oxcarbazepina, fenitoína, topiramato y VPA. De elección VPA y lamotrigina.

En ausencias pueden ser eficaces levetiracetam, zonisamida, lamotrigina, etosuximida, VPA, topiramato, clobazam, clonazepam. De elección VPA, etosuximida, lamotrigina.

En CE mioclónicas pueden ser eficaces clonazepam, levetiracetam, lamotrigina, topiramato, VPA y zonisamida. De elección VPA y levetiracetam.

Tabla 5. Opciones de tratamiento de CE.

Tipo de CE	1ª opción	2ª opción	3ª opción
Focales	LEV, LTG, OXC	ZNS, VPA, CBZ, TPM, GBP	ESL, PB, RTG, CLB, PGB, TGB, LCM, PHT, VGB
CGTC	VPA, LTG	LEV, TPM	ZNS, CLB, RFM
Ausencias	VPA, ESM, LTG	TPM, CLB, CLZ	LEV, ZNS
Mioclónicas	VPA, LEV	TPM, LTG	CZP, ZNS

2.4. TRATAMIENTO DE LA MUJER EN EDAD FÉRTIL¹

Hay que tener en cuenta que los FAE inductores reducen la eficacia de los anticonceptivos hormonales.

Se ha demostrado que el VPA es el FAE con mayor riesgo de malformaciones congénitas, por lo que está contraindicado, siempre que exista una alternativa eficaz. Este efecto teratogénico es dosis-dependiente por lo que en caso de ser necesario su uso, debe ser a la dosis mínima eficaz.

Lamotrigina y levetiracetam son los FAE más seguros en cuanto a posible malformación fetal, aunque menos eficaces para controlar las CE durante el embarazo.

Las guías de práctica clínica recomiendan conocer las concentraciones séricas eficaces preconcepción y realizar el seguimiento durante el embarazo para ajustar la dosis, especialmente con lamotrigina.

2.5. POLITERAPIA Y EPILEPSIA FARMACORRESISTENTE^{1,14}

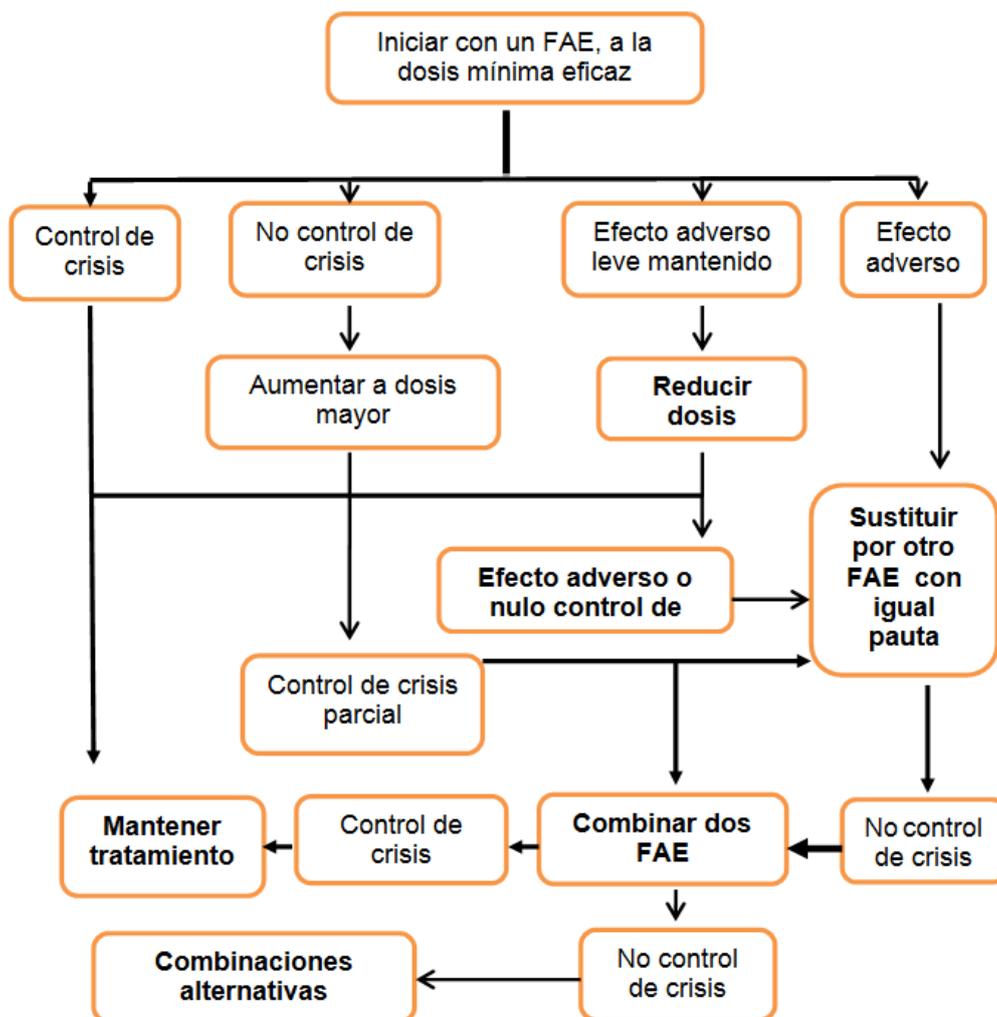
Se recomienda iniciar el tratamiento con FAE en monoterapia ya que facilita el cumplimiento terapéutico y disminuye la probabilidad de toxicidad e interacciones.

Si el primer FAE es mal tolerado incluso a dosis bajas, tiene RA graves o falta de eficacia, debe intentarse monoterapia con otro FAE. Si por el contrario, el primer FAE es bien tolerado pero no consigue controlar las CE se puede cambiar o asociar a otro FAE. En caso de fallar dos monoterapias, deben asociarse dos FAE.

Los pacientes que no hayan respondido a dos FAE apropiados al tipo de epilepsia, bien tolerados y tomados de forma adecuada, ya sea en monoterapia o asociados, padecen una epilepsia refractaria o resistente a FAE (ERF) según la ILAE y, por tanto, se debe buscar y corregir el posible error diagnóstico o tratamiento inadecuado.

La causa más frecuente de fallo terapéutico es la falta de adherencia.

La Sociedad Andaluza de Epilepsia recomienda el siguiente algoritmo para el inicio de tratamiento y combinación de FAE¹:



Las mejores sinergias se obtienen con FAE de distinto mecanismo de acción o con mecanismo de acción múltiple.

Tabla 6. Combinaciones de FAE.

	Tipo de CE y síndrome epiléptico	Comentarios
LTG + VPA	CF Ausencias Mioclonias Lennox-gastaut	Incremento hasta 3 veces del nivel de LTG Incremento de exantema por LTG Incremento de temblor y teratogenia por VPA Introducción muy lenta del FAE a asociar
ESM + VPA	Ausencias	Modificación recíproca de nivel plasmático
CBZ + VPA	CF CG	Reducción nivel de VPA y aumento de CBZ Incremento de teratogenia

	Tipo de CE y síndrome epiléptico	Comentarios
VPA +LEV/TPM/ZNS	CF CG	Amplio espectro Mecanismo de acción múltiples No interacciones
VPA + CLB/CZP	CF CG	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción No interacciones
LTG +TPM	CF CG Lennox-gastaut	Amplio espectro Mecanismos de acción múltiples No interacciones
ZNS +CLB/LEV/LTG	CF CG	Amplio espectro Diversos mecanismos de acción
ESL /OXC + CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	CF	No interacciones Diversos mecanismos de acción
LCM+ CLB/LEV/TPM/VPA/ZNS	CF	No interacciones Diversos mecanismos de acción
PMP + LEV /LTG/VPA	CF	Diversos mecanismos de acción
RFM + VPA/CLB	Lennox-gastaut	Diversos mecanismo de acción Incremento nivel de RFM inducido por VPA

La politerapia racional tiene en cuenta las CE y epilepsia del sujeto, las características de éste y de los FAE que van a ser asociados. Por el momento se basa fundamentalmente en evitar RA más que en la evidencia de sus efectos sinérgicos. La única combinación con evidencia de potenciación sinérgica es la de lamotrigina con VPA.

Tabla 7. Principales fármacos antiepilépticos³

FAE	Indicaciones	Dosis	N^a tomas / día
CBZ	CF CGTC 1º y 2º	DI: 100-200 mg/día DM: 600-1.200 mg/día	2 - 3
CLB	CGTC CF	DI:10 - 15 mg/día DM: 20-40 mg/día	1-2

FAE	Indicaciones	Dosis	N ^o tomas / día
CZP	CGTC CF EE	DI: 1 mg/día DM: 1-4 mg/día	1 - 3
ESL	En terapia añadida: CF, sin/con generalización 2 ^a	DI: 400 mg/día DM: 800-1.200 mg/día	1
Etosuximida ESM	Ausencias típicas y atípicas. Mioclónicas atónicas y tónicas en la infancia.	DI: 500 mg/día DM: 500-2.000 mg/día	2-3
PTH	CF. CGTC, atónicas y tónicas en la infancia. EE.	DI: 100-300 mg/día DM: 200-500 mg/día	1-3
PB	CGTC, CF. Atónicas, mioclónicas. 2 ^o elección en EE.	DI: 50 mg/día DM: 50-200 mg/día	1-2
GBP	CF, sin/con generalización 2 ^a	DI: 300-900 mg/ día DM:1.200-3.600 mg/día	3
LCM	En terapia añadida: CF, sin/con generalización 2 ^a	DI: 100 mg/día DM: 200-400mg/ día	2
LTG	CF, CGTC, 1 ^o y 2 ^o . S. Lennox-Gastaut	<i>Monoterapia:</i> DI: 25 mg/día DM: 100-200 mg/día <i>Asociada a VPA:</i> DI: 12.5 mg/día DM: 100 -200 mg/día <i>Asociada a inductores:</i> DI: 50 mg/día DM: 100 - 500 mg/día	2-3
LEV	CF. EMJ mioclónica. CGTC 1 ^a y 2 ^a	DI: 500 mg/día DM: 1.000-3.000 mg/día	2
OXC	CF sin/con generalización 2 ^a	DI: 600 mg/día DM: 900-2.400 mg/día	2
Perampanel	CF sin/con generalización 2 ^a	DI: 2 mg/día DM: 8 mg/día	1
PGB	En terapia añadida: CF sin/con generalización 2 ^a	DI: 150 mg/día DM: 300-600 mg/día	2
PRM	CF, CGTC. Atónicas, mioclónicas.	DI: 125 mg/día DM: 500-1.500 mg/día	2-3
RTG	En terapia añadida: CF sin/con generalización 2 ^a	DI: 300 mg/día DM: 900-1.200 mg/día	3
RFM	En terapia añadida: S. Lennox-Gastaut	DI: 400-800 mg/día DM: 1.800-3.200 mg/día (dosis inferior asociado a VPA)	2

FAE	Indicaciones	Dosis	N ^o tomas / día
TGB	En terapia añadida: CF sin/con generalización 2 ^a	DI: 5 - 10 mg/día DM asociado a inductores: 30-50 mg/día DM no asociada a inductores: 15-30 mg/día	3
TPM	CF. CGTC 1 ^a Y 2 ^a Sd. Lennox-Gastaut	<i>Monoterapia:</i> DI: 25-50 mg/día DM: 100-200 mg/día <i>Politerapia:</i> DI: 25-50 mg/ día DM: 200-400 mg/día	2
VGB	CF sin/con generalización 2 ^a (en terapia añadida) Sd. de West (monoterapia)	DI: 1.000 mg/día DM: 1.000-3.000 mg/día	2
ZNS	CF sin/con generalización 2 ^a	<i>Monoterapia:</i> DI:100 mg/día DM: 300 mg/día <i>Politerapia:</i> DI: 50 mg/ día DM: 300-500 mg/día	1-2
VPA	CGTC 1 ^a y 2 ^a . CF, tónica, atónicas, mioclónicas, ausencias. EE.	DI: 500 mg/día DM: 1.000-3.000 mg/día	2 - 3 1 - 2 (presen- tación crono)

EMJ: Epilepsia mioclónica juvenil

3. CASO CLÍNICO

Motivo del ingreso

Mayo 2017: Paciente que acude a urgencias por comenzar de forma brusca con cervicalgia, vómitos y CGTC con recurrencia durante su estancia en observación pese a tratamiento antiepiléptico por lo que es remitido a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

Antecedentes personales

Varón de 16 años, sin alergias conocidas, que debuta en Octubre de 2016 con Linfoma de Burkitt con clínica neurológica: parestesia mandibular y parálisis del VI par. Es tratado con quimioterapia sistémica e intratecal según el protocolo BURKIMAB-13: ifosfamida, dexametasona, vincristina y metotrexato a altas dosis.

Evolución clínica y tratamiento que haya recibido

Durante su estancia en la observación de urgencias es tratado con diazepam 20 mg IV y levetiracetam 1.000 mg.

Al ingreso en UCI mantiene nivel de conciencia (estuporoso, movimientos espontáneos, pero sin obedecer a órdenes sencillas ni dirigir la mirada), mejorando progresivamente en las primeras horas.

Como pruebas diagnósticas se realiza TAC craneal urgente en el cual se observa la presencia de un realce leptomeníngeo con mayor afectación temporo-occipital derecha donde se asocia áreas de edema, sugestivo de proceso infiltrativo por linfoma o causa infecciosa. El EEG muestra una mayor lentificación en cuadrante posterior derecho con elevada actividad epileptiforme temporo-occipital, habiendo registrado una crisis electroclínica en esta localización con escasa semiología clínica.

Se realiza estudio microbiológico: citoquímica, cultivo y PCR de virus neurotropos; además de una punción lumbar (PL) para descartar proceso infeccioso. El cultivo del líquido cefalorraquídeo no muestra hallazgos microbiológicos.

Se pauta profilaxis antibiótica de amplio espectro: cotrimoxazol, meropenem, linezolid y aciclovir.

Dadas las imágenes del TAC y la presencia de células patológicas en la PL se administran corticoides IV y QT IV (metotrexato, citarabina) e intratecal.

Después de la primera dosis de quimioterapia el paciente desarrolla estado de delirio y agitación persistente durante 72 horas, precisando para su control bolos de diazepam y midazolam, e inducción de coma farmacológico mediante perfusión de propofol.

Tras 15 días en UCI el paciente se encuentra clínicamente estable por lo que pasa a planta a cargo de hematología para continuar evolución.

Discusión

El EE es una emergencia neurológica relativamente común que, dado su potencial morbimortalidad exige habitualmente medidas intensivas.

Las causas más frecuentes del EE en pacientes no epilépticos son las lesiones traumáticas, tóxicas y metabólicas.

El pronóstico depende sobre todo de la causa, además de la presentación clínica, edad y duración. Las causas agudas, tóxico-metabólicas, neoplásicas, hipóxicas y accidentes cerebrovasculares tienen peor pronóstico que los pacientes epilépticos enólicos o en los que hay cambio de medicación¹⁵.

Se debe realizar un examen neurológico rápido para determinar el tipo de EE y, así es posible, su etiología. Hay tanto EE como tipos de CE.

Las guías recientes para el tratamiento del EE postulan que el tratamiento debe ser precoz y aplicarse de forma inmediata y escalonada^{3,11}.

El tratamiento inicial del paciente realizado en urgencias fue diazepam 10 mg IV.

La depresión respiratoria es el efecto adverso más habitual de la administración de benzodiazepinas. Sin embargo, es más frecuente en pacientes con crisis persistentes que en pacientes que recibieron benzodiazepinas por dichas crisis. Por tanto, el no tratar tiene mayor riesgo de compromiso respiratorio¹⁶.

Nuestro paciente precisó la repetición de la dosis de diazepam 10 mg IV, dosis máximas reflejadas en las guías española y americana^{3,11}.

Puesto que el paciente no fue controlado con la dosis máxima de benzodiazepina, se decidió administrar levetiracetam 1.000 mg IV. La guía americana de EE recomienda la administración de una dosis única de la segunda línea elegida¹¹.

Levetiracetam es uno de los fármacos de elección en la segunda fase de EE, sin embargo la guía española y la andaluza de neurología lo indican en caso de contraindicación a la fenitoína o EE refractarios^{3,16}. La evidencia de uso de levetiracetam es limitada y la mayoría proviene de ensayos retrospectivos. En revisiones sistemáticas publicadas en 2012 se muestra que no existe diferencias significativas en cuanto al control del EE entre VPA, fenitoína y levetiracetam¹.

El EE refractario se define por su duración superior a 60 minutos, o el fracaso de dos fármacos de primera línea empleados correctamente y a dosis adecuadas. Aunque los FAE y anestésicos han demostrado su eficacia en EE, un 30% de los pacientes pueden ser refractarios al tratamiento convencional¹⁶.

En estos casos se debe ingresar al paciente en UCI. Nuestro paciente recibió fármacos de primera línea y segunda línea sin obtener el control adecuado por lo que se decide su ingreso en UCI³.

Una vez controlado el paciente, debe repetirse un examen neurológico completo y realizar una PL si se sospecha de proceso infeccioso agudo del sistema nervioso central, si el paciente tiene antecedentes de neoplasias malignas o metástasis¹⁷.

Antes las pruebas diagnósticas realizadas, se observa que la etiología del EE del paciente pudo deberse a la presencia de células patológicas observadas en la PL, descartándose la etiología infecciosa antes los resultados negativos de los cultivos. Por ello, se pauta corticoides IV y se decide ciclo de quimioterapia a alta dosis.

Tras la administración de la quimioterapia presenta un nuevo cuadro de agitación que es tratada con bolos de midazolam y propofol. Las perfusiones de midazolam, propofol o barbitúricos para la inducción de un coma deben iniciarse tras la persistencia de EE a los 60-120 minutos de inicio de la crisis para controlar la actividad epiléptica. También están indicadas en el caso de no control tras 24 horas de tratamiento o repetición del cuadro. No existe ninguna diferencia significativa en los resultados entre las tres opciones terapéuticas. La elección de propofol en este caso estaría justificada por su rápida acción y recuperación, lo que permite mayor control de la anestesia y las pocas interacciones con otros fármacos¹.

Además se realiza una monitorización EEG tal y como se recomiendan en las diversas guías^{3,11}. La monitorización del EEG es muy importante durante el tratamiento en EE refractario para confirmar la eficacia del tratamiento instaurado, evaluar el nivel de supresión alcanzado y controlar la recaída de las convulsiones a medida que la infusión se reduce^{11,16,17}.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Aguilar M, Alonso O, Arenas C, Arraba L, Blanco B, Busquier H et al. Guía Andaluza de Epilepsia 2015. Sociedad Andaluza de Neurología [Internet] 2ª ed. Viguera 2015 [Acceso en Septiembre 2017]. Disponible en www.escoladepacientes.es
2. Torres C.V. Actualización Epilepsia. Rev Medicine 2015; (73): 4374-73
3. Mercadé Cerdá J.Mª, Sancho Rieger J, Mauri Llerda J.Á, López González F.J, Salas Puig X. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2012. 1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Sociedad Española de Neurología. Luzan 2012
4. Díaz E, Guerrero R, González B, Losada R, Rodrigo M, Serratosa JM y Soto V. Afrontando la epilepsia [Internet] 1ª ed. Enfoque 2014. Acceso en Septiembre 2017. Disponible en: www.apicepilepsia.org

5. Carbonell BP. Prevalencia de la Epilepsia en España. Tesis doctoral: UCM [Internet] 2017. [Acceso Sep 2017] 207-212 Disponible en: www.eprints.ucm.es.
6. Serrano PJ, Mauri JA, Hernández FJ, Sánchez JC, Parejo B, Quiroga P et al. Adult Prevalence of Epilepsy in Spain: EPIBERIA, a population based study. The Scientific World Journal. [Internet] 2015:1-8. Acceso en Septiembre 2017. Disponible en: www.ncbi.nlm.gov
7. García-Ramos GR, Gil N.A, García PA, Masjuan VJ, Ramírez JM, Sánchez SC. Informe FEEN sobre la Epilepsia en España. Neurología 2011;(26):548-55.
8. Casas C. Análisis crítico de la nueva clasificación de las epilepsias y crisis epilépticas de la Liga Internacional contra la Epilepsia. Rev Neurol 2012; 54 (3): 57-518.
9. Gómez L. Gestión de crisis epilépticas en pacientes con cáncer. [Internet]. 2016. [Acceso Sep 2017]. Disponible en: www.congreso.gepac.es
10. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilépticos. Farm Hosp. 2011;35(6):326-339
11. Tracy Flauser, Shlomo Shinnar, David Gloss, Brian Alldredge, Ravindra Arya, et al. Evidence-based guideline: treatment of convulsive status epilepticus in children and adults: report of the guideline committee of the american epilepsy society American Epilepsy Society. Epilepsy Currents, Vol. 16, No. 1 (January/february) 2016 pp. 46-61
12. Gómez-Ibáñez. A, Urrestarazu E, Viteri C. Estado epiléptico no convulsivo en el siglo XXI: clínica, diagnóstico, tratamiento y pronóstico Rev Neurol 2012; 54 (2): 105-113
13. Schachter Steven C. Overview of the management of epilepsy in adults [Monografía en Internet]. Uptodate; 2017 [acceso 14 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>
14. Zuñiga RR. Politerapia racional en epilepsia: ¿Qué hemos aprendido en los últimos 20 años? Rev SEN [Internet] 2015 [Acceso Nov 2017] 11:3-28. Disponible en : www.epilepsiasen.net
15. Corral-Ansa L. Herrero-Meseguer JI. Falip-Centellas M. Aiguabella-macau M. Estatus epiléptico Med Intensiva. 2008,32(4):174-82
16. Bernater R, Calle A, Campanille V, Martínez O, Paoli N, et al. Status epiléptico: actualización en consideraciones clínicas y guías terapéuticas Neurol Arg. 2013;5(2):117-128

17. Drislane WF. Convulsive status epilepticus in adults: Treatment and prognosis [Monografía en Internet]. Uptodate; 2017 [acceso 9 de octubre de 2017]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>

10. Distrofia muscular de Duchenne

Autores: Ana García Sacristán, Ana Domínguez Barahona, Cristina Blázquez Romero.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La distrofia muscular de Duchenne (DMD) es una enfermedad hereditaria recesiva ligada al cromosoma X.¹ Es la distrofia muscular más frecuente en la infancia afectando a 1:3500 nacimientos de varones (alrededor de 20.000 casos nuevos/año).

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENIA

La DMD se produce por la ausencia o el defecto grave de una proteína denominada distrofina como consecuencia de una mutación en el gen que codifica para dicha proteína. La distrofina es una proteína estructural, que se expresa principalmente en el músculo esquelético y cardíaco, aunque también presenta isoformas que se expresan selectivamente en otros órganos como el cerebro, células de Schwann o retina. Se localiza en la cara citoplasmática del sarcolema y es crucial para el funcionamiento del músculo ya que da soporte y protección a las células musculares durante la contracción.² Cuando hay una deficiencia/ausencia en esta proteína, la célula queda susceptible al estrés mecánico y hay pérdida de homeostasis del calcio intracitoplasmático, produciendo la destrucción de la fibra muscular.^{3,4}

Independientemente del tipo de mutación que exista, para que se produzca la enfermedad, la alteración genética debe causar la rotura en el marco de lectura del ARNm que sintetiza la proteína, de manera que su síntesis se interrumpe y se degrada lo ya sintetizado. Si la mutación no rompe el marco de lectura, se produce proteína en menor cantidad, dando lugar a otro tipo de distrofinopatía más leve denominada distrofia muscular de Becker.^{5,6,7}

1.3. CLÍNICA Y COMPLICACIONES

La expresión clínica de la DMD sigue un curso estereotipado y predecible en la mayoría de los casos.^{8,9} La ausencia de distrofina en el músculo esquelético, el cardíaco y en el cerebro, causa las principales manifestaciones de la enfermedad.

Afectación motora: suele aparecer en los tres primeros años de vida y se manifiesta por retraso a la hora de caminar, caídas frecuentes y dificultad para correr. En la exploración se objetiva debilidad muscular rápidamente progresiva de predominio proximal, que se inicia en los músculos de la cintura pélvica (maniobra de Gowers), pseudohipertrofia de gemelos y alteraciones en la marcha. La pérdida de la marcha se suele producir antes de los 13 años¹⁰, lo que favorece la aparición de deformidades musculoesqueléticas (contracturas, escoliosis).

Afectación respiratoria: aparece en el 75% de los pacientes como consecuencia del deterioro de la función ventilatoria. La tos es inefectiva y aparece hipoventilación nocturna. El fracaso respiratorio es la principal causa de muerte en la DMD.

Afectación cardíaca: aparece en el 25% de los pacientes y se caracteriza por alteraciones en la conducción y miocardiopatía hipertrófica o dilatada que suele aparecer a partir de los 10 años. La incidencia de anomalías se incrementa con la edad y en torno a los 18 años prácticamente todos los pacientes están afectados¹¹. Alrededor del 20% de los casos de DMD el fallecimiento es de causa cardíaca.¹²

Afectación cognitiva: puede encontrarse deficiencia intelectual en el 20-34% de los casos. Es habitual que se afecte en mayor medida la inteligencia verbal.^{13,14,15}

Otras alteraciones clínicas que pueden empeorar el pronóstico son los problemas de nutrición (desnutrición o sobrepeso), y digestivos (estreñimiento o reflujo gastroesofágico).⁸

Además el 10% de las mujeres portadoras son sintomáticas y presentan un fenotipo variable, con debilidad muscular de diferente gravedad, mialgias o cardiomiopatías asociadas o no a afectación cognitiva.

1.4. DIAGNÓSTICO

Es importante proporcionar un diagnóstico preciso y rápido, tanto por consejo genético familiar, como por la instauración de tratamiento precoz multidisciplinar (aunque no exista terapia curativa a día de hoy). La edad media de diagnóstico sigue siendo la misma que hace décadas: 4-5 años.

La sospecha de DMD suele ser desencadenada por la observación de una función muscular anormal en un niño varón, aunque también puede comenzar con problemas cognitivos como retraso del lenguaje, retraso global del desarrollo o trastornos de conducta.⁹

Si se sospecha clínicamente la enfermedad, se debe solicitar una determinación de creatinquinasa (CK). Si existe DMD, esta se eleva 10-100 veces sobre su valor normal desde el momento del nacimiento. Una CK normal descarta el diagnóstico.¹⁶

El diagnóstico definitivo se realiza mediante estudio genético o biopsia muscular. La secuencia de pruebas depende de la disponibilidad técnica de cada centro para obtener un resultado rápido y fiable.

Si la sospecha de DMD es alta, es preferible comenzar por un estudio genético¹⁷, ya que la biopsia muscular es un proceso invasivo. Si el estudio genético es positivo, ya no sería necesario llevar a cabo la biopsia. Si el estudio es negativo, hay que detectar la mutación puntual secuenciando el gen DMD^{18,19}.

También se puede realizar la biopsia del músculo antes de realizar el estudio genético²⁰. Mediante técnicas de inmunohistoquímica, la biopsia muscular puede proporcionar información sobre la cantidad y el tamaño molecular de la distrofina, siempre y cuando la proteína esté presente.^{21, 22, 23,24}

En los casos diagnosticados por biopsia muscular, también es necesario identificar la anomalía genética, pues el proceso diagnóstico de la DMD debe concluir con el consejo genético y la detección de portadoras. Conociendo la mutación, se puede hacer diagnóstico prenatal y preimplantacional. Otro motivo importante para llegar al diagnóstico genético es que parte de la investigación terapéutica actual se basa en el tipo de mutación.

2. TRATAMIENTO

La historia natural de la DMD se ha modificado en los últimos años gracias a la instauración de un tratamiento multidisciplinar precoz, que incluye la administración de corticoides y el adecuado manejo respiratorio, cardíaco, nutricional y ortopédico.²⁵ En series históricas, los pacientes fallecían poco después de la adolescencia, pero con la introducción de la ventilación mecánica no invasiva y la sistematización de la cirugía de escoliosis, la supervivencia se ha prolongado hasta la tercera década de la vida.^{9,26} Por lo tanto ha dejado de ser una enfermedad de ámbito exclusivamente pediátrico y muchos pacientes tendrán que pasar a una unidad neuromuscular de adultos. Los pacientes deben ser atendidos en unidades especializadas, constituidas por un equipo de profesionales coordinado y con experiencia en el manejo de la enfermedad.

Tratamiento farmacológico: Los glucocorticoides

Los glucocorticoides son la única medicación actualmente disponible para ralentizar la disminución de la fuerza muscular y la función en la DMD, que a su vez reduce el riesgo de escoliosis y estabiliza la función pulmonar. La función cardíaca también podría mejorar, aunque con datos limitados hasta la fecha.

Su prescripción está avalada por ensayos clínicos aleatorizados y revisiones sistemáticas Cochrane.^{25,27} La dosis establecida es de 0,75 mg/kg/día de prednisona o 0,9 mg/kg/día de deflazacort. Aunque el régimen de administración diaria de corticoides es el más establecido y parece el más efectivo, también se utilizan otras pautas para minimizar los efectos adversos. Es posible el uso de corticoides 10 días sí y 10 días no (manteniendo la misma dosis/kg/día)²⁸ o la administración exclusiva de fines de semana (5 mg/kg en sábado y domingo).²⁹

Tabla 1: Alternativas de dosificación con glucocorticoides en DMD.

	DOSIS DE PREDNISONA	DOSIS DE DEFLAZACORT	EN CASO DE EFECTOS ADVERSOS
DÍAS ALTERNOS	0.75-1.25 mg/kg todos los días	2 mg/kg todos los días	Se debe reducir la dosis si los efectos adversos no se pueden manejar
DOSIS ALTAS FINES DE SEMANA	5mg/kg todos los viernes y sábados	No probado	
INTERMITENTE	0.75 mg/kg durante 10 días alternando con 10-20 días libres de tratamiento	0.6 mg/kg los días 1-20 mg y el resto de los días del mes libre de medicación	

El tratamiento se inicia entre los 4 y 6 años de edad y se ajusta en función de la progresión clínica y el peso. Los efectos secundarios van a obligar a monitorizar y prevenir las posibles complicaciones derivadas de su uso. Hay que controlar periódicamente el peso y la talla, junto con las cifras de glucemia y desarrollo puberal.²⁵ Se debe cuidar especialmente la salud ósea (mayor riesgo de fracturas) administrando suplementos de calcio y vitamina D y realizando densitometrías de forma periódica. Existe más riesgo de infecciones y también de cataratas por lo que es recomendable hacer una revisión oftalmológica anual. Si los efectos

adversos son difícilmente manejables, se aconseja reducir la dosis un 30% antes de plantear su retirada. Dosis por debajo de 0.3 mg/kg día de prednisona no han demostrado eficacia en la DMD.²⁸

Fisioterapia y actividad física

La fisioterapia se basa en ejercicios de estiramiento muscular para mantener el rango de movimiento y la simetría, y prevenir las contracturas. Se debe mantener la actividad física sin sobreesfuerzos.²⁶

Ortesis y cirugía ortopédica

Las ortesis se emplean en la prevención de contracturas. En la fase ambulatoria se utilizan férulas antiequino nocturnas para intentar frenar la retracción aquilea. Las ortesis articuladas de pie-tobillo-rodilla son útiles para prolongar la marcha en la fase que anticipa la pérdida de la misma. La adaptación al dispositivo conlleva habitualmente realizar una elongación del tendón de Aquiles. Aunque el riesgo de escoliosis progresiva se ha reducido con el uso de corticoides, la incidencia de fracturas vertebrales ha aumentado. La escoliosis se interviene cuando el ángulo de Cobb se encuentra entre 20°-40°.

Manejo respiratorio

La función pulmonar va a predecir el desarrollo de hipercapnia y va a determinar la supervivencia por lo que en la fase ambulatoria debe evaluarse al menos una vez al año. El objetivo de los cuidados respiratorios es permitir la prevención oportuna y el tratamiento de las complicaciones. Un enfoque estructurado y proactivo del manejo respiratorio que incluya el uso de tos asistida y de ventilación mecánica no invasiva nocturna, ha demostrado que prolonga la supervivencia.^{4, 30, 31}

Además se recomienda la vacunación frente a la gripe y el neumococo.

Manejo cardiológico

Debido al aumento en la supervivencia de estos pacientes, las complicaciones cardíacas cobran especial relevancia. Suele manifestarse como miocardiopatía y /o arritmia cardíaca. Tiene que existir un control rutinario de esta función que al menos incluya un electrocardiograma y ecocardiograma. En el caso de la miocardiopatía el tratamiento de elección son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECAs), seguida de los beta-bloqueantes y los diuréticos.²⁵

Manejo nutricional

Mantener un estado nutricional adecuado es un objetivo esencial en el manejo de la DMD. Hay que monitorizar regularmente el peso y la talla/longitud de brazo, e instaurar las medidas dietéticas adecuadas. En la fase ambulatoria, la actividad física reducida y el uso de corticoides favorecen el sobrepeso.

Sin embargo, en fases finales de la enfermedad la nutrición puede estar comprometida debido a debilidad de la musculatura masticatoria y deglutoria. En estos casos, se puede valorar la necesidad de gastrostomía.²⁵

Manejo cognitivo

Los problemas cognitivos se deben abordar de forma específica tras realizar una evaluación neuropsicológica. En función del resultado, se indicará la necesidad de logopedia, psicoterapia o adaptación curricular.

Agentes anestésicos

Es más apropiado el uso de anestésicos por vía intravenosa, debido al riesgo de reacciones similares a la hipertermia maligna y de rabdomiolisis con la exposición a agentes anestésicos inhalatorios tales como el halotano y el isoflurano. Los relajantes musculares despolarizantes, como el suxametonio, están absolutamente contraindicados debido al riesgo de reacciones fatales.^{32, 33}

En investigación...

- Terapia basada en el tipo de mutación

a) Salto del exón. El objetivo es restablecer el marco de lectura de la distrofina y sintetizar una proteína de menor peso molecular, pero funcionante. De forma simplificada, sería como convertir un paciente con DMD en un paciente con distrofia muscular de Becker (DMB).

b) Atalureno. Las mutaciones puntuales nonsense, presentes en el 10-15% de los pacientes, provocan un codón de parada prematura en el ARNm de la distrofina. Existen compuestos, como Atalureno, con capacidad para que durante el procesamiento «se ignore» este codón de parada y se siga produciendo la proteína. Este compuesto fue probado en un ensayo clínico en fase II y confirmado en un ensayo en fase III.^{34, 35, 36}

La EMA autorizó el medicamento en el año 2015. En España todavía no tiene aprobadas las condiciones de precio y financiación del Sistema Nacional de Salud. Para poder utilizar este medicamento, el hospital ha de solicitar autorización a la Agencia Española del Medicamento y productos sanitarios.

Las evidencias de eficacia son frágiles, ya que, a pesar de que se ha incluido en los ensayos clínicos una proporción relevante de los pacientes potencialmente tributarios de recibir este tratamiento, no existe evidencia de una relación dosis-respuesta, la superioridad a placebo se concluye en un reanálisis post-hoc del estudio a doble ciego y los resultados del estudio confirmatorio vinculado a la autorización condicional no han sido los esperados. Por otra parte, no se ha confirmado que el tratamiento con atalureno incremente la producción de distrofina muscular. A partir de los datos existentes se ha sugerido que atalureno podría tener un efecto sobre la capacidad de ejercicio, consistente en un enlentecimiento de la progresión más que como una mejora de la marcha, aunque hasta el momento esto no parece trasladarse a un beneficio significativo para los pacientes en variables de interés para la vida diaria (como fuerza muscular, velocidad en realizar determinadas tareas, tiempo en silla de ruedas o caídas sufridas durante un día).³⁷

- Terapia génica

El objetivo es introducir en el miocito un gen de «micro-distrofina» (que sólo contiene los dominios esenciales de la proteína) vehiculizado por un adenovirus.

Actualmente hay un ensayo en fase I³⁸ en el que la vehiculización del vector fue segura y bien tolerada pero la expresión de la distrofina en el músculo tratado fue limitada.

- Terapia celular

El trasplante de células madre es una opción atractiva, potencialmente aplicable a diversas enfermedades degenerativas. Aunque la utilización de mioblastos como regeneradores de células musculares sanas no ha conseguido resultados, la investigación con mesangioblastos resulta prometedora.³⁹

- Nuevos compuestos (en fase de ensayo clínico)

Idebenona para reducir el estrés oxidativo y la fibrosis, sildenafil para restaurar la vía de la sintasa del óxido nitroso y mejorar la vasodilatación y la relajación muscular e inhibidores de la miostatina para aumentar la masa muscular.³⁵

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Varón de 3 años remitido a consulta de Neurología Pediátrica en enero de 2009 por dificultades motrices con dificultad para pasar de la posición de sentado a de pie y porque corre con mayor dificultad que los niños de su edad. Además, los padres refieren que se cansa excesivamente.

Antecedentes personales

Desarrollo psicomotor normal en áreas manipulativa, adaptativo social y del lenguaje. Deambulación sin apoyo lograda a los 18 meses.

Madre portadora de Distrofia muscular de Duchenne. Padre sano. Hermano de 7 años sano. Antecedentes de dos hermanos maternos con posible distrofia muscular (probable enfermedad de Duchenne).

Evolución clínica y tratamiento

- Exploración física

Fuerza disminuida en la musculatura de ambas cinturas, (maniobra de Gowers presente). Reflejos osteotendinosos presentes y débiles. Marcha levemente ansarina con pies plano-valgos. Pseudohipertrofia gemelar bilateral.

- Analítica sanguínea

-Bioquímica.

GLUCOSA	UREA	ÁC. URICO	GOT	GPT	GGT	LDH	CK
85 mg/dl	32,5 mg/dl	4.3 mg/dl	176 U/L	254 U/L	5 U/L	1956mU/m	1040 mU/ml

-Estudio molecular. El análisis directo del gen de la distrofina en la muestra de ADN no muestra la existencia de delección o duplicación en dicho gen.

-Biopsia muscular. La cantidad de distrofina que se observa en las membranas es muy escasa y puede ser compatible con una enfermedad de Duchenne; no obstante, se realiza Western –blot para confirmar el diagnóstico.

-Estudio cardiológico. normal.

-Estudio de mutaciones: c7418del que producen cambio de Ala por Gln en 2473 y provoca un cambio en la pauta de lectura conllevando a la aparición de un codón de stop prematuro 20 aminoácidos después.

El paciente fue diagnosticado de DISTROFIA MUSCULAR DE DUCHENNE. Se inicia rehabilitación y se recomienda control de tensión arterial y glucemia en ayunas al menos una vez por semana.

En abril de 2010, se solicita densitometría basal previa al tratamiento corticoideo, así como bioquímica con calcio e iones, y serología de VVZ.

Tras los resultados se inicia tratamiento con deflazacort 0,9 mg/Kg/día y carbonato cálcico/colecalciferol (1250mg/400 UI) /24h. Se recomienda triplicar la dosis de corticoides en situaciones de stress (fiebre, vómitos...) y se advierte que su administración no se puede suspender bruscamente.

Se realizan densitometrías anuales y control de calcemia, calciuria y 1,25 (OH)₂ vitamina D anuales. En cada densitometría se va observando pérdida progresiva de la masa ósea. También se realizan espirometrías semestralmente.

En 2012 acude a urgencias por caída y dolor lumbar. En radiografía de columna aparece imagen sugestiva de aplastamiento L1. Se comenta con neuropediatría y se decide suspender corticoterapia progresivamente. Se realiza resonancia magnética y se aprecian alteraciones morfológicas de cuerpos vertebrales, dorsales y lumbares sugestivos de osteoporosis, lo que se confirma con los resultados obtenidos en la densitometría ósea.

Ante el empeoramiento, en julio de 2013 se solicita tratamiento con bifosfonatos. Tras su autorización se inicia ácido alendrónico 10 mg/día. Posteriormente al presentar dolor abdominal asociado a bifosfonatos, se añade omeprazol 20 mg/24h.

En las espirometrías rutinarias se va observando pérdida de la capacidad respiratoria por lo que se inicia fisioterapia respiratoria.

En noviembre de 2014 debido a la progresión de la enfermedad y al no poder reanudar los corticoides por las complicaciones que ha presentado se solicita ldebenona 450 mg/día.

Con el paso de los años va perdiendo movilidad por lo que se plantea el uso de silla eléctrica.

A nivel cardiológico se detecta hipertrofia ventricular asintomática, pautándose enalapril 5 mg/día.

Actualmente sigue en tratamiento con bifosfonatos, carbonato cálcico/colecalciferol, omeprazol, idebenona y enalapril y sigue con revisiones semestrales por parte de Neurología, Cardiología y Neumología, además de continuar con rehabilitación y fisioterapia respiratoria.

Discusión

Ante la sospecha de DMD debido a los problemas motores y las dificultades motrices que el paciente presenta, se inicia estudio neurológico. Los primeros análisis muestran CK elevado, lo que justifica la sospecha. En el análisis molecular del gen de la distrofina no se observa delección o duplicación, pero al realizar biopsia muscular se ve que la cantidad de distrofina en las membranas es muy escasa. Se realiza estudio genético para confirmar el diagnóstico y descartar otras distrofias musculares, confirmándose la existencia de una mutación puntual en el gen de la distrofina que provoca un cambio en la pauta de lectura y lleva a la aparición de un codón de stop prematuro. Con todo esto la DMD queda confirmada.

El empleo de corticoides enlentece la progresión de la enfermedad, aunque su mecanismo de acción no está completamente definido. El paciente inicia a los 4 años tal y como se recomienda en las guías y a las dosis adecuadas. Los efectos adversos de los corticoides tales como aumento de peso, infecciones, aumento en la glucemia y tensión arterial, problemas de visión, alteraciones en la estructura ósea y problemas digestivos, son limitantes a la hora de mantener el tratamiento.

Es muy importante la realización rutinaria de densitometrías, suplementar con calcio y vitamina D, realizar revisiones oftalmológicas, fisioterapia respiratoria y espirometrías rutinarias, controles de glucemia y tensión arterial semanales, y la vacunación frente a gripe y neumococo.

Es frecuente que en estos pacientes aparezcan miocardiopatías donde el tratamiento de primera línea son los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina.

A su vez también es importante mantener un estado nutricional adecuado controlando peso/talla e instaurando las medidas dietéticas adecuadas.

Debido a los tratamientos corticoideos prolongados es habitual la aparición de osteoporosis y facilidad para las fracturas. Es por ello que debe plantearse la retirada progresiva de estos y si es posible añadir al tratamiento bifosfonatos, que son fármacos con gran evidencia en disminución de fracturas, del dolor óseo e incremento de la densidad ósea en adultos, pero

en población pediátrica se usan en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica y se solicitan a través del Servicio de Farmacia.

De forma análoga y tras el empeoramiento progresivo es posible solicitar Idebena para su uso en condiciones diferentes a las autorizadas en ficha técnica ya que existe algún estudio que apoya su eficacia.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. National Institute of Neurological Disorders and Stroke. National Institute for health. Muscular Dystrophy. Hope through research. NIH publication No.13-77. August 2013.
2. Hoffman EP, Brown RH Jr, Kunkel LM. Dystrophin: the protein product of the Duchenne muscular dystrophy locus. *Cell*. 1987;51:919-28.
3. Manzur AY, Kinali M, Muntoni F. Update on the management of Duchenne muscular dystrophy. *Arch Dis Child*. 2008;93:986-90.
4. Deconinck N, Dan B. Pathophysiology of Duchenne muscular dystrophy: current hypotheses. *Pediatr Neurol* 2007; 36: 1-7.
5. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988;318:1363-8.
6. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of DMD locus. *Genomics* 1988;2:90-5.
7. Baumbach LL, Chamberlain JS, Ward PA, Farwell NJ, Caskey CT. Molecular and clinical correlations of deletions leading to Duchenne and Becker muscular dystrophies. *Neurology*. 1989;39:465-74.
8. Parker AE, Robb SA, Chambers J, Davidson AC, Evans K, O'Dowd J, et al. Analysis of an adult Duchenne muscular dystrophy population. *QJM* 2005; 98: 729-36.
9. Eagle M, Bourke J, Bullock R, et al. Managing Duchenne muscular dystrophy—the additive effect of spinal surgery and home nocturnal ventilation in improving survival. *Neuromuscul Disord* 2007; 17: 470–75.
10. Emery AE. The muscular dystrophies. *Lancet*. 2002;359:687-95.
11. Nigro G, Comi LI, Politano L, Bain RJ. The incidence and evolution of cardiomyopathy in Duchenne muscular dystrophy. *Int J Cardiol*. 1990;26:271-7.

12. Hermans MC, Pinto YM, Merkies IS, de Die-Smulders CE, Crijns HJ, Faber CG. Hereditary muscular dystrophies and the heart. *Neuromuscul Disord*. 2010;20:479-92.
13. Cotton S, Voudouris NJ, Greenwood KM. Intelligence and Duchenne muscular dystrophy: full-scale, verbal, and performance intelligence quotients. *Dev Med Child Neurol*. 2001;43:497-501. 26.
14. Emery A, Muntoni F, editores. *Duchenne muscular dystrophy*. 3rd ed. Oxford: Oxford University Press; 2003. 27.
15. Magri F, Govoni A, D'Angelo MG, Del Bo R, Ghezzi S, Sandra G, et al. Genotype and phenotype characterization in a large dystrophinopathic cohort with extended follow-up. *J Neurol*. 2011;258:1610-23.
16. Zatz M, Rapaport D, Vainzof M, Passos-Bueno MR, Bortolini ER, Pavanello R de C, et al. Serum creatine-kinase (CK) and pyruvate-kinase (PK) activities in Duchenne (DMD) as compared with Becker (BMD) muscular dystrophy. *J Neurol Sci*. 1991;102:190-6.
17. Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders.
18. Lateur BJ, Giaconi RM. Effect on maximal strength of submaximal exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med* 1979; 58: 26–36.41 Fowler WM Jr. Importance of overwork weakness. *Muscle Nerve* 1984; 7: 496-99.
19. Scott OM, Hyde SA, Goddard C, Jones R, Dubowitz V. Effect of exercise in Duchenne muscular dystrophy. *Physiotherapy* 1981; 67: 174-76.
20. Siegel IM, Weiss LA. Postural substitution in Duchenne's muscular dystrophy. *JAMA* 1982; 247: 584.
21. Johnson ER, Fowler WM Jr, Lieberman JS. Contractures in neuromuscular disease. *Arch Phys Med Rehabil* 1992; 73: 807-10.
22. Hsu JD, Furumasu J. Gait and posture changes in the Duchenne muscular dystrophy child. *Clin Orthop Relat Res* 1993; 288: 122-25.
23. McDonald CM, Abresch RT, Carter GT, et al. Profiles of neuromuscular diseases. Duchenne muscular dystrophy. *Am J Phys Med Rehabil* 1995; 74 (suppl): S70-92.
24. Fowler WM Jr. Rehabilitation management of muscular dystrophy and related disorders: II. Comprehensive care. *Arch Phys Med Rehabil* 1982; 63: 322-28.
25. Bushby K, Finkel R, Birnkrant DJ, Case LE, Clemens PR, Cripe L, et al; DMD Care Considerations Working Group. Diagnosis and management of Duchenne muscular dystrophy, part 2: implementation of multidisciplinary care. *Lancet Neurol*. 2010;9:177-89.

26. Eagle M. Report on the muscular dystrophy campaign workshop: exercise in neuromuscular diseases Newcastle, January 2002. *Neuromuscul Disord* 2002; 12: 975-83.
27. Manzur AY, Kuntzer T, Pike M, Swan A. Glucocorticoid corticosteroids for Duchenne muscular dystrophy. *Cochrane Database Syst Rev* 2008;1:CD003725.
28. Ricotti V, Ridout DA, Scott E, Quinlivan R, Robb SA, Manzur AY, et al. Long-term benefits and adverse effects of intermittent versus daily glucocorticoids in boys with Duchenne muscular dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2013;84:698-705.
29. Escolar DM, Hache LP, Clemens PR, Cnaan A, McDonald CM, Viswanathan V, et al. Randomized, blinded trial of weekend vs daily prednisone in Duchenne muscular dystrophy. *Neurology*. 2011;2:444-52.
30. Hoffman EP, Fischbeck KH, Brown RH, Johnson M, Medori R, Loike JD, et al. Characterization of dystrophin in muscle-biopsy specimens from patients with Duchenne's or Becker's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 1988;318:1363-8.
31. Monaco AP, Bertelson CJ, Liechti-Gallati S, Moser H, Kunkel LM. An explanation for the phenotypic differences between patients bearing partial deletions of DMD locus. *Genomics* 1988;2:90-5.
32. 152 Hayes J, Veyckemans F, Bissonnette B. Duchenne muscular dystrophy: an old anesthesia problem revisited. *Pediatr Anesth* 2008; 18: 100-06.
33. Yemen TA, McClain C. Muscular dystrophy, anesthesia and the safety of inhalational agents revisited, again. *Paediatr Anaesth* 2006; 16: 105-08.
34. Goemans NM, Tulinius M, van den Akker JT, Burm B, Ekhardt PF, Heuvelmans N, et al. Systemic administration of PRO051 in Duchenne's muscular dystrophy. *N Engl J Med*. 2011;364:1513-22.
35. Cirak S, Arechavala-Gomez V, Guglieri M, Feng L, Torelli S, Anyhony K, et al. Exon skipping and dystrophin restoration in patients with Duchenne muscular dystrophy after systemic phosphorodiamidate morpholino oligomer treatment: an open-label, phase 2, dose-escalation study. *Lancet*. 2011;378:595-605.
36. Leung DG, Wagner KR. Therapeutic advances in muscular dystrophy. *Ann Neurol*. 2013; 74:404-11.
37. Informe de Posicionamiento Terapéutico de atalureno (Translarna[®]) en el tratamiento de la distrofia muscular de Duchenne.

38. Bowles DE, McPhee SW, Li C, Gray SJ, Samilski JJ, Camps AS, et al. Phase 1 gene therapy for Duchenne muscular dystrophy using a translational optimized AAV vector. Mol Ther. 2012;20:443-55.
39. Mesoangioblastos (Tercer Comité científico Fundación Isabel Gemio). Enero 26,2012. Asociación Duchenne Parent Project España.
www.duchenne-spain.org/blog/mesoangioblastos-tercer-comite-cientifico-fundacion-isabel-gemio

11. Enfermedad de la motoneurona

Autores: Helena Quirós Ambel, Silvia González Suárez, Cristina Blázquez Romero.
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de la motoneurona, también conocida como esclerosis lateral amiotrófica (ELA), es un trastorno crónico del sistema nervioso, caracterizado por una degeneración progresiva de las neuronas motoras en la corteza cerebral (neuronas motoras superiores (NMS)), tronco del encéfalo y médula espinal (neuronas motoras inferiores (NMI)). La consecuencia de esto es una debilidad muscular que avanza hasta la parálisis, afectando a la autonomía motora, la comunicación oral, la deglución y la respiración, ocasionando en el paciente una insuficiencia respiratoria en un plazo de 2 a 5 años de media, por lo que se trata de una enfermedad de mal pronóstico y con un importante impacto en la calidad de vida del paciente¹.

1.1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia de la ELA en nuestro entorno es de 1-2 casos /100.000 habitantes/año y la prevalencia es de 6 casos por cada 100.000, afectando fundamentalmente a personas entre los 45-70 años de edad, con un pico entre los 60 y 70 años. La relación hombre mujer es de 1,5:1, aunque parece que por encima de los 60 años, esta relación tiende a igualarse.

1.2. ETIOLOGÍA Y PATOGENÍA

La ELA es una enfermedad de causa desconocida.

Hasta el momento, no se conoce el mecanismo exacto que lleva a la muerte neuronal, sin embargo, existen diferentes hipótesis, que relacionan a esta enfermedad con un origen de carácter esporádico, en el mayor porcentaje de los casos, o familiar en el 5-15% de los casos. La forma más frecuente del ELA familiar, es la denominada FALS-1 de herencia autonómica dominante, con mutación en el locus 21q, que codifica la enzima superóxido dismutasa Cu-Zn (SOD-1)². El ELA esporádico, estaría relacionado con teorías de excitotoxicidad por glutamato, estrés oxidativo y radicales libres, activación de procesos pro-apoptóticos y procesos autoinmunes entre otros.

Independientemente de que el origen sea familiar o esporádico, podemos distinguir distintos tipos clínicos de ELA:

- ELA Clásico: Aparece en el 85% de los casos. Es la forma típica de presentación, con evidencia de afectación de ambas motoneuronas. La combinación de debilidad asimétrica y atrofia muscular en extremidades, junto con evidencia de lesión de la vía corticoespinal (aumento del tono muscular, reflejos exaltados, respuesta plantar extensora) aparece de modo insidioso a lo largo de los meses con curso progresivo.
- Síndrome de motoneurona inferior puros: Afecta a una minoría de los pacientes (aproximadamente el 10%). Presenta ausencia de afectación de la NMS. Esta forma clínica, como síndrome de la NMI puro denominado ATROFIA MUSCULAR PROGRESIVA, es de progresión más lenta que la ELA típica.
- Síndrome de motoneurona superior puros: Afecta a un pequeño porcentaje de enfermos (el 1% aproximadamente). Nunca llega a desarrollar signos de disfunción de la NMI, o al menos no hasta que la enfermedad está muy evolucionada. Esta forma se denomina ESCLEROSIS LATERAL PRIMARIA, y se caracteriza por una progresión simétrica a tetraparesia espástica con parálisis pseudobulbar. Conlleva una mayor supervivencia que la ELA (media de 8,5 años desde el diagnóstico, rango de 5 a 15) con relativa preservación de la fuerza muscular y con labilidad emocional más acentuada, aunque por lo general sin alteración cognitiva.

1.3. CLÍNICA

Las manifestaciones clínicas de la ELA son debidas al compromiso específico del sistema motor, con preservación del resto de funciones del sistema nervioso. La clínica se inicia habitualmente de forma localizada en cualquiera de las cuatro extremidades o en la región cefálica, pudiendo llegar a producir parálisis progresiva de toda la musculatura en un plazo de 2 a 5 años. Las manifestaciones clínicas van a depender del área afectada:

Tabla 1: Manifestaciones clínicas de la ELA.

Manifestaciones clínicas	
Motoneurona inferior (espinal o bulbar)	Motoneurona superior (cortical)
Debilidad muscular	Torpeza y lentitud
Atrofia muscular	Espasticidad
Fasciculaciones	Hiperreflexia
Calambres musculares	Reflejos patológicos
Hipotonía muscular	Labilidad emocional

1.4. DIAGNÓSTICO

En 1990, la World Federation of Neurology³ elaboró un documento de consenso en el que se establecieron los criterios diagnósticos de la ELA conocidos como “criterios de El Escorial”. En ellos se establecen cuatro grados de certeza diagnóstica: ELA clínicamente definida, ELA clínicamente probable, ELA clínicamente probable con evidencia de laboratorio y ELA clínicamente posible. Sin embargo, La Federación europea de Sociedades neurológicas (EFNS) recomendó usar estos criterios para la inclusión de pacientes en ensayos clínicos y no para el diagnóstico en la práctica asistencial, debido a una reducida sensibilidad diagnóstica.

En el año 2006 se proponen los criterios de Awaji Shima, los cuales aumentan la sensibilidad sin disminuir la especificidad, con respecto a los criterios de El Escorial. En ellos se equiparan las categorías diagnósticas de ELA probable y ELA probable apoyada por exámenes complementarios. También se incluyen hallazgos electrofisiológicos y los signos clínicos de afectación de la neurona motora inferior

El diagnóstico de ELA requiere que se cumplan todos los criterios A y B de la tabla 2.

Tabla 2: Criterios diagnósticos.

A. PRESENCIA DE
A1: Signos clínicos, electrofisiológicos o neuropatológicos de NMI.
A2: Signos clínicos de NMS.
A3: Progresión de signos o síntomas en una misma región o a otras regiones, determinado por anamnesis o exploración.
B. AUSENCIA DE
B1: Signos electrofisiológicos o anatomopatológicos compatibles con otro proceso capaz de producir degeneración de NMS y/o NMI.
B2: Hallazgos en la neuroimagen que puedan explicar los signos clínicos y electrofisiológicos observados.

Es fundamental plantearnos el diagnóstico diferencial con aquellas entidades que también se expresen con sintomatología similar. En el caso de alteraciones en extremidades superiores, habrá que realizar el diagnóstico diferencial con patologías medulares cervicales y síndromes postpoliomielítico. Cuando existan alteraciones en miembros inferiores, habrá que tratar de diferenciar con miopatías inflamatorias, alteraciones metabólicas, miastenia gravis y síndromes postpolio. Si existe afección bulbar, trataremos de diferenciar entre otras patologías como esclerosis e infartos lacunares. En estas circunstancias, la historia clínica, los datos de laboratorio, la resonancia magnética (RM) medular y el electromiograma podrán orientar al diagnóstico^{3,4}.

De forma general, se debe sospechar ELA ante un paciente con quejas de torpeza de una mano y/o fasciculaciones de inicio impreciso, ante un paciente con quejas de alteración de la articulación del lenguaje y dificultad a la deglución (a veces sialorrea) de curso insidioso, ante un paciente con debilidad respiratoria de causa desconocida tras los estudios respiratorio y cardiológico apropiados, y/o ante la presencia de una parálisis laríngea u oculomotora de etiología desconocida.

La ausencia de síntomas sensitivos es uno de los hallazgos clínicos indispensables para el diagnóstico de ELA^{3,4}.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento de la ELA debe ser integral, multidisciplinar y deberá comenzar lo antes posible. Va a ser necesaria la intervención de un gran número de profesionales: neurólogo, neumólogo, endocrino, rehabilitador, fisioterapeuta, gastroenterólogo y farmacéutico.

Por el momento, no se dispone de ningún tratamiento que sea capaz de curar la enfermedad, ni de retrasar sustancialmente la evolución de la misma. El riluzol es, hasta ahora, el único medicamento comercializado que ha demostrado prolongar modestamente la vida de los pacientes. Además del tratamiento etiopatogénico, es fundamental el abordaje del tratamiento sintomático, con el fin de preservar el mayor tiempo posible, la calidad de vida del paciente^{5,6}.

2.1. TRATAMIENTO ETIOPATOGENICO

Encaminado a la búsqueda de fármacos que actúen en los procesos implicados en la degeneración de la motoneurona. Algunas de estas estrategias son:

- Neutralización de radicales libres: la administración de antioxidantes como la vitamina E no ha demostrado variaciones en la supervivencia.
- Prevenir la disfunción mitocondrial.
- Disminuir el Calcio intracelular.
- Terapia antiexcitotoxicidad: ciertas teorías postulan que la causa de la neurodegeneración pudiera estar en la excesiva presencia de aminoácidos excitatorios como el glutamato. En este contexto, el único tratamiento que ha demostrado alargar la supervivencia de pacientes es el Riluzol, tratándose por tanto del único fármaco aprobado para el tratamiento de la ELA. El riluzol^{1,5,6} previene la liberación de glutamato y está indicado, según la ficha técnica, para prolongar la vida o el tiempo hasta la instauración de la ventilación mecánica en los pacientes con ELA. Los estudios realizados demuestran que una dosis de 50 mg dos veces al día proporciona el mejor balance entre efectos adversos y beneficio. Los efectos adversos más frecuentes son las náuseas, la fatiga y la elevación de las enzimas hepáticas que ocurren en el 10% de los pacientes. Al inicio del tratamiento se realiza un control mensual de transaminasas y, a continuación, cada tres meses. Si los valores de transaminasas superan cinco veces el valor normal, debería suspenderse

el tratamiento. Actualmente existen dos formas farmacéuticas disponibles, en comprimidos y en suspensión oral. Este último se utiliza cuando el paciente cursa con disfagia.

Principio activo	Presentación	Indicación	Pauta habitual	Dosis máxima	Efectos adversos
Riluzol	Rilutek 50 mg comprimidos	ELA	100 mg diarios (50 mg cada 12 horas)	100mg diarios	Alteración de las enzimas hepáticas Náuseas Astenia
Riluzol	Teglutik 5 mg/ml solución oral	ELA	100 mg diarios (50 mg cada 12 horas)	100mg diarios	Alteración de las enzimas hepáticas Náuseas Astenia

2.2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

- Tratamiento de dolores y calambres^{1,5,6,7}. El calambre puede ser aliviado mediante fisioterapia y masajes. A nivel farmacológico, se pueden utilizar inicialmente antiinflamatorios no esteroideos (AINE), relajantes musculares y antiespásticos. En el caso de fracaso terapéutico, hay estudios con sulfato de quinina, diazepam, fenitoína, magnesio, gabapentina, carbamacepina o inyecciones de toxina botulínica.
- Tratamiento de la espasticidad. Deberá hacerse de forma progresiva para evitar el empeoramiento de otros síntomas como la disfagia o la función ventilatoria. Los fármacos recomendados son baclofeno (dosis inicial: 15 mg/día repartidos en tres tomas) y tizanidina (dosis: 6-24 mg/día). Además de los tratamientos farmacológicos, deberá tenerse en cuenta como opción la terapia física.
- Tratamiento de la disfagia. Se debe interrogar en cada visita la capacidad de deglución para líquidos y sólidos, la presencia de sialorrea, tos con la deglución y el peso del paciente. Ante los primeros indicios de disfagia, habitualmente para sólidos, la dieta debe ser de consistencia blanda y de textura homogénea. Cuando el paciente presente dificultad para ingerir líquidos, se utilizarán espesantes. A medida que la disfagia progresa, se debe plantear al paciente un sistema alternativo a la alimentación oral, utilizando de forma provisional, una sonda nasogástrica, o de forma definitiva, una gastrostomía. Tradicionalmente, el tratamiento farmacológico de la sialorrea se ha

basado en el uso de antidepresivos tricíclicos (amitriptilina 25-50 mg dos a tres veces/día) o anticolinérgicos (trihexifenidilo). Cuando estos fármacos son insuficientes, puede utilizarse toxina botulínica^{5,6,7,8} como fármaco fuera de ficha técnica. La infiltración de ésta en glándulas salivares consigue un adecuado control de la excesiva salivación. Los resultados son, en general, satisfactorios, con una duración del beneficio de, al menos, dos meses.

- Tratamiento de la insuficiencia respiratoria^{5,6}. La debilidad de la musculatura respiratoria se traduce en la presencia de un trastorno ventilatorio restrictivo que progresa a lo largo del tiempo ocasionando insuficiencia respiratoria y finalmente fallo respiratorio, por lo que se deberían incluir desde el inicio ejercicios y fisioterapia respiratoria. Cuando la capacidad vital desciende por debajo del 50% del valor teórico esperado, o la pCO₂ asciende por encima de 50 mmHg, debemos recomendar la asistencia ventilatoria. La ventilación mecánica no invasiva (VMNI) es uno de los procedimientos fundamentales en el manejo de los pacientes con ELA. Se recurre a la ventilación mecánica invasiva (VMI) cuando la VMNI no es eficaz o factible, y aunque no hay datos controlados que aseguren una mejora de la calidad de vida, parece que prolonga significativamente la supervivencia.
- Tratamiento de la depresión^{5,6}. Los síntomas depresivos son más frecuentes al inicio de la enfermedad. Se deberá tratar la depresión con un enfoque global que debería constar, al menos, de dos vertientes: Valoración y tratamiento psicológico y tratamiento farmacológico si fuera necesario. Los más utilizados son amitriptilina y los inhibidores de la recaptación de serotonina (fluoxetina, paroxetina, escitalopram, citalopram).
- Otros^{5,6}. Si el paciente presenta alteraciones del sueño, puede utilizarse amitriptilina, hipnóticos (zolpidem) o benzodiazepinas (diazepam, lorazepam...).

Aunque en principio esta enfermedad parece no afectar a la inervación intestinal, la inmovilidad y el tratamiento farmacológico utilizado para otros síntomas, pueden favorecer la aparición de estreñimiento. Se debe recomendar al paciente aumentar la ingesta de líquido y una dieta rica en residuos. En fases evolucionadas se añadirá tratamiento farmacológico con laxantes estimulantes del peristaltismo (senósidos, bisacodilo), osmóticos (lactulosa, lactitol) o de acción local (supositorios de glicerina, enemas).

Recientemente ha sido aprobado por la FDA Edaravona. Se trata de un fármaco de administración intravenosa en un ciclo diario de 14 días, seguido de un periodo libre de fármaco de otros 14 días, con ciclos subsiguientes de 10-14 días. Aunque Edaravona fue comercializada inicialmente para el tratamiento de los accidentes cerebrovasculares,

demonstró un descenso significativamente menor de la función física frente a placebo⁹. También está en estudio fase III, Tirasemtiv, fármaco activador de la troponina rápida del músculo esquelético, que aunque no ha demostrado beneficio en funcionalidad, si ha demostrado una menor caída de la función respiratoria.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Mujer de 39 años que en agosto de 2015 ingresa a cargo de neurología por un cuadro de dificultad de movilidad de mano derecha sin clara pérdida de fuerza ni datos de hemiatrofia, desde hace 6-7 meses.

Antecedentes personales

Refiere que su padre fue perdiendo fuerza de manera progresiva, tenía mucha dificultad para respirar y terminó falleciendo joven a los 46 años, lo que sugiere un posible origen familiar de la enfermedad.

Evolución clínica y tratamiento

En la exploración física la paciente muestra incapacidad funcional con torpeza, sin signos de afectación carpiana, ni atrofas musculares ni parestesias.

En la exploración motora se aprecia una clara disminución de la estabilidad de los potenciales de la motoneurona. Presenta espasticidad en las cuatro extremidades, de predominio en miembros inferiores, lo que le hace tener una marcha paretoespástica. Sensibilidad tacto-algésica normal. Vibratoria y artrocinética sin alteraciones. El cerebelo no presenta disimetrías ni disdiadococinesias. Presenta piramidalismo generalizado.

Tras la valoración clínica del paciente, según los criterios revisados de El Escorial, se le diagnóstica de ELA y se inicia tratamiento con Riluzol 50 mg/12 horas.

Se solicitan pruebas complementarias:

- Resonancia magnética cerebral con tractografía: Anomalías sutiles en tracto corticoespinal.
- Resonancia magnética cervical: Cambios degenerativos en segmento C4-C6 con signos de discopatía sin claros signos de mielopatía asociada.
- Electromiograma: Afectación del asta anterior que afecta a miotomas izquierdos y a los músculos paravertebrales dorsales izquierdos.

En diciembre de 2015 acude nuevamente a consulta y refiere encontrarse peor. Presenta una marcha cautelosa, lenta, levemente parética y espasticidad más acusada en miembros inferiores, por lo que se le pauta Baclofeno 5 mg/8h. Tras unos meses con este tratamiento, la paciente refiere pérdida de fuerza. Dado que la espasticidad es un síntoma molesto pero no le produce dolor, se decide suspender Baclofeno progresivamente.

En su siguiente consulta de seguimiento refiere haber perdido más fuerza en los miembros inferiores a pesar de estar cumpliendo sus ejercicios de fisioterapia. Además presenta voz disfónica e hipofonética por lo que se decide seguimiento por un logopeda. En cuanto a la marcha, la paciente camina en casa de forma autónoma con muleta aunque con mucha dificultad, precisando de silla de ruedas para salir a la calle.

Teniendo en cuenta la edad y la situación de la paciente se plantea la posibilidad de incluirla en el ensayo clínico VITALIDAD-ALS con el fármaco Tirasemtiv. La paciente cumple criterios de inclusión por lo que acepta y actualmente sigue en seguimiento. En el momento de su inclusión al ensayo se le reduce la dosis de Riluzol a 1 comprimido/día por existir interacción entre ambos fármacos.

A finales de 2016 se observa empeoramiento de la función respiratoria, siendo valorada por neumología los cuales desestiman por el momento el uso de ventilación.

Actualmente, la paciente continúa en el ensayo clínico y en seguimiento por el Hospital San Rafael.

Discusión

Actualmente se desconoce por qué las motoneuronas degeneran en los pacientes con ELA. Sin embargo, se han postulado como posibles causas diversos factores genéticos, ambientales y relacionados con la edad. Aunque el factor genético no es muy frecuente ya que sólo el 5-10% de los casos son heredados, teniendo en cuenta los antecedentes paternos de la pacientes, si que pudiéramos encontrarnos ante un caso en que existe un cierto componente genético. Actualmente más de 20 genes se han relacionado con ELA; algunos de ellos son SOD1, TARDBP, FUS, C9OF72, OPTN, VCP, UBQLN2, PFN1, TBK1 y CHCHD10. La paciente cuando se le comentó el diagnóstico de ELA, no quiso hacerse ningún estudio genético.

El Riluzol es por el momento el único fármaco aprobado que puede enlentecer la progresión de la enfermedad ya que actúa disminuyendo los niveles de glutamato, aminoácido neuroexcitador involucrado en la muerte neuronal de ELA, en el cuerpo. Sin embargo el

origen de la enfermedad se puede deber a diversas causas y no solo por altos niveles de glutamato. Es por esto que este fármaco no beneficia a todos los pacientes.

Según las recomendaciones de las guías y debido a la debilidad muscular, es importante llevar a cabo ejercicios de fisioterapia y rehabilitación, incluso en muchos casos es necesario el uso de ayudas mecánicas como muletas o silla de ruedas.

Con el paso del tiempo y de manera irremediable, el paciente con ELA padece un decremento gradual en la capacidad vital pulmonar por el debilitamiento de los músculos del pecho y el diafragma. Además de problemas de disfagia por lo que la mayoría de los pacientes acaban dependiendo de un respirador artificial o una traqueotomía y de una gastrostomía para nutrirse.

Cuando se agotan las alternativas terapéuticas, los pacientes pueden ser incluidos en ensayos clínicos. Nuestra paciente fue incluida en el ensayo fase III VITALIDAD-ALS con el fármaco Tirasemtiv, en el que se evalúan los efectos de este compuesto frente a placebo en las medidas de la función respiratoria y la fuerza muscular en los pacientes con ELA. En el modelo animal de ELA, el ratón SOD1, muestra una mejoría en el desarrollo de actividad física en los ratones tratados con el fármaco.

Por otro lado cabe destacar que en la ELA no existe afectación sensitiva ni deterioro cognitivo por lo que el paciente es consciente en todo momento del deterioro progresivo que sufre. Por ello, muchos pueden llegar a presentar síntomas depresivos, ansiedad con lo que es normal que en su tratamiento habitual encontremos fármacos antidepresivos o incluso antipsicóticos.

En conclusión esta enfermedad genera importantes cambios fisiológicos, emocionales y psicológicos que requieren respuestas eficaces y accesibles para el enfermo y el entorno familiar. Por todo ello, al ser una enfermedad degenerativa, es de vital importancia el seguimiento y coordinación de todo el equipo multidisciplinar de especialistas sanitarios para dar un tratamiento óptimo individualizado a los pacientes, en función de sus requerimientos conforme avanza la enfermedad. Desde los servicios de farmacia, se contribuye al seguimiento del paciente de su historial y progresión y a promover el cumplimiento de todo el tratamiento farmacológico concomitante al Riluzol así como sus efectos adversos e interacciones. Sin embargo a pesar de todo el trabajo asistencial, siguen existiendo grandes aspectos de la enfermedad incluyendo diagnóstico, patogénesis y tratamiento en los que hay que seguir investigando y trabajando.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Guía asistencial de esclerosis lateral amiotrófica. Guía asistencial de esclerosis lateral amiotrófica (PAPER). Junio 2012.
2. Pérez Concha. Enfermedades de las motoneuronas. Medicine. 2007.
3. Miriam E. Bucheli Ph.D.,1 Mauricio Campos. Esclerosis Lateral Amiotrófica: Criterios de El Escorial y la Electromiografía en su Temprano Diagnóstico. Rev. Ecuat. Neurol. Vol. 21, No 1-3, 2012.
4. Qing Qing Tao, Zhi Ying Wu. Amyotrophic Lateral Sclerosis: Precise Diagnosis and Individualized Treatment. Chinese Medical Journal. Oct 2017.
5. Guía para la atención de la esclerosis lateral amiotrófica (ELA) en España. Ministerio de Sanidad y política social. 2009.
6. FNS guidelines on the Clinical Management of Amyotrophic Lateral Sclerosis (MALS) – revised report of an EFNS task force. European Journal of Neurology 2012. Umea University, Umea, Sweden, University of Edinburgh, Edinburgh. 2012.
7. G L, Khan F, Young CA, Galea M. Symptomatic treatments for amyotrophic lateral sclerosis/motor neuron disease (Review). Cochrane Database of Systematic Reviews. 2017.
8. Francisco Aguilar Rebolledo. Tratamiento de sialorrea en enfermedades neurológicas más frecuentes del adulto. Dic 2006.
9. Radicava (edaravone) [prescribing information]. Jersey City, NJ: MT Pharma America Inc; May 2017.

