

Farmacia Clínica y Terapéutica

**Residentes de Farmacia Hospitalaria de
Castilla La Mancha**

Tomo III

El Farmacéutico hospitalario en Urgencias

Edita: Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Toledo.
ISBN: 978-84-09-48549-9
Publicación: Marzo 2023
Imprime: Imprenta Gráficas Impar (Toledo)

Farmacia Clínica y Terapéutica

Tomo III

El Farmacéutico hospitalario en Urgencias

Coordinado por:

Cristina Blázquez Romero
Raúl López Álvarez
Paloma Moya Gómez

Servicio de Farmacia
Hospital Universitario de Toledo

Declarado de interés científico sanitario por la SEFH

INDICE

TOMO III: EL FARMACÉUTICO HOSPITALARIO EN URGENCIAS

PRESENTACIÓN.....7

Paloma Moya Gómez. Jefe Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de Toledo.

PRÓLOGO.....9

Cristina Blázquez Romero. Farmacéutica especialista en Farmacia Hospitalaria. Hospital Universitario de Toledo. Integrante del grupo de trabajo REDFASTER (SEFH).

1.Conciliación de la medicación.....11

Pedro Gómez Espinosa, Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Fernando Alonso Salmerón, Beatriz de la Calle Riaguas. Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

2.Intoxicación por Paracetamol.....25

Bárbara Anguita Montenegro, María Luque Jiménez, Laura Amores del Rey, Carlos Cebrián Carrascosa, Elena Palacios Moya. Hospital General Universitario de Ciudad Real.

3.Insuficiencia cardíaca. Edema agudo de pulmón.....37

Tardáguila Molina, P1; Dean Barahona, C1; Carrasco Corral, T1; Corrales Krohnert, S1; Corredero Martiarena, I2. 1Servicio de Farmacia. 2Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Guadalajara.

4.Reagudización de EPOC.....51

Elvira Martínez Ruiz, Gema Isabel Casarrubios Lázaro; Ana Codonal Demetrio; Alejandro Miranda del Cerro, Félix Manuel Domingo Serrano. Hospital Universitario de Guadalajara.

5.Abordaje de la hipertensión arterial.....63

Belén Serna Serrano, Eduardo Tébar Martínez, Héctor Alabort Ayllón, Sergio Plata Paniagua.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

6.Accidentes cerebrovasculares.....77

Juana María Romera García, Belén Mayo Canalejo, Elena Torres Degayón, Paula García Mayordomo, María Teresa Franco Sereno.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

7.Crisis epilépticas y estatus epiléptico.....93

Adrián Pérez Fácila, José Julián Saiz Molina, M^a del Carmen González Escribano, Clara Notario Dongil.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

8.Manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas.....109

Raúl López Álvarez, Manuel Alberto Toledo Davia, Laura Torralba Fernández, Clara Jiménez Méndez, Cristina Blázquez Romero.

Hospital Universitario de Toledo.

9.Manejo del sangrado por anticoagulantes.....127

Javier Alfonso Buendía Moreno, Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza Paula Hernando Martínez, Gema Marcos Pérez.

Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

10.Manejo de las hemorragias digestivas.....143

Cristina del Pozo Carlavilla, Juan Manuel Collado Sanz, Andrea Drozd Vergara, Esther Domingo Chiva.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

PRESENTACIÓN

Aunque la incorporación del farmacéutico clínico a los Servicios de Urgencias hospitalarias (SUH) había comenzado años antes, fue en septiembre de 2014 cuando en el Servicio de Farmacia (SF) de uno de nuestros hospitales castellanomanchegos, el entonces Virgen de la Salud, hoy Universitario de Toledo, arrancaba un proyecto becado para conseguir la integración de una farmacéutica en el equipo clínico del Servicio de Urgencias. Tras varios meses de andadura, su trabajo diario junto al personal médico y de enfermería consiguió que aquella inicial colaboración se convirtiese en una necesidad imprescindible.

Casi una década después, en muchos de los hospitales de nuestra Comunidad la figura del farmacéutico de Urgencias es ya una realidad. Su papel resulta fundamental en la conciliación de medicación, análisis de interacciones, monitorización de fármacos, recomendaciones de toxicología...actividades todas ellas dirigidas a garantizar la mayor efectividad, seguridad y eficiencia en las terapias administradas.

En este Tomo III de la serie Farmacia Clínica y Terapéutica que me ha correspondido el honor de presentar han sido seleccionados una serie de casos clínicos en los SUH en los que las intervenciones del farmacéutico hospitalario resultan vitales para la optimización de los correspondientes tratamientos farmacológicos. Los casos clínicos descritos evidencian sin duda la importancia de la presencia del farmacéutico en el equipo multidisciplinar responsable del paciente que acude al SUH para ser atendido.

En la actualidad nos encontramos a falta de conseguir el último y decisivo avance: la integración completa del farmacéutico en el equipo multidisciplinar, traducida en su presencia permanente en el SUH, objetivo que depende en la mayoría de los casos de una óptima dotación de recursos humanos, aún por llegar.

Los avances conseguidos se deben indudablemente al esfuerzo, tesón y profesionalidad de nuestros FEAS y residentes. A todos ellos les quiero agradecer su inagotable dedicación y dar mi más sincera enhorabuena.

Para concluir, mis felicitaciones por el excelente trabajo, tanto de los autores de los casos clínicos descritos como de mis dos compañeros Cristina y Raúl, coordinadores de esta publicación.

Paloma Moya Gómez
Jefe de Servicio de Farmacia Hospitalaria
Hospital Universitario de Toledo

PRÓLOGO

Los servicios de urgencias son un recurso esencial para la sociedad ya que constituyen la primera toma de contacto para muchos pacientes con el sistema sanitario. Los pacientes reciben atención médica inmediata para condiciones de salud agudas, que pueden ser potencialmente graves o incluso mortales. En este sentido, la seguridad del paciente es una prioridad tanto para el propio paciente y sus familiares como para los gestores y profesionales sanitarios.

Por ello, el farmacéutico hospitalario juega un papel crucial cuya experiencia y conocimientos en farmacología y terapéutica son esenciales para garantizar que los pacientes reciban los medicamentos adecuados en el momento correcto y en las dosis correctas.

La presencia de un farmacéutico clínico en los servicios de urgencias es bien aceptada por todos los profesionales que trabajan en el mismo, trabajando en estrecha colaboración con el personal médico y de enfermería para evaluar las necesidades terapéuticas de cada paciente, y proporcionando asesoramiento sobre el uso de medicamentos y su interacción con otros tratamientos. También supervisa la dosificación y administración de medicamentos intravenosos y enterales, y asegura que se cumplan los protocolos de seguridad.

Además, el farmacéutico hospitalario juega un papel importante en la gestión de los recursos farmacéuticos del hospital, asegurando que se disponga de los medicamentos necesarios para el servicio de urgencias y que se manejen de manera eficiente.

En resumen, el farmacéutico hospitalario es un miembro valioso del equipo de atención de urgencias, y su contribución es esencial para garantizar que los pacientes reciban la mejor atención posible.

Un libro de casos clínicos en un servicio de urgencias puede ser una valiosa herramienta de formación ya que permite a los profesionales de la salud aprender de la experiencia clínica y mejorar su capacidad para tomar decisiones y manejar situaciones difíciles en un entorno de urgencias.

Cristina Blázquez Romero

Facultativo especialista en Farmacia Hospitalaria
Participante Grupo de trabajo REDFASTER (SEFH)
Hospital Universitario de Toledo

1. Conciliación de la medicación

Autores: Pedro Gómez Espinosa, Francisco Javier Juliá Luna, Blas Criado Rubio, Fernando Alonso Salmerón, Beatriz de la Calle Riaguas.

Hospital Nuestra Señora del Prado. Talavera de la Reina.

1. INTRODUCCIÓN

La utilización de medicamentos es la primera causa de aparición de errores de medicación (EM) en relación a la asistencia sanitaria, lo que supone un importante riesgo para la seguridad del paciente¹. Se define EM como cualquier incidente prevenible que pueda causar daño al paciente o dé lugar a una utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación, preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización².

Para evaluar estos EM se utiliza el documento de consenso en terminología y clasificación en Conciliación de la Medicación que propone utilizar la clasificación del *National Coordinating Council for Medication Error Reporting and Prevention* (tabla 1)³.

Tabla 1: Clasificación gravedad errores de medicación³

CATEGORÍA	GRAVEDAD
A	No error , pero posibilidad de que se produzca
B	Error que no alcanza al paciente ; no causa daño
C	Error que alcanza al paciente, pero no es probable que cause daño
D	Error que alcanza al paciente y hubiera necesitado monitorización y/o intervención para evitar el daño
E	Error que hubiera causado un daño temporal
F	Error que hubiera causado un daño que requeriría hospitalización o prolongación de la estancia
G	Error que hubiera causado un daño permanente
H	Error que hubiera requerido soporte vital
I	Error que hubiera resultado mortal

Una manera de disminuir estos EM es realizar en cada transición asistencial (ingreso, cambio de servicio, alta...) una correcta **conciliación de medicación (CM)** que se define como el proceso formal y estandarizado de obtener la lista completa de la medicación previa de un paciente, compararla con la prescripción activa, y analizar y resolver las discrepancias encontradas^{3,4,5}.

1.1 Conciliación en los servicios de urgencias

Los Servicios de Urgencias Hospitalarias (SUH) se caracterizan por tener un elevado nivel de complejidad e intensidad de las actividades. La naturaleza multitarea del trabajo, la necesidad de coordinación, la toma de decisiones rápidas, el trabajo en equipo y las diferentes patologías que en ellos se ven, además de las múltiples transiciones, hacen al SUH un lugar especialmente sensible a la aparición de EM⁶.

Los SUH son la puerta de entrada al hospital en numerosas ocasiones. La actuación a este nivel ayudaría a resolver los problemas relacionados con los medicamentos (PRM) y evitar que estos se trasladen al área de hospitalización o al domicilio.

Son varios los estudios que avalan la importancia de solventar estos EM, como el Estudio Nacional de Efectos Adversos (ENEAS 2006)⁷ que reveló que la incidencia de efectos adversos (EA) en los hospitales españoles era de 9,3%, siendo el 37,4% EM. También Fajardo⁸ en 2010 realizó un proyecto junto con 9 SU, en 4.611 pacientes, resultando una prevalencia de EM de 35,7%, de los cuales el 80% fueron evitables. En el mismo año se publica el estudio EVADUR⁹, que implicaba a 21 SU, en este caso la muestra constaba de 3.854 pacientes. El 12% sufrió algún EA, el 70% de ellos fueron evitables y el 37,5% fueron EM. Y, por último, el grupo REDFASTER¹⁰ analizó 11 SUH y observó que el 79% de los pacientes presentaba discrepancias entre la medicación domiciliar y la que aparecía en sus historias clínicas (HC).

2. PROCESO DE CONCILIACIÓN

El **objetivo** de la CM es garantizar a lo largo de todo el proceso de la atención sanitaria que los pacientes reciben **todos los medicamentos necesarios** que estaban tomando previamente, con la **dosis, vía y frecuencia correcta** y adecuados a la actual **situación aguda** del paciente en el hospital. También intenta evitar las interacciones y duplicidades entre la medicación crónica y la aguda, ajustándose a la situación clínica actual¹⁰.

2.1. Discrepancia y error de conciliación^{3,4}

Una **discrepancia** es una diferencia entre la medicación que el paciente tomaba previamente y la medicación prescrita en el SUH.

Éstas no constituyen necesariamente un error, ya que pueden estar justificadas, como por ejemplo un cambio de vía oral a vía parenteral en situaciones en las que la vía oral está impedida, etc.

- Discrepancias justificadas:
 - Inicio de medicación justificada por la situación clínica.
 - Decisión médica de no prescribir un medicamento o cambiar su dosis, frecuencia o vía, basada en la nueva situación clínica.
 - Intercambio terapéutico según la Guía Farmacoterapéutica (GFT) del hospital.
- Discrepancias que requieren aclaración:
 - Omisión de medicamento.
 - Inicio de medicamento.
 - Diferencia en dosis, vía o frecuencia de un medicamento.
 - Diferente medicamento.
 - Duplicidad.
 - Interacción.
 - Medicamento no disponible en el hospital: prescripción de medicación crónica no disponible en el hospital sin realizar intercambio terapéutico.
 - Prescripción incompleta: la prescripción del tratamiento crónico se realiza de forma incompleta y requiere aclaración.

Un **error de conciliación** (EC) es cualquier discrepancia o ausencia de concordancia no intencionada y no justificada clínicamente entre la medicación domiciliaria del paciente y el tratamiento prescrito durante la estancia en el SUH y al alta.

Son los EC los que presentan una oportunidad de mejora y un campo de actuación y de intervención para los farmacéuticos hospitalarios (FH).

2.2. Tiempos de conciliación

El tiempo para comenzar con la conciliación en los SUH es muy importante para evitar, entre otras cosas, **síndromes de retirada y efectos rebote** que pudieran agravar la situación^{4,11}.

En la Tabla 2 se exponen los fármacos y grupos farmacológicos que, según el grupo REDFASTER de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria (SEFH)¹¹, deberían conciliarse en menos de 4 horas desde la admisión en Urgencias, para el resto de fármacos no deberían pasar más de 24 horas¹².

Tabla 2: Fármacos con tiempo de conciliación menor a 4 horas⁹

FÁRMACOS Y GRUPOS FARMACOLÓGICOS
<ul style="list-style-type: none"> – ADO*, si dosis múltiples diarias – Agonistas alfa adrenérgicos (clonidina, metildopa, moxonidina) – Agonistas betaadrenérgicos, bromuro de ipratropio y corticosteroides inhalados – Antiarrítmicos (amiodarona, quinidina, disopiramida, dronedarona) – Antibióticos – Antiepilépticos y anticonvulsivantes (fenitoína, carbamazepina, ácido valproico, oxcarbazepina, fenobarbital, pregabalina, topiramato) – Antirretrovirales – Azatioprina – Betabloqueantes – Calcio antagonistas – Ciclofosfamida – IECA o ARA-II, si dosis múltiples diarias – Inhibidores leucotrienos (montelukast, zafirlukast) – Insulina – Metotrexato – Nitratos – Terapia ocular

*ADO: antidiabéticos orales; IECA: inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina; ARAII: antagonistas del receptor de la angiotensina II.

2.3. Partes del proceso^{13,14}

Con el objeto de sistematizar el procedimiento de conciliación, se debe especificar el circuito general del proceso, el responsable del mismo y realizar un formulario estandarizado de recogida de información.

El circuito del proceso constaría de las siguientes etapas:

a) **Elaboración de la lista de medicación previa del paciente.**

El momento ideal para realizar la conciliación al ingreso es antes de la prescripción de cualquier medicación y si no es posible, en las 24 horas posteriores al ingreso en el SUH.

Obtener el listado completo de medicación habitual se considera un punto crítico del proceso de conciliación, ya que el resto del proceso dependerá de la calidad de la lista obtenida. Además, debe contener información complementaria sobre alergias/intolerancias, suspensión previa de medicamentos por efectos secundarios, medicamentos de venta libre, plantas medicinales o medicamentos que no se tome de forma asidua.

b) Revisión de la lista de medicación activa.

c) Comparación y detección de discrepancias aparentemente no justificadas que requieren aclaración.

d) Aclaración con el prescriptor.

Si se han detectado discrepancias que requieren aclaración, deben ser comentadas con el médico prescriptor por escrito o verbalmente. Se pueden presentar diferentes casos:

- Si el prescriptor modifica el tratamiento confirmando las discrepancias, se considerará que se trata de un **EC**.
- Si las discrepancias han sido aclaradas, se considera que prevalece el criterio del prescriptor y se clasifica como una **discrepancia justificada**.
- En los casos que no sea posible llegar a aclarar la discrepancia con el prescriptor, se considerará que la medicación no ha sido conciliada clasificándose como **discrepancia no resuelta**.

El **objetivo** del proceso de **CM** no es juzgar la práctica médica ni cuestionar las decisiones clínicas individuales, sino detectar y corregir los posibles EM que pueden pasar inadvertidos.

e) Documentación de los cambios realizados.

d) Comunicación de la lista conciliada.

3. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO.

Tradicionalmente en España, el FH ha desarrollado sus funciones de manera centralizada en el Servicio de Farmacia (SF) sin participar directamente con el SUH. La presencia del farmacéutico en los SUH surge inicialmente en los años 70, quedando sus funciones limitadas a la gestión y distribución de los medicamentos. Actualmente, el rol del farmacéutico ha ido evolucionando hacia un perfil más clínico y asume el reto de incorporarse al SUH como parte integral del equipo multidisciplinar.

Para ello debe aplicar sus competencias y conocimientos ofreciendo una amplia cartera de servicios, entre las que podemos incluir las siguientes:

Tabla 3: Principales funciones del farmacéutico hospitalario

PRINCIPALES FUNCIONES DEL FARMACEÚTICO HOSPITALARIO ¹²
<ul style="list-style-type: none">• Adecuación de los tratamientos a la GFT del centro.• Atención farmacéutica (AF) individualizada para cada paciente.• Implementación de programas de conciliación de la medicación habitual.• Resolución de consultas por otros profesionales.• Participación tanto en la docencia de residentes o estudiantes, como en la investigación y desarrollo de protocolos de actuación en el SUH.

En nuestro entorno se ha originado un incremento gradual de la incorporación del FH a los SUH. La creación en 2006 del grupo de trabajo REDFASTER ha contribuido al desarrollo y visibilidad de este perfil profesional. Entre sus objetivos se incluye:

- a) la **mejora de la calidad de la AF** individualizada al paciente y
- b) el **fomento de la colaboración asistencial, docente y de investigación** con otros profesionales sanitarios.

Según datos de la SEFH, aproximadamente la quinta parte de los SF proveen, en algún grado, AF al SUH¹⁵.

Los beneficios de la incorporación de un FH para formar parte del equipo multidisciplinar del SUH incluyen mejoras tanto en resultados en salud como económicas. Su contribución está bien documentada e incluye la reducción de la mortalidad de los pacientes, las tasas de reingreso hospitalario y los EM^{16,17}.

La aceptación de las intervenciones farmacéuticas (IF) por parte de los profesionales del SHU ha mostrado ser elevada y más de la mitad de los EC detectados se consideran clínicamente relevantes¹⁸. Ejemplo de ello es un estudio realizado en población de edad avanzada que manifestó que la conciliación realizada tras la incorporación de un FH al equipo del SUH, fue capaz de reducir los PRM en una cohorte de pacientes ancianos con alto riesgo de padecerlos atendidos en dicho servicio^{19,21}.

En los últimos años se empieza a poner en valor el rol del farmacéutico en actividades clínicas. Se han llevado a cabo iniciativas centradas en patologías altamente prevalentes como fibrilación auricular y diabetes, pudiendo contribuir las IF a incrementar la calidad de la atención al paciente^{21,22}.

También destacar la creación de redes de trabajo, como la **red de antídotos**, que mediante una aplicación informática conecta diferentes SF para asegurar una actuación eficiente en casos de intoxicación²³.

Pese a los resultados positivos descritos, la realidad es que la presencia del farmacéutico en los SUH es todavía insuficiente. Las principales dificultades son la falta de recursos económicos de los centros, así como una reorganización tanto del SF como del SUH para acomodar esta nueva figura. Los estudios mencionados anteriormente afirman que el coste de incluir a FH se compensa con creces por el aumento de la seguridad del paciente (y el ahorro) que supone su presencia. El reto consiste en desarrollar estrategias que permitan conciliar la medicación con los recursos disponibles²⁴.

Como conclusión, en los últimos años el rol del farmacéutico en los SUH ha evolucionado hasta constituir un miembro más del equipo multidisciplinar valorado de manera favorable por el resto de profesionales pues los SUH son un área de alto riesgo de EA relacionados con los tratamientos farmacológicos y en este entorno la labor del FH ha demostrado ser coste beneficioso^{24,25}.

4. CASO CLÍNICO

Mujer de 71 años, sin alergias medicamentosas conocidas. Vive sola, con cuidador, dependiente para las tareas básicas de la vida diaria.

Antecedentes personales:

- Hipertensión arterial
- Dislipemia
- Obesidad grado 2
- Diabetes mellitus tipo II
- Trastorno depresivo mayor
- Anemia ferropénica

Motivo del ingreso

Acude al SUH por fiebre de hasta 38 °C de 4 días de evolución, aumento de expectoración habitual y disnea. No antecedentes infecciosos previos. Se diagnostica de neumonía adquirida en la comunidad.

La CM se realizó a las 3 horas del ingreso de la paciente en la planta de hospitalización y 12 horas después de haber acudido al SUH.

Las discrepancias se clasificaron en función del Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación¹³. No se considerarán EC los derivados de una falta de adecuación del tratamiento domiciliario a la nueva situación clínica del paciente, o la presencia de interacciones/contraindicaciones. Se recoge la medicación en las Tablas 4 y 5.

Tabla 4. Tratamiento habitual domiciliario

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA
Enalapril/hidroclorotiazida	20/12,5 mg	VO	1-0-0
Escitalopram	10 mg	VO	1-0-0
Trazodona	100 mg	VO	0-0-1
Simvastatina	20 mg	VO	0-0-1
Metformina	850 mg	VO	1-0-1
Omeprazol	20 mg	VO	0-0-1
Tramadol	50 mg	VO	1-0-1
Paracetamol	1000 mg	VO	1-1-1
Ferrimanitol ovoalbúmina	40 mg	VO	0-1-0
Automedicación: Metamizol 575 mg VO si precisa (sp)			
Plantas medicinales: NO			

VO: Vía Oral

Tabla 5. Tratamiento realizado en urgencias.

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA
SSF 0,9%	500 cc	IV	pom*
SG 5%	500 cc	IV	pom*
Omeprazol	40 mg	IV	pom*
Metilprednisolona	60 mg	IV	pom*
Hidrocortisona	100 mg	IV	pom*
Levofloxacino	500 mg	IV	pom*
Ipratropio bromuro	0,02 mg x3	INH	pom*

*pom (Por orden médica). IV: Intravenoso, INH: Inhalado

Tabla 6. Tratamiento durante el ingreso

PRINCIPIO ACTIVO	DOSIS	VÍA	POSOLOGÍA
Solución glucosalina (0.35 % NaCl, 3.5 % glucosa)	500 cc	IV	1-0-1
Captopril	50 mg	VO	sp
Escitalopram	10 mg	VO	1-0-0
Trazodona	100 mg	VO	0-0-1
Lorazepam	1 mg	VO	sp
Insulina Aspart	-	SC	sg*
Omeprazol	40 mg	IV	0-0-1
Metilprednisolona	40 mg	IV	1-0-0
Paracetamol	1000 mg	IV	1-1-1
Metamizol	2000 mg	IV	sp
Levofloxacino	500 mg	IV	0-1-0
Ipratropio bromuro	0,5 mg	NEB	1-1-1

*Según glucemia

Se compararon y se detectaron discrepancias aparentemente no justificadas que requieren aclaración. Las discrepancias encontradas (Tabla 7) se comunicaron informáticamente al prescriptor y se registraron en el programa de prescripción electrónica

Tabla 7. Clasificación de discrepancias encontradas.

DISCREPANCIAS JUSTIFICADAS QUE NO REQUIEREN ACLARACIÓN	
Omisión Metformina	Sustitución por Insulina Aspart
No prescripción	Simvastatina
Inicio de nueva medicación	Levofloxacino/ Ipratropio bromuro/ Metilprednisolona
Decisión médica de no prescribir	Ferrimanitol ovoalbúmina/
Intercambio terapéutico según GFT del hospital	Tramadol/ Paracetamol - Paracetamol

DISCREPANCIAS NO JUSTIFICADAS QUE REQUIEREN ACLARACIÓN	
Diferente vía	Omeprazol iv - oral
Medicamento equivocado	Enalapril/Hidroclorotiazida por Captopril
Inicio de medicación	Lorazepam

Tabla 8. Resumen de las discrepancias encontradas

PRINCIPIO ACTIVO	INTERVENCIÓN	ACEPTADA	GRAVEDAD DE ERROR SEGÚN NCCMERP
Omeprazol	Modificar vía	Si	C
Captopril	Medicamento equivocado	Si	C
Lorazepam	Discrepancia de comisión	Si	C

La lista de medicación conciliada se reflejó en la HC del paciente y se le comunicó verbalmente.

Discusión del caso: Necesidad de la conciliación en URG¹³

Las transiciones de los pacientes entre niveles asistenciales aumentan la frecuencia de los EC. En el ámbito asistencial de un SUH el objetivo principal es dar respuesta a una demanda urgente. La alta demanda, acompañada de la patología aguda del paciente hace complicado conocer y manejar la medicación habitual del paciente.

La CM debe ser un objetivo y una responsabilidad compartida por los profesionales sanitarios. La implantación de programas de CM aumenta la calidad asistencial en los centros sanitarios.

En este caso la CM no fue realizada durante su estancia en el SUH, pero se realizó antes de las 24 horas de hospitalización.

La entrevista con el cuidador, además de la revisión de los programas informáticos de atención primaria, permitieron confirmar la lista de medicación recogida.

En el caso descrito se comunicaron las discrepancias encontradas al médico prescriptor, confirmándose 3 EM de categoría C, errores que alcanzaron al paciente, pero no es probable que le causaran daño.

El proceso final de la CM consistió en elaborar una lista de la medicación conciliada. Dicha lista se registró en la HC del paciente, y se le comunicó al cuidador.

Una de las funciones principales del farmacéutico en urgencias es mejorar la calidad de la atención al paciente a través del uso racional del medicamento.

Recientes estudios avalan la integración del FH a los SU. Destaca su papel en la revisión y optimización de tratamientos, previniendo EM. En conclusión, aumenta la seguridad de los procesos, aportando atención y calidad y disminuyendo costes.

Pregunta: ¿Cuál es el papel del farmacéutico en la conciliación de la medicación en este caso clínico?

Las transiciones de los pacientes entre niveles asistenciales aumentan la frecuencia de los EC. En el ámbito asistencial de un SUH el objetivo principal es dar respuesta a una demanda urgente. La alta demanda, acompañada de la patología aguda del paciente hace complicado conocer y manejar la medicación habitual del paciente.

La CM debe ser un objetivo y una responsabilidad compartida por los profesionales sanitarios. La implantación de programas de CM aumenta la calidad asistencial en los centros sanitarios. En este caso la CM no fue realizada durante su estancia en el SUH, pero se realizó antes de las 24 horas de hospitalización.

La entrevista con el cuidador, además de la revisión de los programas informáticos de atención primaria, permitieron confirmar la lista de medicación recogida.

En el caso descrito se comunicaron las discrepancias encontradas al médico prescriptor, confirmándose 3 EM de categoría C, errores que alcanzaron al paciente, pero no es probable que le causaran daño.

- El proceso final de la CM consistió en elaborar una lista de la medicación conciliada. Dicha lista se registró en la HC del paciente, y se le comunicó al cuidador. Una de las funciones principales del farmacéutico en urgencias es mejorar la calidad de la atención al paciente a través del uso racional del medicamento.

Recientes estudios avalan la integración del FH a los SU. Destaca su papel en la revisión y optimización de tratamientos, previniendo EM. En conclusión, aumenta la seguridad de los procesos, aportando atención y calidad y disminuyendo costes.

5. BIBLIOGRAFIA

1. ISMP España [Internet]. Ismp-espana.org. Disponible en: <https://www.ismp-espana.org/estaticos/view/19>
2. Ediciones Mayo. Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación. Barcelona; Madrid: Mayo; 2009.
3. Sánchez Serrano JL, Lara García-Escribano S, González Zarca MT, Muñoz Carreras MI. Conciliación de la medicación. Conceptos generales. Boletín Farmacoterapéutico de Castilla-La Mancha. 2012; XIII(1).
4. Conciliación de la medicación. Información Farmacoterapéutica de la comarca (INFAC). 2013; 21(10).
5. Fernandes OA, Shojania KG. Medication Reconciliation in the hospital. What, Why, Where, When, Who and How? Healthcare Quarterly. 2012;(15): p. 42-49.
6. Calderón Hernanz B, Oliver Noguera A, Tomás Vecina S, Tomás Vecina MI, García Peláez M, Juanes Borrego A, et al. Conciliación de los medicamentos en los servicios. EMERGENCIAS. 2013;(25): p. 204-217
7. Aranaz-Andres JM, Aibar-Rejon C, Vitaller-Murillo J, Ruiz-Lopez P, Limon-Ramirez R, Terol-Garcia E. Incidence of adverse events related to health care in Spain: results of the Spanish National Study of Adverse Events. J Epidemiol Community Health. 2008;(62):1022-9.
8. Fajardo Paredes P. Resultados negativos asociados a la medicación causa de consulta a servicios de urgencias hospitalarias. Tesis Doctoral 2011; Granada: Editorial de la Universidad de Granada; 2011.
9. Tomás S, Chánovas M, Roqueta F, Alcaráz J, Toranzo T. Grupo de trabajo EVADUR-SEMES. EVADUR: Eventos adversos ligados a la asistencia en los servicios de urgencias de hospitales españoles. Emergencias. 2010;(22):415-28.
10. Chinchilla Fernández MI, García Peláez M, Juanes Borrego A, Calderón Hernanz B, Baena Parejo MI, Altimiras Ruiz J. La calidad en el registro del tratamiento domiciliario en los servicios de urgencias como mejora en la seguridad del paciente. Pamplona; Comunicaciones al XXIII Congreso de la Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias; 2011.
11. Alonso Ramos H, Altimiras Ruiz J, Baena Parejo MI, Calderón Hernanz B, Calleja Hernández MA, Chinchilla Fernández M, Juanes Borrego A, García-Peláez M, García Sánchez L, Oliver Noguera A, Prats Riera M. Documento de consenso. Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias. Grupo REDFASTER (SEFH), España, 2012.
12. Villamayor Blanco L, Herrero Poch L, de Miguel Bouzas JC, Freire Vazquez MC. Conciliación de medicación al ingreso mediante un programa de prescripción electrónica asistida. Servicio de Farmacia. Hospital Povisa, Vigo. España.
13. Ediciones Mayo. Documento de consenso en terminología y clasificación de los programas de conciliación de la medicación. Barcelona; Madrid: Mayo; 2009. [Consultado 24 de abril de 22]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/conciliacion/Libro_consenso_terminología_conciliacion.pdf
14. Morgan SR, Acquisto NM, Coralic Z, Basalyga V, Campbell M, Kelly JJ, et al. Clinical pharmacy services in the emergency department. Am J Emerg Med. 2018;36(10):1727-32.
15. Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria. Informe 2015. Sobre la situación de los Servicios de Farmacia Hospitalaria en España: Infraestructuras, recursos y actividad [consultado 10/5/2018]. Disponible en: https://www.sefh.es/bibliotecavirtual/informe-situacion-sfh-2015/libroblanco_sefhFIN.pdf
16. Patanwala AE, Sanders AB, Thomas MC, Acquisto NM, Weant KA, Baker SN, et al. A prospective, multicenter study of pharmacist activities resulting in medication error interception in the emergency department. Ann Emerg Med. 2012; 59:369-73.
17. Ucha-San Martín M. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos tras la integración de un farmacéutico en un servicio de urgencias. Emergencias. 2012; 24:96-100.

18. Urbietta Sanz E, Trujilano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Galicia Puyol S, Caballero Requejo C, Piñera Salmerón P. Implantación de un procedimiento de conciliación terapéutica al ingreso hospitalario por el servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2014; 38:430-7.
19. Piqueras Romero C, Calderón Hernanz B, Segura Fragoso A, Juárez González R, Berrocal Javato MA, Calleja Hernández MA. Ensayo clínico controlado y aleatorizado para evaluar el efecto que tiene la intervención de un farmacéutico especialista en los problemas relacionados con la medicación de pacientes ancianos ingresados en una unidad de corta estancia de urgencias. *Emergencias.* 2015; 27:364-70.
20. Pérez León M, Alonso Ramos H, González Munguía S, Marrero Penichet SM, Molero Gómez R. Evaluación de la calidad de las intervenciones farmacéuticas en urgencias basada en la evidencia científica. *Farm Hosp.* 2014;38(2):125-9.
21. Torres-Degayón V, Montero-Pérez FJ, Torres-Murillo JM, Faus-Dáder MJ, Baena-Parejo MI, Calleja-Hernández MA. Resultados negativos asociados a la medicación en los pacientes con fibrilación auricular permanente atendidos en un servicio de urgencias hospitalario. *Emergencias.* 2016; 28:75-82.
22. Caballero Requejo C, Urbietta Sanz E, Trujillano Ruiz A, García-Molina Sáez C, Onteniente Candela M, Piñera Salmerón P. Hypoglycemic treatment of diabetic patients in the Emergency Department. *Farm Hosp.* 2016;40(3):172-86.
23. Aguilar Salmerón R, Fernández de Gamarra-Martínez E, García Peláez M, BrotoSumalla A, Martínez-Sánchez L, Nogué Xarau S. Creación de una red virtual de antídotos entre los servicios de farmacia de los hospitales de Cataluña. *Farm Hosp.* 2017;41(3):317-33.
24. García Martín A, Maroun Eid C, Campino Villegas A, Oliva Manuel B, Herrero Ambrosio A, Quintana-Díaz M. Encuesta de percepción del valor del farmacéutico de hospital en el servicio de urgencias. *Farm Hosp.* 2017;41(3):357-70.
25. Bilbao Gómez-Martino C, Nieto Sánchez A, Fernández Pérez C, Borrego Hernando MI, Martín-Sánchez FJ. Perfil de riesgo y análisis comparativo de los errores de conciliación de medicamentos según el médico prescriptor y la herramienta de prescripción. *Emergencias.* 2017; 29:384-90.

2. Intoxicación por Paracetamol

Autores: Bárbara Anguita Montenegro, María Luque Jiménez, Laura Amores del Rey, Carlos Cebrián Carrascosa, Elena Palacios Moya.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

Las intoxicaciones agudas suponen aproximadamente el 1-2% de las visitas a los Servicios de Urgencias. La gran mayoría son resueltas en dicho servicio, requiriendo algún ingreso hospitalario¹. Los tóxicos más frecuentes son alcohol, fármacos y cocaína^{2,3}.

El paracetamol o acetaminofeno es uno de los fármacos analgésicos y antipiréticos más usados^{4,5}, siendo el de mayor consumo dentro de los medicamentos analgésicos no opioides en España⁶. Las dosis terapéuticas oscilan entre 10-15mg/kg por dosis en niños y de 325 a 1000 mg en adultos cada 4-6 horas. La dosis máxima diaria recomendada es 80 mg/kg en niños y 4 g en adultos⁴.

Es también de especial interés por su papel como causa de sobredosificación asociada con hepatotoxicidad⁷.

El primer caso reportado de **intoxicación por paracetamol** fue en Escocia en 1966, descubriéndose el mecanismo de toxicidad en 1973 por Mitchell et al⁵. Esta puede producirse por un error en la dosificación, ingesta autolítica o accidental. En España, el paracetamol es el segundo fármaco más consumido con fines autolíticos en pacientes adultos y adolescentes, mientras que en pacientes pediátricos es la intoxicación medicamentosa más frecuente⁸.

Existen dos **tipos de intoxicación por paracetamol:**

- **Aguda:** definida como sobredosis intencional o deliberada de paracetamol. Las dosis tóxicas se recogen en la siguiente tabla⁹:

Tabla 1: Dosis tóxicas paracetamol en intoxicación aguda.

EDAD	<3 MESES	3-5 MESES	6 MESES-5 AÑOS	6-12 AÑOS	<12 AÑOS	NIÑOS CON FR*	ADULTOS	ADULTOS CON FR*
Dosis	>75 mg/kg	>150 mg/kg	>200 mg/kg	>150 mg/kg	>125 mg/kg	>75 mg/kg	>125 mg/kg	>100 mg/kg

FR*: factor de riesgo

Tabla 2: Factores de riesgo que aumentan riesgo de hepatotoxicidad⁹

MECANISMO	FACTORES DE RIESGO
Incremento vía oxidativa	Alcoholismo crónico. Tratamiento habitual con isoniazida, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifampicina o efavirenz
Disminución glutation intracelular hepático	Alcoholismo crónico. Malnutrición. Fallo de medro. Caquexia. Trastorno conducta alimentaria. Fibrosis quística. Hepatopatía. Cuadros febriles prolongados (≥ 3 días) con vómitos/ayuno Malnutrición. Caquexia. Anorexia nerviosa. Fibrosis quística.
Otros motivos	Neonatos y lactantes <3 meses. Síndrome Gilbert. Homocistinuria.

- Supraterapéutica repetida o subaguda: ingesta de paracetamol con intención terapéutica⁹. Se consideran dosis tóxicas las indicadas en tabla 3⁵:

Tabla 3: Dosis tóxicas paracetamol en intoxicación repetida o subaguda.

Adultos y niños >6 años	Niños <6 años
$\geq 10g$ o ≥ 200 mg/kg durante 24h	$>100-150$ mg/kg/día durante 24-48h
≥ 12 g o ≥ 300 mg/kg durante 48h	
\geq dosis terapéutica diaria durante $> 48h$ + dolor abdominal, náuseas o vómitos, o pacientes con factores de riesgo	

1.1. Mecanismo de acción

El paracetamol se metaboliza en los microsomas hepáticos en un 90-95%. Se elimina mayoritariamente por la orina, conjugándose con el ácido glucurónico (40-67%) y sulfato (20-46%) mediante la acción de las enzimas sulfotransferasa (SULT) y UDP-glucuronosil transferasa (UGT). Además, un 2-3% se elimina inalterado por la orina. La cantidad restante se metaboliza por oxidación por el citocromo P450 obteniéndose el metabolito hepatotóxico y nefrotóxico N-acetil-p-benzoquinoneimina (NAPQI). Este se conjuga con glutathione, formándose compuestos con cisteína y ácido mercaptúrico, no tóxicos, que se excretan en orina. A dosis máximas se produce una saturación de los mecanismos de sulfatación y glucuronidación.

Los niveles de glutathione no son suficientes para hacer frente a la alta cantidad de NAPQI generada.

Como resultado, este metabolito tóxico se acumula, uniéndose covalentemente a aminoácidos de enzimas y otras proteínas hepáticas a las que inactiva, produciendo necrosis hepática. Este proceso es irreversible, desencadenando una alteración de la síntesis de ATP mitocondrial^{8,10,11}.

Los niños menores de seis años tienen una mayor regeneración del glutatión y una sulfatación más eficiente lo que conlleva una menor probabilidad de toxicidad⁵.

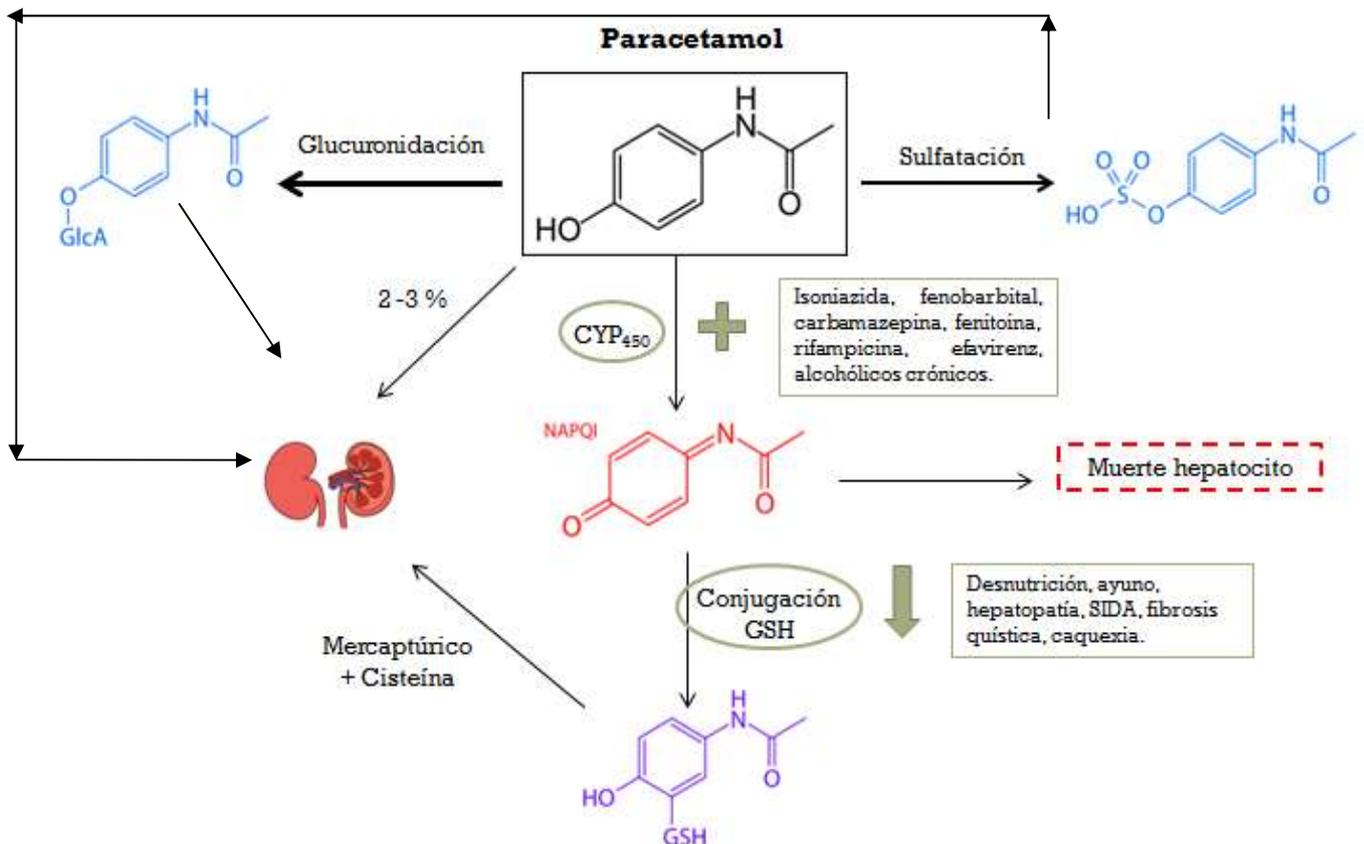


Figura 1: Mecanismo toxicológico del paracetamol

Manifestaciones clínicas^{8,10,12}: Se clasifican en cuatro estadios:

Tabla 4. Manifestaciones clínicas de la intoxicación por paracetamol

	TIEMPO DE APARICIÓN POST-INGESTA	CLÍNICA
ESTADIO I	0,5h -24horas	Los pacientes pueden ser asintomáticos o presentar síntomas leves como náuseas, vómitos, diaforesis, letargia y malestar general. Analíticamente no suelen aparecer alteraciones salvo en intoxicaciones severas donde las aminotransferasas se elevan a las 8-12h de la ingestión.

	TIEMPO DE APARICIÓN POST-INGESTA	CLÍNICA
ESTADIO II	24-72 horas	Los síntomas se resuelven y parece haber una mejoría clínica , con empeoramiento de la aspartato aminotransferasa (AST) y alanina aminotransferasa (ALT) (AST es el marcador inicial más sensible). Puede aparecer dolor en el hipocondrio derecho y hepatomegalia.
ESTADIO III	72-96horas	En esta etapa se produce el pico máximo de disfunción hepática con reaparición de los síntomas del estadio I, además de ictericia, encefalopatía hepática (confusión), elevación de enzimas hepáticas e hiperamonemia y diátesis hemorrágica. En la analítica pueden observarse cifras de AST de 10.000UI/ml, alargamiento de tiempo de protrombina, del INR, creatinina, acidosis láctica e hipoglucemia. La mayoría de muertes ocurren en este estadio con fallo multiorgánico.
ESTADIO IV	Día 4 - a dos semanas	El séptimo día ya suelen tener cifras de AST, pH, INR y lactato normal. La recuperación puede ser lenta en pacientes muy graves, y los síntomas y valores de laboratorio pueden permanecer alterados durante semanas, especialmente ALT. Pueden producirse cambios histológicos, sobretodo en la región centrilobular, tomando la recuperación hasta tres meses.

1.2. Analítica toxicológica. Determinaciones a realizar¹³.

En todo paciente intoxicado por paracetamol ha de determinarse: hemograma, pruebas de coagulación con tiempo de protrombina e INR, urea, creatinina, iones, AST, ALT, lactato, gasometría y concentraciones plasmáticas (Cp.) de paracetamol.

La cuantificación e interpretación de los niveles de paracetamol es la guía para la evaluación pronóstica y terapéutica y debe hacerse solo entre las 4 y 24h post-ingesta.

El nomograma de Rumack-Matthew es la herramienta de elección para predecir el riesgo de hepatotoxicidad en la intoxicación aguda por paracetamol.

Se basa en relacionar la concentración plasmática de paracetamol en un determinado tiempo con la probabilidad de daño hepático, pero únicamente es aplicable para ingestas en dosis únicas y con conocimiento de la hora de la ingesta.

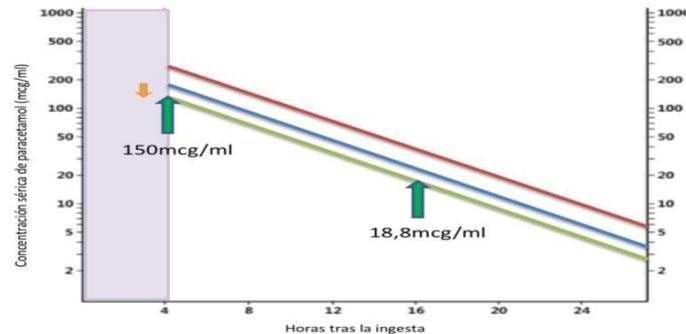


Figura 2. Nomograma de Rumack-Matthew

Las concentraciones séricas extraídas antes de las 4h no se consideran representativas (**franja violeta**). Tradicionalmente, se consideraba la línea a partir de los 200mcg/ml (**línea azul**) pero se modificó y se situó un 25% más baja, para permitir posibles variaciones en la mediciones y errores en el tiempo de ingesta. Por tanto, los pacientes con concentraciones séricas de paracetamol por encima de la línea que conecta 150mcg/ml a las 4h y 18,8 mcg/ml a las 16h se consideran en riesgo posible de hepatotoxicidad (**línea verde**) y por tanto **indicación de NAC**. Los pacientes con concentraciones por encima de la **línea roja** tienen alta probabilidad de toxicidad hepática y mortalidad.

2. TRATAMIENTO

El tratamiento de la intoxicación aguda de paracetamol consiste en la estabilización del paciente y tratamiento de los síntomas, sobre todo daño hepático, basados en la descontaminación gastrointestinal y la administración del antídoto N-Acetilcisteína (NAC).

2.1 Descontaminación gastrointestinal

La descontaminación gastrointestinal de elección es el carbón activo (CA). Se puede administrar por vía oral o por sonda nasogástrica (SNG), siendo la dosis habitual 1 g/kg en adultos (50-100 g) y en niños entre 1-12 años (25-50 g).

En niños menores de un año se recomienda una dosis de 0,5 g/kg (10-25 g). Se recomienda su administración antes de las 2h post ingestión, aunque la eficacia se ha demostrado dentro de la primera hora^{7,8,14}.

Entre las reacciones adversas más características destaca el estreñimiento, por lo que se puede administrar sulfato magnésico o sódico como catárticos, facilitando la expulsión y evitando la desabsorción. Se contraindica en situaciones de obstrucción intestinal o paciente comatoso⁸.

El carbón activo ha demostrado reducir las concentraciones séricas de paracetamol, la probabilidad de desarrollar lesión hepática y de requerir tratamiento con NAC y que es más efectivo que el lavado gástrico o los vómitos inducidos^{15,16}.

2.2 Antídoto: N-ACETILCISTEÍNA (NAC)

El objetivo de tratamiento con NAC es restaurar el glutatión intrahepático, cuyas reservas han sido consumidas por el metabolito tóxico del paracetamol NAPQI, proporcionando la molécula precursora cisteína en forma de NAC⁷.

La presentación comercializada es en viales de 5g en 25ml (200mg/ml), con indicación para el tratamiento de intoxicaciones por paracetamol¹⁷.

El uso de NAC se administra en todos los pacientes con riesgo significativo de hepatotoxicidad. Las **indicaciones** de NAC incluyen:

- Ingesta de sospecha superando los 7,5 g independientemente del peso o 150 mg/kg, en ingestión aguda⁹.
- Si se trata de una intoxicación aguda y se conoce el tiempo transcurrido tras la ingesta, se utilizará el nomograma modificado de Rumack-Matthew (Figura 2)¹⁵.
- Exposición crónica de más de 4g diarios durante un mínimo de 7 días en adultos o más de 150 mg/kg/día durante 2-4 días en niños⁹.
- Si la cantidad se sospecha importante (intento autolítico) no esperar a Cp y comenzar tratamiento con NAC¹⁸.
- Si no se conoce el momento de la ingesta y una Cp de más de 10 mcg/ml¹⁰.
- Antecedentes de toma de paracetamol y/o evidencia de lesión hepática o factores de riesgo de hepatotoxicidad, considerándose en estos casos concentraciones >100 mcg/ml¹⁵.

La clave para que la administración de NAC sea eficaz es comenzar antes de que se inicie la lesión hepática (elevación de aminotransferasas).

Esto se logra iniciando la administración dentro de las 8h post-ingestión aguda. Se ha demostrado que la hepatotoxicidad grave es poco común y la probabilidad de muerte es baja si se administra NAC dentro de esas primeras 8h^{16,19}.

En los años 70 se empezó a utilizar una pauta intravenosa de NAC, conocida como *pauta clásica o régimen de tres bolsas*, la cual demostró eficacia en el tratamiento de la intoxicación por paracetamol.

Sin embargo, debido a que se asoció a iatrogenia, principalmente reacciones de hipersensibilidad, su manejo complejo y la falta de capacidad de adaptación en pacientes con ingestas masivas, se fue modificando e investigando otras pautas de administración para obtener misma eficacia y menos toxicidad, como el régimen de dos bolsas, la pauta SNAP y la pauta oral.

- **PAUTA CLÁSICA: RÉGIMEN DE TRES BOLSAS**

Consiste en la administración de NAC por vía intravenosa en 20h proporcionando 300 mg/kg del antídoto. Su administración es complicada y puede dar lugar a errores, se realiza en 3 fases: 150 mg/kg en 15 minutos (dosis de carga), seguida de 50 mg/kg durante 4h y, finalmente, 100 mg/kg durante 16h (protocolo 300 mg/kg en 20h). Con el tiempo este esquema sufrió una pequeña modificación, que consistió en infundir la dosis de carga en 1h en vez de 15 minutos a fin de reducir efectos adversos⁷.

- **PAUTA SNAP (*Scottish and Newcastle Anti-emetic pretreatment paracetamol poisoning study regimen*)**

Para reducir la incidencia de efectos secundarios, se proporciona la misma cantidad de NAC por vía intravenosa en un menor tiempo (300 mg/kg durante 12h), reduciendo de tres a dos bolsas. Primera fase de infusión de 100 mg/kg durante 2h, seguido de 200 mg/kg durante 10 h⁷.

Antes de terminar la segunda perfusión se debe solicitar una analítica. Si el INR es $\leq 1,3$, el perfil hepático se encuentra en rango y la Cp paracetamol se encuentra por debajo de 10 mcg/mL, se puede suspender. Si no se cumplen, se iniciará una tercera perfusión igual a la segunda durante 10h más. Al finalizar esta tercera dosis se podrá suspender si el INR es ≤ 1.3 y el perfil hepático es normal o menor que el doble del límite superior normal y menor al doble del valor de admisión. Si no, se continuará hasta mejoría o trasplante hepático⁹.

Se demostró menor proporción de pacientes con vómitos, además de la disminución de forma significativa de las reacciones anafilácticas^{15,20}.

Permite mayor flexibilidad que el régimen clásico, al permitir administrar mayor cantidad en casos de sobredosis masivas, hasta 500mg/kg en el mismo tiempo, y menor tiempo de tratamiento en pacientes con riesgo bajo⁷.

- **RÉGIMEN DOS BOLSAS MODIFICADO**

Tras un estudio observacional, se observó que las reacciones adversas se reducían modificando la velocidad inicial, respecto a la pauta clásica: 200 mg/kg vía intravenosa durante 4h (dosis de carga), seguida de una infusión final de 100 mg/kg durante 16h (300 mg/kg en 20h), pasando de tres a dos bolsas como en el caso de la pauta SNAP⁷.

Los efectos adversos del régimen clásico ocurren normalmente en la primera hora de tratamiento, los nuevos regímenes han incidido sobre esta cuestión y han moderado la velocidad de perfusión inicial reduciendo las reacciones adversas, especialmente reacciones anafilactoides⁷.

- **PAUTA ORAL**

En EEUU se utilizó la pauta oral en 72h durante más de 30 años, administrándose una dosis de carga de 140 mg/kg por vía oral, seguida de una dosis de 70 mg/kg vía oral cada 4h con una dosis total de 17 dosis (1330 mg/kg en 72h)¹⁶. Esta pauta también puede ser aplicada por SNG¹⁴.

No existe consenso de si el CA puede inactivar su efecto, algunas guías recomiendan administrarlo pasadas 2h y otras no recomiendan su ajuste de dosis^{14,16}. Aunque no hay ensayos directos de administración de NAC oral vs intravenosa, demostraron tener similar eficacia, pero debido a que la vía oral se ha asociado con alta incidencia de vómitos y que la vía intravenosa es de elección en determinadas circunstancias (fallo hepático, contraindicación vía oral, vómitos repetidos...), la vía preferente suele ser la intravenosa^{7,16}.

El resumen de las pautas queda reflejado en la siguiente tabla:

Tabla 5. Resumen de pautas de administración.

*En niños misma posología que en adultos, ajustando el volumen al peso

PAUTA	TIEMPO TOTAL	DOSIS TOTAL	FASES	VOLUMEN ⁹
CLÁSICA	20h-21h	300mg/kg	150mg/kg → 15-60min 50mg/kg → 4h 100mg/kg → 16h	200-250mL SG5% 500mL SG5% 500-1000mL SG5%
SNAP	12h	300mg/kg	100 mg/kg → 2h 200mg/kg → 10 h	500mL SG5% 500mL SG5%
DOS BOLSAS	20h	300mg/kg	200mg/kg → 4h 100mg/kg → 16h	500mL NaCl 0.9% 1000mL NaCl 0.9%
ORAL	72h	1330mg/kg	140mg/kg, seguido de 70 mg/kg cada 4h (total 17 dosis).	

A pesar de haber estudios acerca de la dosificación de NAC en la intoxicación por paracetamol, no hay consenso claro a favor de ninguna de estas pautas. Hacen falta más estudios que posicionen de forma adecuada cada una de estas en las distintas circunstancias¹⁹. En nuestro entorno, muchas guías clínicas siguen recomendando la administración de pauta clásica^{3,8}.

3. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO

El papel del farmacéutico hospitalario en la intoxicación por paracetamol debe ser asegurar la adecuación del tratamiento.

En primer lugar, desde el servicio de farmacia debe custodiarse el stock suficiente de NAC (hospital de referencia a nivel de provincia: 15 viales; resto: 5 viales⁹) para poder iniciar precozmente el tratamiento evitando así la hepatotoxicidad, así como CA, sulfato magnésico y sulfato sódico.

Por otro lado, gracias al conocimiento de la farmacocinética del paracetamol, específicamente al nomograma de Rumack-Mathew, podrá determinarse la probabilidad de toxicidad hepática, y, por tanto, la necesidad de utilizar NAC (aplicable si han pasado más de 4h). Para ello, será necesario conocer el tiempo transcurrido de la ingesta del fármaco y los niveles plasmáticos.

Además, los farmacéuticos estamos implicados en la elaboración de protocolos en nuestros hospitales mediante la revisión de la evidencia disponible acerca de las distintas pautas de NAC disponibles, con el objetivo de conseguir una eficacia óptima (evitar el daño hepático) minimizando los efectos adversos.

4. CASO CLÍNICO

4.1 Motivo del ingreso

Lactante femenina de 41 días de vida, peso 3,6 kg, llevada al servicio de urgencias porque, tras presentar irritabilidad y febrícula de 37,5°C, se administra de forma accidental en domicilio 3ml de paracetamol 100mg/ml (85 mg/kg) hace aproximadamente 2-3h.

- **Antecedentes personales**

En tratamiento desde hace 3 días con cefixima 8mg/kg/día y paracetamol 100mg/ml, 0.6ml cada 8h si fiebre, por sospecha de Infección tracto urinario (ITU).

• **Evolución clínica y tratamiento**

A su llegada a urgencias se extrae analítica sanguínea presentando hemograma, bioquímica, coagulación sin alteraciones. Cp de paracetamol 71 mcg/ml a las 2h post-ingesta. Se administra carbón activado e inicia tratamiento con N-acetilcisteína (525 mg en 1h, seguido de 175 mg en 4h).

Se extrae nueva analítica, tras 5h post-ingesta con hipertransaminasemia leve sin coagulopatía y Cp paracetamol de 58,4 mcg/ml, niveles no tóxicos según nomograma de Rumack-Matthew, suspendiéndose el tratamiento con NAC.

La evolución se muestra en la tabla 6 y figura 3

Tabla 6: Evolución analítica.

HORA POST-INGESTA	CP PARACETAMOL (MCG/ML)	AST/GOT (5-40 UI/ML)	ALT/GPT (5-40 UI/ML)	TIEMPO PROTROMBINA (<13,5 SEGUNDOS)
2-3h	71,4	-	48	11,4
5h	58,4	58	42	-
10h	24,2	45	38	12,2
22h	2,3	58	43	-

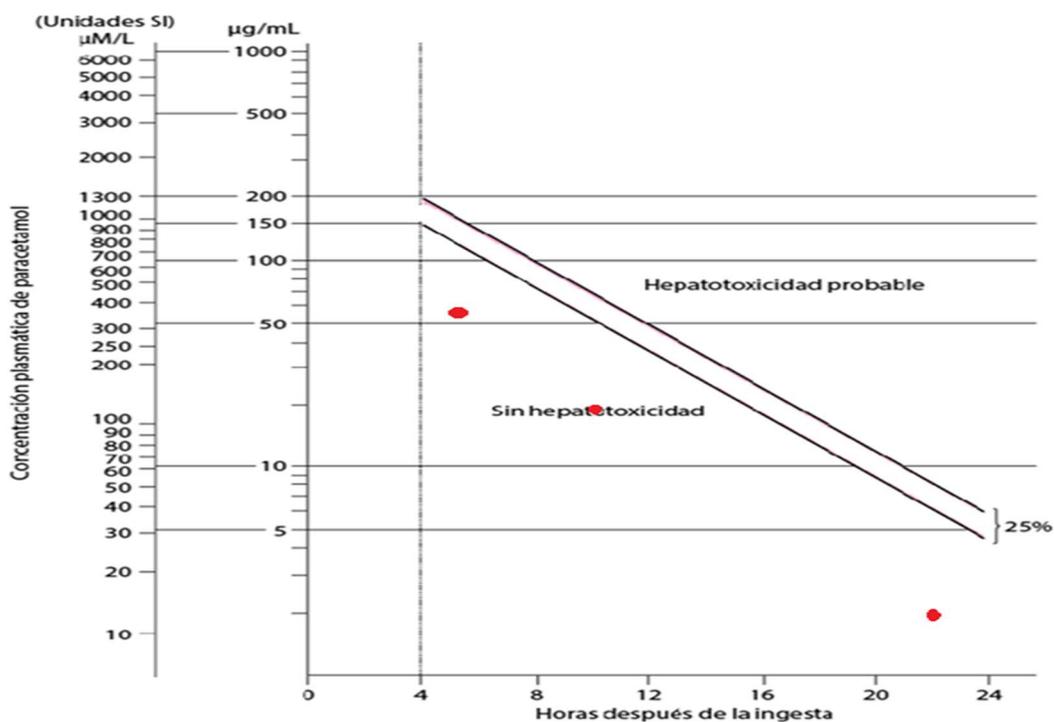


Figura 3: Nomograma con Cp paracetamol a las 5, 10 y 22h post-ingesta.

Finalmente, al no presentar datos de toxicidad hepática, permanece ingresada para tratamiento empírico de ITU y tras resultado negativo de urocultivo, se procede al alta con cuidados domiciliarios.

4.2 Discusión

La paciente sufre una intoxicación aguda por paracetamol tras administrarse dosis de 85 mg/kg, considerándose la dosis potencialmente tóxica a partir de 75mg/kg en paciente <3 meses.

Es adecuado el tratamiento con carbón activo, ya que está indicado en ingestas tóxicas cuando el tiempo transcurrido post-ingesta inferior a 2h.

Sin embargo, la extracción de muestra para la determinación de Cp de paracetamol se realiza 2h post-ingesta, siendo no valorable al no asegurar la fase de absorción y distribución del fármaco, lo cual se alcanzaría a las 4h como se indica en el nomograma. Así mismo, la administración de NAC (iniciada 2h post-ingesta), estaría indicada a las 4h post-ingesta y si existe riesgo probable de hepatotoxicidad (Cp paracetamol 4h post-ingesta >150 mcg/mL o 100mcg/mL en caso de factor de riesgo). En este caso, la paciente es lactante lo que sí supone un factor de riesgo, pero al no presentar riesgo de hepatotoxicidad según el nomograma de Rumack-Matthew (Cp 58,4 mcg/ml a las 5h), no sería necesario el tratamiento con NAC.

En cuanto a la perfusión de NAC, la primera y segunda administración se realizó correctamente, pero no se administró la pauta completa (300 mg/kg) al no llegarse a administrar la tercera perfusión.

Pregunta: ¿Cómo se podría mejorar el manejo del paciente?

Además de las aportaciones del farmacéutico anteriormente citadas, se podría consensuar con los servicios implicados (urgencias, UCI) la protocolización de uso de la pauta SNAP como preferente, por las ventajas que aporta: disminución de reacciones adversas, menor tiempo de tratamiento y menor complejidad de manejo.

Por otro lado, la integración del farmacéutico en los servicios de urgencias, como parte de un equipo multidisciplinar, contribuye a la mejora de la seguridad de los pacientes atendidos en dicho servicio.

5. BIBLIOGRAFÍA

1. Bateman DN, Dear JW. Acetylcysteine in paracetamol poisoning: a perspective of 45 years of use. 2019; 29(8).
2. D. González-Fernández MAF. Intoxicaciones agudas en un Servicio de Urgencias. Estudio descriptivo en el Área Sanitaria III de Asturias. Toxicología. 2009; 26;: p. 122-126.
3. Jiménez AJ. Manual de Protocolos de Actuación en Urgencias. 5ª Edición; 2021.
4. SEMICYUC. TOXICONET. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril 7. Available from: http://www.murciasalud.es/toxiconet.php?op=listado_protocolos&idsec=4014.
5. Olaolaurruchi JS. Intoxicaciones por paracetamol: papel del farmacéutico hospitalario: Art Graphic; 2021.
6. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Utilización de medicamentos analgésicos no opioides en España. [Online].; 2021 [cited 2022 Abril 12.
7. Corominas García, N; Nogué Xarau S. Nuevas pautas de dosificación de la N-acetilcisteína en la intoxicación por paracetamol. Boletín de antídotos de Cataluña. 2019 Enero; 2(1).
8. Servicio de Farmacia. Hospital General Universitario de Ciudad Real. Guía de Antídotos en Intoxicaciones Agudas. Primera edición. ; 2015.
9. Red de antídotos. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril 8. Available from: <https://redantidotos.org/>.
10. UPTODATE. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Pathophysiology, presentation, and evaluation. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril 8.
11. Cristopher Rojas Bermúdez MQVNER. Intoxicación por acetaminofén: diagnóstico y abordaje en el adulto. 2019; 4(7).
12. Rojas BC, Quesada VM, Esquivel RN. Acetaminophen overdose: diagnosis and approach in adults. 2019; 4(7).
13. Encina Aguirre Y.. Intoxicación por paracetamol (APAP). Toxicología Clínica. 2021; Servicio Navarro de salud.
14. Fernández García Abril C, Benito Gutierrez M. Intoxicación por paracetamol. UCIP. Hospital Clínico Universitario de Valladolid. Protoc dian ter pediater. 2021; 1(803-10).
15. García García AM, Cobos Rodríguez J, García Ferreira AJ, García Cortés M. Hepatotoxicidad aguda por paracetamol. RAPD ONLINE. 2020 Marzo-abril; 2(43).
16. Heard K, Dart R, Traub S, Ganetsky M. Acetaminophen (paracetamol) poisoning in adults: Treatment. [Online].; 2022 [cited 2022 Abril 9. Available from: https://www.uptodate.com/contents/acetaminophen-paracetamol-poisoning-in-adults-treatment?search=intoxicacion%20por%20paracetamol&source=search_result&selectedTitle=1~91&usage_type=default&display_rank=1.
17. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica Hidonac Antídoto. [Online].; 2019 [cited 2022 Abril 4. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/58931/FT_58931.html.
18. Llano A, Muir Colin. NHSGGC Adult paracetamol overdose protocol and shortened N-acetylcysteine administration chart. Clinical Guideline. Greater glasgow and clyde. 2020 Septiembre; 1.4.
19. Hendrickson R. What is the most appropriate dose of N-acetylcysteine after massive acetaminophen overdose? Clinical Toxicology. 2019 Febrero.
20. Petite J, Caparrotta T, Hunter R, Morrision E, Wood D, Dargan P, y col.. Safety and efficacy of the SNAP 12-hour acetylcysteine regimen for the treatment of paracetamol overdose. EClinicalMedicine. 2019 Mayo; 11(11-17).

3. Insuficiencia cardíaca. Edema agudo de pulmón

Autores: Tardáguila Molina, P¹; Dean Barahona, C¹; Carrasco Corral, T¹; Corrales Krohnert, S¹; Corredero Martiarena, I². ¹Servicio de Farmacia. ²Servicio de Urgencias. Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

1.1. Concepto y epidemiología^{1,2,3}

La insuficiencia cardíaca (IC) no es un diagnóstico patológico único, sino que se trata de un síndrome clínico caracterizado por síntomas típicos (disnea, inflamación de tobillos y fatiga) que puede acompañarse de signos como presión yugular elevada, crepitanes pulmonares y edema periférico, causados por una anomalía cardíaca estructural o funcional que producen una elevación de las presiones intracardíacas o gasto cardíaco inadecuado en reposo o con ejercicio.

La identificación de la etiología de la disfunción cardíaca subyacente es fundamental para el diagnóstico de IC, ya que la afección específica puede determinar el tratamiento.

La prevalencia de IC es aproximadamente del 1-2% en población adulta de países desarrollados y aumenta a más del 10% en ≥ 70 años.

1.2. Causas

Es importante identificar la causa para orientar el manejo ya que está relacionado con el pronóstico. La causa más frecuente es la disfunción miocárdica sistólica, diastólica o ambas. Existen otras anomalías como las procedentes de válvulas, pericardio, endocardio, ritmo cardíaco y conducción.¹

Tabla 1. Situaciones clínicas predominantes para la IC sistólica y diastólica³

IC SISTÓLICA	IC DIASTÓLICA
Enfermedad coronaria arterial	Diabetes mellitus
Hipertensión arterial (HTA)	HTA
Enfermedad valvular (exceso de volumen)	Enfermedad valvular (exceso de presión)
Arritmia	Cardiopatía hipertrófica
Enfermedades inflamatorias	Cardiopatía restrictiva
Cardiomiopatía idiopática	Pericarditis constrictiva
Cardiomiopatía tóxica (alcohol)	Amiloidosis

Las manifestaciones clínicas de la IC son variadas:²

- Congestión pulmonar: disnea, taquipnea, ortopnea, tos seca y crepitantes.
- Congestión sistemática: ingurgitación yugular, derrame pleural, ascitis, edemas en extremidades inferiores, hepatomegalia y anorexia.
- Bajo gasto: hipotensión, disminución de la diuresis y astenia.

1.3. Clasificación

- Según evolución: Aguda (ICA) o crónica (ICC)
- Según mecanismo fisiopatológico: Sistólica (deterioro de la función contráctil ventrículo izquierdo (VI), cursa con fracción de eyección baja) VS Diastólica (dificultad en el llenado ventricular, cursa con fracción de eyección normal)
- Según gravedad: leve, moderada o severa.³

1.3.1. Insuficiencia cardíaca crónica

El diagnóstico de ICC requiere la presencia de síntomas y signos de IC y evidencia objetiva de disfunción cardíaca. Entre los síntomas típicos destacan disnea, fatiga e inflamación de tobillos.

La terminología más importante se basa en la determinación de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI). La diferenciación de los pacientes con IC según la FEVI es importante (tabla 2) porque solo los pacientes con IC con fracción reducida en tratamiento han logrado reducir tanto la morbilidad como la mortalidad.

Tabla.2. Definición de IC⁴

TIPO DE IC	IC-FER	IC-FEM	IC-FEC
CRITERIOS	1	Síntomas ± signos *	Síntomas ± signos *
	2	FEVI < 40%	FEVI 40-49%
	3	-	-
IC-FEC: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada; IC-FER: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida; IC-FEM: insuficiencia cardíaca con fracción de eyección en rango medio.			

* Los signos pueden no estar presentes en las primeras fases de la IC (especialmente en la IC-FEc) y en pacientes tratados con diuréticos.

1.3.2 Insuficiencia cardíaca aguda

La ICA se define como la aparición rápida o gradual de signos o síntomas de IC, de moderada gravedad precisando el paciente atención médica urgente. La ICA es la mayor causa de hospitalizaciones de personas >65 años. La ICA se puede presentar como una primera manifestación de la IC (de novo), o, como consecuencia de una descompensación aguda de la ICC. El 66-75% de los ingresos en pacientes con IC son secundarios a esta última⁵.

Los desencadenantes de la ICA² son:

- Incumplimiento terapéutico/terapia insuficiente o inadecuada (causa más frecuente)
- Arritmias Isquemia miocárdica aguda/Síndrome coronario agudo
- Procesos interrecurrentes: infecciones, agudización de EPOC...
- Crisis hipertensivas, HTA
- Fármacos: AINEs, inotropo negativos, tóxicos cardíacos...
- Miocarditis
- Taponamiento cardíaco

Es una patología potencialmente mortal que requiere hospitalización y tratamiento de emergencia. Podemos dividirla en:

1. IC leve-moderada: signos y síntomas de congestión sistémica
2. Edema agudo pulmonar (EAP): aparece disnea asociada a la rápida acumulación de líquido. Su etiología principal es aumento rápido y agudo de la presión de llenado de la aurícula izquierda. Esta trasudación se debe al aumento de presión capilar pulmonar sin que haya un cambio en la permeabilidad o integridad de los capilares pulmonares que conduce a una disminución de la capacidad de difusión, hipoxia y dificultad para respirar. ⁶

Los mecanismos compensatorios que se activan, provocan taquicardia y elevación de resistencia vascular sistémica (RVS), esto se traduce en un deterioro de la capacidad de llenado del VI (por la taquicardia) y un aumento de la demanda de oxígeno por el aumento de la poscarga del VI por la RVS.

3. Shock cardiogénico: es un síndrome causado por una disfunción cardíaca primaria que causa la alteración del gasto cardíaco y un estado tisular de hipoperfusión potencialmente mortal que puede llevar al fracaso multiorgánico y la muerte.

El daño miocárdico que afecta gravemente a la función cardíaca puede ser agudo, como resultado de la pérdida repentina de tejido miocárdico (IAM, miocarditis), o progresivo, como se observa en pacientes con ICC descompensada, que sufren un deterioro de la estabilidad de la enfermedad por la progresión natural de la IC avanzada u otros factores desencadenantes³.

2. TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA CRÓNICA

2.1 Objetivo terapéutico

La farmacoterapia, junto a intervenciones no farmacológicas, son el primer paso antes de considerar el uso de dispositivos. Los objetivos principales del tratamiento son:

1. Reducir la mortalidad.
2. Prevenir hospitalizaciones recurrentes por empeoramiento de la IC.
3. Mejorar el estado clínico, capacidad funcional y calidad de vida.

2.2 Manejo terapéutico

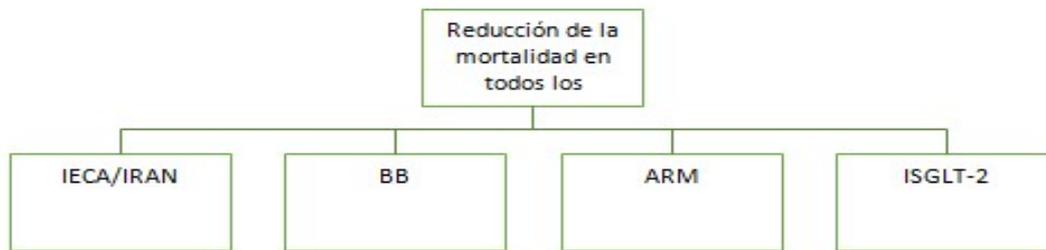
2.2.1 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección reducida – FEVI < 40% (IC-FEr)

Tabla.4. Manejo terapéutico de pacientes con IC-FEr⁴

IECA/IRAN BB ARM ISGLT-2 (DAPAGLIFOZINA/EMPAGLIFOZINA) DIURÉTICOS DE ASA		
FEVI ≤ 35% + QRS < 130 ms	FEVI ≤ 35% o terapia con dispositivo no indicada o inapropiada	Ritmo sinusal + FEVI ≤ 35% + QRS ≥ 130 ms
DAI en: Isquémico (recomendado) No isquémico		TRC-MP/D en: QRS ≥150 ms (recomendado) QRS 139-149 ms
Si los síntomas persisten, considerar utilizar terapias de segunda línea		

IECA: inhibidor enzima convertidora de angiotensina. IRAN: inhibidor receptor de la angiotensina y neprilisina. BB: beta-bloqueante. ARM: antagonistas receptores mineralocorticoides. ISGLT-2: inhibidor del cotransportador sodio-glucosa tipo2. TRC-MP: terapia de resincronización cardíaca con marcapasos. TRC-D: terapia de resincronización cardíaca con desfibrilador. DAI: desfibrilador automático implantable.

La triada compuesta por IECA/IRAN, BB y ARM está recomendada como primera línea en pacientes con IC-FEr, siempre que no haya contraindicación/intolerancia.



Estudios recientes sugieren con elevada evidencia, que el tratamiento con la combinación de estas terapias presenta un mejor resultado que su uso en un régimen más limitado².

Hay que tener en cuenta algunas recomendaciones:

- Los IECA están recomendados en todos los pacientes sintomáticos siempre que no haya contraindicación.
- Sacubitrilo/valsartán (IRAN) ha demostrado superioridad frente a enalapril. Reduce la necesidad de tratamiento con insulina en diabéticos y produce menos hiperpotasemia. Su uso también permite la reducción de los requerimientos de diuréticos de asa^{4,7}.
- Existe consenso en comenzar de forma conjunta BB e IECA, tan pronto como se establezca el diagnóstico de IC-FEr sintomática.
- Espironolactona y eplerenona se recomiendan, junto a IECA y BB, en pacientes con IC-FEr^{4,7}.
- Se recomienda dapagliflozina/empagliflozina, además del tratamiento con IECA/IRAN, BB y un ARM, en pacientes con IC-FEr independientemente de si son diabéticos o no. Los ISGLT-2 pueden ser beneficiosos en IC congestiva y permiten reducir el uso de diuréticos⁸.

**Tabla.5. Reducción de la hospitalización/mortalidad en pacientes seleccionados⁴.
En color verde recomendaciones con elevada evidencia.**

DIURÉTICOS (SOBRECARGA DE VOLUMEN)			
RS con BRI ≥ 150 ms: TRC-MP/D		RS con BRI 139-149 ms o RS sin BRI ≥ 150 ms: TRC-MP/D	
Etiología isquémica: DAI		Etiología no isquémica: DAI	
Fibrilación auricular: - Anticoagulantes - Digoxina - Aislamiento vena-pulmonar		Enfermedad coronaria: bypass	Déficit hierro: carboximaltosa-férrica
Estenosis aórtica: Reemplazo válvula aórtica	RS > 70 lpm: ivabradina	Raza negra: Hidralazina/dinitrato de isosorbide	Intolerancia IECA/IRAN: antag R-angiotensina(ARA-II)

Medidas higiénico-dietéticas aplicables a todos los pacientes, para reducir ingresos y mejorar calidad de vida:

- Control del peso (IMC < 30)
- Restricción de sal, agua y alcohol
- Evitar tabaco
- Vacunación antineumocócica
- Actividad física
- Mejorar calidad de sueño

2.2.2 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección intermedia – FEVI 41-49% (IC-FEm)⁹. IC-FEm no dispone de ensayos clínicos propios. La evidencia sugiere que responde de forma similar a la IC-FEr. Por tanto, su manejo inicial será igual.

- Diuréticos (recomendado)
- ISGLT-2
- IECA, IRAN, ARM, BB (utilidad cuestionable)¹⁰

2.2.3 Insuficiencia cardíaca con fracción de eyección conservada – FEVI > 50% (IC-FEc). No existe clara evidencia de que el tratamiento farmacológico, dieta u otras terapias reduzcan la morbimortalidad.¹⁰

- Diuréticos (recomendado)
- ISGLT-2
- IRAN, ARM, ARA-II (utilidad cuestionable) *

*Mayor beneficio con FEVI cercana a 50%.

Se pueden conseguir pequeñas mejoras en la tolerancia al ejercicio mediante programas de ejercicio, rehabilitación cardíaca e intervenciones dietéticas¹¹.

Los pacientes con IC-FEc suelen padecer comorbilidades: hipertensión, fibrilación auricular, enfermedad de arterias coronarias, hiperlipidemia, obesidad, anemia, diabetes mellitus, enfermedad renal crónica y trastornos respiratorios del sueño. En estos casos, se suele utilizar tratamientos que reduzcan la mortalidad de esas comorbilidades antes que el tratamiento específico de IC-FEc¹².

4. TRATAMIENTO INSUFICIENCIA CARDIACA AGUDA

4.1 Objetivos

Los objetivos inmediatos son mejorar los síntomas (disnea y/o fatiga) y estabilizar las condiciones hemodinámicas (disminuir presión capilar pulmonar hasta <18mmHg y aumentar gasto cardíaco y/o volumen de eyección).

Otro objetivo es reducir los signos clínicos. Reducción del peso corporal y/o aumento de la diuresis, son efectos beneficiosos en el tratamiento de pacientes con ICA. También es importante, conseguir mejorar la saturación de oxígeno, la función renal y hepática y los electrolitos séricos (urea, creatinina, bilirrubina). La disminución en los niveles de BNP puede reflejar una mejoría hemodinámica.

Como objetivos secundarios se encuentran, reducción en la duración de la terapia vasoactiva intravenosa, en la duración del tiempo de permanencia hospitalaria y en la tasa de reingresos.¹

4.2 Tratamiento

4.2.1. Medidas generales^{2, 13}

- Reposo en cama incorporada a 60°, monitorización de constantes, ECG y diuresis.
- **Oxigenoterapia** en pacientes hipoxémicos con objetivo de alcanzar una SatO₂>95%.
- **Diuréticos del asa.** Piedra angular del tratamiento de la ICA. Bolo inicial de 40-80 mg de furosemida IV. Dependiendo de la situación se puede repetir la dosis cada 10-15 minutos hasta conseguir respuesta diurética y alivio de la congestión pulmonar. Si no fuera eficaz, se puede administrar en perfusión continua. En casos leves puede ser suficiente con 20 mg IV o furosemida oral.

- **Soporte ventilatorio.** Solo indicado en casos de ICA con Sat<90% o PaO₂<60mmHg, en los que inicialmente se administra oxígeno con mascarilla reservorio y lo antes posible se procede a ventilación no invasiva con presión positiva (CPAP o BIPAP) para reducir la tasa de intubación oro-traqueal.
- **Cloruro mórfico IV.** Solo en casos de IC severa y si no hay disminución del nivel de conciencia. Dosis inicial de 3 mg, repitiendo la dosis cada 5-10 minutos hasta conseguir el control de la disnea y la agitación, con una dosis máxima de 20 mg. Debe manejarse con precaución en pacientes ancianos y con EPOC por riesgo de depresión respiratoria.
- **Profilaxis tromboembólica.** Heparina bajo peso molecular (HBPM) como profilaxis de trombosis venosa profunda y embolia pulmonar en pacientes que no estén anticoagulados previamente ni tengan contraindicación.

4.2.2. ICA leve-moderada²

Es la situación más habitual.

- El tratamiento inicial consiste en reducir la congestión con diuréticos del asa (con control de PA).

- Después, se iniciará o ajustará **terapia de mantenimiento** que incluye IECA/ARA-II y diuréticos del asa vía oral (furosemida o torasemida). Se puede incluir digoxina (en caso de fibrilación auricular (FA), hidroclorotiazida/espironolactona (si hiperaldosteronismo secundario severo) y dosis bajas de betabloqueantes en fase estable. En pacientes con FA está indicado anticoagulación oral.

4.2.3. Edema agudo de pulmón^{2,13, 4}

Además de las medidas generales si la PA sistólica >100 mmHg se pueden añadir:

- **Vasodilatadores IV** que ejercen un efecto beneficioso doble al disminuir el tono venoso (que optimiza la precarga) y el tono arterial (que disminuye la poscarga), como nitroglicerina (1-5 mg/h), dinitrato de isosorbide (1-2 pulsos sublinguales cada 2-3 min en caso de no poder usar NTG IV) y nitroprusiato sódico (máximo 10 µg/kg/min). La dosis debe reducirse si la PA sistólica desciende por debajo de 90-100 mmHg o si hay hipotensión grave.

- Cuando el paciente está estable, se suspenden los vasodilatadores IV y puede iniciarse tratamiento con IECAS, nitroglicerina, furosemida y digoxina oral.
- Si hay mala respuesta, asociar soporte ventilatorio y emplear **inotrópicos positivos** para aumentar el gasto cardíaco como dobutamina (dosis máxima 20 µg/kg/min) sola o asociada a dopamina a dosis de 2 µg/kg/min. Como alternativa se puede utilizar levosimendán en dosis única de 0,05-0,2 µg/kg/min suspendiéndolo tras 24 horas. Deben reservarse para pacientes con gasto cardíaco bajo e hipotensión (PA sistólica <90 mmHg)
- Si la PA sistólica <100 mmHg. Se considera una situación más complicada que precisa ingreso en UCI, hay que evitar el uso de vasodilatadores. En este caso el tratamiento de elección es la dopamina asociada o no a dobutamina, si no se consigue el efecto deseado puede usarse noradrenalina.

4.2.4. Shock cardiogénico^{2,4}

Precisa manejo en UCI y una terapia muy similar al EAP con PA<100 mmHg:

El tratamiento está guiado por una estrecha monitorización de la perfusión orgánica y de los parámetros hemodinámicos.

El objetivo es mejorar la perfusión orgánica mediante el aumento del gasto cardíaco y la PA. Tras realizar una carga de fluidos (si no hay signos de sobrecarga), el tratamiento consiste en la administración de un fármaco **inotrópico** (dobutamina el más utilizado) y un agente **vasopresor** (noradrenalina) según se necesite. También se puede emplear levosimendán combinado con un vasopresor.

Las medidas de mantenimiento son la terapia más importante hasta que se corrija la causa del shock cardiogénico.

Tabla.7. Resumen tratamiento de ICA.

IC LEVE-MODERADA	EDEMA AGUDO PULMÓN		SHOCK CARDIOGÉNICO
INICIAR/AJUSTAR -IECA/ARA II -Diurético -Antagonista aldosterona -B-bloqueante	AÑADIR MORFINA IV SOPORTE VENTILATORIO CPAP/BIPAP (si hipoxemia refractaria)		
	PAs>100 mmHg	PAs<100 mmHg	REPOSICIÓN FLUIDOS
	NITROGLICERINA IV	DOPAMINA IV +/- DOBUTAMINA IV	DOPAMINA IV +/- DOBUTAMINA IV
	BUENA RESPUESTA	MALA RESPUESTA	NORADRENALINA
	TERAPIA ORAL -IECA/ARA II -B-bloqueante -Diurético -Antagonista aldosterona	ASOCIAR: -Soporte ventilatorio -Dobutamina +/- dopamina -Levosimendán	SOPORTE MECÁNICO

4.2.5. ICC descompensada/HTA⁴

Para pacientes con ICA hipertensiva, debemos considerar la administración de **vasodilatadores IV** (nitroglicerina, etc) como tratamiento inicial para mejorar los síntomas y reducir la congestión.

Para pacientes con ICC descompensada que no estén tratados con diuréticos orales, la dosis inicial recomendada es de 20-40 mg de furosemida IV (o equivalente).

- Si es necesario, administrar fármacos inotrópicos como dobutamina o dopamina.

5. CASO CLÍNICO

Mujer de 87 años, acude a Urgencias en UVI móvil por cuadro de disnea. Refiere aumento de su disnea basal hasta hacerse de reposo en los últimos tres días sin síntomas asociados. En domicilio administran 500mcg bromuro de ipratropio, 2.5mcg salbutamol nebulizado, metilprednisolona 80mg iv, hidrocortisona 250mg iv, y furosemida 80mg iv. Acude con ventilación mecánica no invasiva (VMNI).

Antecedentes personales:

No alergias medicamentosas conocidas

HTA sin toma de medicación.

Gonartrosis bilateral

Condroblastoma en fémur distal derecho

Deterioro cognitivo leve

Tratamiento activo: Paracetamol 1g/8h.

Exploración física:

TA: 168/112mmHg FC: 102 lpm. FR: 40 rpm. Sat (FiO2 21%) 91%. Afebril.

Taquipneica con intenso trabajo respiratorio.

Edemas bilaterales con fóvea hasta las rodillas.

Auscultación Cardíaca: rítmica sin soplos

Auscultación Pulmonar: Crepitantes y roncus generalizados en ambos campos pulmonares.

Radiografía de torax: infiltrados algodonosos en ambos campos pulmonares de predominio perihiliar bilateral.

Electrocardiograma: RS a 100 lpm. Bloqueo completo de rama izquierda

Tabla.8. *Parámetros alterados en analítica*

Leucocitos (3.9x10³ - 11.1 x10³)	16.00 x10³
Creatinina Sérica (0.5-1.0 mg/dl)	1.58
Filtrado Glomerular CKD-EPI	29 mL/h
Potasio Sérico (3.5 - 5.1 mmol/l)	5.4
Troponina I alta sensibilidad	195.6 pg/mL
Dimero D (0 - 0.49 mg/l)	2.13
BNP natriuretico B (11 – 99pg/mL)	1240.6

Evolución clínica y tratamiento recibido

A su llegada a urgencias, paciente taquipneica con intenso trabajo respiratorio y obnubilada. Se pasa a Box de reanimación y se inicia perfusión de nitroglicerina 50mg en 250 cc de suero glucosado a 5ml/h (1mg/h), se administra furosemida 40mg intravenosa y media ampolla de cloruro morfico 1%. Además, se ajusta VMNI y se mantiene con Sat 90% (FiO2 60%) IPAP 18 y EPAP 8.

Por hipotensión arterial suspende nitroglicerina y se solitica interconsulta a medicina intensiva (UCI) para el uso de medidas invasivas, pero se desestima dado la edad, el deterioro cognitivo y fragilidad.

Inicialmente presenta acidosis respiratoria con pH:7.11, pCO₂ 62, pO₂ 80, HCO₃: 20, con mejoría progresiva del trabajo respiratorio y de la adaptación al ventilador, por lo que se mantiene VMNI y se repite la gasometría arterial a la hora con pH 7.19, pCO₂ 50, pO₂ 90.

Tras varias horas de observación, se objetiva clara mejoría del trabajo respiratorio, la frecuencia respiratoria, así como de la auscultación pulmonar con desaparición de crepitantes hasta campo medio. Gasometría arterial con pH 7.29, pCO₂ 41, pO₂ >100. En la VMNI, se disminuye FiO₂ 35% IPAP 16 y EPAP 6. Mantiene cifras de PA 150/40 y saturación 96% por lo que se cambia oxigenoterapia a mascarilla tipo Venturi® con buena respuesta.

Se cursa ingreso a planta, donde se realiza ecocardiograma trastorácico, evidenciando disfunción sistólica ligera (FEVI 48%) con alteraciones segmentarias en paciente libre de angina y con deterioro cognitivo ligero. Se decide manejo médico conservador. Se pauta el siguiente tratamiento:

Ácido acetilsalicílico 100mg 1comprimido/desayuno

Ramipril 2.5mg, 1comprimido/cena.

Bisoprolol 1.25mg, 1comprimido/desayuno

Atorvastatina 20mg, 1comprimido/cena.

Omeprazol 20mg 1comprimido/cena

Furosemida 40mg: ½comprimido/desayuno.

Discusión

El manejo realizado en urgencias, se ha llevado a cabo según las recomendaciones de las guías clínicas de ICA. Desde que el paciente es traído al servicio se aplican las medidas generales: diuréticos del asa para conseguir respuesta diurética y alivio de la congestión pulmonar, oxigenoterapia o soporte ventilatorio. Estamos ante un edema agudo de pulmón con TAS > 100mmHg, por lo que precisó el uso de vasodilatadores. Al ser un paciente frágil se decidió empezar con la dosis más baja de solinitrina y como no lo toleró tuvo que retirarse.

Tras ser desestimado por UCI para administrar fármacos vasoactivos, se continuó con las medidas generales, observando evolución.

Pregunta: ¿Cuál ha podido ser el desencadenante del edema agudo del pulmón?

Entre las causas más frecuentes del edema agudo de pulmón destaca: Cardiopatía Isquémica (Síndrome coronario agudo con o sin elevación del ST), HTA, valvulopatías en grado severo o miocardiopatías. Nuestra paciente estaba diagnosticada previamente de HTA, sin toma de medicación desde hace dos años. A su llegada a Urgencias, presenta cifras tensionales elevadas, esto, ha podido ser el desencadenante principal.

6. BIBLIOGRAFIA

- ¹ Ponikowski P, Voors AA, Anker SD, Bueno H, et al. Guía ESC 2016 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardíaca aguda y crónica. Rev Esp Cardiol. 2016; 69(12):1167.e1-1167.e85.
- ² Urgencias médicas. Claves diagnósticas y terapéuticas. Insuficiencia cardíaca aguda. 2011. 147-151.
- ³ Schwinger RHG. Pathophysiology of heart failure. Cardiovasc Diagn Ther. 2021; 11(1):263–76.
- ⁴ McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, et al. 2021 ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure. Eur Heart J. 2021; 42(36):3599–726.
- ⁵ Kurmani S, Squire I. Acute heart failure: Definition, classification and epidemiology. Curr Heart Fail Rep. 2017;14(5):385–92.
- ⁶ Ware LB, Matthay MA. Práctica clínica. Edema pulmonar agudo. N Engl J Med 2005; 353:2788.
- ⁷ Vaduganathan M, Claggett BL, Jhund PS, et al. Estimating lifetime benefits of comprehensive disease-modifying pharmacological therapies in patients with heart failure with reduced ejection fraction: a comparative analysis of three randomised controlled trials. Lancet 2020; 396:121.
- ⁸ Jackson AM, Dewan P, Anand I, et al. Dapagliflozin and diuretic use in patients with heart failure and reduced ejection fraction in DAPA-HF. Circulation 2020;142:1040-1054.
- ⁹ Faris R, Flather MD, Purcell H, et al. Diuretics for heart failure. Cochrane Database Syst Rev 2006; :CD003838.
- ¹⁰ Heidenreich P, Bozkurt B, Aguilar D, et al. Guideline for the Management of Heart Failure: Executive Summary. 2022 AHA/ACC/HFSA. VOL. 79, N°. 17, 2022.
- ¹¹ Bozkurt B, Fonarow G, Goldberg L, et al. Cardiac Rehabilitation for Patients With Heart Failure. JACC. 2021. Volume 77, Issue 11, Pages 1454-1469.
- ¹² Mentz RJ, Kelly JP, von Lueder TG, et al. Noncardiac comorbidities in heart failure with reduced versus preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol 2014; 64:2281.
- ¹³ Eiros R, Mata A. Guías de actuación en urgencias. Edema agudo de pulmón. 2018. Clínica Universidad de Navarra.

4. Reagudización de EPOC

Autores: Elvira Martínez Ruiz, Gema Isabel Casarrubios Lázaro; Ana Codonal Demetrio; Alejandro Miranda del Cerro, Félix Manuel Domingo Serrano

Hospital Universitario de Guadalajara.

1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) es una enfermedad caracterizada por síntomas respiratorios y por la reducción del flujo aéreo debido a alteraciones en las vías aéreas causado usualmente por exposición a partículas nocivas, tabaco, gases y factores propios del paciente. Todos estos factores desencadenan una respuesta inflamatoria crónica, originando una serie de alteraciones anatómicas irreversibles como la destrucción del parénquima pulmonar o la aparición de fibrosis en las vías aéreas. Entre los síntomas respiratorios más frecuentes se encuentra la disnea, tos y secreción de moco.

En el mundo es la tercera causa de muerte, la mortalidad se cifra en 3 millones de defunciones anuales, con una prevalencia estimada del 11,7%. Se espera que la mortalidad aumente en los próximos 40 años a más de 5 millones con relación al aumento de fumadores en países en vías de desarrollo¹.

1.1 Etiología

El síndrome de agudización del EPOC (SAE) consiste en el empeoramiento de los síntomas respiratorios del paciente debido al agravamiento de la limitación respiratoria al flujo aéreo o del proceso inflamatorio.

Este se origina como consecuencia de la interacción entre un grupo heterogéneo de factores desencadenantes como infecciones o la contaminación ambiental y la situación clínica basal del paciente por lo que es necesario identificar estos factores desencadenantes para poder abordarlo en el tratamiento².

Tabla.1. Factores desencadenantes del SAE².

FACTORES DESENCADENANTES DEL SAE				
Virus	-Rhinovirus -Influenza -Parainfluenza -Coronavirus -Adenovirus -VRS	Situación basal de los pacientes	Respiratoria	-Embolia pulmonar - Neumotórax - Derrame pleural -Traumatismo torácico
Bacterias	- <i>Haemophilus influenzae</i> - <i>Streptococcus pneumoniae</i> - <i>Pseudomonas aeruginosa</i> - <i>Chlamydomphila pneumonia</i>		Cardiaca	-Insuficiencia cardiaca -Arritmias cardiacas -Cardiopatía isquémica aguda
Contaminación ambiental	-Partículas en suspensión ≤ 10 µm de diámetro -Dióxido de sulfuro (SO ₂) -Dióxido de nitrógeno (NO ₂)		Otras	-Ansiedad -Obstrucción de vía aérea superior

1.2 Diagnóstico y pruebas complementarias

El diagnóstico del SAE se establece cuando se registra una exposición previa a factores de riesgo junto con el empeoramiento agudo mantenido y significativo de los síntomas respiratorios (disnea, tos, esputo recurrente) respecto a la situación clínica basal del EPOC del paciente, siendo la disnea el principal síntoma característico de este síndrome. En ocasiones es complejo diferenciar la etiología del SAE debido a las diferentes comorbilidades del paciente; en estos casos es necesario abordar la comorbilidad al mismo tiempo que la exacerbación.

Para poder establecer la gravedad del evento e identificar el factor desencadenante es necesario realizar una serie de exploraciones complementaria en función del nivel asistencial disponible

Tabla 2: Pruebas a realizar según nivel asistencia².

ATENCIÓN PRIMARIA	ÁMBITO HOSPITALARIO
-Saturación arterial de oxígeno (SaO ₂) -Radiografía -Electrocardiograma y analítica -Determinación capilar PCR	-Análisis esputo (tinción Gram y cultivo) -Gasometría arterial -Biomarcadores (NT-proBNP), Dímero D, Procalcitonina y Troponina -Ecocardiografía -Angiografía pulmonar

1.3 Estratificación del riesgo

Existen escalas predictivas que permiten estratificar el riesgo del paciente en función de diferentes parámetros clínicos. En la guía GesEPOC² se considera la obstrucción (FEV₁ post broncodilatación), la disnea y la frecuencia de agudizaciones el último año como criterios clínicos para evaluar el riesgo del paciente en bajo o alto.

Tabla 3: Escalas de estratificación del riesgo².

	BAJO RIESGO (SE DEBEN CUMPLIR TODOS LOS CRITERIOS)	ALTO RIESGO (SE DEBE CUMPLIR AL MENOS 1 DE LOS SIGUIENTES)
Obstrucción (FEV ₁ post broncodilatación)	≥ 50 %	< 50%
Disnea (mMRC ¹)	0-1	2-4
Agudizaciones (último año)	0-1 (sin ingreso)	≥2 (o 1 ingreso)

Medical Research Council modificada (mMRC)⁴:

Grado 0: Ausencia de disnea salvo al realizar ejercicio

Grado 1: a disnea se produce al andar deprisa en llano o al subir una pendiente poco pronunciada

Grado 2: La disnea imposibilita mantener el paso de otras personas de la misma edad caminando en llano, u obliga a detenerse o descansar al andar en llano al propio paso

Grado 3: Tiene que detenerse a descansar al andar 100 m o a los pocos minutos de andar en llano

Grado 4: La disnea impide al paciente salir de casa o aparece con actividades tales como vestirse o desvestirse

Otras escalas posibilitan categorizar el riesgo de mortalidad como el índice DECAF que valora la disnea, eosinopenia, consolidación pulmonar, acidemia y la fibrilación auricular².

2. TRATAMIENTO

2.1 Tratamiento no farmacológico de la EPOC para reducir las agudizaciones:

El abandono del tabaco es la medida con mayor impacto sobre la evolución de la EPOC. Además, es importante la vacunación antigripal y antineumocócica para reducir la incidencia de infecciones en las vías respiratorias bajas. Otras medidas como la rehabilitación pulmonar, la oxigenoterapia o la actividad física han mostrado ser relevantes en su manejo^{2,3}.

2.2 Manejo de la EPOC estable según riesgo y fenotipo⁴:

2.2.1 Bajo riesgo

El tratamiento consistirá en broncodilatadores de larga duración. Solo en aquellos casos en los que se presenten síntomas intermitentes estará indicada la administración de broncodilatadores de corta duración a demanda. De esta manera, se reducen los síntomas y mejora la tolerancia al esfuerzo.

2.2.2 Alto riesgo.

Tabla 4. Tratamiento de la EPOC de alto riesgo según fenotipo.

FENOTIPO	DEFINICIÓN	TRATAMIENTO INICIAL	SEGUIMIENTO
No agudizador	Como máximo una agudización el año pasado sin requerir atención hospitalaria.	LABA + LAMA	LABA + LAMA
Agudizador no eosinofílico	Agudizador: presenta en el año previo dos o más agudizaciones ambulatorias o una o más graves con atención hospitalaria. No eosinofílico: <300 eosinófilos/mm ³ en sangre periférica.	LABA + LAMA	LABA + LAMA ó LABA + LAMA + CI
Agudizador eosinofílico	Definición de agudizador y >300 eosinófilos/mm ³ .	LABA + CI	LABA + LAMA + CI

*LABA: Beta 2 adrenérgicos de larga duración; LAMA: anticolinérgicos de larga duración; CI: corticosteroides inhalados.

2.3 Manejo del síndrome de la agudización de la EPOC (SAE)²

Las pautas de tratamiento se deberán adecuar a cada paciente en función de los posibles factores desencadenantes, su gravedad y los rasgos tratables (RT) identificados. En este sentido, se distinguen dos escenarios de tratamiento: ambulatorio y hospitalario, siendo más del 80% de las agudizaciones de manejo ambulatorio.

2.3.1 Tratamiento farmacológico

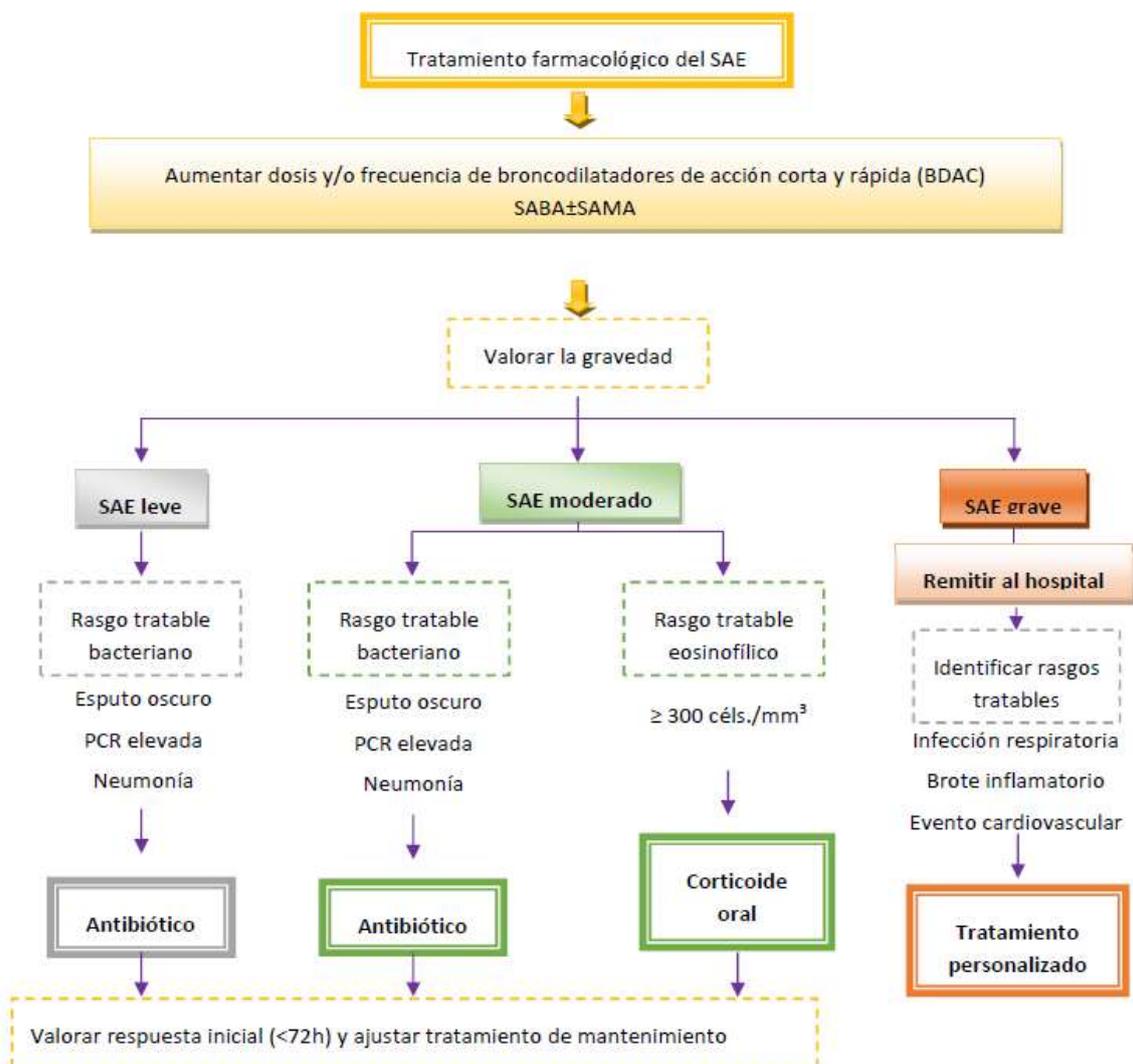


Figura 1. Tratamiento farmacológico del SAE²

A. Fármacos inhalados²

La base del tratamiento en la reagudización de la EPOC será el aumento de dosis y frecuencia de los fármacos broncodilatadores, siendo los de acción corta los fármacos de elección:

- Beta-2 adrenérgicos de acción corta (SABA): salbutamol (400-600 µg/4 a 6h) o terbutalina (500-1000 µg/4-6h). En el caso de medicación nebulizada la pauta de salbutamol es de 2,5 a 5mg.
- Anticolinérgicos de acción corta (SAMA): bromuro de ipratropio (80-120 µg/4 a 6h). En el caso de medicación nebulizada, la dosis de bromuro de ipratropio, es de 0,5 a 1 mg cada cuatro a seis horas.

Los broncodilatadores de acción larga que se usan en la EPOC estable no deberán suspenderse durante el tratamiento del SAE ambulatorio.

B. Antibióticos^{2,5,6}

En general, se sugiere el uso de antibióticos durante el SAE ambulatorio u hospitalario, recomendándose especialmente su administración en todos los pacientes que necesiten ingreso en UCI.

Tabla 5: Recomendaciones sobre el uso de antibióticos en la agudización de la EPOC.^{2,5,6}

GRAVEDAD AGUDIZACIÓN	MICROORGANISMOS	ANTIBIÓTICO DE ELECCIÓN
SAE leve	H. influenzae M. catarralis S. pneumoniae	Amoxicilina-clavulánico Cefditoreno Levofloxacino Moxifloxacino
SAE moderado	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarralis</i> <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina Enterobacterias	Amoxicilina-clavulánico Cefditoreno Levofloxacino Moxifloxacino
SAE grave-muy grave sin riesgo de infección por Pseudomonas	H. influenzae M. catarralis S. pneumoniae con sensibilidad reducida a penicilinas Enterobacterias	Amoxicilina-clavulánico Ceftriaxona Cefotaxima Levofloxacino Moxifloxacino
SAE grave-muy grave <u>con</u> riesgo de infección por Pseudomonas	<i>H. influenzae</i> <i>M. catarralis</i> <i>S. pneumoniae</i> con sensibilidad reducida a penicilina Enterobacterias <i>P. aeruginosa</i>	β-lactámico con actividad antipseudomonas* ¹ <i>Alternativa:</i> quinolonas con actividad antipseudomónica a dosis altas* ²

*1Piperacilina-tazobactam, cefepima, meropenem, ceftolozano-tazobactam, ceftazidima-avibactam

*2 Ciprofloxacino 500-750mg/12h o levofloxacino 500mg/12h

El riesgo de infección por *Pseudomonas aeruginosa* se ve potenciado por el uso de cuatro o más ciclos de antibioterapia en el último año, FEV1 <50%, presencia de bronquiectasias significativas o el aislamiento previo de *Pseudomonas* en esputo.

C. Corticoides sistémicos^{2,5,6}

Los corticoides sistémicos han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas, mejorar la función pulmonar y disminuir los fracasos terapéuticos, aunque sin reducir la mortalidad. La eficacia de estos fármacos en el SAE es mayor en pacientes con recuento de eosinófilos ≥ 300 células/mm³.

La *dosis recomendada* es de **0,5 mg/kg/día de prednisona o equivalente** durante un máximo de cinco días en el SAE moderado y un máximo de 14 días en el grave o muy grave. La vía parenteral es preferible para los SAE muy graves.

D. Profilaxis de la enfermedad tromboembólica venosa (ETE_V)

El uso de heparinas de bajo peso molecular a dosis profilácticas está indicado en agudizaciones graves o muy graves (alto riesgo de ETE_V) y en agudizaciones moderadas, en las que el paciente permanece encamado o inactivo.

E. Otros:

- **Bronquitis crónica⁴**: producción habitual de expectoración en la fase estable de la EPOC, considerándose un factor de riesgo de las agudizaciones. El tratamiento con mucolíticos y antioxidantes como carbocisteína y N-acetilcisteína a dosis altas, han demostrado una reducción de las agudizaciones.
- **Infección bronquial crónica³**: la administración de macrólidos de forma prolongada ha mostrado reducir el número de agudizaciones.
- **Bronquiectasias³**: estos pacientes presentan mayor número de agudizaciones que se deben de tratar según la guía de bronquiectasias.

2.3.2 Tratamiento no farmacológico

Insuficiencia respiratoria²:

- **Oxigenoterapia**: el tratamiento consiste en la administración de oxígeno para alcanzar una saturación de oxígeno entre 88 y 92%. Se debe administrar de forma controlada para evitar la supresión del estímulo respiratorio, carbonarrosis o parada respiratoria a una dosis de 24 o 28% mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2 a 4 L/min.

- **Oxigenoterapia de alto flujo:** administración de gas a flujos altos con proporciones variables de aire y oxígeno mediante cánula nasal a temperatura y humedad ideales.
- **Ventilación asistida:** se considerará la ventilación asistida en los casos donde haya fracaso ventilatorio grave, alteración del nivel de consciencia o acidosis respiratoria. Esta puede ser:
 - *Ventilación mecánica no invasiva (VMNI):* en pacientes con fallo respiratorio agudo hipercápnico.
 - *Ventilación mecánica invasiva:* en parada respiratoria, fracaso de la VMNI, empeoramiento de la acidosis o del nivel de consciencia.
- **Rehabilitación respiratoria precoz:** ha demostrado reducción de los reingresos hospitalarios, mejora de la calidad de vida y de la capacidad de ejercicio.

3.CASO CLÍNICO

1. Motivo de ingreso

Mujer de 62 años que acude al Servicio de Urgencias por presentar empeoramiento de su disnea desde hace 3 días hasta hacerse de reposo en las últimas 24 horas. Presenta además tos con expectoración verdosa y sensación distérmica sin fiebre.

2. Antecedentes personales

No alergias medicamentosas conocidas. No HTA. No DM. Dislipemia

Exfumadora de 10cig/día (IPA:10 paquetes/año).

EPOC no eosinofílico con obstrucción grave al flujo aéreo y alteración muy grave de la difusión.

El tratamiento crónico inhalatorio de la paciente es el siguiente:

- Bromuro de tiotropio 2,5 mcg 2 inhalaciones cada 24 horas.
- Formoterol/Budesonida 160/4,5 mcg 2 inhalaciones cada 12 horas.

Última espirometría:

FVC: 1680 ML (0.69)	FEV1: 770 ML (0.38)	FEV1/FVC: 0.46	DIFUSIÓN-DLCO: 0.29	KCO: 0.34
-------------------------------	-------------------------------	--------------------------	-------------------------------	------------------

FVC: capacidad vital forzada; FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo; FEV1/FVC: fracción de la FCV que es espirada en el primer segundo; DLCO: capacidad de difusión pulmonar de monóxido de carbono; KCO: coeficiente de difusión de monóxido de carbono.

3. Exploración física:

A su llegada:

- Tensión arterial: 123/68 mmHg
- Frecuencia cardíaca: 80 lpm
- Saturación basal (FiO₂ 21%) 86% con frecuencia respiratoria de 28 rpm.
- Auscultación pulmonar con murmullo vesicular conservado, sibilancias espiratorias aisladas y crepitantes bibasales.

4. Pruebas complementarias:

En radiografía de tórax se observa un infiltrado en lóbulo inferior derecho y la PCR Sars-CoV-2, VRS, Gripe A son negativos.

5. Evolución clínica y tratamiento recibido.

PARÁMETROS ALTERADOS EN ANALÍTICA REALIZADA EN EL SERVICIO DE URGENCIAS	
Leucocitos (3.9x10 ³ -11.1x10 ³)	12.5x10 ³
Neutrófilos (1.7 x10 ³ -7.5x10 ³)	8.7x10 ³
Fibrinógeno (180-350 mg/dl)	370
PCR (0-8 mg/L)	410
GASOMETRÍA ARTERIAL (CON FIO ₂ DEL 21%)	
Ácido láctico (0.5-1.6)	2.7
pH (7.35-7.45)	7.36
pCO ₂ (35-45)	47
pO ₂ (70-90)	50
HCO ₃ (21-28)	25.6

Se administra oxigenoterapia con VMK al 26% a 3L manteniendo saturaciones por encima del 94%, bromuro de ipratropio (500 mcg) y salbutamol (2,5 mg) nebulizados. También, 60 mg de metilprednisolona vía intravenosa.

Ante la situación clínica de la paciente, se decide ingreso a cargo de neumología.

6. Discusión.

La triple terapia con LABA/LAMA/CI ofrece una mayor reducción en el riesgo de agudizaciones y mejoría de los síntomas que la doble broncodilatación LABA/LAMA, por lo que el tratamiento crónico de la paciente está correctamente pautado según las recomendaciones⁴.

El manejo en el servicio de urgencias ha sido completo, ya que, según las recomendaciones², en el caso de utilizar medicación nebulizada, la pauta será de 2,5 a 5 mg de salbutamol y/o 0,5 a 1 mg de ipratropio cada cuatro a seis horas. Por otra parte, los corticoides sistémicos, han demostrado acelerar la recuperación de los síntomas^{7,8}.

En cuanto al tratamiento no farmacológico, se deben administrar bajas concentraciones de oxígeno (24-28%), mediante mascarillas de alto flujo tipo Venturi o mediante gafas nasales a bajos flujos de 2 a 4 L/min, que es lo que se aplicó en la paciente. En este caso, al presentar un pH de 7.36 y una pCO₂ de 47, la paciente está en riesgo de hipercapnia por lo que está indicada la VMNI con mascarilla facial.

Se añade además al tratamiento levofloxacino 500 mg cada 24 horas.

Pregunta: ¿Se deben prescribir antibióticos en agudizaciones de la EPOC?

El tratamiento antibiótico no está recomendado para todos los pacientes con exacerbación, ya que su etiología no está siempre relacionada con una infección bacteriana. Para instaurar antibioterapia en la SAE se debe valorar tanto la gravedad del episodio como síntomas y signos que sugieran la presencia de infección bacteriana (disnea, incremento del volumen del esputo o de su purulencia). La administración de antibiótico estará especialmente indicada ante un cambio en el color del esputo (de mucoso a oscuro); cuando el paciente requiera asistencia ventilatoria tanto invasiva como no invasiva y en los casos con PCR elevada (≥ 20 mg/dL). También, se recomienda el empleo de antibióticos en todos los pacientes con SAE que cursen con neumonía.²

4. BIBLIOGRAFÍA

1. The Asian Pacific COPD Roundtable Group. Global initiative for chronic obstructive lung disease. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. Official Journal of the Asian Pacific Society of Respiriology, 2020.
2. Soler-Cataluña, J; Piñera, P; Trigueros, J; Calle, M; Casanova, C& Cosío, B. et al. (2022). Actualización 2021 de la guía española de la EPOC (GesEPOC). Diagnóstico y tratamiento del síndrome de agudización de la EPOC. Archivos De Bronconeumología, 58(2), 159-170.
3. Álvaro Agustí et al. Guía de bolsillo para el diagnóstico, manejo y prevención de la EPOC. Una guía para profesionales de la asistencia sanitaria. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease, 2017.
4. Miravittles M, Calle M, Molina J, Almagro P, Gómez J-T, Trigueros JA, et al. Actualización 2021 de la Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Archivos de Bronconeumología. enero de 2022;58(1):69-81.
5. Alcázar Navarrete B, Almagro Mena P, De Lucas Ramos P, Pablo de-Torres J, Galdiz Iturr JB et al. Proceso Asistencial Integrado del Paciente con EPOC Exacerbado (PACEX-EPOC). Sociedad Española de Neumología y Cirugía Torácica (SEPAR). 2015
6. González Del Castillo J, Candel FJ, de la Fuente J, et al. Manejo integral del paciente con exacerbación aguda de la enfermedad pulmonar [Integral approach to the acute exacerbation of chronic obstructive pulmonary disease]. *Rev Esp Quimioter*. 2018;31(5):461-484.
7. Wedzicha JA, Miravittles M, Hurst JR, Calverley PMA, Albert RK, Anzueto A, et al. Management of COPD exacerbations: A European Respiratory Society/American Thoracic Society (ERS/ATS) guideline. *Eur Respir J*. 2017; 49:1600791.
8. Walters JAE, Tan DJ, White CJ, Gibson PG, Wood-Baker R, Walters EH. Systemic corticosteroids for acute exacerbations of chronic obstructive pulmonary disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(Issue 9.):CD001288

5. Abordaje de la hipertensión arterial

Autores: Belén Serna Serrano, Eduardo Tébar Martínez, Héctor Alabort Ayllón, Sergio Plata Paniagua.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

La hipertensión arterial (HTA) se define como un aumento de la presión arterial sistólica (PAS) ≥ 140 mmHg o diastólica (PAD) ≥ 90 mmHg obtenidas en consulta o de forma ambulatoria en repetidas mediciones.

La prevalencia mundial de la HTA se ha estimado en 1.130 millones de afectados en 2015¹. La HTA es más frecuente a edades avanzadas, alcanzando el 60% de las personas >60 años² y está relacionada con un aumento de las complicaciones renales y cardiovasculares (CV), como los ictus hemorrágico e isquémico, el infarto de miocardio, la muerte súbita y enfermedad arterial periférica³. Según los valores obtenidos de presión arterial (PA), la HTA se puede clasificar en *TABLA. 1*⁴:

Tabla 1. Clasificación HTA.

CATEGORÍA	SISTÓLICA (MMHG)		DIASTÓLICA (MMHG)
Optima	< 120	y	< 80
Normal	120-129	y/o	80-84
Normal-alta	130-139	y/o	85-89
HTA de grado 1	140-159	y/o	90-99
HTA de grado 2	160-179	y/o	100-109
HTA de grado 3	≥ 180	y/o	≥ 110

2. CRISIS HIPERTENSIVAS⁵

Las crisis hipertensivas (CH) son eventos clínicos en los que se observa una elevación aguda de la PAS > 180 y/o PAD > 120 mmHg. Ante la sospecha de CH se realizará una evaluación inicial para valorar si hay afectación orgánica. El grado de elevación de la PA no se correlaciona con el grado de lesión de órgano diana y una vez controlada la PA, buscaríamos la causa primaria de esta.

Se clasifican en:

- a. URGENCIA HIPERTENSIVA (UH):** HTA grave (grado 3) en pacientes que acuden a urgencias sin evidencia clínica de daño orgánico agudo. Puede cursar con clínica inespecífica o sin síntomas. Raramente precisarán hospitalización y generalmente se resuelven con medicación oral en 24-48 horas. Se aconseja seguimiento ambulatorio para confirmar que la PA está controlada^{4,6}.
- b. EMERGENCIA HIPERTENSIVA (EH):** combinación de una elevación grave de la PA con la lesión de algún órgano entre los cuales se encuentran la retina, el cerebro, el corazón, arterias de gran calibre y los riñones⁷.

Entre las principales EH⁸ se encuentran:

- Encefalopatía hipertensiva: aumento de la PA sistémica que desemboca en un aumento del flujo sanguíneo cerebral con hiperperfusión, produciendo un aumento de la PA encefálica por la formación de edemas perivasculares⁹.
- Accidente cerebrovascular isquémico: oclusión total o parcial de la circulación cerebral que da lugar a una disminución de la perfusión¹⁰. Durante la fase aguda, la PA se eleva para mantener la perfusión en las zonas isquémicas. Casos graves pueden desembocar en una encefalopatía hipertensiva¹¹.
- Hemorragia intracraneal: aumento de la presión intracraneal con aparición de sintomatología neurológica que incluye, entre otros síntomas, dolores de cabeza y reducción del nivel de conciencia⁸.
- Cardiopatía isquémica: disminución del flujo sanguíneo del corazón a través de las coronarias debido a la presencia de una placa aterosclerótica¹². Durante los incrementos elevados de PA, daños en el endotelio pueden producir una activación de la cascada de coagulación que pueden dar lugar a esta patología⁸.
- Diseccción aórtica: rotura de las capas de la pared de la aorta debido a un sangrado en la propia pared o por rotura de la capa íntima. Patología potencialmente mortal¹³.
- HTA maligna: hipertensión de grado 3 asociada a hemorragias y/o papiledema con afección multiorgánica⁴.
- Insuficiencia renal (IR) aguda: incrementos elevados de PA pueden causar eventos trombóticos y estos a su vez, un fallo renal agudo por daño vascular⁸.
- Preclamsia y eclampsia: HTA después de 20 semanas de embarazo en una mujer previamente normotensa, con al menos uno de estos síntomas: proteinuria, trombocitopenia, IR o hepática, edema pulmonar y síntomas neurológicos⁸.

- Exceso de catecolaminas: aumento de la respuesta adrenérgica generalmente causado por ingestión de medicación simpaticomimética, drogas de abuso o feocromocitoma entre otros⁸.
- HTA de rebote: la supresión brusca del tratamiento¹⁴, puede desencadenar aumentos de PA y CH¹⁵.

3. EVALUACIÓN EN URGENCIAS^{4,16,17}

Dos posibles escenarios:

- Pacientes previamente diagnosticados de HTA: ante una CH sin más, no sería necesario realizar exploraciones complementarias (EC). Una vez se controle la PA, se recomienda seguimiento ambulatorio. Sin embargo, ante una EH o UH es necesaria la realización de estas EC para descartar posibilidad de daño en algún órgano diana.
- Pacientes con EH o UH diagnosticada de novo: se recomiendan una serie de EC, como la realización de un hemograma y una bioquímica (glucosa, urea, creatinina e iones), análisis de orina, electrocardiograma etc., en función de la sospecha diagnóstica.

La anamnesis a realizar debe incluir antecedentes familiares, registro de factores de riesgo CV, la presencia de daño agudo en órganos diana y el tratamiento actual y pasado del paciente (como antihipertensivos, anticonceptivos orales, corticoides, antiinflamatorios no esteroideos, eritropoyetina, beta-agonistas y vasoconstrictores nasales pueden estar relacionados con el episodio de HTA).

Además, en caso de que la HTA ya estuviese diagnosticada es importante incluir también la fecha de diagnóstico, el grado de control de la PA y la presencia o ausencia de lesiones orgánicas previas.

En la exploración física sería recomendable recoger los siguientes datos⁴:

Tabla 2. Exploración física.

CONSTITUCIÓN FÍSICA	SIGNOS DE DAÑO ORGÁNICO	HTA SECUNDARIA
Peso, talla, índice de masa corporal y circunferencia de cintura*	<u>Examen neurológico y estado cognitivo</u> : alteraciones sensitivas, motoras o del nivel de consciencia.	<u>Feocromocitoma</u> : estigmas tipo neurofibromatosis, manchas de café con leche en la piel.
	<u>Examen fundoscópico</u> : hemorragias, exudados retinianos o edema de papila, sugestivos de retinopatía hipertensiva.	<u>Coartación aórtica o hipertensión renovascular</u> : Auscultación cardíaca y de las arterias renales en busca de ruidos. <u>Coartación aórtica</u> : Soplo interescapular o retraso pulsos femorales.
	Palpación y auscultación del corazón y de las arterias carótidas. Palpación de arterias periféricas	<u>Cushing</u> : Facies en luna llena, obesidad troncular, estrías rojizas.
	Comparación de la PA entre ambos brazos (al menos en una ocasión)	Signos de enfermedad tiroidea.

* Si no fuese posible, recopilar información indirecta de estos datos.

4. ABORDAJE FARMACOLÓGICO DE LAS CRISIS HIPERTENSIVAS

- UH: Primeramente, descartar que se trate de una EH. Se debe valorar la administración de sedación suave en caso de que exista ansiedad (1-2 mg de Lorazepam o 5-10 mg de diazepam)¹⁴. Hasta en un 45% de los pacientes, las cifras de PA se pueden controlar con el reposo. Si no es suficiente, debemos averiguar si el paciente ha tomado su medicación antihipertensiva, en caso contrario, reiniciarla, pudiendo resolverse el episodio.

En caso de que continúe o no sea esta la razón de las HTA, se iniciará tratamiento oral con los fármacos citados en la *Tabla 3*¹⁵.

En la *IMAGEN. 1*, se muestra el algoritmo de decisión en el manejo de las UH.

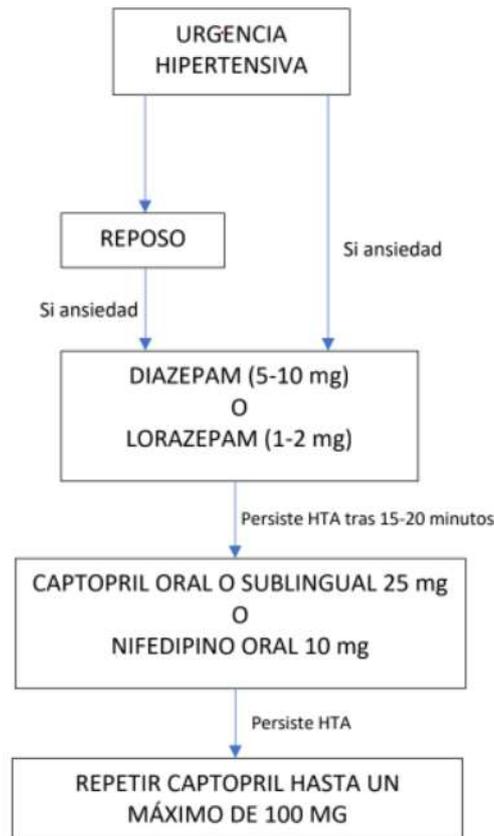


Imagen1. Algoritmo terapéutico en las urgencias hipertensivas¹⁵.

Tabla 3. Fármacos para el tratamiento de UH. Todos se administran vía oral^{14,15}

FÁRMACO	AMLODIPINO	NICARDIPINO	CAPTOPRIL	LABETALOL	ATENOLOL	NIFEDIPINO
DOSIS (mg)	5-10	30	25-50 Máx: 100	100-300	50-100	10

- EH: siempre requiere ingreso. El objetivo es reducir la presión arterial media (PAM) un 15-25% o alcanzar una PAD<10 mmHg en 1-2 horas, alcanzando valores de 160/100 mmHg en las 6 horas posteriores, para ello se utilizará medicación vía parenteral.

$$PAM = PD + \frac{PS - PD}{3} = \frac{3PD + PS - PD}{3} = \frac{2PD + PS}{3}$$

ECUACIÓN.1. Definición de la PAM¹⁸. PS: presión sistólica; PD: presión diastólica.

La elección del tratamiento farmacológico dependerá del tipo de EH y los objetivos clínicos marcados para cada caso (*punto 5, TABLA.5*).

Las características farmacológicas de los principales fármacos utilizados en EH son:

Tabla 4^{4,5,14,18}: Fármacos utilizados en las EH.

FÁRMACO	LATENCIA (MINUTOS)	DURACIÓN DE LA ACCIÓN	DOSIS	CONTRAINDICACIÓN	EFFECTOS ADVERSOS
Esmolol	1-2	10-30 minutos	Bolo: 0,5/1 mg/kg Infusión: 50-300 mcg/kg/min	BAV 2º/3º grado, asma, IC, bradicardia, shock cardiogénico, hipertensión pulmonar	Bradicardia, hipotensión, posible exacerbación del asma
Metoprolol	1-2		Bolo: 2,5-5 mg/kg en 2 min. Puede repetirse cada 5 min. Dosis máxima: 15 mg	BAV 2º/3º grado, asma, IC, bradicardia	Bradicardia
Labetalol	5-10	2-4 horas	Bolo: 20-80 mg en 5-10 min cada 10 min Infusión: 0,5-2 mg/min	BAV 2º/3º grado, asma, IC, bradicardia, shock cardiogénico	Broncoconstricción, náuseas, mareos bradicardia fetal.
Nicardipino	5-15	1,5-4 horas o más	Infusión: 5-15 mg/h. Iniciar a 5 mg/h, aumentar cada 15-30 min 2,5 mg/h hasta PA objetivo	IH, estenosis aórtica	Cefalea, hipotensión, taquicardia refleja
Nitroglicerina	1-5	5-10 minutos	Infusión: 5-100 mcg/min. Aumentar 5 mcg/min cada 5 min	Hipertensión intracraneal, uso concomitante de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa, anemia grave, shock circulatorio	Cefalea, taquicardia refleja, mareos, parestesias, metahemoglobinemia
Urapidilo	3-5	4-6 horas	Bolo: 12,5-25 mg Infusión: 5-40 mg/h		Náuseas, arritmias, agitación

Nitroprusiato	Efecto inmediato	1-10 minutos	Infusión: 0,25-10 mcg/kg/min. Aumentar 0,55 mcg/kg/min cada 5 min	Perfusión cerebral inadecuada, síndrome coronario agudo, uso reciente de inhibidores de la 5-fosfodiesterasa. IH o renal. No más de 24-48 h. No en embarazadas. Usar con vitamina B12.	Intoxicación por cianuro, hipotensión
Nimodipino	Efecto inmediato		Infusión: 1 mg/h (para solución 10 mg/50mL, 5 mL/h), si buena tolerancia hasta 2 mg/h	IH	Hipotensión, cefalea, trombopenia
Fentolamina	1-2	10-30 minutos	Bolo: 5-10 mg, repetir cada 2/4 horas Infusión: 10 mg/100 mL en suero glucosado 5% a 2,5-15 mcg/kg/min	Hipersensibilidad a alguno de los componentes de la formulación	Taquicardia, arritmia, mareo, diarrea, cefalea, infarto de miocardio, dolor en el sitio de inyección
Furosemida	10-20	6-8 horas	Bolo: 20-40 mg Infusión: 200 mg/200 mL (iniciar a 5mL/h y ajustar según respuesta)		Depleción hidrosalina

*BAV: Bloqueo auriculo-ventricular; IC: Insuficiencia Cardíaca; IH: Insuficiencia Hepática.

a. CONTINUIDAD ASISTENCIAL: CONSIDERACIONES AL ALTA DE URGENCIAS⁵

La HTA es una patología crónica, que requiere una serie de medidas y hábitos rutinarios para ayudar a su control. Debe realizarse restricción de sal y alcohol en la dieta, aumentar el ejercicio físico, que ayudará al control de peso y debe cesarse el consumo tabáquico y de otros tóxicos.

Las PA objetivo han de ser <140/90 mmHg, excepto en diabéticos (PAD<85 mmHg) y en personas mayores de 80 años (PAS<150 mmHg).

Para alcanzar estos valores, se recomienda iniciar de forma domiciliaria el tratamiento con antihipertensivos de vida media larga y acudir a controles realizados por atención primaria. De forma que, en caso de repercusión orgánica, sospecha de embarazo o IR, entre otros, pueda derivarse al paciente a consulta especializada.

b. PAPEL DEL FARMACÉUTICO CLÍNICO¹⁹

Como farmacéuticos hospitalarios, es fundamental que realicemos una adecuada conciliación al ingreso. En aquellos pacientes con una enfermedad CV de base, se aconseja la reintroducción del tratamiento en las primeras 24 horas, excepto antianginosos, antihipertensivos y agonistas-alfa, que han de conciliarse dentro de las 4 primeras horas, ya que pueden provocar un síndrome de retirada. Sin embargo, esta conciliación ha de hacerse teniendo en cuenta el estado del paciente, ya que en situaciones de inestabilidad hemodinámica puede ser preferible retirarlos. Es importante hacer un seguimiento estrecho para realizar la recomendación de reintroducir dichos fármacos cuando esta situación haya finalizado.

Futuras visitas a urgencias pueden estar motivadas por la aparición de reacciones adversas secundarias a la medicación antihipertensiva como alteraciones CV (bradicardia, hipotensión) o alteraciones hidroelectrolíticas (hipopotasemia, hipomagnesemia, hiperpotasemia). También, se valorarán las posibles interacciones farmacológicas e informaremos al médico en caso de su detección.

5. RESUMEN: ABORDAJE CLÍNICO-FARMACOLÓGICO DE LAS EMERGENCIAS HIPERTENSIVAS ATENDIDAS EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

La clínica habitual depende del tipo de EH diagnosticada. Algunos de los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, alteraciones visuales, dolor torácico, disnea, mareos y alteraciones neurológicas, presentándose cada uno de ellos en relación con el tipo de órgano afectado⁵. En general, son situaciones que requieren un rápido diagnóstico y tratamiento⁷.

El manejo terapéutico ha de centrarse en determinar los órganos afectados y si el paciente requiere o no de una intervención específica además de la disminución de la PA, así como valorar si existe un precipitante para el aumento de la PA que pueda dirigir el tratamiento, ya que cada tipo de EH, necesita un abordaje diferente a nivel farmacológico⁴.

La elección del tratamiento depende por tanto del órgano afectado como de la presentación de la EH, la farmacocinética y farmacodinamia de la medicación, el perfil hemodinámico y de efectos adversos que puede causar la medicación en los pacientes y de la variabilidad intrínseca de la PA en una EH²⁰.

Tabla 5^{4,5,20,21}: Principales emergencias hipertensivas.

ESCENARIO CLÍNICO	TIPO DE EMERGENCIA HIPERTENSIVA	OBJETIVO CLÍNICO	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO	CONSIDERACIONES
Cerebrovascular	Encefalopatía hipertensiva	Descenso rápido de la PAM \leq 25%. PA diastólica 100-110 mmHg en la 1ªh. Posterior reducción: hasta rango normal en 48-72h.	Labetalol o VD (nitroprusiato, nicardipino o IECA).	Complicaciones asociadas al cuadro clínico: convulsiones, alteraciones de conciencia o incluso coma.
	Accidente cerebrovascular - ITE - HIS	ITE: sólo reducir PA y/o suspender el tratamiento hipotensor si fallo cardiaco o disección arterial y PAS > 220 mmHg y/o PAD 120 mmHg (reducción máxima 15-20% PA inicial en 24h). Si trombólisis realizada, mantener cifras PA < 185/110 mmHg.	Si PAS-PAD > 220-120 mmHg: labetalol/nicardipino. Si PAD > 140 mmHg: nitroprusiato.	<ul style="list-style-type: none"> - Disregulación del flujo cerebral en torno al área neurológica lesionada por el vasoespasmo. - Disminuciones bruscas de la PA pueden empeorar el pronóstico y complicar la isquemia. - En > 50% la crisis HTA es transitoria y se relaciona con la fase aguda del ictus. - En HIS: Contraindicado el uso de hidralazina.
		HIS: sólo reducir si PAS > 180 mmHg o PAD > 110 mmHg (mantener PAS 140-180 mmHg).	Labetalol/nicardipino.	
Cardiovascular	IC congestiva	Normalizar la PA en los primeros 15-30 minutos.	1ª línea: nitratos y DASA. 2ª línea: urapidilo, nitroprusiato.	Evitar ionotropos negativos y vasoconstrictores. Si persiste sintomatología, descartar patología renal. - Evitar β -bloqueantes (labetalol).
	Cardiopatía isquémica (angina inestable, IAM)	Reducción gradual hasta PAD \approx 100 mmHg.	Nitroglicerina y/o labetalol. Precaución uso nicardipino.	Contraindicada hidralazina. No usar VD en monoterapia por riesgo de taquicardia refleja y aumento de la demanda de oxígeno. Precaución fibrinolíticos.

	Disección aórtica aguda	Reducción rápida (en minutos) de PAS 100-120 mmHg y de la FC (< 60 lpm).	Asociación β -bloqueantes (esmolol) y nitroprusiato para control de FC. Otros: nicardipino/labetalol.	- No usar vasodilatadores (nitroprusiato) sin emplear previamente β -bloqueantes. Menos usado labetalol como β -bloqueante por su vida media larga. - Contraindicado hidralazina.
Renal	HTA acelerada-maligna	PAD 100-105 mmHg a las 2-6h de inicio del debut (reducción máxima 25% PAM inicial en 2-6h).	Inhibidores del SRAA. Otros: antagonistas de calcio, diuréticos o β -bloqueantes.	Suele ir acompañada de fracaso renal y/o retinopatía de Keith-Wagener (grados III y/o IV). Contraindicado IECA.
	IR Aguda	Reducción rápida y enérgica de la PA para evitar lesiones irreversibles (microangiopatía trombótica).		Complicación del cuadro de la HTA acelerada-maligna: deterioro de la función renal, hematuria y proteinuria.
Embarazo	Preclamsia grave y eclampsia (convulsiones)	PA < 160/105 mmHg (reducción máxima 25% PA inicial en 2-6h). En las 6h posteriores PAD < 100 mmHg. Monitorización continua de los valores de PA.	Labetalol seguido de nitroglicerina o hidralazina (si eclampsia). Otros: sulfato de magnesio sólo o en sinergia con nifedipino oral.	- Cuadro clínico y complicaciones: HTA, proteinuria, oliguria, trombocitopenia, hepatopatía, edema agudo de pulmón y alteraciones neurológicas. - Contraindicados los inhibidores del SRAA. Control ambulatorio efectivo con α -metildopa.
Exceso de catecolaminas	Feocromocitoma, Guillain-Barré, drogas simpaticomiméticas etc.	Reducir la PAD en un 10-15% o a 110 mmHg (en 30-60 minutos).	1ª línea: α -bloqueantes. 2ª línea: β -bloqueantes.	Usar preferiblemente Fentolamina (α -bloqueantes, 1-2). Si la EH es inducida por cocaína, añadir benzodiazepinas.
Retirada brusca de AntiHTA	HTA de rebote (ejemplo: α -bloqueantes de corta acción)	Reducción máxima de la PAM de un 20% (de minutos a horas).	1ª línea: conciliación de antiHTA. 2ª línea: labetalol o nitroprusiato.	HTA de rebote puede derivar en isquemia coronaria.

VD: vasodilatadores; PA: presión arterial; PAS: presión arterial sistólica; PAD: presión arterial diastólica; PAM: presión arterial media; ITE: infarto tromboembólico; HIS: hemorragia intracraneal y subaracnoidea; IC: insuficiencia cardiaca; DASA: Diuréticos del Asa de Henle; IECA: Inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina; IAM: Infarto agudo de miocardio; FC: frecuencia cardiaca; SRAA: sistema renina-angiotensina-aldosterona; HTA: hipertensión arterial; IR: insuficiencia renal; AntiHTA: antihipertensivos.

6. CASO CLÍNICO

Varón de 57 años que acude a un servicio de urgencias, por presentar disnea. Tras la evaluación inicial y evaluar las pruebas diagnósticas, se diagnostica neumonía, trastorno renal y una crisis hipertensiva.

Datos de interés:

- No alergias medicamentosas conocidas. Tratamiento habitual: tacrolimus 5 mg, alopurinol 100 mg, doxazosina 8 mg y valsartán 160 mg.
- HTA de larga evolución con miocardiopatía hipertensiva.
- Trasplante renal. Insuficiencia renal Crónica (IRC).
- Mal cumplidor, admite no tener un buen control de su PA por no tomar de forma habitual su medicación.

El paciente ingresa en unidad de cuidados intensivos. Alcanza las siguientes cifras de tensión a la mañana siguiente: PAS 190 mmHg y PAD de 110 mmHg. Para intentar controlar el episodio, se administra valsartán 160 mg y doxazosina 8 mg (como parte de su tratamiento habitual). No consigue resolverse el episodio y pasa a considerarse como una urgencia hipertensiva, administrándose amlodipino 10 mg.

Por la tarde, la situación se agrava, repitiéndose las mismas cifras de PA y comenzando el paciente con náuseas y vómitos de contenido alimentario. En este contexto, el facultativo responsable identifica la causa del episodio como una HTA de rebote debido al mal cumplimiento de su tratamiento hipotensor domiciliario.

Pregunta: ¿Cuál de las siguientes posibilidades correspondería a un manejo más apropiado?

- Al tratarse de un paciente con enfermedad renal crónica, lo lógico sería dirigir el tratamiento utilizando inhibidores del SRAA.
- No se trata de una emergencia hipertensiva, continuar con tratamiento vía oral.
- Iniciar un tratamiento intravenoso con labetalol u otro de inicio rápido como el nitroprusiato.
- Iniciar una perfusión con furosemida.

Respuesta correcta: C. Al comienzo del episodio, el paciente alcanza cifras de TA bastante elevadas y el episodio se gestiona como una UH, ya que, a pesar de estos valores, no existe clínica que pueda sugerir algún daño orgánico (se le administró su tratamiento habitual y medicación oral extra). Se confirma que no es un paciente adherente, por lo que podríamos deducir que padece HTA-rebote por mal cumplimiento terapéutico.

Más tarde, el paciente desarrolla clínica inespecífica y persiste la HTA. Se sospecha afectación orgánica y ante compromiso vital pasó a considerarse en una EH. La opción-B se descarta (el episodio no cedió a pesar de tomar su medicación oral). El paciente tenía antecedentes de IRC, pero no presenta clínica específica renal (la opción A descartada). El inicio de acción de la furosemida es de 10-20 minutos. Ante una HTA grave, se necesitan fármacos de acción rápida (opción-D descartada).

5. BIBLIOGRAFÍA

1. NCD Risk Factor Collaboration. Worldwide trends in blood pressure from 1975 to 2015: a pooled analysis of 1479 population-based measurement studies with 19.1 million participants. *Lancet*. 2017;389:37–55.
 2. Chow CK, Teo KK, Rangarajan S, Islam S, Gupta R, Avezum A, et al. Prevalence, awareness, treatment, and control of hypertension in rural and urban communities in high-, middle-, and low-income countries. *JAMA*. 2013;310:959–968.
 3. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2016;387: 957–967
 4. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial [Internet]. *Rev Esp Cardiol*. 2019; 72(2):160.e1-e78 [citado 20 Marzo 2022]. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2018.12.005>
 5. Julián-Jiménez A, Juárez González RA, Rubio Díaz R, Nieto Rojas I. Manual de protocolos y actuación en urgencias. Hospital universitario de Toledo. Quinta edición, 2021
 6. Van den Born BJ, Lip GYH, Brguljan-Hitij J, Cremer A, Segura J, Morales E, et al. ESC Council on hypertension position document on the management of hypertensive emergencies. *Eur Heart J Cardiovasc Pharmacotherapy*. 2018; <https://doi.org/10.1093/ehjcvp/pvy032>
 7. Unger T, Borghi C, Charchar F, Khan NA, Poulter NR, Prabhakaran D, et al. 2020 international society of hypertension global hypertension practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2020;75(6):1334–57. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.120.15026>
 8. Sharma K, Mathews EP, Newton F. CE: Hypertensive emergencies: A review. *Am J Nurs* [Internet]. 2021;121(10):24–35. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/01.NAJ.0000794104.21262.86>
 9. Miller JB, Suchdev K, Jayaprakash N, Hrabec D, Sood A, Sharma S, et al. New developments in hypertensive encephalopathy. *Curr Hypertens Rep* [Internet]. 2018;20(2):13. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1007/s11906-018-0813-y>
 10. Choreño-Parra JA, Carnalla-Cortés M, Guadarrama-Ortiz P. Enfermedad vascular cerebral isquémica: revisión extensa de la bibliografía para el médico de primer contacto. *Med int mex*. [Internet], 2019;35(1):61-79. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/medintmex/mim-2019/mim191h.pdf>
- Herpich F, Rincon F. Management of acute ischemic stroke. *Crit Care Med* [Internet]. 2020;48(11):1654–63. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000004597>

Severino P, D'Amato A, Pucci M, Infusino F, Adamo F, Birtolo LI, et al. Ischemic heart disease pathophysiology paradigms overview: From plaque activation to microvascular dysfunction. *Int J Mol Sci* [Internet]. 2020;21(21):8118. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3390/ijms21218118>

Tchana-Sato V, Sakalihan N, Defraigne JO. Aortic dissection. *Rev Med Liege*. 2018;73(5–6):290–5

Aguilar Rodriguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Perez-Jacoiste Asín MA, et al. Manual de diagnóstico y terapéutica Médica. Hospital universitario 12 de Octubre, 7º edición, 2012.

Martín E, García E. Actualización de las crisis hipertensivas [Internet]. Samfyc.es. [citado el 26 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.samfyc.es/pdf/GdTCardioHTA/20098.pdf>

Cuspidi C, Ambrosioni E, Mancia G, Pessina AC, Trimarco B, Zanchetti A. Role of echocardiography and carotid ultrasonography in stratifying risk in patients with essential hypertension: the Assessment of Prognostic Risk Observational Survey. *J Hypertens*. 2002;20:1307–1314.

Perrone-Filardi P, Coca A, Galderisi M, Paolillo S, Alpendurada F, de Simone G, et al. Noninvasive cardiovascular imaging for evaluating subclinical target organ damage in hypertensive patients: a consensus article from the European Association of Cardiovascular Imaging, the European Society of Cardiology Council on Hypertension and the European Society of Hypertension. *J Hypertens*. 2017;35:1727–1741

Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C, et al. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA guideline for the prevention, detection, evaluation, and management of high blood pressure in adults: A report of the American college of cardiology/American heart association task force on clinical practice guidelines. *Hypertension* [Internet]. 2018;71(6):e13–115. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1161/HYP.000000000000065>

Calderón Hernanz B, Noguera AO, Vecina ST, Parejo IB, García Peláez M, Borrego AJ, et al. Conciliación de los medicamentos en los servicios de urgencias [Internet]. Sefh.es. [citado el 25 de abril de 2022]. https://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/documentos/conciliacion-de-los-medicamentos-en-los-servicios-de-urgencias_articulo.pdf

Elliot WJ, Varón J. Evaluation and treatment of hypertensive emergencies in adults [Internet]. Bakris GL, editor. Up to date actualizado 15 abril 2022 [citado 22 Abril 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-treatment-of-hypertensive-emergencies-in-adults#H23657850>

Benken ST. Hypertensive Emergencies. Lat I, editor. CCSAP 2018 Book 1: Medical Issues in the ICU [Internet]. ACCP, enero de 2018 [citado 05 Marzo 2022]; Disponible: https://www.accp.com/docs/bookstore/ccsap/ccsap2018b1_sample.pdf

6. Accidentes cerebrovasculares

Autores: Juana María Romera García, Belén Mayo Canalejo, Elena Torres Degayón, Paula García Mayordomo, María Teresa Franco Sereno.

Hospital General Universitario de Ciudad Real.

1. INTRODUCCIÓN

Los accidentes cerebrovasculares (ACV) son alteraciones bruscas, transitorias o permanentes, del funcionamiento de una o varias regiones del sistema nervioso central que aparecen como consecuencia de un trastorno circulatorio cerebral. Su manifestación aguda se conoce con el término «ictus», recomendado por el grupo de estudio de enfermedades cerebrovasculares de la Sociedad Española de Neurología para evitar otros más confusos o menos explícitos como «accidente cerebrovascular» o similares¹.

Son lesiones neurológicas urgentes por su presentación súbita y violenta, y porque los mecanismos lesionales que se desencadenan progresan muy rápidamente con escaso margen temporal para que los tratamientos pueden ser eficaces. Por ello, su diagnóstico precoz es fundamental para minimizar el daño neuronal del paciente determinando un gran impacto en el pronóstico funcional¹.

No solo son causa importante de morbimortalidad mundial y un problema de salud pública de primer orden, sino que además representan la primera causa de mortalidad en mujeres y tercera en varones, así como la primera causa de discapacidad permanente en adultos en nuestro entorno. La repercusión de esta patología, tanto a nivel personal y familiar como en el ámbito profesional, es enorme, implicando un gasto económico muy elevado para los servicios sanitarios y sociales².

La atención sanitaria del ictus es un claro ejemplo de coordinación multidisciplinar al tratarse de una patología tiempo-dependiente en la cual, la identificación de los síntomas, el traslado urgente al centro hospitalario y un diagnóstico clínico correcto complicado por la amplia variedad de expresiones clínicas, son cruciales para asegurar una buena evolución. En las últimas décadas, la progresión de conocimientos neurológicos en este campo ha sido exponencial, con un mayor conocimiento de las entidades causales específicas, la fisiopatología y la patogenia.

Así mismo, se ha logrado un diagnóstico específico precoz y el desarrollo de medicamentos y técnicas no farmacológicas eficaces. Aun así, el estrecho margen riesgo/beneficio de los tratamientos específicos y altamente eficaces hace necesaria una dotación adecuada de recursos para los centros hospitalarios y una organización asistencial fundamental³.

Los ictus se clasifican según criterios clínicos, topográficos, fisiopatológicos, diagnósticos y pronósticos. Sin embargo, en líneas generales, se dividen en función de si se produce un déficit sanguíneo por la oclusión de un vaso (ictus isquémico), o la rotura de una estructura vascular, ya sea arterial o venosa, y su posterior extravasación de sangre hacia el parénquima cerebral (ictus hemorrágico). De esta forma se puede hablar de^{4, 5}:

- Isquemia cerebral (80-85%): si es focal afectaría a una única zona del encéfalo, mientras que la global se origina por un descenso del flujo sanguíneo en toda la estructura, afectando a los hemisferios cerebrales de forma difusa, con o sin lesión asociada del tronco encefálico y/o el cerebelo. Se distinguen:
 - Accidente isquémico transitorio (AIT): déficit neurológico focal, autolimitado, con una duración habitual <60min (aunque puede prolongarse, sin sobrepasar las 24h) y sin evidencia en la neuroimagen.
 - Ictus isquémico: necrosis tisular cerebral con evidencia en la neuroimagen, secundaria a una disminución del aporte circulatorio, con una duración habitual >24h. Según su etiología, se clasifica en:
 - Aterotrombótico: infarto mediano/grande a nivel cortical/subcortical y localización carotídea/vertebrobasilar, relacionado con aterosclerosis de arteria grande.
 - Cardioembólico: infarto mediano/grande y localización cortical, relacionado con enfermedades como fibrilación auricular, estenosis de válvula mitral, endocarditis infecciosa o tumores cardíacos.
 - Lacunar: pequeño infarto que únicamente afecta a nivel subcortical.
 - Hemodinámico: déficit sanguíneo cerebral determinado por una situación mantenida de shock (cardiogénico, hipovolémico o séptico), que produce isquemia simétrica entre ambos hemisferios cerebrales.
 - Inhabitual: infarto de cualquier tamaño o localización (descartando los anteriores), relacionado con trastornos sistémicos (conectivopatía, infección, neoplasia, síndrome mieloproliferativo, alteraciones metabólicas, etc.) o enfermedades como malformación arteriovenosa, trombosis venosa cerebral (TVC), migraña, etc.

- De causa indeterminada: ausencia de etiología tras estudio diagnóstico completo o coexistencia de causas. Relacionado con fibrilación auricular paroxística, neoplasias ocultas, fuentes de cardioembolismo, presencia de ateromatosis, etc.
- Ictus hemorrágico (15-20%): clínicamente es complicado diferenciarlo del anterior, salvo que tenga sobreañadido importantes signos de hipertensión intracraneal (HTIC) sobre la focalidad neurológica. Se subdivide en dos tipos de hemorragias:
 - Subaracnoidea: presencia de sangre en el espacio subaracnoideo, secundaria a un sangrado en otra localización. El 85% de las hemorragias primarias se relacionan con la rotura de un aneurisma, el 10% son hemorragias perimesencefálicas de buen pronóstico y rara vez asociadas a malformaciones vasculares. El 5% restante son de causa inhabitual.
 - Intracerebral:
 - Intraparenquimatosa: su principal causa es la hipertensión arterial (HTA), normalmente relacionada con una emergencia hipertensiva. Otras etiologías frecuentes: angiopatía amiloide (ancianos), farmacológicas (anticoagulantes), tóxicas (alcohol, cocaína), malformaciones vasculares (aneurismáticas o arteriovenosas), alteraciones hematológicas (discrasias sanguíneas o coagulopatías), tumorales (primarios o metastásicos) y TVC.
 - Intraventricular: normalmente secundarias a la apertura de una hemorragia intraparenquimatosa al sistema ventricular. En caso de ser primarias, suelen ser de etiología hipertensiva o por malformaciones vasculares.
- TVC o trombosis de senos venosos: es una causa infrecuente pero grave de ictus. Su etiología más frecuente es un estado de hipercoagulabilidad de base con un factor hormonal sobreañadido (anticonceptivos orales, embarazo o puerperio). En edades avanzadas es más frecuente que ocurra por deshidratación o, generalmente, idiopática. Produce síntomas de HTIC, como cefalea intensa y duradera, o vómitos, y puede ir asociada a un déficit focal neurológico, crisis comicial, alteración del nivel de consciencia o papiledema.

2. TRATAMIENTO

El abordaje terapéutico de los ACV se centra en dos tipos de medidas:

- Generales: comunes a todos los tipos de ACV.
- Específicas: según se trate de una situación de isquemia o de ictus hemorrágico.

MEDIDAS GENERALES

Medidas de soporte dirigidas a la estabilización y control de las constantes vitales del paciente en las primeras 24-72h^{6, 7}:

- Mantenimiento de la glucemia en niveles <140-180mg/dl, realizando controles de glucemia capilar cada 6-8h, ya que niveles superiores se asocian a peor pronóstico vital y funcional.
- Manejo de la hipoxemia con monitorización continua de la SatO₂ y administración de oxigenoterapia para disminuir el sufrimiento celular y prevenir el daño neurológico (SatO₂>95%).
- Control de la volemia mediante ajuste de fluidoterapia. Evitar el uso de sueros hipotónicos y glucosados (salvo hipoglucemia y pacientes diabéticos) ya que empeoran el edema cerebral. Administrar suero salino fisiológico 0.9% (30ml/kg).
- Manejo de la hipertermia. Ante todo, descartar posibles causas infecciosas que puedan requerir administración de antibióticos. Puede requerirse la administración de paracetamol (1g).
- Control de la presión arterial (PA). Cuando se eleva durante la fase aguda, se recomienda utilizar antihipertensivos que no produzcan vasodilatación cerebral ni hipotensión brusca sino lenta y gradual (evitar descensos >15%):
 - **Labetalol** en bolos de 10-20mg en 1-2min, repitiéndose cada 10-20min -dosis máxima (Dmáx) 300-400mg/día-. Contraindicado en bradicardia grave, asma, insuficiencia cardíaca o bloqueo auriculoventricular. Alternativas si contraindicación:
 - **Nicardipino** en perfusión de 5mg/h, aumentando 2,5mg/h cada 5-15min (hasta un máximo de 15mg/h).
 - **Urapidilo** en bolo lento de 10-50mg (repitiendo hasta un máximo de 50-100mg) seguido de perfusión continua (PC) de 9-30mg/h.
 - **Nitroprusiato**, comenzando a 0,15-0,3mg/kg/min y aumentando 10mg/min cada 5min (Dmáx 10mg/kg/min). Contraindicado si HTIC.
- Crisis convulsivas. Empeoran la lesión neurológica, por lo que deben ser tratadas inicialmente con benzodiacepinas (**diazepam** 5-10mg o **midazolam** 2,5-5mg intravenoso (IV), vigilando siempre posible depresión respiratoria) y posteriormente con antiepilépticos como:
 - **Fenitoína** (18 mg/kg IV en 1h)
 - **Valproato** (15 mg/kg IV en bolo lento)
 - **Levetiracetam** (500-1.000mg en 5min)

MEDIDAS ESPECÍFICAS

ISQUEMIA CEREBRAL

El objetivo será restablecer el flujo sanguíneo de la zona afectada y adoptar medidas preventivas.

1. TERAPIAS DE REPERFUSIÓN

Su objetivo es conseguir la recanalización arterial, lo más precoz y eficazmente posible, para conseguir la reperfusión del tejido en riesgo de isquemia. Se pueden emplear una o ambas en función del tipo de ictus, del tiempo de evolución y de las pruebas complementarias.

- Fibrinólisis

Consiste en la reperfusión sistémica farmacológica mediante la administración IV de **activador tisular recombinante del plasminógeno (rTPA)**, cuya función es restablecer el flujo sanguíneo cerebral mediante la disolución del trombo con alta tasa de recanalización precoz.

Varios estudios randomizados (NINDS, ECASS, ATLANTIS)⁸ recomiendan el tratamiento con **alteplasa** 0,9 mg/kg hasta D_{máx} de 90mg (10% de la dosis total en bolo a pasar en 1min, y pasados 5min, el 90% restante en perfusión intravenosa de 1h), en pacientes con infarto cerebral agudo <4,5h de evolución, ya que el tratamiento mejora la evolución clínica y funcional a los 3 meses (nivel de evidencia 1a).

No se debe administrar ácido acetilsalicílico (AAS), anticoagulantes orales (ACO) ni heparina, en las siguientes 24h. Las complicaciones hemorrágicas, y concretamente la hemorragia cerebral sintomática, son el principal riesgo del tratamiento con rTPA. Sin embargo, tiene un margen de seguridad adecuado si se siguen estrictamente las recomendaciones de administración y los criterios de selección (tabla 1)⁸.

Tabla 1. Tratamiento trombolítico con rTPA

TRATAMIENTO TROMBOLÍTICO CON RTPA	
Criterios de inclusión	
Pacientes con ictus isquémico agudo de menos de 4,5h de evolución en los que no ocurra alguno de los siguientes criterios de exclusión.	
Criterios de exclusión	
<ol style="list-style-type: none"> 1. Hemorragia intracraneal en TC. 2. Evolución de los síntomas > 4,5h o desconocimiento de la hora de inicio. 3. Síntomas menores o en mejoría franca antes del inicio de la infusión. 4. Ictus grave según criterios clínicos (NIHSS \geq 25) o de neuroimagen. 5. Síntomas sugestivos de hemorragia subaracnoidea, aunque el TC sea normal. 6. Tratamiento con heparina en las 48h previas y TTPa elevado o con HBPM a dosis anticoagulantes en las 12h previas. 7. Ictus en los 3 meses previos. 8. Contaje de plaquetas < 100.000. 9. Glucemia < 50 mg/dl o > 400 mg/dl, que no se corrigen. 10. Presión arterial sistólica > 185 mmHg, presión arterial diastólica > 105 mmHg o necesidad de medidas agresivas para bajar la tensión arterial a estos límites. 11. Diatesis hemorrágica conocida. 12. Tratamiento con anticoagulantes orales. Puede considerarse tratamiento con rTPA si INR \leq 1,7. 13. Sangrado grave reciente o manifiesto. 14. Historia de hemorragia intracraneal. 15. Antecedentes de HSA por rotura aneurismática. 16. Historia de lesión del sistema nervioso central (aneurismas, neoplasias, cirugía intracraneal o espinal). 17. Retinopatía hemorrágica (p. ej. retinopatía diabética). 18. Antecedentes de masaje cardíaco, parto o punción en vaso sanguíneo no accesible en los 10 días previos. 19. Endocarditis bacteriana, pericarditis. 20. Pancreatitis aguda. 21. Enfermedad ulcerativa gastrointestinal documentada en los 3 meses previos. Varices esofágicas. Malformaciones vasculares intestinales conocidas. 22. Neoplasia con aumento del riesgo de sangrado. 23. Enfermedad hepática severa (insuficiencia hepática, cirrosis, hipertensión portal, hepatitis activa). 24. Cirugía mayor o trauma significativo en los tres meses previos. 	

Otra alternativa es **tenecteplasa**¹⁰, cuya administración intravenosa (0,25mg/kg) tiene una semivida 5 veces más larga al tener mayor especificidad por la fibrina y mayor resistencia al activador tisular del plasminógeno, permitiendo su administración en un solo bolo. No obstante, en España no tiene indicación en accidentes cerebrovasculares.

- Trombectomía mecánica (TM)

Su objetivo es la ruptura mecánica y extracción del trombo mediante técnicas endovasculares (cateterismo) para conseguir la recanalización arterial. Se suele utilizar cuando la fibrinólisis no es posible, pero no todos los ictus son subsidiarios de este tratamiento¹¹. Solo se puede realizar en grandes vasos (arteria carótida, partes proximales de la arteria cerebral media, anterior y posterior, arteria basilar y arterias vertebrales). Debe efectuarse en las primeras 6h del inicio de los síntomas, en pacientes con una escala de Rankin modificada (ERm) de 0 o 1, con puntuaciones en escalas NIHSS (Tabla 2)^{12,13} y ASPECTS >6, y en los que la oclusión responsable se localiza en un segmento carotídeo o en el segmento M1 de la arteria cerebral media.

ESCALA DE VALORACIÓN NIHSS:	
1-3	Déficit leve
4-15	Déficit moderado
16-24	Déficit grave
≥ 25	Déficit muy grave

Tabla 2. Escala NIHSS (National Institute of Health Stroke Score)

ESCALA NIHSS (NATIONAL INSTITUTE OF HEALTH STROKE SCORE)	
1. Nivel de consciencia	
a. Alerta	
Alerta con respuestas normales	0
No alerta, pero responde a mínimos estímulos verbales	1
No alerta, pero responde a estímulos repetidos o dolorosos (no reflejos)	2
No responde a estímulos dolorosos o solo con movimientos reflejos	3
b. Preguntas orales: preguntar el mes actual y la edad (puntuar solo la primera respuesta).	

Ambas respuestas son correctas	0
Solo una respuesta es correcta, IOT, muy disártrico o barrera idiomática	1
Ninguna es correcta	2
c. Órdenes motoras: cerrar – abrir los ojos y cerrar – abrir la mano (lado no parético).	
Ambas respuestas son correctas	0
Solo una respuesta es correcta	1
Ninguna es correcta	2
2. Mirada conjugada: significa que los 2 ojos hacen lo mismo y, en reposo, los ojos están en posición central. Explorar solo la mirada horizontal voluntaria o con reflejos óculo-cefálicos en comatosos.	
Normal	0
Paresia parcial de la mirada o paresia periférica de un nervio óculo-motor	1
Paresia total o desviación forzada de la mirada conjugada	2
3. Campos visuales por confrontación: a un metro de distancia del paciente y tapar el ojo que no va a ser explorado. Explorar los cuadrantes superiores e inferiores.	
Visión no alterada	0
Hemianopsia parcial o extinción visual	1
Hemianopsia completa	2
Ceguera total	3
4. Paresia facial: enseñar los dientes, si no colabora se puede explorar con un estímulo doloroso.	
Movimiento normal (simetría de las hemicaras)	0
Mínima asimetría	1
Parálisis de la zona inferior de una hemicara	2
Parálisis de las zonas inferior y superior de una hemicara	3
5. Paresia del brazo: primero el brazo no parético. Levantar y extender el brazo a 90°. Paciente en decúbito, extender el brazo a 45°.	
a. Lado derecho	
Mantiene la posición durante 10 segundos, amputación o inmovilización	0

Claudica en menos de 10 segundos sin tocar la cama	1
Claudica en menos de 10 segundos y la extremidad toca la cama	2
Existe movimiento, pero no alcanza la posición o cae inmediatamente	3
Parálisis de la extremidad	4
b. Lado izquierdo	
Igual que el lado derecho	
6. Paresia de la pierna: primero la pierna no parética. Levantar la pierna extendida a 30°.	
a. Lado derecho	
Mantiene la posición durante 5 segundos, amputación proximal o inmovilización	0
Claudica en menos de 5 segundos sin tocar la cama	1
Claudica en menos de 5 segundos y la extremidad toca la cama	2
Existe movimiento pero no alcanza la posición o cae inmediatamente	3
Parálisis de la extremidad	4
b. Lado izquierdo	
Igual que el lado derecho	
7. Dismetría (ataxia: descoordinación en el movimiento): dedo-nariz y talón-rodilla, realizar con los ojos abiertos.	
Ausente, amputación, déficit motor o fusión de la articulación	0
Ataxia en una extremidad	1
Ataxia en dos extremidades	2
8. Sensibilidad: con aguja explorar la cara, los brazos, el tronco, el abdomen y las piernas (no manos ni pies). En paciente obnubilado evaluar la retirada al estímulo doloroso.	
Normal	0
Leve hipoestesia (lo nota)	1
Anestesia o paciente en coma	2
9. Lenguaje: describir un dibujo o leer una lista de palabras y frases. En paciente mudo o IOT explorar según su escritura.	
Normal	0

Afasia leve o moderada (se puede entender)	1
Afasia grave (no se puede entender)	2
Comprensión nula o en coma	3
10. Disartria: valorar solo la articulación.	
Normal o IOT	0
Leve o moderada (se puede entender)	1
Grave, ininteligible o mudo	2
11. Extinción, inatención, negligencia: <u>Extinción:</u> en caso de estímulos bilaterales simultáneos, el paciente no es capaz de percibir en el lado contralateral a la lesión. <u>Negligencia:</u> el paciente es incapaz de orientarse o responder ante un estímulo en el lado contralateral a la lesión. <u>Inatención:</u> el paciente ignora los estímulos en el lado contralateral a la lesión.	
Sin alteraciones	0
Inatención o extinción en una modalidad (visual, táctil, espacial o corporal)	1
Inatención o extinción en más de una modalidad. No reconoce su propia mano o solo reconoce una parte del espacio.	2

2. PREVENCIÓN SECUNDARIA

Dirigida a la reducción de morbilidad y repeticiones de ictus:

- Estatinas

Tienen efecto protector además de hipolipemiante. Varios estudios^{8,9} han demostrado que el tratamiento con estatinas previo al ictus conlleva mejor pronóstico y su retirada es un factor independiente de mal pronóstico (nivel de evidencia 2b). Además, su administración precoz mejora la evolución de los pacientes con ictus agudo. Las más utilizadas son **atorvastatina** (80mg/día vía oral (VO)) y **rosuvastatina** (20mg/día VO)¹³.

- Antiagregantes

Los ensayos *International Stroke Trial* (IST)¹⁴ y *Chinese Acute Stroke Trial* (CAST)¹⁴ demostraron un efecto beneficioso de la administración de AAS para prevenir la recidiva isquémica precoz y mejorar el pronóstico en la fase aguda del infarto cerebral de origen ateromatoso. Se debe administrar una dosis de carga de 300mg seguida de 50-100mg/día de forma indefinida. El incremento de hemorragias es solo del 2%.

En la fase aguda, se puede administrar **acetilsalicilato de lisina** vía parenteral (450mg/24h), que ha demostrado mejorar el pronóstico a los 6 meses y reducción de recidivas precoces.

Por otro lado, **clopidogrel, ticlopidina, dipyridamol y prasugrel**, fueron evaluados para la prevención secundaria del infarto cerebral, pero no en la fase aguda. La combinación de AAS y clopidogrel suele ser la más usada con NIHSS \leq 3 o alto riesgo de AIT. En estos casos, clopidogrel comienza con dosis de carga de 300-600mg seguida de 75mg/día.

Se han realizado estudios con inhibidores de la glicoproteína IIb/IIIa, como el **abciximab** (estudio AbESTT-II^{39,6}, con mayores tasas de recanalización arterial, pero también de hemorragias y, por tanto, un balance global riesgo/beneficio negativo.

- Anticoagulantes

La utilización de anticoagulantes es un tema controvertido ya que no se ha demostrado claramente su eficacia en el ictus aterotrombótico. Estarían indicadas dosis plenas de heparina (1mg/kg/12h vía subcutánea (SC)) en pacientes seleccionados, como aquellos con ictus de repetición. Suele comenzarse con heparina sódica con un bolo inicial de 5.000UI seguida de PC de 4,8mg/kg/24h en caso de ictus leves-moderados. Es importante realizar controles de TTPA cada 6h. Las contraindicaciones de la heparina incluyen infartos extensos, HTA incontrolada y patología de pequeño vaso. El *Heparin in Acute Embolic Stroke Trial* (HAEST)¹⁵ estudió el efecto en la fase aguda del infarto cerebral en pacientes con fibrilación auricular, demostrando que las HBPM aumentan el riesgo de hemorragia y que este tratamiento no proporciona beneficios comparado con AAS a 160mg/día.

En cuanto a los ACO, el estudio ESPRIT^{16,17} concluyó que la anticoagulación de intensidad media (INR 2-3) no era más efectiva que AAS en la prevención, y que el posible efecto protector se contrarrestaba por exceso de complicaciones hemorrágicas. Por tanto, no presentan ventajas frente al tratamiento antiagregante. Además, el tratamiento anticoagulante intenso (INR 3-4,5) se asoció a un aumento significativo de la mortalidad total y de episodios hemorrágicos graves.

ICTUS HEMORRÁGICO

El tratamiento de las hemorragias cerebrales se centra principalmente en el manejo de la HTIC y anticoagulación:

- Tratamiento de la HTIC

Neurocirugía debe valorar, de forma individualizada, el drenaje del hematoma o una derivación ventricular externa, si existe hidrocefalia obstructiva.

▪ Manejo de la hemostasia

En el caso de hemorragias cerebrales tratadas con anticoagulantes, lo principal es antagonizar el efecto de los mismos, manteniendo un **INR<1,5**. Este valor se considera suficiente para evitar cualquier riesgo de recidiva hemorrágica¹⁸.

En pacientes con **acenocumarol**, se utilizará el complejo **protrombina-vitamina K** (dosis de protrombina según INR combinado con 2-5mg de vitamina K intravenosa lenta¹⁹.

INR	COMPLEJO PROTROMBÍNICO
2,0 – 3,9	25U/kg
4,0 – 6,0	35U/kg – 50U/kg
>6,0	50U/kg

En el caso de **dabigatrán**, se realizará mediante **idarucizumab** (5g en bolo IV o PC de 20min)²⁰. Para la reversión de heparina se utilizará **sulfato de protamina** para reducir el TTPA (0,5-1mg por cada 100UI de heparina)²¹.

Además, el déficit de factores de la coagulación o anormalidades plaquetarias pueden contribuir a un crecimiento de la hemorragia. Por ello, es importante corregir estos factores lo más rápido posible mediante su administración (ej. en el caso de un paciente con hemofilia se administra **factor VII recombinante activado**, o ante pacientes con trombocitopenia, **concentrados de plaquetas**)²¹.

Si la HTIC se debe al tratamiento fibrinolítico, puede ser necesaria la administración de plasma fresco congelado, plaquetas o antifibrinolíticos como el **ácido aminocaproico** o **ácido tranexámico**¹⁸.

Posible aportación del farmacéutico: la intervención del farmacéutico en el servicio de urgencias (SU) frente al manejo del paciente con ACV puede, además de facilitar la colaboración con otros profesionales sanitarios, ayudar a mejorar la calidad de la atención sanitaria mediante un uso eficiente y seguro de los medicamentos. Algunos puntos clave a través de los cuales el farmacéutico puede aportar un valor al SU en este ámbito son:

- Elaboración de protocolos farmacoterapéuticos: como se ha visto, al tratarse de una patología urgente, el periodo de tiempo durante el cual los tratamientos pueden ser eficaces es muy corto. Por ello, la elaboración de protocolos farmacoterapéuticos de soporte para la prescripción y dosificación, incluyendo situaciones especiales como insuficiencia renal, puede ser de gran ayuda.

Esta optimización de la terapia farmacológica permite disminuir el tiempo entre el inicio del ictus y el acceso al tratamiento especializado adecuado.

- Protocolos de mantenimiento y reposición de “stocks”: al ser medicación tiempo-dependiente, es muy importante establecer este tipo de protocolos para que nunca falten en el SU. Puede realizarse mediante un sistema de botiquines pactados mediante el cual se enviaría la medicación establecida cada cierto tiempo, o con almacenes automatizados de medicación cuya reposición se realice, según el establecimiento de un estocaje máximo y mínimo, diariamente de manera automatizada.

3. CASO CLINICO

1. **Motivo de Ingreso:** Mujer de 85 años que ingresa en Urgencias por Código Ictus.

2. Antecedentes Personales:

- Hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, depresión.
- Vértigos, soplo cardíaco, artrosis de columna.
- Independiente para las actividades básicas de la vida diaria.
- Intolerancia a nitroglicerina.
- Tratamiento actual: AAS 100mg, valsartán + amlodipino 160/5mg, furosemida 40mg, paracetamol 1g, duloxetina 60mg, metformina 850mg, nebivolol 5mg, omeprazol 20mg, simvastatina 10mg y lormetazepam 1mg.

3. Evolución Clínica y Tratamiento:

Paciente que en domicilio sobre las 11:30h experimenta cuadro de desconexión del medio, desviación de comisura labial a la derecha, hemiparesia derecha y afasia global. En el servicio de urgencias de su hospital se activa código ictus y se decide su traslado al hospital de referencia.

Sobre las 14:30h llega al servicio de Urgencias y se le realiza un TAC craneal en el que no se observan signos de sangrado intracraneal pero sí pequeños focos de isquemia crónica, un ANGIO-TAC en troncos supraaórticos en el que se observa un posible trombo y un TAC de perfusión en el que se observan áreas con necrosis y áreas con penumbra isquémica. Además, se le realiza la escala NIHSS con una puntuación de 26 (grave).

La paciente es diagnosticada de **ACV isquémico agudo del territorio arteria coronario media (ACM) izquierda** de probable origen cardioembólico.

Se revisan criterios de inclusión y exclusión para el tratamiento fibrinolítico IV y se pauta **alteplasa** 80mg (8mg en bolo y el resto en perfusión durante 1h).

Además, se valora la posibilidad de trombectomía, pero se desestima por edad y situación basal de la paciente.

En Urgencias también pautaron por si precisara labetalol, diazepam y tiaprida, y le administró oxígeno mediante gafas nasales además de controlar los niveles de glucemia.

Al día siguiente, se realiza un TAC 24h post-fibrinólisis donde no se observan imágenes de sangrado intra/extraaxial de tamaño significativo ni desplazamiento de estructuras de línea media. Se concluye como ictus isquémico ACM-I fibrinolizado y se gestiona el traslado a su hospital de referencia. Debido a la situación de la paciente, evoluciona desfavorablemente hasta que fallece a los pocos días.

4. Discusión:

Atendiendo a las medidas generales para la estabilización de la paciente, se controlaron los niveles de glucemia regularmente y recibió oxigenoterapia para mantener una saturación >95%. Se pautó tratamiento para regular la tensión arterial (labetalol) y anticonvulsivantes (diazepam y tiaprida).

En cuanto a las medidas específicas de la isquemia cerebral, se inició el tratamiento fibrinolítico según la pauta recomendada por las principales guías y no se administró ningún anticoagulante en las siguientes 24h. Se valoró realizarle una trombectomía mecánica, pero fue descartado por sus comorbilidades.

A pesar de adecuarse el tratamiento a las principales recomendaciones, la evolución de la paciente no fue favorable y acabó falleciendo.

Pregunta: ¿Qué tratamiento podría haber llevado la paciente al alta?

Como tratamiento dirigido a la reducción de la morbilidad y a las repeticiones de ictus, se le podría haber añadido clopidogrel al AAS que ya tomaba (doble antiagregación) y mantener la estatina ya prescrita (simvastatina) o cambiarla por atorvastatina o rosuvastatina. También es importante la revisión del resto de tratamiento domiciliario para detectar posibles interacciones y prescripciones potencialmente inadecuadas (PPI). En cuanto a las interacciones, se observó que amlodipino podría aumentar las concentraciones de simvastatina, aunque al ser baja la dosis de esta, no conllevaría grandes alteraciones. Atorvastatina y rosuvastatina, por el contrario, no presentan esta interacción pudiendo ser una mejor opción de tratamiento. Al añadir clopidogrel, podría verse reducida su efectividad debido al omeprazol por lo que se debería intercambiar por pantoprazol. Como PPI, se observó que llevaba prescrito lormetazepam desde hacía varios años cuando las recomendaciones según ficha técnica son de 2-4 semanas de duración.

El farmacéutico de urgencias, como especialista del medicamento, tiene un papel importante en este ámbito de deprescripción y/o adecuación del tratamiento, en colaboración con el resto de profesionales implicados en la atención del paciente.

4. BIBLIOGRAFÍA

1. Matías-Guiu J, Villoria Medina F, Oliva Moreno J, Viñas Diz S, Martí Canales JC. Estrategia en Ictus del Sistema Nacional de Salud [Internet]. Ministerio de Sanidad y Política Social. Depósito Legal: M-51324. 2009. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/sns/planCalidadSNS/docs/EstrategiaIctusSNS.pdf>
2. Pérez C, Servicio L, Hcuz N. CÓDIGO ICTUS ASPECTOS FARMACOTERAPEÚTICOS <https://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/GIMUR2019/jueves14/11-cristina-perez-lazaro-codigo-ictus-manejo-farmacoterapeutico.pdf>
3. J. Álvarez Sabín, A. Rovira Cañellas, C. Molina JS y JMM. Guía para la utilización de métodos y técnicas diagnósticas en el ictus. Guía para el diagnóstico y tratamiento del ictus. 2006. 25-64 p.
4. Julián Jiménez A (Coordinador). Manual de protocolos y actuación en Urgencias [Internet]. Manual de Protocolos y Actuación en Urgencias. 2016. Disponible en: https://toledo.sanidad.castillalamancha.es/sites/toledo.sescam.castillalamancha.es/files/publicaciones/08/07/2021/manual_de_urgencias.pdf
5. Bibiano C, Sanz T, Esparza C, Montero M, Puig R. Manual de Urgencias. Hosp Univ Infanta Leonor Madrid [Internet]. 2018;3(89):1456-61. Disponible en: https://www.urgenciasyemergen.com/wp-content/uploads/dlm_uploads/2018/10/Manual-de-urgencias-3ed-Bibiano.pdf
6. Jacquens A, Guidoux C, Mathon B, Clarençon F, Degos V. Tratamiento de los accidentes cerebrovasculares en la fase aguda. EMC - Anestesia-Reanimación [Internet]. 2020; Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1280470320436473>
7. Héctor Alonso. Perla Clínica. X Curso GIMUR. 2016 https://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/GIMUR2017/jueves16/2-Jueves-Hector_Alonso.pdf
8. Alonso de Leciñana M, Egido JA, Casado I, Ribó M, Dávalos A, Masjuan J, et al. Guía para el tratamiento del infarto cerebral agudo [Internet]. Neurología. 2014. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-neurologia-295-pdf-S0213485311004063>
9. Ictus y estatinas: más allá de la reducción de los valores de colesterol [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-clinica-e-investigacion-arteriosclerosis-15-pdf-13130955>
10. Ministerio de Sanidad PS e I. FICHA TÉCNICA Metalyse. Agencia Eur Medicam [Internet]. 2020;1-33. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/kyntheum-epar-product-information_es.pdf
11. Powers WJ, Rabinstein AA, Ackerson T, Adeoye OM, Bambakidis NC, Becker K, et al. 2018 Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke: A Guideline for Healthcare Professionals From the American Heart Association/American Stroke Association. Vol. 49, Stroke. 2018. 46-110 p.
12. Grupo Neuro-Ictus. Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. [cited 2022 Jun 17]; Available from: <https://tiempoescerebro.com/wp-content/uploads/2017/06/nihss.pdf>
13. Cabrera González N. MANEJO DEL ICTUS EN URGENCIAS http://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/GIMUR2016/jueves17/10-DRA-NAYRA-CABRERA_171116.pdf
14. Chen ZM, Sandercock P, Pan HC, Councell C, Collins R, Liu LS, et al. Indications for Early Aspirin Use in Acute Ischemic Stroke. Stroke [Internet]. 2000 [cited 2022 Jun 16];31(6):1240–9. Available from: <https://www.ahajournals.org/doi/abs/10.1161/01.str.31.6.1240>
15. Berge E, Abdelnoor M, Nakstad PH, Sandset PM. Low molecular-weight heparin versus aspirin in patients with acute ischaemic stroke and atrial fibrillation: a double-blind randomised study. HAEST Study Group. Heparin in Acute Embolic Stroke Trial. Lancet 2000;355:1205-10.

16. 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):168-83.
17. Halkes PH, van Gijn J, Kappelle LJ, Koudstaal PJ, Algra A, ESPRIT Study Group. Aspirin plus dipyridamole versus aspirin alone after cerebral ischaemia of arterial origin (ESPRIT): randomised controlled trial. *Lancet*. 2006;367:1665-73.
18. Rodríguez-Yáñez M, Castellanos M, Freijo MM, López Fernández JC, Martí-Fàbregas J, Nombela F, et al. Clinical practice guidelines in intracerebral haemorrhage. *Neurol (English Ed)*. 2013;28(4):236-49.
19. Palareti G, Raskob G. The Pharmacology and Management of the Vitamin K Antagonists Cite this paper Related papers Hemorrhagic Complications of Anticoagulant Treatment. 2005 [cited 2022 Jun 17]; Available from: www.chestjournal.org
20. FICHA TECNICA PRAXBIND 2.5 G/50 ML SOLUCION INYECTABLE Y PARA PERFUSION [Internet]. [cited 2022 Jun 16]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1151056001/FT_1151056001.html
21. Ministerio de Sanidad PS e I. FICHA TÉCNICA Protamina Hospira. AEMPS [Internet]. 2020;1-7. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/45777/FT_45777.html

7. Crisis epilépticas y estatus epiléptico

Autores: Adrián Pérez Fácila, José Julián Saiz Molina, M^a del Carmen González Escribano, Clara Notario Dongil.

Hospital General La Mancha Centro. Alcázar de San Juan.

1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia es una enfermedad caracterizada por una predisposición continuada a la aparición de crisis epilépticas (CE), acompañada de consecuencias neurobiológicas, cognitivas y psicosociales¹. Una CE se define como la presencia transitoria (normalmente 2-3 minutos) de signos y síntomas debidos a una actividad neuronal excesiva o sincrónica en el cerebro². La aparición de una CE es relativamente frecuente, suponiendo un 1% de consultas médicas en Servicios de Urgencia (SU). Una cuarta parte de ellas constituyen la primera CE que se produce en un paciente, precisando evaluación etiológica³.

Los síntomas engloban estímulos sensoriales derivados de la activación neuronal, siendo característicos en cada paciente, tales como: sensación de miedo, hormigueos, visión de luces, colores o figuras, o náuseas.

Por otro lado, los signos incluyen: alteración del nivel de conciencia, rigidez, automatismos, convulsiones o mordeduras de lengua¹.

A pesar de registros del electroencefalograma (EEG) y pruebas de neuroimagen, el diagnóstico de epilepsia sigue siendo fundamentalmente clínico y diferencial frente otros eventos paroxísticos (temblor, síncope, migraña o crisis psicógenas, entre otros)¹. Por ello, será clave: confeccionar una anamnesis detallada; considerar la descripción del evento por un testigo; analizar factores de riesgo y; explorar neurológicamente al paciente. Sin embargo, en ocasiones se precisan pruebas complementarias (vídeo-electroencefalografía)¹.

Será función del clínico clasificar el tipo de CE y epilepsia (Tabla 1); siendo clave identificar la etiología de la CE: genética, estructural, infecciosa, metabólica, inmunitaria o desconocida. En muchos casos, se puede caracterizar un síndrome epiléptico específico (por ejemplo, síndrome de West) que hace referencia a un conjunto de características (tipo de CE, EEG y neuroimagen) que tienden a ocurrir juntas, con comorbilidades distintivas (problemas de aprendizaje, conductuales o psicológicos), cuyo fin es orientar el tratamiento.

En caso de no disponer de EEG, pruebas de neuroimagen o video-electroencefalografía, o falta información (por ejemplo, una convulsión aislada) el máximo nivel de diagnóstico será el tipo de CE²⁻⁴.

Tabla 1. Clasificación por tipo de CE y epilepsia

Tipo de CE	Inicio focal	Con o sin actividad motora	Con o sin alteración de conciencia
	Inicio generalizado	Con o sin actividad motora	
	Inicio desconocido	Con o sin actividad motora	
	No clasificadas	Información inadecuada o incapacidad de clasificar en otras categorías	
Tipo de Epilepsia	Focal	EEG: ondas epileptiformes focales	<ul style="list-style-type: none"> · Automatismos · Tónica · Clónica · Espasmos · Sensorial · Autonómica
	Generalizada	EEG: ondas en espiga generalizadas	<ul style="list-style-type: none"> · Ausencias típicas · Tónico-clónicas · Atónicas (<i>dropattacks</i> si afectación total) · Tónicas · Mioclónicas
	Combinada focal y generalizada	EEG: actividad focal y/o generalizada	<ul style="list-style-type: none"> · Síndrome Lennox-Gastaut · Síndrome de Dravet
	Desconocida	EEG: ausente o normal	

Debido a su corta duración y carácter autolimitado, las CE no constituyen necesariamente una emergencia.

En la mayoría de casos, la crisis ha cesado cuando el paciente acude al SU⁵. Sin embargo, un 10% de CE en SU evolucionan a estatus epiléptico (EE) (forma más grave de CE), con una mortalidad del 20% a corto plazo³.

Se define CE urgente aquella que requiere una atención prioritaria; englobando no solo EE, sino también crisis repetidas en acúmulos y crisis de alto riesgo de evolución a EE (primera crisis, gestantes, fiebre, traumatismo craneoencefálico, comorbilidad psiquiátrica, mala adherencia a tratamiento o ADAN>1)¹. La escala ADAN (Tabla 2) constituye una herramienta cuyo objetivo es identificar pacientes con alto riesgo (>80%) de desarrollar EE⁶.

Tabla 2. Escala ADAN

MANIFESTACIÓN	RESPUESTA	PUNTUACIÓN
Lenguaje anormal	No	0
	Si	1
Desviación ocular	No	0
	Si	1
Automatismos	No	0
	Si	1
Número de crisis	0-1	0
	2	1
	>2	2
Total		0-5

Otras escalas empleadas habitualmente en este contexto son la *modified Status Epilepticus Severity Score* (mSTESS), útil para predecir la mortalidad al ingreso y la escala RACESUR, que identifica pacientes con alto riesgo de presentar CE recurrentes, hospitalización o muerte a los 30 días tras el alta⁶.

El EE engloba diferentes tipos de CE prolongadas que no cesan en el tiempo, siendo resultado del fallo de mecanismos inhibitorios de CE. Según la *International League Against Epilepsy* (ILAE)⁷, existen 4 ejes para clasificar el EE:

- a) **Eje 1: semiología.** Es el eje principal y tiene en cuenta la presencia de síntomas motores y el grado de alteración de la conciencia. En presencia de síntomas motores y deterioro de conciencia el EE se considera convulsivo.

- b) **Eje 2: etiología.** Pueden ser: 1) EE de origen conocido: agudos (lesiones, intoxicación, encefalitis), remotos (post-traumáticos, post-encefalitis), progresivos (tumor cerebral, demencias) y en pacientes con síndrome epiléptico previamente diagnosticado y; 2) EE de origen desconocido.
- c) **Eje 3: características del EEG.** De valor clínico limitado; aunque imprescindible en EE no convulsivo, ya que los signos suelen ser sutiles e inespecíficos.
- d) **Eje 4: edad.** Neonatal, pediátrico, adolescente, adulto y anciano.

El pronóstico y manejo del EE está influenciado por dos puntos de tiempo, definidos por la ILAE⁷:

- t_1 : momento donde el tratamiento debe instaurarse, debido a fallo de mecanismos inhibitorios de CE.
- t_2 : momento donde comienza el daño y lesiones neuronales.

Tabla 3. t_1 y t_2 según tipo de EE⁶

TIPO DE EE	T ₁ (MINUTOS)	T ₂ (MINUTOS)
EE convulsivo generalizado tónico-clónico	5	30
EE focal con alteración de conciencia	10	60
EE de ausencia	10-15	No definido

Dentro del EE, es posible definir otros términos⁸:

- a) **EE refractario:** EE que persiste tras administrar ≥ 2 fármacos parenterales, incluyendo benzodiacepinas. No hay una duración específica de la crisis. Dentro del mismo, se ha desarrollado el concepto NORSE (*New-Onset Refractory Status Epilepticus*), como una presentación clínica (no diagnóstico), en pacientes sin epilepsia activa u otro desorden neurológico, de EE refractario sin causa aparente. Una subcategoría de NORSE es FIRES (*Febrile Infection-Related Epilepsy Syndrome*), de aplicación a todas las edades, que requiere una infección febril de 1-14 días previo al desarrollo del EE refractario.
- b) **EE super-refractario:** EE ≥ 24 horas tras iniciar anestésicos, ya sea sin interrupción o recurrente durante o después de la retirada de la anestesia.
- c) **EE refractario prolongado:** EE ≥ 7 días pese a manejo adecuado, pero sin empleo de anestésicos.
- d) **EE super-refractario prolongado:** EE ≥ 7 días, incluyendo tratamiento anestésico.

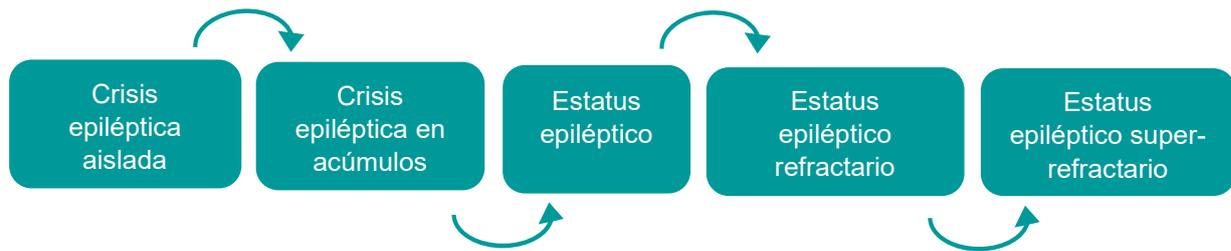


Figura 1. Evolución de CE aislada hacia formas de mayor gravedad

2. TRATAMIENTO

2.1. Objetivo del tratamiento

El objetivo principal es limitar la CE, para evitar progresar a EE y sus secuelas³.

2.2. Recomendaciones de guías clínicas

Se realizó una revisión bibliográfica de las principales guías de práctica clínica nacionales^{1,5,9} e internacionales^{10,11}; así como documentos de consenso establecidos⁶ y manuales de práctica clínica³.

Ante una situación de CE, las labores del personal sanitario, previo a la llegada al SU, responden a asegurar la vía aérea (aspirar secreciones y cuerpos extraños, retirar dentaduras), administrar oxígeno (valorar intubación orotraqueal si no se recupera saturación de oxígeno >85% en 5 minutos), monitorizar signos vitales (saturación de oxígeno, glucemia capilar y constantes) y administrar tratamientos específicos (tiamina 100mg si sospecha de enolismo; glucosa 50% en hipoglucemia o insulina si hiperglucemia)^{3,6}.

Las CE suelen ser transitorias y habitualmente desaparecen antes de la llegada del personal sanitario. Si la CE no cede ≤ 2 minutos, se instaurará una primera fase terapéutica, con la mayor brevedad posible, con benzodiazepinas vía intravenosa. Si no se encuentran disponibles, pueden considerarse otras vías de administración (Tabla 4)^{3,6}.

Tabla 4. Tratamiento primera fase terapéutica con benzodiazepinas intravenosas (extraída de García Morales et al⁶)

PRESENTACIÓN	DOSIFICACIÓN	OBSERVACIONES
Benzodiazepinas iv		
Diazepam 10 mg solución inyectable	· 5-10 mg (0,15mg/Kg) bolo iv o en 2 minutos. · Niños: 0,3mg/Kg (máximo: 5mg si <50Kg)	De elección. (grado de evidencia IA)
Clonazepam 1 mg solución inyectable	· 1mg iv bolo, valorar repetir a los 5 minutos (máximo: 3mg) · Niños: 0,05mg/kg (máximo: 2mg)	Alternativa a diazepam. Emplear en crisis en acúmulos. (grado de evidencia IIIB)
Midazolam 30 mg solución inyectable; 500 mg solución inyectable	· 1-2mg/1 minuto (máximo: 15mg) · Niños: máximo 4mg (14-40Kg)	Alternativa a diazepam. Preferible en 3ª línea. (grado de evidencia IB)
Benzodiazepinas no iv		
Midazolam 15 mg solución inyectable; 5 mg solución inyectable	5-10mg intramuscular, valorar repetir a los 10 minutos (máximo 15mg)	De elección si no hay benzodiazepinas iv. (grado de evidencia IIA)
Diazepam 5 mg solución rectal; 10 mg solución rectal	10mg (5mg si niños <40Kg) rectal, valorar repetir a los 10 minutos (máximo 20mg)	Alternativa en niños. Útil en crisis en acúmulos y EE. (grado de evidencia IIA)

En caso de resolución del cuadro, se debe plantear iniciar tratamiento profiláctico en:

- CE cuya etiología es un trastorno agudo potencialmente epileptógeno (por ejemplo, tumor cerebral), únicamente durante la duración del mismo.
- CE de repetición de riesgo: CE generalizadas tónico-clónicas en gestantes en fase final del embarazo o en pacientes de edad avanzada con comorbilidades o anticoagulados¹¹.

· Resto de casos: considerar profilaxis con fármacos antiepilépticos (FAE) individualmente. El riesgo de recurrencia es muy variable tras una primera CE (23-71%). Tras una segunda CE, el riesgo supera el 60% a los 2 años. Se considera indicado iniciar FAE en: primeras crisis con daño cerebral previo, actividad del EEG intercrítico con anomalías epileptiformes, crisis nocturna, crisis sintomática remota, pacientes con trabajos de riesgo y si existe un síndrome epiléptico definido^{3,5,12}.

La elección del FAE dependerá del síndrome epiléptico, características del paciente (edad, género, comorbilidades y tratamientos concomitantes), perfil farmacocinético y de efectos adversos de los FAE (Tabla 5). Se deberá iniciar FAE en monoterapia a dosis bajas, aumentándola progresivamente, hasta la dosis habitual recomendada (las dosis de carga pueden ser útiles en CE en acúmulos o probable progresión a EE)³.

Tabla 5. FAE recomendados en SU según tipo de CE³

TIPO DE CE	TRATAMIENTO
Crisis generalizadas tónico-clónicas	Ácido valproico (VPA), lamotrigina (LTG), levetiracetam (LEV).
Crisis focales	Lacosamida (LCM), LEV, LTG, oxcarbazepina.
Crisis de ausencia	Infantil: VPA, etosuximida.
	Adulto: VPA, LTG.
Crisis mioclónicas	VPA, LEV, topiramato (TPM), clonazepam, zonisamida.
Dropattacks	VPA, LTG, TPM.

Si la CE persiste ≥ 5 minutos, o si se repite tras la administración hospitalaria de benzodiacepinas intravenosas, el paciente estará en EE, considerándose establecido si tras 20 minutos no responde a tratamiento benzodiacepínico. Es por esto, comenzará una segunda fase de tratamiento con FAE no benzodiacepínicos, de forma precoz vía intravenosa, siendo relevante evitar la infradosificación (Tabla 6)^{5,6}. Este tratamiento con FAE no se recomienda previa ni concomitantemente al tratamiento con benzodiacepinas¹³.

Tabla 6. Tratamiento segunda fase terapéutica con FAEs intravenosos (adaptado de *García Morales et al*⁶)

PRESENTACIONES	DOSIFICACIÓN	OBSERVACIONES
Fenitoína 50 mg solución inyectable	20-30mg/Kg. 1.000mg 30-40 minutos. Máximo: 1mg/Kg/min 20 minutos. Se puede repetir bolo 10mg/Kg	En desuso por pobre perfil de seguridad y difícil monitorización.
Valproico, ácido 400 mg solución inyectable	· 20-40mg/Kg, 1.200-2.000mg 5-10 minutos. Máximo: 6mg/Kg/min · Niños, ancianos y <50Kg: 15-20mg/Kg, 800-1.200mg	· Alternativa en EE. · Preferible en EE con epilepsia generalizada. · Contraindicado en hepatopatía o coagulopatía. · No recomendado en mujeres en edad de gestación (teratógeno). · Monitorización compleja (grado de evidencia IIB)
Levetiracetam 500 mg solución inyectable	· 30-60mg/Kg, 3.000-4.500mg 15-20 minutos. Máximo: 4.500mg · Máximo en niños: 2.500mg	De elección iv , especialmente en EE extrahospitalario. · No inferior a fenitoína y VPA. · Linealidad cinética, ausencia de interacciones y eventos adversos graves, fácil conversión a vía oral (1:1). (grado de evidencia IIC)
Lacosamida 200mg solución inyectable	6mg/Kg, 400mg en 15-20 minutos. Máximo: 600mg	Indicado en EE focal y no convulsivo. · Experiencia limitada. · Posible efecto sinérgico asociado a LEV. (grado de evidencia IIIC)
Brivaracetam 50 mg solución inyectable	2mg/Kg, 100-200mg en 10-15 minutos. Máximo: 3mg/Kg, 300mg; 50mg si <50Kg.	Indicado como terapia concomitante en CE focales con o sin generalización secundaria. · Experiencia limitada en EE (uso fuera de ficha técnica).

La monitorización farmacocinética de algunos FAE, como VPA, resulta compleja, ya que solo la fracción libre presenta actividad farmacológica siendo fármaco de elevada unión a proteínas plasmáticas. Por ello, se debe considerar la albuminemia. Existen fórmulas correctoras de la concentración, como la propuesta por *Hermida et al*¹⁴:

$$\text{Concentración normalizada} = \frac{\% \text{ fracción libre por paciente (Tabla 7)} \times \text{Concentración}_{\text{total}}}{100}$$

Tabla 7. Equivalencia de niveles de albúmina y fracción libre de VPA

ALBÚMINA (G/DL)	% FRACCIÓN LIBRE	ALBÚMINA (G/DL)	% FRACCIÓN LIBRE
4,2	6,5	3,0	15,0
4,1	6,8	2,9	16,2
4,0	7,3	2,8	17,4
3,9	7,9	2,7	18,7
3,8	8,5	2,6	20,1
3,7	9,1	2,5	21,6
3,6	9,8	2,4	23,2
3,5	10,5	2,3	24,9
3,4	11,3	2,2	26,8
3,3	12,1	2,1	28,9
3,2	13,0	2,0	31,0
3,1	14,0	1,9	33,3

El empleo de otro fármacos en esta situación, tales como topiramato y perampanel, es limitado ya que su formulación solo permite la administración oral o a través de sonda nasogástrica⁶.

En caso de EE refractario establecido, se debe instaurar una tercera fase terapéutica, empleando fármacos anestésicos, tanto barbitúricos como no barbitúricos^{4,14}. La elección del tratamiento dependerá de características del paciente, experiencia profesional y protocolos hospitalarios (Tabla 8)⁵.

Tabla 8. Tratamiento tercera fase terapéutica con anestésicos (adaptado de García Morales et al⁶)

PRESENTACIONES	DOSIFICACIÓN	OBSERVACIONES
Coma barbitúrico		
Midazolam 30 mg solución inyectable; 500 mg solución inyectable	1-2mg/1 min (0,1-0,2mg/Kg) en bolo inicial + infusión 0,1-0,4mg/Kg/h	De elección , especialmente en inestabilidad hemodinámica y en pediátricos. (grado de evidencia IB)
Propofol 10 mg solución inyectable; 20 mg solución inyectable	3-5mg/Kg en bolo lento inicial + infusión 5-10mg/Kg/h	<ul style="list-style-type: none"> · Alternativa. A dosis bajas si inestabilidad hemodinámica. · Experiencia limitada en pediatría. Se ha descrito "síndrome por infusión de propofol" que puede ser letal, especialmente en niños. (grado de evidencia IV)
Coma no barbitúrico		
Ketamina 5.000 mg solución inyectable	50.1.000mg (0,5-3mg/Kg) en bolo + infusión 1-10mg/Kg/h	<ul style="list-style-type: none"> · Alternativa, de características neuroprotectoras. · Precaución en pacientes con edema cerebral: incrementa presión intracraneal. · Uso potencial en pacientes hipotensos. (grado de evidencia IV)
Tiopental 5.000 mg solución inyectable	2-3mg/Kg en bolo 30 segundos + infusión a 3-5mg/Kg/h	Alternativa (grado de evidencia IV)

En esta situación, nos encontramos ante un paciente crítico con múltiples cambios farmacocinéticos que pueden afectar a los procesos de: absorción, distribución, metabolismo y eliminación de fármacos, incluidos los anticonvulsivos y anestésicos¹⁵:

- a) **Insuficiencia renal / Técnicas de reemplazo renal continuo (TRRC):** muchos FAEs se ven afectados por disfunción renal (LCM o LEV).

- b) **Hiperfiltradores:** se ha descrito un mayor aclaramiento renal en pacientes con lesiones neurológicas graves (hemorragia subaracnoidea, lesión cerebral traumática). A raíz de ello, existe una subexposición a FAEs eliminados vía renal (LEV). Se recomienda identificar a estos pacientes y proporcionar una mayor dosificación.
- c) **Hipoalbuminemia:** puede afectar a la fracción libre de fármacos de alta unión a proteínas plasmáticas (fenitoína y VPA).
- d) **Disfunción hepática:** afecta significativamente al metabolismo de FAEs y anestésicos debido a cambios en la actividad enzimática, unión a proteínas plasmáticas y el flujo sanguíneo hepático.
- e) **Hipotermia terapéutica:** en estos pacientes existe reducción de la actividad del citocromo P450 y flujo sanguíneo hepático; dando como resultado una acumulación de anestésicos y FAEs metabolizados en hígado (midazolam, pentobarbital, fenobarbital, VPA y fenitoína).

Ante un paciente con EE super refractario es posible valorar otras terapias: esteroides (metilprednisolona 1.000mg vía intravenosa 3-5 días), inmunoglobulinas (400mg/Kg/día vía intravenosa durante 5 días) o recambio plasmático terapéutico (3-5 recambios cada 48 horas)¹⁵. Otras alternativas, en caso de no respuesta, incluyen dieta cetogénica (ratio grasa: proteínas de 4:1), topiramato, neurocirugía sobre lesiones, estimulación nerviosa o piridoxina, entre otros. No existe un tratamiento específico, debido a que se desconoce la base fisiopatológica y no se encuentran publicados ensayos clínicos ni estudios de calidad^{5,9}.

2.3. Aportaciones de farmacéutico

Con objetivo de optimizar tiempos y reducir la morbimortalidad y secuelas ocasionadas por EE, surge el concepto “código crisis”. Con él se persigue actuar precozmente ante crisis potencialmente graves unificando conceptos, técnicas diagnósticas y tratamientos^{3,6}.

El farmacéutico hospitalario (FH) constituye uno de los profesionales esenciales para la consecución de la optimización del tratamiento anticomitial. Debido a ello, es clave su integración en el equipo multidisciplinar, conformado por urgenciólogos, neurólogos y, en ocasiones, intensivistas dentro del contexto de una situación clínica tiempo-dependiente. Es una necesidad la formación del FH en términos de selección, dosificación, ajustes en poblaciones especiales (insuficiencia renal, empleo de técnicas de reemplazo renal continuo, pacientes hiperfiltradores, disfunción hepática, embarazo y lactancia, entre otros), eventos adversos, perfil de interacciones, características farmacocinéticas y monitorización de fármacos anticomiciales¹⁵⁻¹⁹.

El FH tiene un papel clave en la validación y dispensación del tratamiento; así también servir de base educacional de los pacientes, fomentando la adherencia al tratamiento e informando acerca de posibles eventos adversos e interacciones farmacológicas. Todo ello se traduce en un abordaje integral del paciente de la forma más eficiente y segura posible, obteniendo el resultado en salud esperado.

3. CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Paciente de 37 años valorado en SU por CE de inicio focal, con actividad motora, secreciones respiratorias y fiebre (38,5°C).

Antecedentes personales

- Encefalopatía postraumática (1995) asociada III par craneal.
- Dependiente en actividades básicas de la vida diaria.
- Alergias: quinolonas.
- Tratamiento domiciliario habitual: risperidona, clonazepam, trazodona, lacosamida y mepifilina.

Evolución clínica y tratamiento

Al llegar al SU, el paciente recibió dos bolos de diazepam 5mg, sin cese de actividad motora. Ante sospecha de infección respiratoria, se añadió antibioterapia intravenosa empírica (claritromicina 500mg/12h y clindamicina 600mg/8h). Se realizó interconsulta al Servicio de Neurología y, ante posible EE, inició LEV 3.000mg iv; con cese de actividad motora de 10 minutos. Añadió LCM 300mg iv con reaparición de actividad tras pocos minutos. Por ello, decidió contactar con el Servicio de Medicina Intensiva. Ante EE de inicio focal derecho (determinado por EEG) refractario a Propofol en bolos de 100mg, el paciente ingresó en Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) sedoanalgesiado (fentanilo 150µg bolo y perfusión a 72µg/h + propofol 100mg bolo y perfusión a 200mg/h).

El día +1 de ingreso, ante ausencia de actividad en EEG, se comenzó a retirar propofol, con aparición de actividad mioclónica que respondió a clonazepam iv (2mg/8h). En consenso con Neurología, se redujo progresivamente LEV (1.500mg) y mantuvo LCM (100mg/12h) y clonazepam.

Se realizó interconsulta al Servicio de Endocrinología iniciándose nutrición enteral por sonda nasogástrica y al Servicio de Infecciosas, por aspirados traqueales positivos (*Enterobacter cloacae complex* y *Candida albicans*).

El día +3 fue dado de alta a planta de hospitalización. Objetivo terapéutico: LEV en monoterapia. Se redujo dosis de clonazepam (0,5mg/8h) por depresión respiratoria asociada. LCM se retiró el día +6. El paciente fue derivado al Servicio de Infecciosas para seguimiento de neumonía asociada.

El día +10 se administró diazepam 5mg iv por movimientos clónicos erráticos continuos, sin actividad epileptiforme en EEG. Ante agitación, se pautó risperidona 1mg/ml (1-0,5-0,5mg). El día +16, el paciente presentó fiebre (40,5°C), pautándose antibioterapia de amplio espectro, antitérmicos, perfusión de noradrenalina (2,4mg/h) y se suspendió risperidona por síndrome neuroléptico maligno (SNM). Ante función hepática alterada (GGT: 386 UI/l, GOT: 231 UI/l), se realizó una búsqueda bibliográfica²⁰ de alternativas a dantroleno en SNM, decidiéndose conjuntamente con el Servicio de Farmacia iniciar tratamiento con amantadina ajustada a función hepática (50mg/12h) como uso fuera de ficha técnica. Finalmente, el paciente falleció el día +17.

Discusión:

Una de las primeras labores del FH ante la descompensación de un paciente con historia de epilepsia es evaluar la adherencia a su tratamiento domiciliario directa (determinación de niveles plasmáticos) o indirectamente (recuento de medicación o por registros de dispensación en oficina de farmacia).

Por otro lado, atendiendo a los antecedentes personales y características de la CE, puede contemplarse la CE como urgente. Al no cesar la CE, se administró tratamiento (t_1), benzodiazepínico. Ante ausencia de respuesta, se escaló a terapia con FAE. Se sobrepasó t_2 sin respuesta clínica, siendo clave la participación de UCI en tercera fase terapéutica y concordante con lo expuesto en el documento consenso García Morales et al⁶.

De manera paralela a la desescalada terapéutica mediada por Neurología, el paciente precisó una atención multidisciplinar guiada por el Servicio de Infecciosas, Endocrinología y Farmacia a nivel del manejo del proceso etiológico desencadenante, nutrición clínica y del SNM secundario a risperidona.

Pregunta: ¿Por qué se retiró LCM en la desescalada y no LEV tal y como se planificó inicialmente?

Ante la situación de EE convulsivo, se decidió mantener LEV en monoterapia debido a su efecto sobre mioclonías corticales y subcorticales. La experiencia de empleo de LCM asociada a LEV es limitada, estando indicada en EE focales no convulsivos. Por otro lado, la familia del paciente reportó en su domicilio episodios de somnolencia, asociados a la LCM: evento adverso frecuente²¹ que apareció de nuevo durante el ingreso y cesó con la retirada del fármaco.

4.BIBLIOGRAFÍA

1. López-González F, Villanueva-Haba V, Falip-Centelles M, Toledo-Argany M, Campos-Blanco D, Serratosa-Fernández J. Manual de Práctica Clínica en Epilepsia. Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019. Madrid: Sociedad Española de Neurología; 2019.
2. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-30.
3. Julián-Jiménez A, Juárez-González R, Rubio-Díaz R, Nieto-Rojas I. Manual de Protocolos y Actuación en urgencias. 5ª ed. 2021.
4. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-21.
5. Alfaro-Sáez A, Asensio-Asensio M, Bonet-Valls M, Castillo-Ruiz A, Conde-Sardón R, Díaz-Román M, et al. Guía práctica de Epilepsia de la Comunidad Valenciana. 2ª ed. Madrid: Entorno Digital; 2020.
6. García-Morales I, Fernández-Alonso C, Behzadi-Koochani N, Serratosa-Fernández JM, Gil-Nagel-Rein A, Toledo M, et al. Documento de consenso para el tratamiento del paciente con crisis epiléptica urgente. *Emergencias*. 2020;32(5):353-62.
7. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus - Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
8. Hirsch LJ, Gaspard N, van Baalen A, Nabbout R, Demeret S, Loddenkemper T, et al. Proposed consensus definitions for new-onset refractory status epilepticus (NORSE), febrile infection-related epilepsy syndrome (FIRES), and related conditions. *Epilepsia*. 2018;59(4):739-44.
9. Sociedad Andaluza de Epilepsia: Guía 2020 de Práctica Clínica. Diagnóstico y Tratamiento de la Epilepsia. 2020. Disponible en: <http://sade.org.es/wp-content/uploads/2021/10/GUIA-SADE-2020.pdf>

10. Huff JS, Melnick ER, Tomaszewski CA, Thiessen MEW, Jagoda AS, Fesmire FM, et al. Clinical Policy: Critical Issues in the Evaluation and Management of Adult Patients Presenting to the Emergency Department With Seizures. *Annals of Emergency Medicine*. 2014;63(4):437-447.e15.
11. Brathen G, Ben-Menachem E, Brodtkorb E, Galvin R, Garcia-Monco JC, Halasz P, et al. EFNS guideline on the diagnosis and management of alcohol-related seizures: report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2005;12(8):575-81.
12. Guia oficial de diagnòstic i tractament de les epilèpsies de la societat catalana de neurologia. 2011. Disponible en: <https://www.scneurologia.cat/wp-content/uploads/2019/01/Guia-Mèdica-Epilèpsia-2011-de-la-Societat-Catalana-de-Neurologia.pdf>
13. Navarro V, Dagrón C, Elie C, Lamhaut L, Demeret S, Urien S, et al. Prehospital treatment with levetiracetam plus clonazepam or placebo plus clonazepam in status epilepticus (SAMUKeppra): a randomised, double-blind, phase 3 trial. *The Lancet Neurology*. 2016;15(1):47-55.
14. Hermida J, Tutor JC. A Theoretical Method for Normalizing Total Serum Valproic Acid Concentration in Hypoalbuminemic Patients. *J Pharmacol Sci*. 2005;97(4):489-93.
15. Der-Nigoghossian C, Tesoro EP, Strein M, Brophy GM. Principles of Pharmacotherapy of Seizures and Status Epilepticus. *Semin Neurol*. 2020;40(06):681-95.
16. Patsalos PN. Drug Interactions with the Newer Antiepileptic Drugs (AEDs)—Part 1: Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Interactions Between AEDs. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(11):927-66.
17. Farrokh S, Tahsili-Fahadan P, Ritzl EK, Lewin JJ, Mirski MA. Antiepileptic drugs in critically ill patients. *Crit Care*. 2018;22(1):153.
18. Aldaz A, Ferriols R, Aumente D, Calvo MV, Farre MR, García B, et al. Monitorización farmacocinética de antiepilèpticos. *Farmacia Hospitalaria*. 2011;35(6):326-39.
19. Patsalos PN, Spencer EP, Berry DJ. Therapeutic Drug Monitoring of Antiepileptic Drugs in Epilepsy: A 2018 Update. *Therapeutic Drug Monitoring*. 2018;40(5):526-48.
20. E Wijdicks. Neuroleptic malignant syndrome [Internet]. UpToDate. 2022 [citado 11 de julio de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/neuroleptic-malignant-syndrome>
21. Fichas Técnicas de los Medicamentos [Internet]. Disponibles en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

8. Manejo de las alteraciones hidroelectrolíticas

Autores: Raúl López Álvarez, Manuel Alberto Toledo Davia, Laura Torralba Fernández, Clara Jiménez Méndez, Cristina Blázquez Romero.

Complejo hospitalario Universitario de Toledo.

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos hidroelectrolíticos son alteraciones del contenido de agua y/o electrolitos en el cuerpo humano que se producen por un aumento o por un descenso, del contenido total de estos iones o como consecuencia de modificaciones en el contenido de agua corporal¹. Estos trastornos dan lugar a alteraciones del equilibrio ácido-base y a la activación de los sistemas compensatorios metabólicos-renales². Los trastornos más frecuentes se recogen en la siguiente tabla:

Tabla 1. Trastornos ácido – base

TRASTORNO	ALTERACIÓN PRIMARIA	PH	ALTERACIÓN COMPENSATORIA
Acidosis metabólica	HCO ₃ disminuye	Disminuye	pCO ₂ disminuye
Alcalosis metabólica	HCO ₃ aumenta	Aumenta	pCO ₂ aumenta
Acidosis respiratoria	pCO ₂ aumenta	Disminuye	HCO ₃ aumenta
Alcalosis respiratoria	pCO ₂ disminuye	Aumenta	HCO ₃ disminuye

Es fundamental el manejo de estas alteraciones en urgencias, ya que, por lo general no constituyen una enfermedad en sí misma, sino que son consecuencia de múltiples enfermedades. Por ello, es esencial un tratamiento precoz y adecuado de las mismas, pues constituyen un riesgo de situaciones potencialmente graves. Además, el tratamiento debe atender tanto a la causa, como al trastorno en sí.

1. 1. Membrana celular y balance hídrico

La membrana celular es una barrera semipermeable selectiva con sistemas de transporte activos. Llevando a una composición diferente de solutos en el líquido extracelular e intracelular (Figura 1).

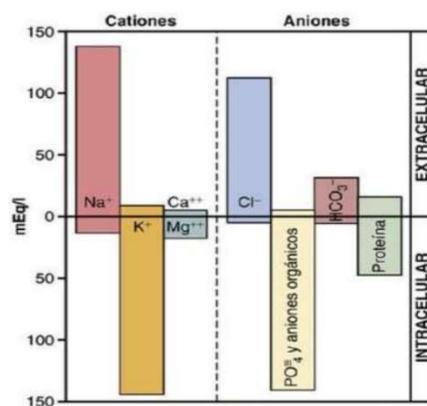


Figura 1: Distribución solutos intracelular y extracelular

La cantidad de agua corporal total varía en función de la edad, sexo y otros factores (obesidad)³. En adultos representa el 50-70% del peso corporal y se divide en 2 compartimentos: intracelular (2/3) y extracelular (1/3). Dentro del líquido extracelular se engloban: el líquido intersticial, el plasma y el compartimento transcelular. Éste se compone de los líquidos producidos por las membranas serosas como el humor vítreo, el líquido cefalorraquídeo y el sinovial, entre otros^{3,4}.

La osmolaridad es el número total de partículas de soluto por litro de disolución. El valor de referencia se encuentra entre unos límites: 280 - 295 mOsm/l³. Los principales determinantes de la osmolaridad son el sodio, la urea y la glucosa^{3,4}.

Los riñones van a jugar un papel fundamental dentro de las alteraciones electrolíticas, siendo el órgano encargado de mantener el balance hidroelectrolítico⁵.

1.2. Trastornos del sodio

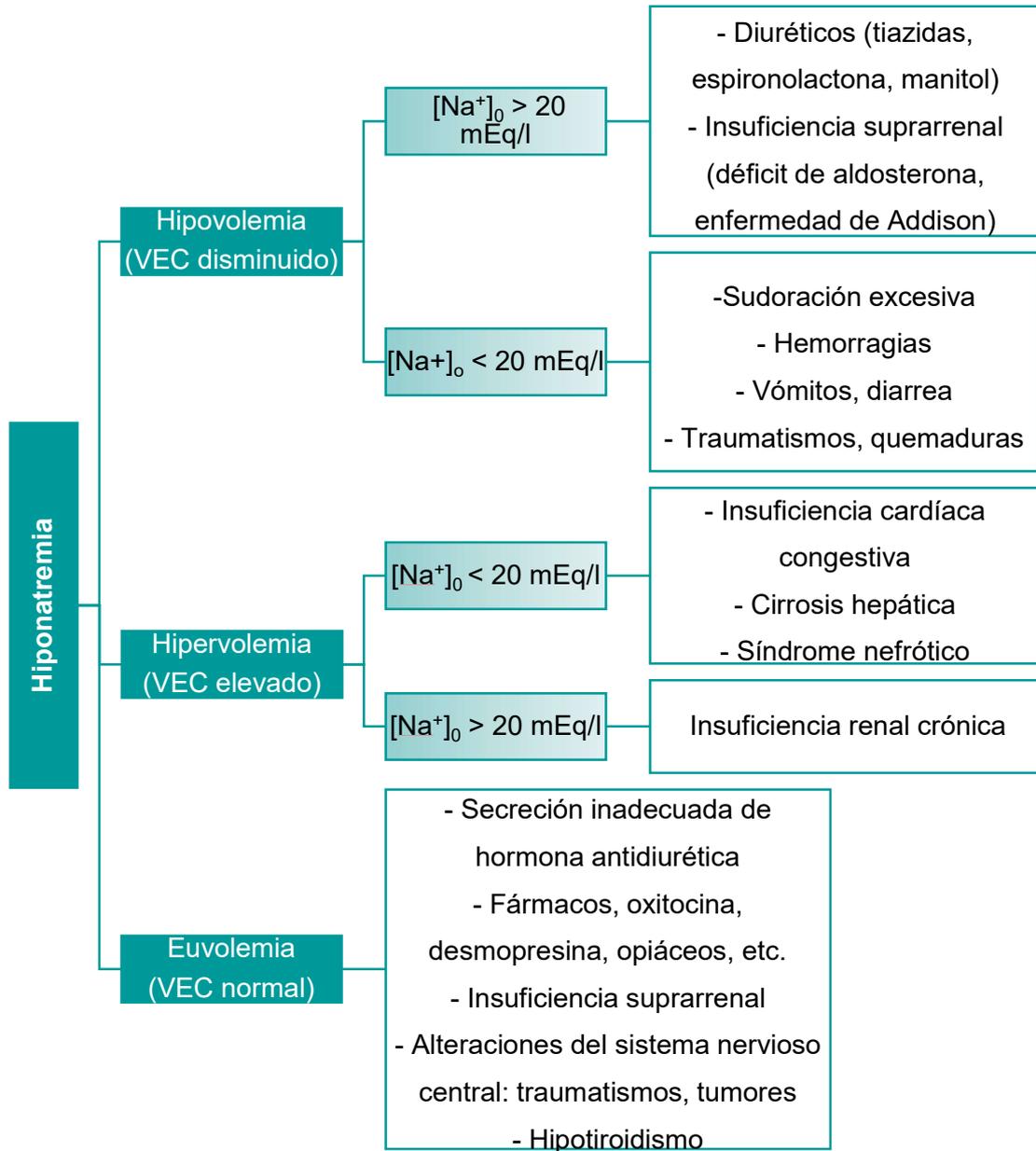
Es el principal catión del líquido extracelular³. Mantiene la presión osmótica del plasma, participa en la transmisión del impulso nervioso y regula el equilibrio ácido-base.

La **hiponatremia**, definida como $[Na^+] < 135 \text{ mEq/l}$ ⁶ es el trastorno hidroelectrolítico más frecuente⁷. Los factores que influyen en su desarrollo son la edad avanzada, el sexo femenino y la obesidad⁸. La hiponatremia se puede clasificar en: leve (130-134 mEq/l), moderada (125-129 mmol/l) y grave ($< 125 \text{ mmol/l}$)^{3,6}.

Para su diagnóstico es importante la valoración clínica de la cantidad de sodio y agua en el organismo, valoración bioquímica de las concentraciones de sodio y agua en sangre y valoración de la respuesta renal.

Causas de la hiponatremia^{3,4,6}

Se clasifican en función de la volemia (VEC: volumen extracelular) y la concentración de sodio en orina ($[Na^+]_o$).

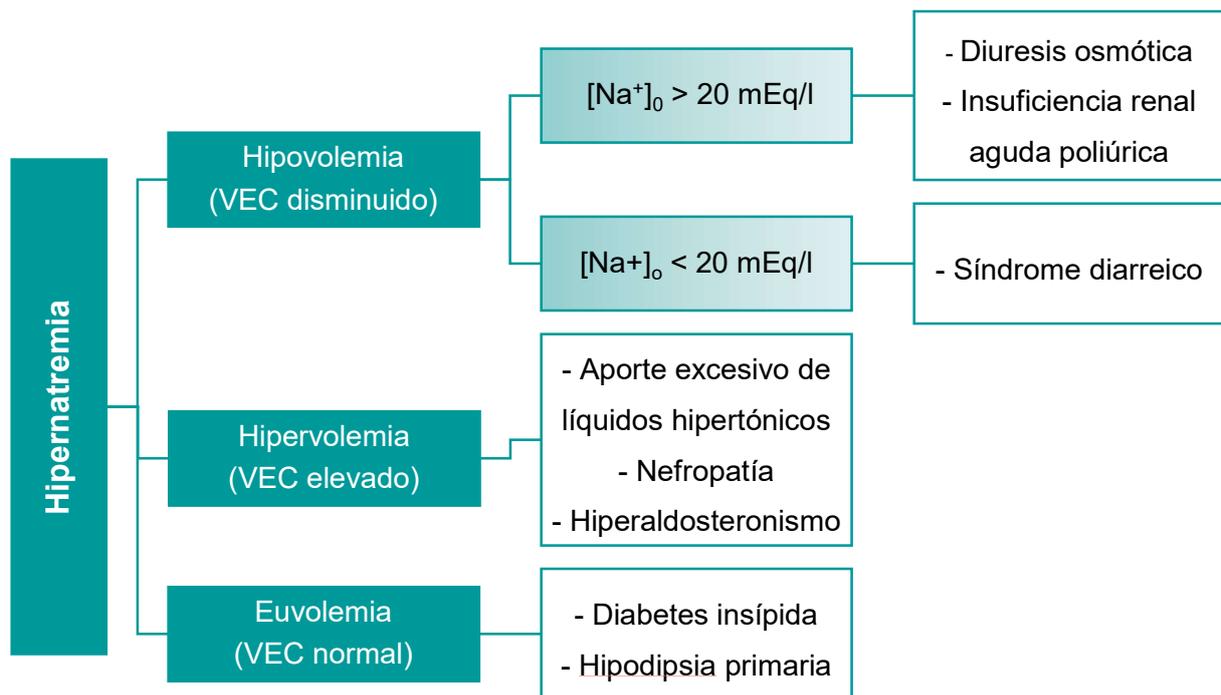


Manifestaciones clínicas

Suele ser inespecífica. La hiponatremia aguda se manifiesta mediante la aparición de náuseas, mialgias y malestar general, que se producen cuando la $[Na^+] < 125$ mEq/l⁶. Cuando los niveles de sodio se sitúan entre 120-115 mEq/l puede aparecer cefalea, letargo o desorientación. En casos muy graves ($[Na^+] < 115$ mEq/l), se pueden producir convulsiones, coma, daño cerebral permanente y parada cardiorrespiratoria^{3,6}.

La **hipernatremia**, definida como ($[Na^+] > 145 \text{ mEq/l}$)⁶ es menos común que la hiponatremia, pues la sensación de sed actúa como un signo de alarma, pudiendo resultar grave en personas con lesiones hipotalámicas con alteraciones en el centro de la sed, en lactantes o en ancianos. La hipernatremia puede deberse a pérdidas de agua o a un exceso de sodio^{3,6,9,10}.

Clasificación^{3,4,6}



Manifestaciones clínicas:

Los síntomas se manifiestan cuando $[Na^+] > 160 \text{ mEq/l}$ en forma de sed y debilidad muscular, entre otros. Apareciendo, en casos graves, alteraciones en el estado mental, crisis convulsivas y coma^{3,6}.

1.3. Alteraciones del potasio

El potasio es el catión intracelular más abundante (98%)³. Participa en la conducción nerviosa, la contracción muscular y en el funcionamiento de las enzimas celulares. Su eliminación es renal (80%). El rango de valores normales de K⁺ en el plasma oscilan entre 3,5 y 5 mEq/l, que pueden verse afectados por los siguientes factores (tabla 2):

Tabla 2. Factores que afectan a la cantidad de K en la célula

FAVORECEN ENTRADA DE K ⁺ A LA CÉLULA	FAVORECEN LA SALIDA DE K ⁺ DE LA CÉLULA
Alcalosis metabólica*	Acidosis metabólica*
Insulina	Hiperosmolaridad extracelular
Agonistas β ₂	Agonistas α, digoxina, somatostatina, succinilcolina, bloqueantes musculares no despolarizantes
Aldosterona	Lisis celular

* Con cada variación del 0,1 en el valor de pH, se produce una variación en los niveles de K⁺ en torno a 0,6 mEq/l^{3,11}.

Una correcta anamnesis de la medicación del paciente (uso de diuréticos, laxantes o enemas) pueden llevarnos a un correcto diagnóstico.

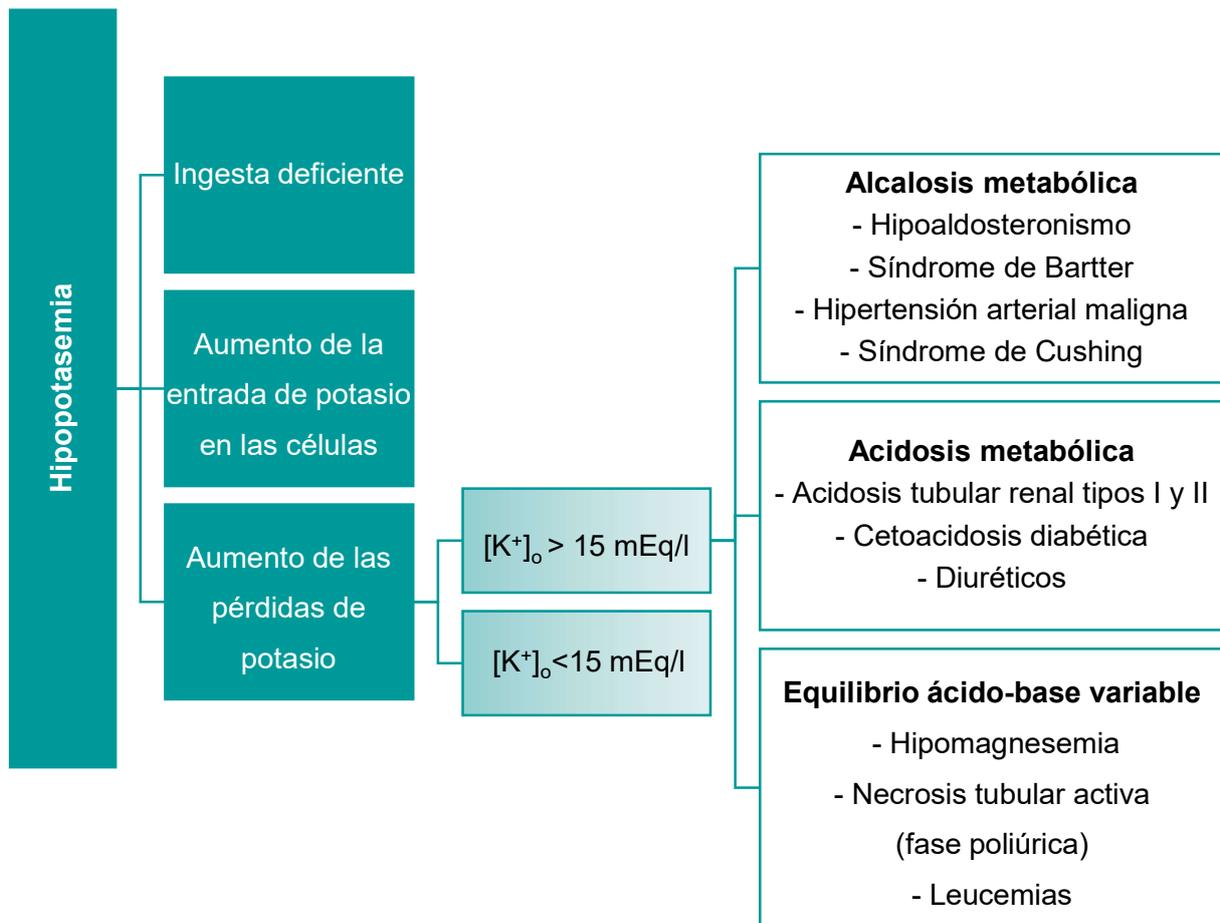
- **Hipopotasemia ([K⁺] <3,5 mEq/l)⁶**

La prevalencia en los Servicios de Urgencias es del 10% y desemboca en una hipopotasemia grave en el 1% de los casos¹¹.

Se clasifica en: leve (3-3,5 mEq/l), moderada (2,5 mEq/l) y grave (>2, 5 mEq/l)⁶.

Causas^{3,4,6}

La hipopotasemia verdadera es la que se produce como consecuencia de un aumento de las pérdidas de potasio. Éstas se van a clasificar en función de la concentración de potasio en orina ([K⁺]_o) y del equilibrio ácido-base.



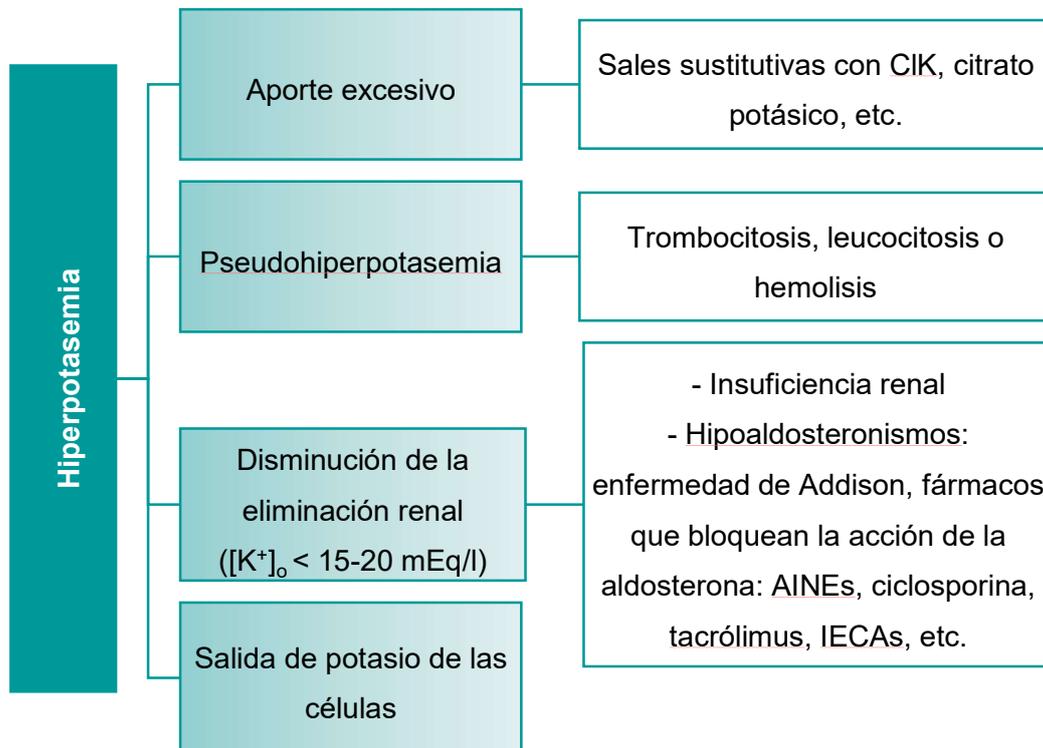
Manifestaciones clínicas

Normalmente cursa de manera asintomática. En casos graves pueden aparecer alteraciones gastrointestinales como náuseas, vómitos y estreñimiento. Las manifestaciones a nivel cardíaco y neuromuscular (debilidad, cansancio y calambres musculares) aparecen con niveles de $K^+ < 3$ mEq/L debido a la hiperpolarización de la membrana celular. En casos graves aparece parálisis muscular, debilidad diafragmática e incluso parada respiratoria y rabdomiólisis^{3,6}.

• **Hiperpotasemia ($[K^+] > 5,5$ mEq/l)**⁶

Puede ser leve (5,5-6 mEq/l), moderada (6-7 mEq/l) o grave (>7 mEq/l). Concentraciones de potasio 6,5 mEq/l pueden suponer una amenaza para la vida.

La hiperpotasemia es frecuente, siendo su prevalencia en pacientes hospitalizados del 1-10%^{6,12,13}.

Causas^{3,4,6}Manifestaciones clínicas

En hiperpotasemia leves, se producen síntomas gastrointestinales. En casos moderados-graves, alteraciones neuromusculares y cardíacas: debilidad, calambres, temblor muscular, parestesias, parálisis ascendente flácida y alteraciones del electrocardiograma como arritmias y asistolia en casos graves^{6,12,13}.

1.4. Alteraciones del calcio

Es el catión más abundante del cuerpo humano³. Participa en la formación de los huesos, la contracción muscular, el funcionamiento del sistema nervioso y en la agregación plaquetaria. Prácticamente la totalidad del calcio corporal (98%) se encuentra localizado en el tejido óseo y un pequeño porcentaje en suero. En plasma, el calcio está presente de tres formas: libre o ionizado, unido a proteínas plasmáticas o formando complejos de unión con el citrato y el fosfato.

El calcio ionizado, que representa el 40-50% de la calcemia total, es la fracción biológicamente activa. Los niveles plasmáticos normales de calcio elemento oscilan entre 8,5 y 10,5 mg/dl y los de calcio iónico entre 4,6 y 5,1 mg/dl⁷.

Son dos las hormonas que regulan sus niveles: la parathormona (PTH), que favorece la resorción ósea y la absorción de calcio, y la calcitonina, que reduce las concentraciones plasmáticas de calcio³.

Aproximadamente el 45% del calcio sanguíneo circula unido a proteínas plasmáticas como la albúmina¹⁴. Debido a esto los valores de calcio medidos en la analítica deben corregirse en función de la albúmina o de proteínas totales, según las siguientes fórmulas^{3,6}.

$$\text{Ca corregido} = \text{Ca medido} - \text{albúmina} + 4$$

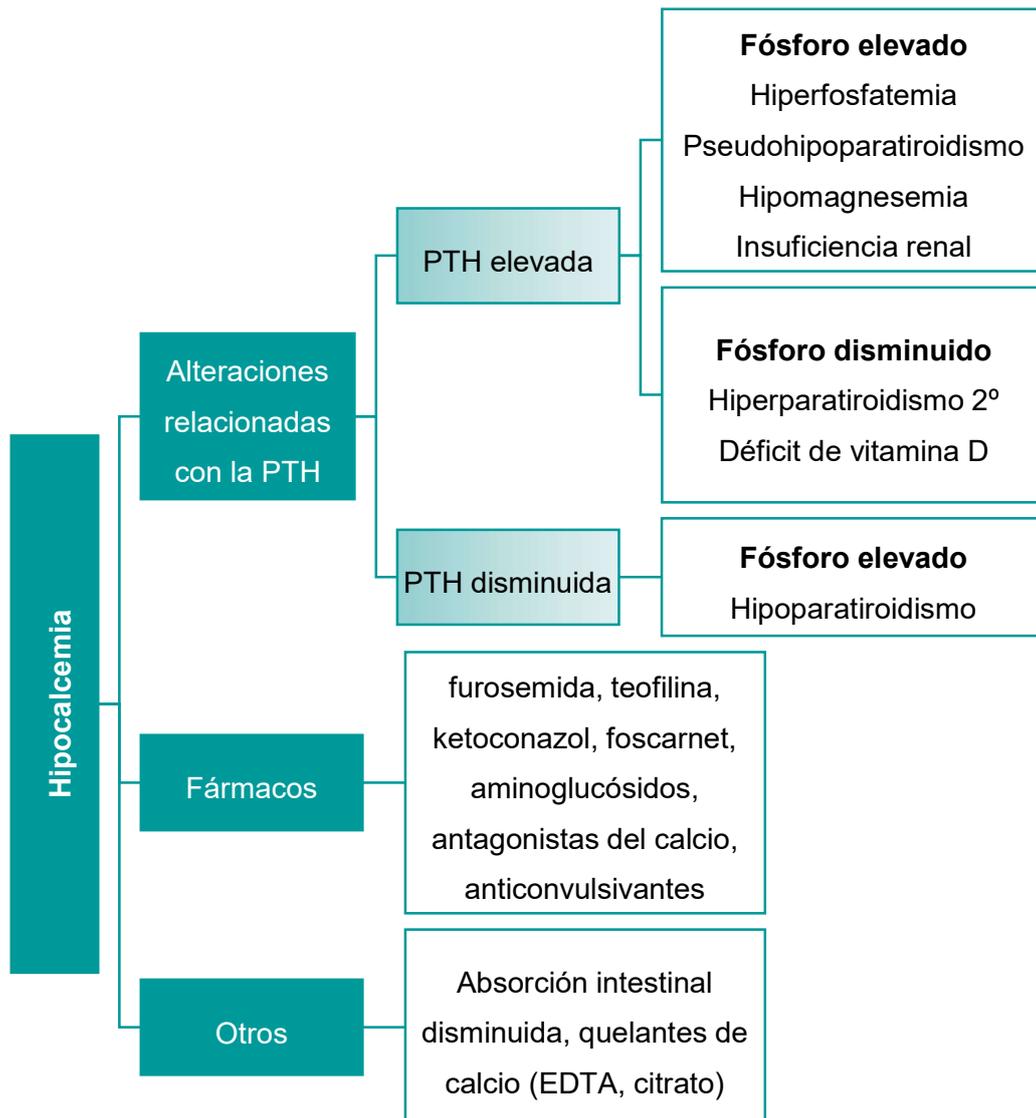
$$\text{Ca corregido} = \text{Ca medido} - (\text{proteínas totales} \times 0,67) + 4,87$$

- **Hipocalcemia**

Alteración producida cuando la concentración de calcio plasmático total es < 8,5 mg/dl o cuando la de calcio iónico < 4,6 mg/dl.

La hipocalcemia puede ser leve-moderada (calcio total < 7,5-8 mg/dl) o grave (calcio total <7,5 mg/dl o calcio iónico > 4,3 mg/dl)^{15,16}.

Causas^{3,4,6}



Manifestaciones clínicas

Pueden aparecer síntomas como piel seca y uñas quebradizas. Los casos graves se manifiestan mediante trastornos neuromusculares (tetania), alteraciones cardíacas, (arritmias, prolongación del intervalo QT) y alteraciones neurológicas^{15,16}.

• **Hipercalcemia**

Tiene lugar cuando la concentración de calcio plasmático es >10,5 mg/dl o la de calcio iónico es >5,1 mg/dl. Se clasifica en leve (10,5-12 mg/dl), moderada (12-14 mg/dl) y grave (>14 mg/dl)⁶. Aproximadamente el 40% de los casos de hipercalcemia que acuden a urgencias son pacientes oncológicos¹⁷.

Causas^{3,4,6}

- Hiperparatiroidismo primario o secundario
- Exceso de vitamina D
- Hipertiroidismo
- Hipercalcemia hipocalciúrica familiar
- Diuréticos tiazídicos
- Tumores productores de PTH: mama, epidermoide de pulmón, renal
- Mieloma múltiple
- Insuficiencia renal

Manifestaciones clínicas

En hipercalcemia leve, predominan los síntomas gastrointestinales. En situaciones moderadas-graves, aparecen los síntomas renales, así como anorexia, fatiga y confusión. En casos graves pueden producirse alteraciones cardíacas y síntomas neurológicos^{18,19}.

2. TRATAMIENTO

2.1. TRATAMIENTO DE LA HIPONATREMIA

En los casos leves o moderados:

- Con hipovolemia: administrar sales de rehidratación oral disueltas en 1 litro de agua, asegurando una ingesta de 3 litros de agua diarios.
- Con hipervolemia: se recomienda restricción hídrica (<1l/día) y actuar sobre la causa base. Si aparecen edemas, administrar furosemida 20 mg cada 8-12h por vía IV.

En casos de **hiponatremia grave**, la cual se considera una emergencia médica:

- Con hipovolemia: administrar 3 litros de suero salino fisiológico a un ritmo de 0,5 mEq/l/h para casos más leves y de 1,5-2 mEq/l/h para los graves. Hasta corregir la hipovolemia, seguido de suero salino hipotónico (0,45%), El control de la velocidad de infusión y el incremento de la natremia es importante debido al riesgo de aparición del síndrome de desmielinización osmótica, producido por la salida masiva de sodio de la célula cerebral, puede aparecer a los 1-6 días. Tiene mal pronóstico y no tiene tratamiento²⁰.
- Con hipervolemia: administrar suero salino hipertónico (3%), monitorizando la natremia cada 2 horas durante las primeras 4 horas y luego cada 4 horas. También se puede administrar furosemida iv 40-60 mg en dosis única, seguida de 20 mg cada 6 h.

2.2. TRATAMIENTO DE LA HIPERNATREMIA

Es fundamental reconocer si se trata de una hipernatremia aguda, donde hay riesgo de hemorragia cerebral y la corrección debe ser rápida, o una crónica, donde por el contrario la corrección rápida puede producir edema cerebral, convulsiones, daño neurológico permanente e incluso la muerte²⁰.

En el caso de la hipernatremia es necesario calcular el agua necesaria para normalizar las cifras, así se define como déficit de agua²¹:

$$\text{Déficit de agua} = 0,6^* \times \text{peso corporal (kg)} \times (\text{Na actual/Na corregido}) - 1$$

*0,6 varón joven; 0,5 mujer joven o varón anciano; 0,45 mujer anciana.

El déficit calculado debe ser repuesto en un máximo de 72 horas en función de la gravedad.

- Hipernatremia hipovolémica: se trata con soluciones hipotónicas o soluciones glucosadas alternadas.
- Hipernatremia normovolémica, tratamiento en función de la causa:
 - Diabetes insípida central: restricción de sal, diuréticos tiazídicos a dosis bajas (25 mg/día) o desmopresina (1-4 mcg/día).
 - Diabetes insípida nefrogénica: dieta baja en proteínas y sal y tratamiento de la causa.
- Hipernatremia hipervolémica: furosemida iv. para forzar la diuresis y suero glucosado al 5%. Aquellos pacientes con niveles de sodio >150 mEq/L deben ser ingresados para normalizar el sodio lentamente evitando la aparición de edema cerebral.

2.3. TRATAMIENTO DE LA HIPOPOTASEMIA

En función de la gravedad el tratamiento es^{20,21}:

- Hipopotasemia leve:
 - Tolerancia oral: suplementar la dieta con alimentos ricos en potasio.
 - Intolerancia oral: diluir 20 mEq en 1000 ml de solución glucosalina e infundir en 8 horas.
- Hipopotasemia moderada
 - Tolerancia oral: suplementar la dieta y añadir un aporte oral de 25 mEq de potasio en forma de sales cada 8 horas hasta corrección. Evitando las sales que contengan bicarbonato en casos de alcalosis.

- Intolerancia oral: diluir 40 mEq en 1000 ml de solución glucosalina e infundir en 8 horas.
- Hipopotasemia grave: tratamiento intravenoso de cloruro potásico: diluir 40 mEq en 1000 ml de solución salina fisiológica (para evitar que la glucosa estimule la entrada de potasio en las células) e infundir en 2 horas, seguido de otros 40 mEq en 1000 ml de solución glucosalina e infundir en 8 horas. No superar el máximo de 100-150 mEq/día y a una concentración máxima de 50 mEq/L en vías periféricas debido al riesgo de flebitis, pueden administrarse 60 mEq/L repartidos en dos sueros de 500 ml. El ritmo de infusión máximo es de 20-40 mEq/hora, es importante tener en cuenta que un ritmo mayor o igual a 40 mEq/h requiere de administración por vía central.

Se debe monitorizar al paciente frecuentemente para evitar un exceso de aportes de potasio, corrigiendo en caso necesario el ritmo de infusión.

2.4. TRATAMIENTO DE LA HIPERPOTASEMIA

En el tratamiento de la hiperpotasemia contamos con tres estrategias diferentes²⁰:

- 1) Estabilizar las membranas del miocardio con gluconato cálcico al 10% comenzando con 10 ml en forma de inyección intravenosa valorando readministración según ECG. Valorar en caso de tratamiento con digoxina por riesgo de intoxicación.
- 2) Desplazar el potasio al espacio intracelular con el uso de insulina, salbutamol o bicarbonato sódico.
- 3) Aumentar la eliminación del potasio empleando diuréticos del asa como la furosemida o la hemodiálisis.

En función de la gravedad de la hiperpotasemia²³:

- Hiperpotasemia leve: restricción de potasio de la dieta y suspensión de los fármacos que pudieran ser los causantes. Administrar resinas de intercambio iónico (poliestireno sulfonato cálcico) por vía oral a dosis de 15g/6-8h. O empleando la vía rectal, con un inicio de acción más rápido, diluyendo 40 g de poliestireno sulfonato cálcico en 150 ml de glucosa al 5% y administrar 1-3 veces al día.
- Hiperpotasemia moderada: además de las medidas comentadas anteriormente, se administrará una solución de suero glucosado hipertónico con insulina rápida (15 UI en 500 ml SG20% en 30min). En el caso de que el paciente presente acidosis metabólica se administrará 1 mEq/kg de bicarbonato 1 M en 5 minutos pudiendo repetirse a los 60 minutos.

- Hiperpotasemia grave. Además de las medidas previas añadiremos gluconato cálcico 10% en dosis de 20-30 ml a un ritmo de 5 ml/min. Se podrá añadir salbutamol nebulizado a dosis de 10 a 20 mg en 4 ml de suero fisiológico, para la redistribución al espacio intracelular del potasio²⁴. En pacientes con insuficiencia renal grave, la única medida eficaz sería la hemodiálisis.

2.5. TRATAMIENTO DE LA HIPOCALCEMIA

El tratamiento de la hipocalcemia se basa en el aporte de calcio o en el tratamiento con vitamina D, dependiendo de la causa que la esté provocando. El tratamiento con vitamina D debe indicarse en situaciones en las que se sospeche hipoparatiroidismo o déficit de vitamina D.

En cuanto al aporte exógeno de calcio debemos tener en cuenta la gravedad de la situación, cuando se precise de una corrección rápida: se puede utilizar **cloruro cálcico al 10%** (270 mg de calcio elemental por cada 10 ml) o **gluconato cálcico al 10%** (ampollas de 10 ml con 9,2 mg de calcio por ml), siendo este último el habitualmente utilizado por menor riesgo de necrosis tisular en casos de extravasación. Nunca se añadirán bicarbonato o fosfato en la misma infusión por el riesgo de formación y precipitación de sales insolubles. El tratamiento inicial puede realizarse con 1-3 ampollas de gluconato cálcico al 10% en 100 ml de suero glucosado al 5% a pasar en 10-20 minutos seguido de una infusión de mantenimiento con 11 g de gluconato cálcico (990 mg de calcio elemental o 10 ampollas) diluidos en un volumen final de 1.000 ml de suero salino 0,9% o glucosado al 5% a pasar inicialmente a 50 ml/hora²⁵. La vía oral puede ser útil en casos de hipocalcemias menos graves con la administración de **carbonato cálcico** (500 1500 mg/día) o **citrato cálcico** (100 mg/día).

2.6. TRATAMIENTO DE LA HIPERCALCEMIA

El tratamiento de la hipercalcemia comienza con una estrecha monitorización vital manteniendo al paciente en dieta absoluta. En función de la gravedad:

- Hipercalcemia leve: hidratación con infusión de suero salino fisiológico (200-500 ml/h).
- Hipercalcemia moderada: hidratación con suero salino fisiológico y posterior administración de un diurético del asa (furosemida 20 mg en bolo cada 4-6 horas²⁴).
- Hipercalcemia grave: llevaremos a cabo las medidas anteriores y en función de la situación del paciente añadir:

- Bifosfonatos (ácido zoledrónico 4 mg en dosis única) en pacientes con hipercalcemia asociada a procesos oncológicos. Su papel en el tratamiento de las formas agudas es limitado ya que su acción no es inmediata.
- Glucocorticoides (prednisona o hidrocortisona) aunque el efecto no es inmediato.
- Calcitonina (4UI/kg/12 h por vía intramuscular o subcutánea) con un rápido y potente inicio de acción²⁴.
- Hemodiálisis cuando exista compromiso vital.

3.CASO CLÍNICO

Motivo de ingreso

Paciente varón de 57 años que acude al servicio de Urgencias por dolor abdominal epigástrico con vómitos tras la ingesta de líquidos y disminución de las deposiciones, sin fiebre ni clínica respiratoria.

Antecedentes personales

Paciente con antecedentes de hipertensión arterial no controlada, dislipemia, diabetes mellitus tipo 2 y fumador habitual. Actualmente está en seguimiento por el servicio de Aparato Digestivo por sospecha de celiaquía debido a antecedentes familiares. Tratamiento habitual: ácido acetilsalicílico, ibuprofeno, rosuvastatina, valsartán, **espironolactona**, insulina glargina, insulina aspart, calcifediol.

Evolución clínica y tratamiento

A su llegada a Urgencias el paciente presenta buen estado general y se realiza analítica:

PARÁMETRO ANALÍTICO	RESULTADO (VALORES NORMALES)
Na ⁺	133,8 mmol/L (136-145)
K ⁺	6,4 mmol/L (3,3-5,1)
PCR (proteína C reactiva)	23,5 mg/L (0-8)
Creatinina	1,26 (0,5-1,2)
Glucosa	580 mg/dL

Además de los resultados de hiperpotasemia e hiponatremia, se realiza monitorización electrocardiográfica (ECG) que muestra ritmo sinusal, segmento PR normal y onda T picuda, compatible con alteración de niveles de potasio (hiperpotasemia moderada).

Posteriormente se solicita gasometría venosa que muestra un cuadro compatible con cetoacidosis diabética (pH venoso 7,01 y bicarbonato 6,2 mmol/L), un hemograma que presenta leucocitosis a expensas de neutrófilos y cuerpos cetónicos en el sistemático de orina. En esta situación clínica, se administraron 10 unidades de insulina rápida intravenosa (IV) y se inició sueroterapia con 500 ml SSF 0,9% sin ClK con otras 12 unidades de insulina rápida y 500 ml de bicarbonato sódico 1/6M a pasar en 4 horas. Tras finalizar esta pauta, se administraron otros 1000 ml SSF 0,9% y se suspende espironolactona del tratamiento como posible factor agravante de la situación.

De nuevo, una nueva gasometría venosa mostró marcada alteración del pH, glucemia e iones (potasio 8 mmol/L), por lo que se administraron 500 ml de SSF 0.9%, 10 mg salbutamol nebulizado, una ampolla de gluconato cálcico 10%, 20 mg furosemida IV y 2 UI extras de insulina subcutánea (el paciente ya tenía instaurada perfusión de insulina).

Finalmente, los niveles de glucemia disminuyeron hasta valores aceptables (125 mg/dl) y los niveles de potasio y pH se normalizaron (3,9 mmol/L y 7,42 respectivamente).

Discusión

La hiperpotasemia es un trastorno electrolítico grave considerado una emergencia médica. Nuestro paciente sufre hiperpotasemia moderada y el tratamiento coincide con el descrito en las guías clínicas: gluconato cálcico (estabilización de la membrana miocárdica), bicarbonato 1/6M (se utilizó inicialmente debido a cetoacidosis), furosemida (forzar eliminación de K⁺) y suero glucosado 20% junto con una perfusión de insulina y salbutamol (movilización del K⁺ al interior celular). Cabe reseñar que, en este caso, se administró fisiológico en lugar de suero glucosado hipertónico debido a que el paciente tenía hiponatremia e hiperglucemia. Tras este manejo, se consiguieron controlar los niveles, resaltando la importancia de una estrecha monitorización.

Pregunta: ¿Cómo podemos evitar que se produzcan nuevamente altos niveles de potasio debido a fármacos?

Como farmacéuticos de hospital, debemos llevar a cabo la conciliación de la medicación y facilitar el seguimiento del paciente entre los diferentes niveles asistenciales. Tras realizar la revisión del tratamiento al alta, se deben retirar aquellos fármacos que hubieran podido provocar aumento del potasio sérico como espironolactona o combinaciones como AINES (ibuprofeno) y ARA-II (valsartán). Además, dado los antecedentes del paciente, se recomienda al médico de atención primaria realizar una estrecha monitorización de niveles de potasio y en el caso de necesidad de reintroducción o nueva prescripción de fármacos que eleven los niveles de potasio en sangre. Finalmente, si los niveles están estabilizados, los controles analíticos se irán espaciando en el tiempo.

4.BIBLIOGRAFÍA

1. De la Cal MA Ramírez, Ceballos Guerrero M, Fernández-Cañadas Sánchez JM, Muñoz Guillén NM. Electrolitos en Urgencias. Fisiopatología clínica, diagnóstico y tratamiento [internet]. SEMES Andalucía: Sociedad Española de Medicina de Urgencias y Emergencias. 2014 [citado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://www.semesandalucia.es/wp-content/uploads/2014/07/electrolitos-en-urgencias.pdf>
2. Fernández-Tresguerres, J. A., & Ariznavarreta Ruiz, C. (2010). Fisiología Humana (4.ª ed.). Mexico D.F: McGraw-Hill. Mexico D.F: McGraw-Hill.
3. Guyton AC, Hall JE. Tratado de fisiología médica. 14ª ed. Barcelona: Elsevier España; 2021.
4. López F, Bonaga B. RedFastER. Grupo de trabajo de Atención Farmacéutica en Urgencias de la SEFH. Alteraciones hidroelectrolíticas [internet]. Ponencia GIMUR 2019 [citado el 9 de mayo de 2022]. Disponible en: <https://gruposdetrabajo.sefh.es/redfaster/GIMUR2019/jueves14/13-francisco-jose-lopez-alcuten-beatriz-bonaga-serrano-alteraciones-hidroelectroliticas.pdf>
5. Alcázar Arroyo R. Alteraciones electrolíticas y del equilibrio ácido-base en la enfermedad renal crónica avanzada. Nefrología. 2008;1-139.
6. Segado A, Sánchez D, Martínez E, Fernández J. Alteraciones hidroelectrolíticas en Urgencias. Medicine-Programa de Formación Médica Continuada Acreditado. 2015 [citado el 9 de mayo de 2022]. 11(90): 5379-5388. Disponible en: <https://reader.elsevier.com/reader/sd/pii/S0304541215003030?token=347CF948799E6B394AF06FB6E69679C00A4504A865CF7D92EFB4661FD5A082EEA93440C296C6D6F5FEDB4C6B3A1495CA&originRegion=eu-west-1&originCreation=20220502174138>
7. Burguera V, Rodríguez-Palomares JR, Fernández-Codejón O, Tenorio MT, Del Rey JM, Liaño F. Epidemiología de la hiponatremia. 2001;2(6):13-20.
8. Zilberberg MD, Exuzides A, Spalding J, Foreman A, Jones AG, Colby C et al. Epidemiology, clinical and economic outcomes of admission hyponatremia among hospitalized patients. CurrMed Res Opin. 2008; 24: 1601-08.

9. Adrogué HJ, Madias NE. Hyponatremia. N Engl J Med. 2000;34(20):1493-9.
10. Braun MM, Barstow CH, Pyzocha NJ. Diagnosis and management of sodium disorders: hyponatremia and hypernatremia. Am Fam Physician. 2015;91(5):299-307.
11. Marti G, Schwarz C, Leichtle AB, Fiedler GM, Arampatzis S, Exadaktylos AK. Etiology and symptoms of severe hypokalemia in emergency department patients. Eur Emerg Med. 2014;21(1):46-51.
12. Hollander-Rodríguez JC, Calvert JF. Hyperkalemia. American Family Physician. 2006;73(2):283-90.
13. Parham WA, Mehdirad AA, Biermann KM, Fredman CS. Hyperkalemia revisited. Tex Heart Int J. 2006;33(1):40-7.
14. Yeste D, Fábregas A, Soler L, Mogas E, Clemente M. Patología del metabolismo del calcio. Protoc diagn ter pediatr. 2019; 1-217-37
15. Chang WT, Radín B, McCury MT. Calcium, magnesium, and phosphate abnormalities in the emergency department. Emerg Med Clin North Am. 2014;32(2):349-66.
16. Cooper MS, Neil JL. Diagnosis and management of hypocalcemia. BMJ. 2008;336:1298-302.
17. Lidner G, Felber R, Schwarz C, Martí G, Leichtle AB, Fiedler GM, et al. Hypercalcemia in the ED: prevalence, etiology, and outcome. Am J Emerg Med. 2013;31(4):657-60.
18. Stewart AF. Hypercalcemia associated with cancer. N Engl J Med. 2005;352:373-9.
19. Ahmad S, Kuraganti G, Steenkamp D. Hypercalcemic crisis: a clinical review. Am J Med. 2015;128(3):239-45.
20. Albalade Ramón M, Alcázar Arroyo R, de Sequera Ortíz P. Nefrología al día. Trastornos del Agua. Disnatremias. Disponible en: <https://www.nefrologiaaldia.org/363>.
21. Carlos Jesús Cabezas Reina, Cristina Herráiz Corredor, Tamara Martínez Maroto, Agustín Julián-Jiménez. Alteraciones del equilibrio del sodio. Manuel de protocolos y actuación en urgencias. Quinta edición 2021. Hospital Universitario de Toledo. ISBN: 978-84-18351-42-6.
22. Jorge Luis Morales Montoya, Miguel Ángel Muñoz Cepeda, Ana Roca Muñoz. Alteraciones del equilibrio del potasio. Manuel de protocolos y actuación en urgencias. Quinta edición 2021. Hospital Universitario de Toledo. ISBN: 978-84-18351-42-6.
23. A. Segado Soriano, D. Sánchez Sendín, E. Martínez Larrull y J. Fernández Herranz. Alteraciones hidroelectrolíticas en Urgencias. Medicine. 2015;11(90):5379-88.
24. Hung-Hsiang Liou, Shoo-h-Shan Chiang, Shih-Chun Wu, Tung-Po Huang, Vito M. Campese, Mirosław Smogorzewski, Wu-Chan Yang, Hypokalemic Effects of Intravenous Infusion or Nebulization of Salbutamol in Patients With Chronic Renal Failure: Comparative Study, American Journal of Kidney Diseases, Volume 23, Issue 2, 1994, Pages 266-271.
25. R. Sánchez Windt; G. Martínez Díaz-Guerra (2012). *Tratamiento de las urgencias del metabolismo fosfocálcico*. 11(16), -. doi:10.1016/s0304-5412(12)70412-2

9. Manejo del sangrado por anticoagulantes

Autores: Javier Alfonso Buendía Moreno, Jaime Fernández-Bravo Rodrigo, Violeta Lafarga Lapieza Paula Hernando Martínez, Gema Marcos Pérez

Gerencia de Atención Integrada de Cuenca.

1. INTRODUCCIÓN

El uso de anticoagulantes está indicado en la prevención y tratamiento de episodios trombóticos asociados a eventos de elevada morbilidad-mortalidad, como fibrilación auricular (FA), reemplazo de válvulas cardíacas, ictus, procesos quirúrgicos y tromboembolismos venosos¹.

En las últimas décadas, los avances en técnicas de diagnóstico han favorecido el incremento exponencial del número de pacientes anticoagulados, con ello, se ha producido un aumento en la disponibilidad de tratamientos dirigidos y una mejora en la terapia anticoagulante².

Los mecanismos de acción de estos fármacos son diferentes, pero coinciden en la alteración de la fisiología normal de la cascada de la coagulación, impidiendo la consecución normal de la hemostasia y previniendo la formación de trombos. Ejercen su acción sobre diferentes factores, destacando, la trombina (IIa) y el factor X activado (FXa), principales responsables de la formación de fibrina a partir de la activación de fibrinógeno, o inhibiendo la activación de la vitamina K, elemento imprescindible para algunos factores que permiten el desarrollo correcto de la cascada (figura 1).

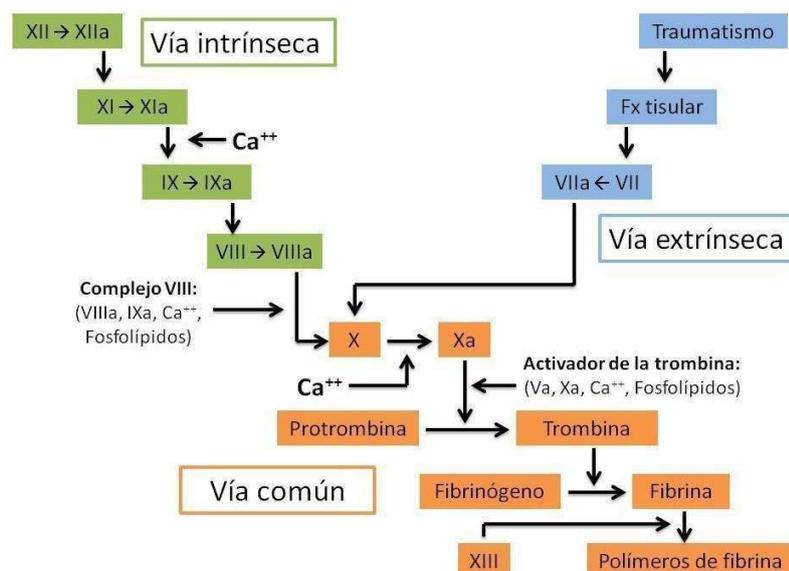


Figura-1. Cascada de la coagulación.

En la tabla-1 se exponen las distintas alternativas de anticoagulantes, así como la disponibilidad de antídotos para aquellas situaciones en las que es necesario revertir sus efectos².

Tabla 1. Anticoagulantes y antídotos.

	GRUPO TERAPÉUTICO		FÁRMACOS	ANTÍDOTO
ADMINISTRACIÓN PARENTERAL	Heparina No Fraccionada (HNF)		Heparina sódica	Sulfato de protamina
	Heparinas de Bajo Peso Molecular (HBPM)		Enoxaparina Bemiparina Tinzaparina Dalteparina	
	Inhibidores selectivos FXa		Fondaparinux	
	Inhibidores indirectos IIa		Desirudina	-
Lepirudina				
Bivalirudina				
ADMINISTRACIÓN ORAL	Antagonistas de la Vitamina K (AVKs)		Acenocumarol	Vitamina K
			Warfarina	
	ACODs	Inhibidores directos IIa	Dabigatrán	Idarucizumab
		Inhibidores FXa (IFXa)	Rivaroxabán	Andexanet-alfa**
			Apixabán	
Edoxabán				

*(CCP-4F) Complejo de concentrado protrombínico no activado de cuatro factores. **Pendiente de comercialización en España.

La complicación más frecuente en este grupo de fármacos es la hemorragia. Este evento se puede ver influenciado por factores de riesgo³, clasificados en tres grupos: relacionados con las características del paciente, la situación clínica o con el tratamiento anticoagulante.

Los elementos relacionados con las características del paciente que aumentan el riesgo hemorrágico se clasifican en modificables (hipertensión arterial, anemia, diabetes, insuficiencia cardíaca, fiebre, diarrea, falta de adherencia, ingesta excesiva de alcohol...) y no modificables (edad, sexo y factores genéticos). Estos factores se utilizan en la estimación del riesgo de sangrado mediante varias escalas⁴, destacando CHA₂DS₂-VASc-score y HAS-BLED en pacientes con FA. La severidad del evento hemorrágico se analiza mediante la localización del sangrado, la inestabilidad hemodinámica, antecedentes de sangrado y valoración analítica. Mientras que los factores de riesgo relacionados con el anticoagulante tienen en cuenta el fármaco, pauta posológica, tratamientos concomitantes (AINEs, antiagregantes), tiempo transcurrido desde la última administración y parámetros farmacocinéticos.

El 80% de las visitas de pacientes con tratamiento anticoagulante a urgencias son por sangrados y en torno al 20% de estos eventos presentan riesgo vital¹. El delicado equilibrio entre el riesgo trombótico vs hemorrágico manifiesta la necesidad de establecer una serie de criterios en el manejo de sangrado en pacientes con tratamiento anticoagulante.

2. EVALUACIÓN DEL PACIENTE

Previa instauración de medidas farmacológicas y/o no farmacológicas es importante la evaluación individualizada del paciente, estratificando por: severidad, evaluación de la anticoagulación e indicación de esta⁵.

Se deberá analizar la existencia de comorbilidades y tratamientos concomitantes que contribuyan a la hemorragia, y/o que puedan alterar su manejo, realizando una valoración analítica (principalmente hemograma, actividad de coagulación, función hepático-renal)⁶.

1.1. Severidad de la hemorragia

Esta se clasificará como mayor si ocurre ≥ 1 de los siguientes factores: sangrado en lugar crítico, inestabilidad hemodinámica, disminución de hemoglobina (Hb) ≥ 2 g/dL o requerimiento de transfusión ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes⁶.

1.1.1. Sangrado en lugar crítico⁶:

Aquellas que comprometan la función del órgano como la hemorragia intracraneal (HIC), o puedan causar invalidez y precisar cirugía para preservar hemostasis, como sangrado torácico, intraabdominal, entre otros.

1.1.2. Inestabilidad hemodinámica⁷:

Un incremento de la frecuencia cardiaca puede ser el primer signo, debido a la pérdida de sangre. Si, además, existe presión arterial (PA) sistólica <90mmHg con una disminución >40mmHg, o cambios de presión ortostática pueden indicar inestabilidad hemodinámica.

Para una mejor evaluación una medida continua de las PAs es necesaria, considerándose como punto de corte <65mmHg. Además, se valorarán signos clínicos, como la perfusión del órgano.

1.1.3. Disminución de ≥ 2 g/dl de Hb o requerimiento de transfusión ≥ 2 unidades de concentrados de hematíes:

Las hemorragias mayores se asocian con un alto riesgo de mortalidad^{8,9}. Aquellos pacientes con enfermedad cardiovascular tienen más riesgo de letalidad que pacientes sin enfermedad cardiovascular^{9,10}.

2.2. Evaluación de la anticoagulación

Para determinar la evolución de la hemorragia y determinar qué medidas tomar, debemos considerar principalmente, qué anticoagulante toma el paciente, tiempo transcurrido desde la última dosis, pauta posológica, función hepático-renal, parámetros analíticos, comorbilidades y tratamiento concomitante.

Estos aspectos quedan recogidos en la tabla-2^{5,6,11,12}.

Tabla 2. Características principales de ACOs

FÁRMACO	T _{1/2} (H) *SI FR NORMAL	T _{MAX} (H) *SI FR NORMAL	EXCRECIÓN RENAL (%)	ACUMULACIÓN POR ALTERACIÓN HEPÁTICA	MEDIDA ANALÍTICA
Dabigatrán	12-17	0,5-2	80-85	-	TTd/TTPa
Rivaroxabán	5-9	2-4	35	Cuando es severa.	TP/anti-FXa
Apixabán	8-15	3-4	25		
Edoxabán	6-11	1-2	35		
Acenocumarol	8-11	1-3	60		TP/INR
<i>Se considera sin anticoagulación si han pasado 5*t_{1/2}.</i>					

Anti-FXa: actividad anti-factor Xa; FR: función renal INR: ratio internacional normalizado; t_{1/2}:vida media; t_{max}: tiempo en el que se alcanza la máxima concentración; TTd: tiempo de trombina diluida; TP: tiempo de protrombina; TTPa: tiempo de tromboplastina parcial activado.

En función de los factores establecidos en la tabla-2, y la anamnesis clínico-analítica, se podrá determinar la causalidad de los ACOs, estratificar el riesgo y establecer medidas, o incluso ayudar, si se descarta causa por ACOs en un diagnóstico diferencial.

Cabe destacar que con los AVKs las pruebas rutinarias de coagulación permiten una evaluación cuantitativa, mientras para los ACODs es cualitativa¹³. Como se observa en la tabla-2, TTPa proporciona información en relación con dabigatrán, no siendo válido para los IFXa. Probablemente, TTPa se adapte mejor al riesgo hemorrágico real, y si TTd fuera normal, sería razonable asumir que el riesgo hemorrágico no está aumentado por dabigatrán evitándose administrar idarucizumab¹⁴.

3. TRATAMIENTO

Antes de iniciar tratamiento es importante evaluar individualmente el riesgo trombótico y hemorrágico, independientemente del anticoagulante usado².

3.1 Tratamiento del sangrado menor

Se tratan de manera conservadora mediante medidas hemostáticas locales (compresión), sin necesidad de revertir el ACO⁵. La retirada de anticoagulación debe considerarse individualmente, según características del paciente, naturaleza de la hemorragia y grado de anticoagulación⁶. Además, se debe tener en cuenta la $t_{1/2}$ del fármaco, solo siendo necesaria, en la mayoría de los casos, la suspensión de una única toma. El efecto anticoagulante se disipa en el tiempo¹⁵.

Si se produce un sangrado continuo u otras comorbilidades se consideraría el uso de agentes antifibrinolíticos, pero nunca concentrados de complejo de protrombina (CCP)⁵(tablas 4 y 5).

3.2 Tratamiento del sangrado mayor

Aspectos comunes:

- Interrupción de terapia anticoagulante y antiplaquetaria.
- Medidas generales de soporte: evaluación y monitorización hemodinámica, establecimiento de vía aérea eficaz y acceso intravenoso (IV), optimización de temperatura, pH y equilibrio electrolítico.
- Valorar medidas endoscópicas/quirúrgicas de control del sangrado o uso de carbón activado las 2 primeras horas.
- Transfusiones^{2,4-6}.

- Hematíes: Hb≥7g/dl (pacientes con síndromes coronarios agudos Hb≥8g/dl).
- Plaquetas: pacientes trombopénicos y/o sangrado severo en tratamiento antiplaquetario para mantener un recuento >50*10⁹/L. No hay evidencia de su uso como estrategia de reversión del efecto anticoagulante.

Las estrategias específicas disponibles se describen a continuación.

3.2.1. Agentes hemostáticos

Agentes de reversión específicos

Los ACODs y heparinas disponen de agentes para revertir el sangrado mayor o potencialmente mortal (ver tabla-3). Se administran en situaciones de emergencia con evidencia de niveles significativos de fármaco en sangre, ineficacia de medidas conservadoras o que requieren cirugía urgente. La dosificación puede repetirse en raras situaciones en las que los ACODs persisten durante más tiempo en la circulación, como en la insuficiencia renal (IR) grave^{5,6}.

Tabla 3. Agentes de reversión específicos^{6,7,17}.

FÁRMACO	INDICACION Y POSOLOGÍA	OBSERVACIONES	PRESENTACIONES
Idarucizumab	<u>Reversión de dabigatrán:</u> IV: 5g, dos perfusiones consecutivas de 2,5g (5-10min o en bolo). No dilución.	Conservación: nevera. Estabilidad: 6h hasta 30°C. Monitorizar TTPa.	Praxbind® 2,5g/50ml sol.iny.
Andexanet-alfa	<u>Reversión de IFXa:</u> IV: 400 mg en bolo (30mg/min) seguido de 480mg en infusión (4mg/min)* IV: 800 mg en bolo (30mg/min) seguido de 960 mg en infusión (8 mg/min)**	Conservación: nevera. Estabilidad: 16h hasta 30°C. No recomendado para edoxabán. No comercializado en España.	Ondexxya® 200mg polvo (No disponible)
Vitamina K (fitomenadiona)	<u>Reversión de AVKs:</u> VO/IM: 1-10mg. IV: 1-10mg en 30 seg.	Verificación de INR durante 7 días. Concomitante con CCP-4F/PFC.	Konaktion® 10mg/ml sol.oral/inj.

Sulfato de protamina	<u>Reversión de heparinas:</u> IV: inyección lenta 10min (<5mg/min) o infusión intermitente (en 50-100ml SSF/SG5%). Dosis máxima: 50mg.	Norma general: 1 mg de protamina IV neutraliza 100UI de heparina. Monitorizar TTPa. No revierte fondaparinux.	Protamina Hospira® 10mg/ml sol.iny.
Ciraparantag		Reversor "universal" en desarrollo.	

*Última dosis rivaroxabán/apixabán ≥8h; rivaroxabán ≤10mg o apixabán ≤5mg en <8h o desconocido.

**Última dosis rivaroxabán >10mg o apixabán>5mg en <8h antes o desconocido.

Agentes de reposición o productos de factor de coagulación.

Se emplean cuando los antídotos específicos no están disponibles o en casos de sangrado continuo con evolución fatal^{5,6}(ver tabla-4). Contienen factores de coagulación purificados a partir de plasma humano. Actualmente, no hay datos de alta calidad que respalden su uso en el sangrado asociado con ACODs ni datos que estimen el riesgo de trombosis tras su utilización. Los datos de eficacia se limitan a estudios observacionales en voluntarios sanos.

Tabla 4. Agentes de reposición o productos de factor de coagulación^{5,6}.

AGENTES	INDICACIÓN Y POSOLOGIA	OBSERVACIONES	PRESENTACIONES DISPONIBLES
Concentrados de complejos de protombina no activados (CCP)*	<u>Reversión de IFXa: (off-label)</u> IV: 2000UI o 25-50UI/kg.	Aportan factores: II, VII, IX y X	Beriplex® 500 o 1000UI polvo sol.iny.
	<u>Reversión de AVKs:</u> Según INR: - 2-3,9: 25UI/kg. - 4-6: 35UI/kg. - >6: 50UI/kg. Si INR desconocido: 25UI/kg Dosis máxima: 5000UI.	Estabilidad: 24h hasta 25°C. Infusión <8ml/min. Preferencia de dosis fija Añadir 10mg IV vitamina K.	Octaplex® 500 o 1000UI polvo sol.iny. Prothromplex® 600UI/20ml sol.iny.

AGENTES	INDICACIÓN Y POSOLOGIA	OBSERVACIONES	PRESENTACIONES DISPONIBLES
Concentrados de complejos de protrombina activados (CCPa)*	<u>Reversión de dabigatrán:</u> <i>(off-label para no hemofílicos)</i> IV: 50-80UI/kg. Dosis máxima: 4000UI.	Aportan factores: II, IX, X y VII activado. Estabilidad: 3h hasta 25°C.	Feiba® 50UI/ml polysol.iny.
	<u>Reversión de IFXa:</u> <i>(Uso off-label para no hemofílicos)</i> IV: 50-100UI/kg. Dosis máxima: 200UI/kg.		
Plasma fresco congelado (PFC)	<u>Reversión de AVKs:</u> IV: 10-15ml/kg.	2º línea tras CCP. Riesgo de sobrecarga de volumen, alergias y lesión pulmonar.	
Factor VIIa recombinante (rFVIIa)	<u>Reversión ACODs:</u> <i>(off-label para no hemofílicos)</i> IV: 90mcg/kg.	Balance beneficio-riesgo estrecho. Falta de evidencia.	NovoSeven® 1, 2 o 5mg polvo sol.iny.
Concentrado de fibrinógeno	Dosis inicial: 25-50mg/kg.	Si [fibrinógeno]<1,5-2g/L.	

*Repetición de dosis tras 12h si FR alterada y la eliminación esperada del ACOD disminuida.

3.2.2. Agentes antifibrinolíticos y otras terapias pro-hemostásicas

Su uso está aceptado para la reversión de todos los anticoagulantes. En concreto, los agentes antifibrinolíticos se prefieren en sangrados importantes/potencialmente mortales, mientras que el uso de desmopresina queda reservado en deterioro de la función plaquetaria asociada a uremia ^{5,6} (ver tabla-5).

Tabla-5. Agentes antifibrinolíticos y otras terapias prohemostásicas^{5,6,12,17}.

FÁRMACO	POSOLOGÍA	OBSERVACIONES	PRESENTACIONES DISPONIBLES
Ácido tranexámico	VO: 1-1,5g c/8-12h. IV: 10-20mg/kg en bolo seguido de 10mg/kg c/6-8h.	Dosis IV no estandarizadas. Ajuste IR. Contraindicado: convulsiones.	Amchafibrin® 500mg comp/sol.iny.
Desmopresina	<i>Off-label para no hemofílicos y no enfermedad de Von-Willebrand.</i> SC: 0,3mcg/kg. IV: 0,3mcg/kg en 50-100 ml SSF 15-30min. Dosis máxima: 20mg.	Riesgo de taquifilaxia e hiponatremia.	Minurin® 4mcg/ml sol.iny.

3.3. ELIMINACION DE FÁRMACOS

3.3.1. Carbón activado

Dosis: 50g si tolera vía oral y según el tiempo transcurrido desde la última dosis^{3,4}.

- Dabigatrán/edoxabán: <2h.
- Rivaroxabán: <8h.
- Apixabán: <6h.

3.3.2. Hemodiálisis

Apto únicamente para la eliminación del dabigatrán cuando los niveles de fármaco son muy altos y/o en pacientes con IR⁶. Los IFXa no se pueden dializar por su alta unión a proteínas plasmáticas⁴.

4. TRATAMIENTO DEL SANGRADO POTENCIALMENTE MORTAL

Mismas recomendaciones que en hemorragias moderadas-graves valorando la administración inmediata de antídoto específico o CCP^{5,6}.

5. REINICIO DE LA ANTICOAGULACIÓN TRAS EPISODIOS DE SANGRADO

Tras evaluar cada situación clínica, una de las medidas incluye la retirada y reversión de la anticoagulación.⁵

Resuelto el episodio, en la mayoría de casos el reinicio de la anticoagulación proporciona beneficio clínico^{17,18}. Varios estudios sugieren, que tras ICH o hemorragia gastrointestinal (HGI), la ausencia o reinicio inadecuado de anticoagulación está asociado con incremento de trombosis y muerte¹⁹⁻²¹. Se deberá llevar a cabo, valorando gravedad, localización, consecuencias del sangrado, riesgo de trombosis y re-sangrado y preferencias del paciente.⁶

Las siguientes condiciones nos pueden sugerir que la anticoagulación no seguiría estando indicada⁶:

- FA no valvular, CHA₂DS₂-VASc < 2 en hombres, < 3 en mujeres.
- Indicación temporal de ACO
- Cardiomiopatía recuperada.
- Un único evento tromboembólico de ≥ 3 meses.
- Válvula bioprotésica en ausencia de FA de ≥ 3 meses.

El reinicio debe considerarse en pacientes con alto riesgo trombótico, incluso si el riesgo de re-sangrado es alto⁶.

Tras un consenso, recomendablemente multidisciplinar, el siguiente paso es determinar el momento óptimo de reinicio de la ACO, para minimizar el riesgo de re-sangrado. Esto se determina principalmente por el riesgo de trombosis vs re-sangrado y lugar de hemorragia.

Acorde a la hemorragia se puede recomendar⁶:

- HGI: mayoritariamente se reiniciará una vez alcanzada la hemostasia.
- ICH: mínimo de al menos 4 semanas en pacientes sin alto riesgo trombótico²².
- Tras procedimiento quirúrgico: el reinicio se valorará. No obstante, si la fuente de la hemorragia se detectó y corrigió, se reiniciará a las 24h si el riesgo postquirúrgico es bajo, y 48-72h si el riesgo es alto.

Antes de comenzar nuevamente los ACO, se debe realizar una revisión de la medicación concomitante, suplementos dietarios y plantas medicinales, identificando aquellos que pueden alterar la farmacocinética (especialmente inhibidores del CYP3A4 y de glicoproteína-P)^{23,24} y la farmacodinamia (potenciando/disminuyendo el riesgo de hemorragia).

En el caso de HGI, apixabán se recomienda en función de los ensayos clínicos, al haber demostrado frente a warfarina y ACODs ratios más bajas de sangrado.²⁰

6. APORTACIONES DEL FARMACÉUTICO²⁵

El farmacéutico integrado en el equipo multidisciplinar del Servicio de Urgencias participa activamente en la toma de decisiones con el objetivo de proporcionar una terapia óptima, atendiendo a las condiciones de cada paciente. Este tiene un papel de apoyo al personal médico y de enfermería prestando especial atención a la selección, optimización, estabilidad y compatibilidad del tratamiento en base a la evidencia científica. Además, es capaz de valorar las posibles interacciones medicamentosas y realizar conciliación, facilitando el proceso de convalecencia, teniendo una actitud proactiva y resolviendo posibles cuestiones que puedan surgir.

La colaboración mejora la calidad y seguridad de todo el proceso, también contribuye al desarrollo de nuevos protocolos, así como de material informativo y aporta una educación al paciente y formación continuada a facultativos sobre el manejo de anticoagulantes.

7. CASO CLÍNICO

Motivo de consulta

Varón de 85 años que acude a Urgencias por episodio de dolor abdominal en hipocondrio derecho de 24h de evolución.

Antecedentes personales:

- No alergias medicamentosas conocidas.
- Exfumador >40 años, no bebedor.
- Hipertensión arterial.
- Dislipemia.
- Infarto agudo de miocardio.
- Insuficiencia cardíaca congestiva.
- FA anticoagulada.
- Hiperplasia benigna de próstata.
- Enfermedad renal crónica.

- Episodios de hematuria con anemia, que precisaron retirada y posterior reintroducción de anticoagulante.

Tratamiento domiciliario habitual, completamente oral:

- Ramipril 10mg/12h.
- Atorvastatina 80mg/24h.
- Eplerenona 25mg/24h.
- Digoxina 0,25mg/48h.
- Dabigatrán 110mg/12h.
- Dutasterida/tamsulosina 0,5/0,4mg/24h.
- Ranitidina 300mg/24h.

Evolución clínica

Exploración física:

A su llegada a urgencias, hipotenso, con mala perfusión periférica, sequedad en piel y mucosas, frialdad distal acompañada de livideces en extremidades y mitad inferior del tronco y bajo nivel de consciencia. Refiere dolor abdominal difuso, pero no sensación distérmica, náuseas, vómitos o diarrea. No presencia de fiebre, síndrome miccional, ni dolor torácico.

Constantes: PA 60-30mmHg, frecuencia cardíaca 70 latidos/minuto, T^a34°C, saturación O² basal 93%. Glasgow 14/15.

Exploración abdominal: abdomen en tabla, doloroso a la palpación, con signos de irritación peritoneal, signo Murphy (+). Presencia de ruidos hidroaéreos.

Pruebas complementarias:

-Ecografía abdominal: a pesar de dificultad exploratoria, se determina presencia moderada de líquido libre intraperitoneal.

Analítica:

-Hemograma: Hb 12,2g/dl* (13-17,5), hematocrito 36,6%* (39-52,5), plaquetas 188 mil/mmc (150-450), leucocitos 18 mil/mmc* (3,6-10,6), neutrófilos 15 mil/mmc* (1,4-7,5), resto normal.

-Coagulación: TP 19,6 segundos* (11-14,6), actividad de protrombina 46%* (70-120), INR1,7, TTPA 48,5 segundos* (25-38).

-Bioquímica: creatinina 2,26mg/dL (0,67-1,17), K⁺ 7,2 mEq/L* (3,3-5,1), resto dentro de normalidad.

-Reactantes de fase aguda: PCR 7,2mg/L* (0-5), procalcitonina 0,18ng/mL(0-0,5).

-Gasometría: pH 7.270.

**Valores alterados respecto a valores de referencia.*

Tratamiento recibido en urgencias:

Se inicia sueroterapia con SF0,9% 1000ml y gelafundina 500ml, además de oxigenoterapia 2 lpm. Se administra bicarbonato (30mEq) por acidosis.

Para corregirla hiperpotasemia se administra gluconato cálcico 4,6mEq + insulina actrapid (10UI) en 500ml SG10%. Ante inestabilidad hemodinámica se inicia perfusión de noradrenalina 0,1mg/ml SF0,9% a 0,6mg/h.

Tras lograr control hemodinámico, se solicita interconsulta a Cirugía por sospecha de sangrado activo. En nueva analítica se objetiva: Hb 6,7 g/dL, K⁺ 5,7 mEq/L, pH 7,37, TP 27,9 segundos, actividad de protrombina 29%, INR 2,5, TTPA 75 segundos. Este último dato sugiere la presencia de concentraciones plasmáticas altas de dabigatrán libre, y ello justifica el uso de idarucizumab, administrándose en dos perfusiones consecutivas de 2,5g de menos de 10 minutos cada una.

Se decide realizar intervención quirúrgica y se observa un hemoperitoneo masivo con importante coagulopatía. Para el control de la lesión sangrante se aplican diferentes técnicas, además de la trasfusión de cuatro concentrados de hemáties y dos de PFC. Finalmente, se deriva a la Unidad de Cuidados Intensivos para control post-operatorio.

Discusión

Una hemorragia mayor en un paciente anticoagulado requiere la actuación rápida y coordinada de distintos servicios. En este caso se ha actuado acorde a las recomendaciones de las guías clínicas, suspendiendo dabigatrán, realizando medidas de soporte y de reversión del sangrado. Al existir un agente específico para la reversión de dabigatrán, idarucizumab, dicho medicamento se administró en dos perfusiones consecutivas de 2,5g, tras lo que se recomienda repetir las pruebas de coagulación a las 24h, ya que podrían permanecer concentraciones elevadas de dabigatrán, propiciando la recurrencia del sangrado.

Pregunta: ¿Está indicada la anticoagulación al alta en este paciente?

Se trata de un paciente complejo y con un sangrado mayor, recomendándose emplear las guías disponibles de cara al alta para establecer riesgo de sangrado. En este caso se empleó las escalas CHA₂DS₂-VASc y HAS-Bled, obteniendo una puntuación de 4 y 5, respectivamente. Por ello se establece que se trata de un paciente con riesgo de re-sangrado muy elevado, por lo que al valorar la relación riesgo/beneficio se consensua con el paciente el alta sin AVKs ni ACODs.

8. BIBLIOGRAFIA

1. Baugh CW, Levine M, Cornutt D, Wilson JW, Kwun R, Mahan CE, et al. Anticoagulant Reversal Strategies in the Emergency Department Setting: Recommendations of a Multidisciplinary Expert Panel. *Ann Emerg Med.* 2020 Oct;76(4):470-485.
2. Vicente JM, Fernández MA, Corte JR, Alonso AM, Argüello M, Buesa C, et al. Guía para el manejo práctico del tratamiento anticoagulante oral. Sociedad asturiana de hematología y hemoterapia. 2019.
3. Garcia D, Crowther M. Risks and prevention of bleeding with oral anticoagulants. [Internet]. UpToDate. 2022. [Consultado en abril de 2022]. Disponible en: https://www.uptodate.com/contents/risks-and-prevention-of-bleeding-with-oral-anticoagulants/print?topicRef=94788&source=see_link
4. Lane DA, Lip, GYH (2012). Use of the CHA₂DS₂-VASc and HAS-BLED Scores to Aid Decision Making for Thromboprophylaxis in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *Circulation*, 126(7), 860–865.
5. Garcia D, Crowther M. Management of bleeding in patients receiving direct oral anticoagulants [Internet]. UpToDate. 2022 [consultado en abril de 2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/management-of-bleeding-in-patients-receiving-direct-oral-anticoagulants#references>
6. Tomaselli GF, Mahaffey KW, Cuker A, Dobesh PP, Doherty JU, Eikelboom JW, et al.. 2020 ACC Expert Consensus Decision Pathway on Management of Bleeding in Patients on Oral Anticoagulants: A Report of the American College of Cardiology Solution Set Oversight Committee. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Aug 4;76(5):594-622.
7. Sevransky J. Clinical assessment of hemodynamically unstable patients. *Curr Opin Crit Care.* 2009 Jun;15(3):234-8.
8. Smilowitz NR, Oberweis BS, Nukala S, Rosenberg A, Zhao S, Xu J, Stuchin S, et al. Association Between Anemia, Bleeding, and Transfusion with Long-term Mortality Following Noncardiac Surgery. *Am J Med.* 2016 Mar;129(3):315-23.e2.
9. Fakhry SM, Fata P. How low is too low? Cardiac risks with anemia. *Crit Care.* 2004;8 Suppl 2(Suppl 2):S11-4
10. Damluji AA, Macon C, Fox A, Garcia G, Al-Damluji MS, Marzouka GR, et al. The association between in-hospital hemoglobin changes, cardiovascular events, and mortality in acute decompensated heart failure: Results from the ESCAPE trial. *Int J Cardiol.* 2016 Nov 1;222:531-537.
11. Scaglione F. New oral anticoagulants: comparative pharmacology with vitamin K antagonists. *Clin Pharmacokinet.* 2013 Feb;52(2):69-82.

12. Scridon A, Șerban RC. Laboratory monitoring: a turning point in the use of new oral anticoagulants. *Ther Drug Monit.* 2016; 38: 12-21.
13. Pollack CV, Reilly PA, Eikelboom J, Glund S, Verhamme P, Bernstein RA, et al. Idarucizumab for dabigatran reversal. *N Engl J Med.* 2015; 373:511–20.
14. Gulseth MP. Overview of direct oral anticoagulant therapy reversal. *Am J Health Syst Pharm.* 2016 May;73(10):S5-S13.
15. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS-CIMA) [Internet] Fichas técnicas. [consultado en abril de 2022] Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>.
16. Llau JV, Acosta FJ, Escolar G, Fernández-Mondéjar E, Guasch E, Marco E, et al. Documento multidisciplinar de consenso sobre el manejo de la hemorragia masiva (documento HEMOMAS). *Med Intensiva.* 2015;39(8):483-504.
17. Hernandez I, Zhang Y, Brooks MM, Chin PK, Saba S. Anticoagulation Use and Clinical Outcomes After Major Bleeding on Dabigatran or Warfarin in Atrial Fibrillation. *Stroke.* 2017 Jan;48(1):159-166
18. Witt DM. What to do after the bleed: resuming anticoagulation after major bleeding. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program.* 2016 Dec 2;2016(1):620-624.
19. Hawryluk GW, Furlan JC, Austin JW, Fehlings MG. Individual characteristics and management decisions affect outcome of anticoagulated patients with intracranial hemorrhage. *World Neurosurg.* 2014 May-Jun;81(5-6):742-51.
20. Kido K, Scalese MJ. Management of Oral Anticoagulation Therapy After Gastrointestinal Bleeding: Whether to, When to, and How to Restart an Anticoagulation Therapy. *Ann Pharmacother.* 2017 Nov;51(11):1000-1007.
21. Murthy SB, Gupta A, Merkler AE, Navi BB, Mandava P, Iadecola C, et al. Restarting Anticoagulant Therapy After Intracranial Hemorrhage: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Stroke.* 2017 Jun;48(6):1594-1600.
22. Kuramatsu JB, Gerner ST, Schellinger PD, Glahn J, Endres M, Sobesky J, et al. Anticoagulant reversal, blood pressure levels, and anticoagulant resumption in patients with anticoagulation-related intracerebral hemorrhage. *JAMA.* 2015 Feb 24;313(8):824-36.
23. Heidbuchel H, Verhamme P, Alings M, Antz M, Diener HC, Hacke W, et al. Updated European Heart Rhythm Association Practical Guide on the use of non-vitamin K antagonist anticoagulants in patients with non-valvular atrial fibrillation. *Europace.* 2015 Oct;17(10):1467-507.
24. Chang SH, Chou IJ, Yeh YH, Chiou MJ, Wen MS, KuoCT, et al.. Association Between Use of Non-Vitamin K Oral Anticoagulants With and Without Concurrent Medications and Risk of Major Bleeding in Nonvalvular Atrial Fibrillation. *JAMA.* 2017 Oct 3;318(13):1250-1259.
25. Andrés-Lázaro AM, Miro O. La contribución del farmacéutico clínico a la atención del paciente en Urgencias. *Farm Hosp.* [Internet]. 2018 Dic; 42(6): 217-218

10. Manejo de las hemorragias digestivas

Autores: Cristina del Pozo Carlavilla, Juan Manuel Collado Sanz, Andrea Drozd Vergara, Esther Domingo Chiva.

Complejo Hospitalario Universitario de Albacete.

1. INTRODUCCIÓN

La hemorragia digestiva (HD) es una enfermedad potencialmente grave y frecuente en los Servicios de Urgencias. Consiste en la pérdida de sangre a cualquier nivel del tubo digestivo. Clínicamente, puede manifestarse como^{1,2}:

- **Hematemesis:** vómitos de sangre roja o parcialmente digerida (“en posos de café”).
- **Melenas:** heces negras, pastosas y malolientes, resultado de la digestión de la sangre a través del tubo digestivo.
- **Rectorragia:** sangre roja o coágulos frescos no mezclados con las heces.
- **Hematoquecia:** sangre oscura y coágulos mezclados con las heces.

Según su localización, se clasifica en:

- **Hemorragia digestiva alta (HDA):** origen proximal al ángulo de Treitz, se manifiesta como hematemesis, melenas o rectorragia en el caso de la HDA masiva.
- **Hemorragia digestiva baja (HDB):** origen distal al ángulo de Treitz, se manifiesta como rectorragia, hematoquecia o melenas si existe un tránsito lento.
- **Hemorragia digestiva oculta (HDO):** pérdida de sangre a través del tubo digestivo sin modificar las características macroscópicas de las heces. Puede reconocerse por la presencia de anemia ferropénica y/o test de sangre oculta en heces positivo (guayaco o bencidina).
- **Hemorragia digestiva de origen incierto:** A pesar de la realización de pruebas diagnósticas no se logra encontrar su origen. Puede presentarse como una HDO o un sangrado visible.

2. EPIDEMIOLOGÍA

La **HDA** ha sufrido una reducción en su incidencia en las últimas dos décadas. En España ha pasado de 87 a 47 casos/100.000 habitantes/año entre 1996 y 2005, y esta tendencia descendente continúa en la actualidad³.

La mayoría de los episodios de **HDA** son de etiología **no varicosa** (80-90%), siendo la **úlceras péptica** la causa más frecuente (30-60%). Los principales factores predisponentes de úlcera péptica son la edad (más del 60% de los casos se dan en mayores de 60 años), la infección por *Helicobacter pylori* (HP) y la administración de fármacos gastrolesivos como antiinflamatorios no esteroideos (AINEs)^{1,3}.

La **HDA varicosa** es la causa más frecuente de HDA en los pacientes cirróticos con hipertensión portal y presenta una alta mortalidad (aproximadamente 10-20% de forma global a las 6 semanas)^{1,4}.

La **HDB** es menos común que la HDA y, al igual que ésta, predomina en varones y población anciana. Se estima una incidencia de 20-33 casos/100.000 habitantes/año y supone el 20-25% de los ingresos hospitalarios por HD. Suele tener un curso menos grave que la **HDA**: la mayoría de los casos son autolimitados, solo el 10-15% recidivan y presenta una mortalidad del 4-5%¹.

3. ETIOLOGÍA

HDA^{1,2}:

Causas de **HDA no varicosa** o HDA no asociada a hipertensión portal (HTP).

- Úlcera péptica.
- Lesiones agudas de la mucosa gástrica.
- Síndrome de Mallory-Weiss.
- Lesiones vasculares (Dieulafoy, angiodisplasias, etc.).
- Esofagitis péptica.
- Erosiones de la hernia de hiato (úlceras de Cameron).
- Fístula aortoentérica.

Causas de **HDA varicosa** o HDA asociada a HTP:

- Varices esofágicas o gástricas.
- Gastropatía hipertensiva.
- Varices ectópicas.

HDB: Aproximadamente el 80% de las HDB se originan en el colon. La causa predominante es la enfermedad anorrectal (hemorroides y fisura anal), seguida de las siguientes^{1,2}:

- Divertículos (5-40%)
- Colitis isquémica (4-20%)
- Angiodisplasias (5-15%)
- Otras causas (6-30%): enfermedad inflamatoria intestinal, cáncer, divertículo de Meckel, colitis infecciosa, postpolipectomía, colitis radica, etc.

4. ABORDAJE INICIAL

Al tratarse de una patología grave y con potencial para desestabilizar al paciente es preciso hacer un buen abordaje inicial mediante la **confirmación de HD**, valorando el sangrado y su **repercusión hemodinámica** y realizando **maniobras de resucitación** si precisa².

Confirmación de la HD²

Se recomienda realizar un aspirado gástrico mediante sonda nasogástrica. Esto permite confirmar si el sangrado es de origen digestivo, limpiar el estómago de restos hemáticos (mejora la visualización endoscópica) y valorar tanto la cuantía como actividad o no del sangrado. Según el lavado obtenido, se puede determinar el origen del sangrado:

- Posos de café → sangrado alto reciente no activo.
- Bilioso → excluye el sangrado activo.
- Limpio sin sangre → no excluye origen alto.

Además, se debe realizar un tacto rectal:

- Melenas → orientan a HDA (pueden confundirse si toma fármacos con hierro o bismuto).
- Rectorragia y hematoquecia → orientan a HDB (pueden darse en HDA si tránsito rápido).

Repercusión hemodinámica²

En paciente con sospecha de HD se debe valorar inicialmente frecuencia cardiaca (FC), tensión arterial (TA) y perfusión periférica para poder valorar el grado de hipovolemia, así como monitorizar diuresis.

Tabla 1. Parámetros hemodinámicos a valorar en caso de sospecha de HD²

HIPOVOLEMIA	PÉRDIDA DE VOLUMEN	SIGNOS CLÍNICOS
Leve (10-15%)	500-750 mL	Tensión arterial sistólica (TAS) y FC normales. Tilt-test*
Moderada (15-25%)	750-1250 mL	Taquicardia leve (<100 lpm), Tilt-test* +, frialdad de extremidades
Grave (25-35%)	1250-1750 mL	TAS <100 mmHg, FC 100-120 lpm, shock
Masiva (>35%)	1750-2500 mL	TAS <60 mmHg, FC >120 lpm, estupor, palidez extrema, anuria.

*Tilt-test: el paciente pasa de decúbito a bipedestación → positivo si el aumento de FC es >20 lpm y/o TA sistólica cae >20 mmHg.

Resucitación hemodinámica

Para asegurar la estabilidad hemodinámica del paciente se debe reponer la volemia y factores de la coagulación perdidos.

- Reposición de la volemia

Se realizará con cristaloides (CINa 0,9%, ringer lactato, solución balanceada) como primera elección, pudiendo añadir coloides si solo con cristaloides no fuera suficiente².

Si el origen de la HD es por varices esofagogástricas (VEG) se debe detener la reposición de volemia cuando la TAS sea >90 mmHg ya que aumentará la tensión portal².

- Corrección de factores de la coagulación

Se realizará transfusión de concentrado de hematíes en todos los pacientes con Hb<7 g/dL y se valorará en aquellos con Hb<10 g/dL si existe sangrado activo, patología cardiovascular o hipoperfusión periférica².

Se realizará corrección hemostásica mediante fitomenadiona, plasma fresco congelado (PFC) o plaquetas si trombopenia <50.000 plaquetas/μL y/o antiagregación o uremia. En caso de hemorragia digestiva crónica se podría suplementar hierro vía oral².

En caso de tratamiento anticoagulante, según la gravedad del sangrado:

- **Orales²**

- Leve: disminuir dosis o suspender anticoagulante.
- Moderada: 2-5 mg/24h de fitomenadiona IV u oral.
- Grave o sangrado activo: fitomenadiona IV 10 mg y PFC 10 mL/kg.
- En caso de **nuevos anticoagulantes orales (NACO)**⁵: Para aquellos NACO para los cuales no disponga de antídoto se recomienda valorar el riesgo protrombótico y suspender. La mayoría de NACO, por su corta vida media, dejan de ejercer su efecto a las 48 h de la última toma.

- **Heparinas²**

- Si tratamiento activo con **heparina de bajo peso molecular (HBPM)**: suspender.
- Si tratamiento activo con **heparina no fraccionada (HNF)** y hemorragia moderada-grave: sulfato de protamina 20 mg en perfusión lenta hasta el cese de la hemorragia o corrección del tiempo de cefalina o tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa).

La corrección mediante el uso de factor VII o complejo protrombínico es controvertida, ya que, aunque consiguen normalizar las pruebas de coagulación de laboratorio, no existen estudios controlados sobre su impacto en pacientes reales y los resultados en modelos animales son contradictorios. Por ello su uso queda reservado a la decisión individualizada para cada caso⁵.

5. DIAGNÓSTICO²

- Anamnesis.
- Exploración física.
- Pruebas complementarias:
 - HDA: hemograma, coagulación, bioquímica general, endoscopia digestiva.
 - HDB: anoscopia, proctosigmoidoscopia, colonoscopia.

Tabla 2. Otras pruebas a realizar en el diagnóstico de la HD.

OTRAS PRUEBAS	HDA	HDB
Gammagrafía con hematíes marcados con Tc ⁹⁹	X	X
Arteriografía	X	
Enteroscopia	X	
Capsula endoscópica	X	X
Estudios radiológicos con bario	X	
Laparotomía con enteroscopia	X	
Tomografía computarizada	X	X
Angiografía		X
Radiografía con contraste		X
Endoscopia alta		X
Enteroscopia de doble balón		X
Cirugía		X

6. TRATAMIENTO

HDA DE CAUSA NO VARICOSA

- Hemorragia por úlcera péptica
 - o **Tratamiento farmacológico**

No se recomienda de manera sistemática el uso de procinéticos (metoclopramida o eritromicina) vía intravenosa (IV) antes de la endoscopia. La eritromicina IV puede ser útil en pacientes seleccionados para mejorar el rendimiento diagnóstico de la endoscopia urgente⁶.

El tratamiento intravenoso con **inhibidores de la bomba de protones (IBP)** previo a la endoscopia ha demostrado reducir el sangrado activo, los estigmas endoscópicos de alto riesgo y, por tanto, la necesidad de tratamiento endoscópico y estancia media del paciente². La dosis inicial es un bolo de 80mg de omeprazol, pantoprazol o esomeprazol seguido de una perfusión continua de 100 mg/12h (8 mg/h)^{6,7}.

En pacientes con alto riesgo de recidiva hemorrágica (Forrest Ia, Ib, IIa y IIb) y después de un tratamiento endoscópico eficaz, se debe administrar un bolo de 80 mg de IBP seguido de una infusión IV continua de 100 mg/12h (8 mg/h), sí no se ha recibido ya. El único IBP que ha demostrado ser eficaz en prevención secundaria de la recidiva hemorrágica es **omeprazol**.

Tras 72 horas se debe administrar el IBP vía oral (omeprazol 20mg c/24h) y mantenerlo al menos 6 semanas. Un paciente sin comorbilidades y sin anemia importante con úlcera de bajo riesgo (Forrest IIc o III) puede ser dado de alta con IBP oral cada 24 horas durante dos semanas^{1,2}.

○ Tratamiento Endoscópico

La **endoscopia**, permite identificar la presencia de sangrado activo o de estigmas de hemorragia reciente, lo que posibilita estratificar el riesgo de recidiva hemorrágica, permitiendo seleccionar a los pacientes candidatos a realizar un tratamiento de hemostasia endoscópica.

La **clasificación de Forrest** (tabla 3) permite sistematizar los estigmas de hemorragia^{7,8}.

Tabla 3. Clasificación de Forrest^{2,8}.

GRADO DE FORREST	DESCRIPCIÓN	% DE RECIDIVAS
Ia	Sangrado activo arterial en jet o chorro	90%
Ib	Sangrado en babeo o “en sábana”	60-80%
IIa	Vaso visible no sangrante	50%
IIb	Coágulo fresco adherido	25-30%
IIc	Manchas hemáticas (oscuras)	7-10%
III	Lesión con base limpia, cubierta por fibrina.	3-5%

Pacientes con alto riesgo de sangrado (Forrest Ia y Ib, IIa y IIb), requieren tratamiento endoscópico, reduciendo así la tasa de recidiva, la necesidad de cirugía y la mortalidad, mientras que pacientes con bajo riesgo (Forrest IIc, III) no está indicado, dado el buen pronóstico de estas lesiones^{6,7}. El **objetivo** del tratamiento endoscópico consiste en obtener la hemostasia permanente, consiguiendo el control de la hemorragia y previniendo el re-sangrado. Los métodos endoscópicos que consiguen este objetivo son:

- Térmicos.
- De Inyección (más utilizados): vasoconstrictores (adrenalina), esclerosantes, adhesivas o trombosantes.
- Mecánicos: clips hemostáticos, bandas o endoloops^{2,6}.

Se recomienda el tratamiento endoscópico con inyecciones de adrenalina combinado a un segundo método endoscópico⁸.

En caso de recidiva, el tratamiento de elección es la realización de un segundo tratamiento endoscópico, dado que es igual de eficaz que la cirugía y tiene menor mortalidad^{6,7}. Si éste fracasa o no es posible, la angiografía con embolización selectiva es igualmente eficaz y presenta menos efectos adversos que la cirugía. Si no fuera posible o tampoco se controla la hemorragia, la alternativa final es la cirugía^{7,8}.

- **Otros**

El tratamiento quirúrgico se recomienda en hemorragias masivas con shock refractario^{1,2}.

- Infección por HP.

Se recomiendan pruebas de detección de HP a todos los pacientes con HDA secundaria a úlcera péptica de manera precoz y posteriormente a su tratamiento (tabla 4). La erradicación de HP previene el riesgo de recidiva hemorrágica. Después del tratamiento erradicador, se debe continuar con IBP 4 semanas en caso de úlcera duodenal o hasta completar 8 semanas si fuera gástrica^{2,6}.

Tabla 4. Tratamiento erradicador de HP^{7,9}.

Primera línea	Terapia cuádruple sin bismuto: IBP, claritromicina, amoxicilina y metronidazol	14 días
	Terapia cuádruple con bismuto: IBP, bismuto, metronidazol, claritromicina	14 días
Alérgicos a penicilina	IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol	14 días
Tras fracaso del primer tratamiento que incluye claritromicina	IBP, amoxicilina, levofloxacino y bismuto	14 días
	IBP, bismuto, tetraciclina y metronidazol	14 días
Tras fracaso de tercer tratamiento	IBP, amoxicilina y rifabutina	14 días

- **Lesiones agudas de la mucosa gastroduodenal, síndrome de Mallory-Weiss y esofagitis.**

Para el tratamiento de la gastritis hemorrágica o erosiva se pueden utilizar anti-H2, IBP o sucralfato. El síndrome de Mallory-Weiss puede ser tratado con métodos térmicos, de inyección o bandas. En el caso de la esofagitis con ulceraciones o vasos sangrantes visibles, el tratamiento endoscópico puede ser beneficioso^{2,10}.

HDA DE CAUSA VARICOSA (ASOCIADA A HIPERTENSIÓN PORTAL)

- **Hemorragia por varices esofágicas.**

Se dividen en pequeñas (<5 mm) y grandes (>5 mm), según la clasificación de Baveno II².

- o **Tratamiento de la hemorragia aguda**

Comprende medidas generales y profilaxis de las complicaciones (encefalopatía hepática e infecciones). El tratamiento de primera elección es el empleo de **fármacos vasoconstrictores** junto con **tratamiento endoscópico** mediante ligadura de bandas elásticas⁸.

La administración de **antibióticos** reduce la mortalidad asociada a la hemorragia por varices. Está indicado el tratamiento profiláctico durante un mínimo de 5 días con una quinolona (norfloxacino oral 400 mg/12h) o una cefalosporina de 3ª generación (ceftriaxona 2 g/24h IV) en pacientes con fallo hepático avanzado o que estuvieran previamente con profilaxis con quinolonas². La encefalopatía hepática puede prevenirse mediante eliminación de restos hemáticos con alto contenido proteico del tubo digestivo, con aspirados del contenido gástrico y enemas de limpieza. La administración de polisacáridos como **lactitol** o **lactulosa**, aunque no esté claramente demostrado, son recomendables. En un ensayo clínico prospectivo se demostró una eficacia de **rifaximina** similar a la de la **lactulosa**, presentando mejor tolerancia digestiva^{8,11}.

- o **Tratamiento farmacológico**

Los fármacos vasoconstrictores empleados son **somatostatina** (bolos de 500 mcg IV repetidos hasta lograr la hemostasia, seguido de una perfusión de 500 mcg/h, 6 mg/12 h) y **terlipresina** (bolos IV de 2 mg/4 horas hasta conseguir 24 h sin sangrado, reduciendo después la dosis a 1 mg/4 h). Deben administrarse de forma inmediata ante sospecha de hemorragia y mantenerse entre 2 y 5 días^{2,8}. Terlipresina es el único fármaco que ha demostrado reducir la mortalidad asociada a la hemorragia por varices, pero no se recomienda en pacientes con cardiopatía o vasculopatía isquémica^{9,12}.

○ **Tratamiento endoscópico**

El tratamiento endoscópico de elección es la **ligadura endoscópica**. En un 10-20% de las ocasiones no se logra el control de la hemorragia con el tratamiento inicial, por lo que se debe considerar una segunda endoscopia. Si ésta no es capaz de controlar el sangrado o se produce una nueva recidiva, se deben utilizar otros tratamientos como las sondas-balón (Sengstaken-Blakemore, Minnessotta, Linton)^{2,8,11} y las derivaciones portosistémicas (DPPI o TIPS)^{2,11}.

○ **Profilaxis del sangrado por varices**

Todos los pacientes con varices son susceptibles a recibir profilaxis primaria⁸, excepto en casos con varices pequeñas sin signos rojos y con buena función hepática.

El uso de betabloqueantes no selectivos (BBNS) como **propranolol** (dosis inicial: 10-20 mg/12 h) reducen a la mitad el riesgo de hemorragia y disminuyen el riesgo de peritonitis bacteriana^{2,12}. El inicio de la profilaxis secundaria a partir del 6º día de la HD es necesario debido al elevado riesgo de recurrencia de sangrado. Son tratamientos de elección la combinación de ligadura con bandas y BBNS. En los casos en los que no se pueda realizar la ligadura endoscópica se utiliza mononitrato de isosorbida junto con BBNS. Si no se pueden utilizar BBNS las guías de Baveno VI¹³ recomiendan la utilización de TIPS^{2,11}.

- **Hemorragia por varices gástricas.**

Según la **clasificación de Sarin**⁸ se dividen en 4 tipos (tabla 5).

Tabla 5. Clasificación de Sarin de las varices esofágicas^{2,8,12}.

	TIPO	LOCALIZACIÓN	TRATAMIENTO	PROFILAXIS
VEG 1	Varices esofagogástricas tipo 1	Curvatura menor	Ligadura con bandas o pegamento tisular	Primaria: BBNS. Secundaria: BBNS junto con inyecciones de pegamento tisular o ligadura con bandas, o TIPS
VEG 2	Varices esofagogástricas tipo 2	Fundus	De elección: Adhesivos tisulares (N-butyl-cianoacrilato)	
VG1	Varices gástricas aisladas tipo 1	Fundus		
VG2	Varices gástricas aisladas tipo 2	Cuerpo, antro, píloro		

- Hemorragia por gastropatía de la HTP

El único tratamiento eficaz es la administración continuada de **propranolol**. El tratamiento endoscópico se realiza mediante coagulación endoscópica con plasma de argón. La profilaxis secundaria se debe hacer con BBNS y no se recomienda la profilaxis primaria^{2,8}.

HDB

Se debe proporcionar tratamiento endoscópico a los pacientes con estigmas endoscópicos de alto riesgo. El método endoscópico recomendado depende de la etiología del sangrado.

La terapia con inyecciones de epinefrina se puede usar para lograr el control inicial de una lesión sangrante activa en combinación con un segundo método de hemostasia, como métodos mecánicos o térmicos¹⁴.

Con respecto al tratamiento farmacológico no existe evidencia suficiente para recomendar ninguno específico. Son útiles para el tratamiento de la hemorragia recurrente o de las hemorragias crónicas secundarias a angiodisplasia, el octreótido y la somatostatina, pero, en el caso de la HDB, los datos disponibles sobre su eficacia son muy limitados¹⁵.

El farmacéutico hospitalario tiene un papel fundamental validación de los medicamentos que mejor se adaptan a las necesidades individuales del paciente con hemorragias digestivas, dando soporte oral y escrito al inicio del tratamiento en temas relacionados con la posología, efectos adversos, interacciones, adherencia al tratamiento, etc.

7. CASO CLÍNICO

Hombre de 63 años, sin enfermedades concomitantes, acude a urgencias por melenas de 24 horas de evolución sin repercusión hemodinámica. No presenta alergias medicamentosas conocidas y niega tratamiento con antiinflamatorios no esteroideos de forma habitual. En la exploración se objetiva abdomen blando, globuloso y doloroso a la palpación. El hematocrito es de 33% y el resto de la analítica es normal. Se le realiza de forma urgente una endoscopia digestiva alta a las 5 horas donde se observa un estómago normal, sin sangre ni restos hemáticos, y una úlcera de 10 mm de diámetro en duodeno con "vaso visible" en su base y sin sangrado activo.

Pregunta: ¿Cuál sería el tratamiento a realizar a nuestro paciente?

El abordaje realizado es adecuado ya que se confirma la ausencia de repercusión hemodinámica para orientar su manejo, se realiza anamnesis que incluye su historial farmacoterapéutico de manera que se excluye la causa por AINEs y se debe conocer si toma fármacos con hierro o bismuto, ya que pueden confundirse con melenas. Se realiza una analítica adecuada para conocer si la hemorragia es crónica o aguda y posteriormente una endoscopia digestiva alta indicada para confirmar la presencia de HDA que permite ver la ubicación y actividad del sangrado y orientar así el tratamiento.

Tras los resultados de la endoscopia y los síntomas descritos podemos deducir que nos encontramos ante un caso de HDA, debido a una úlcera tipo IIa según la clasificación de Forrest. Por ello, el tratamiento de elección indicado es el tratamiento endoscópico. Con el fin de reducir las probabilidades de resangrado, la necesidad de intervención quirúrgica y tratamiento endoscópico secundario en las úlceras de alto riesgo, se debe administrar como tratamiento adyuvante un bolo de 80 mg de omeprazol, pantoprazol o esomeprazol seguido de una perfusión continua de 100mg/12h. Tras 72 horas se recomienda tratar con el IBP vía oral (omeprazol 20 mg/24h) y mantenerlo al menos 6 semanas.

9. BIBLIOGRAFÍA

1. Vicente C, Abanades M, Juárez RA, Gené E. Hemorragia digestiva alta. En: Julián-Jiménez A, editor. Manual de Protocolos y actuación en urgencias. 5ª edición. Hospital Universitario de Toledo: Sanofi y Viatris; 2021. p. 505-13.
2. Martín D, Vila J, Alvarado M. Hemorragia digestiva. En: Aguilar Rodríguez F, Bisbal Pardo O, Gómez Cuervo C, de Lagarde Sebastián M, Maestro de la Calle G, Pérez-Jacoiste Asín MA, et al, editores. 7ª edición. Hospital Universitario «12 de Octubre» Madrid: MSD; 2012. p. 699-721.
3. Oakland K. Changing epidemiology and etiology of upper and lower gastrointestinal bleeding. *Best Pract Res Clin Gastroenterol.* 2019 Oct-Dec;42-43:101610.
4. Lanas A, Dumonceau JM, Hunt RH, Fujishiro M, Scheiman JM, Gralnek IM, et al. Non-variceal upper gastrointestinal bleeding. *Nat Rev Dis Primers.* 2018 Apr 19;4:18020.
5. Del Molino F, Gonzalez I, Saperas E. Manejo de los nuevos anticoagulantes orales (NACO) en hemorragia digestiva y procedimientos endoscópicos. *Gastroenterología y Hepatología.* 2015;38(8):501-10.
6. García-Iglesias P, Botargues JM, Feu Caballé F, Villanueva Sánchez C, Calvet Calvo X, Brullet Benedi E, et al. Management of non variceal upper gastrointestinal bleeding: position statement of the Catalan Society of Gastroenterology. *Gastroenterol Hepatol.* 2017 May;40(5):363-74.
7. Gallach, M.; Calvet, X.; Lanas, A.; Feu, F.; Ponce, J.; Gisbert, J.P., et al. A. Guía práctica para el manejo de la hemorragia digestiva alta no varicosa. *Emergencias* 25: 472-81. 2013.

8. Villanueva Sánchez C, García Pagán JC, Hervás Molina AJ. Inicio | Asociación Española de Gastroenterología | AEG [Internet]. *Práctica Clínica en Gastroenterología y Hepatología - Síndromes relevantes en hepato-gastroenterología gastrointestinal*; 29 de junio de 2021 [consultado el 22 de abril de 2022]. Disponible en: <https://www.aegastro.es>
9. Fallone CA, Chiba N, van Zanten SV, Fischbach L, Gisbert JP, Hunt RH, et al. The Toronto Consensus for the Treatment of *Helicobacter pylori* Infection in Adults. *Gastroenterology*. 2016 Jul;151(1):51-69.e14.
10. Rawla P, Devasahayam J. Mallory Weiss Syndrome. 2021 Dec 12. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2022 Jan. PMID: 30855778.
11. Mallet M, Rudler M, Thabut D. Variceal bleeding in cirrhotic patients. *Gastroenterol Rep (Oxf)*. 2017 Aug;5(3):185-92.
12. Brunner F, Berzigotti A, Bosch J. Prevention and treatment of variceal haemorrhage in 2017. *Liver Int*. 2017 Jan;37 Suppl 1:104-15.
13. De Franchis R. Evolving Consensus in Portal Hypertension Report of the Baveno IV Consensus Workshop on methodology of diagnosis and therapy in portal hypertension. *Journal of Hepatology*. 2005 Jul;43(1):167–76.
14. Gralnek IM, Dumonceau JM, Kuipers EJ, Lanas A, Sanders DS, Kurien M, et al. Diagnosis and management of nonvariceal upper gastrointestinal hemorrhage: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline. *Endoscopy*. 2015 Oct;47(10):a1-46.
15. Guardiola J, García-Iglesias P, Rodríguez-Moranta F, Brullet E, Saló J, Alba E, et al. Manejo de la hemorragia digestiva baja aguda: documento de posicionamiento de la Societat Catalana de Digestologia. *Gastroenterología y Hepatología*. 2013;36(8):534-54.

