

13. Neurología

A. HERREROS DE TEJADA

J. M. FERRARI

M. P. GOYACHE

J. PORTA

1 INTRODUCCIÓN

La Neurología es una especialidad en crecimiento continuo. En los últimos años se ha asistido a nuevos descubrimientos sobre la fisiopatología de varias enfermedades y a la aparición de nuevas dianas terapéuticas y fármacos. No sólo se han comenzado a tratar procesos en los que antes el arsenal terapéutico era escaso, sino que en muchas ocasiones se está pasando de la monoterapia como norma a la politerapia, lo que incrementa el índice de interacciones y facilita la aparición de nuevos efectos secundarios. Enfermos que antes solo tomaban L-dopa para controlar su enfermedad de Parkinson, ven en la actualidad la necesidad de tomar hasta 7 fármacos diferentes, algunos de los cuales son indicados para evitar los efectos secundarios del tratamiento propio de la enfermedad. En el siguiente capítulo trataremos de las enfermedades neurológicas más prevalentes y de aquellas para las que existe un tratamiento específico aunque tengan una frecuencia escasa.

2 CEFALEAS

La cefalea es uno de los procesos neurológicos más prevalentes. Se estima que un 90% de las mujeres y un 80% de los valores presentarán al menos un episodio de cefalea a lo largo de un año. La cefalea como síntoma es inespecífico y puede responder a distintos procesos tanto primarios como secundarios. Por razones de espacio e interés en el siguiente capítulo nos vamos a centrar en las cefaleas primarias más frecuentes.

2.1. Bases fisiológicas⁽¹⁻⁸⁾

El parenquima cerebral es insensible al dolor con la excepción de los núcleos del rafe. El dolor que aparece en las cefaleas es producido fundamentalmente por la activación de los receptores nociceptivos periféricos. Las estructuras craneales sensibles al dolor son la piel, el tejido subcutáneo, músculos, arterias extra-craneales, periostio, ojos, oídos, cavidades intracraneales, senos paranasales, grandes senos venosos, arterias meníngea y

temporales y pares craneales.

Los estímulos dolorosos son transmitidos al sistema nervioso central por el nervio trigémino y en menor medida por el nervio facial, glosofaríngeo, vago y las tres primeras raíces cervicales. En el tronco estos nervios suelen hacer sinapsis en el núcleo espinal del trigémino que posteriormente proyectarán al núcleo ventral posteromedial del tálamo y de aquí a la corteza parietal. Existe además un sistema endógeno de analgesia activado por la administración de opiáceos o por sustancias endógenas.

El sistema trigémino-vascular está compuesto por el núcleo salival superior y parte parasimpática del núcleo facial y del nervio trigémino. El controlador de dicho sistema es el núcleo espinal del trigémino. La activación de este sistema induce la liberación retrógrada en los terminales trigeminales adyacentes a los vasos leptomenígeos de péptidos que causan la inflamación vascular aséptica. Además en las terminaciones parasimpáticas del nervio facial se liberarían otros péptidos que inducen la dilatación de los vasos.

Entre los neurotransmisores implicados en la inducción de las cefaleas destacan la serotonina, con los receptores 5-HT_{1A} y 5-HT₂.

2.2. Migraña⁽¹⁻¹²⁾

La migraña es una de las cefaleas que más consultas origina; además, por su intensidad y síntomas asociados, suele ser incapacitante, induciendo bajo rendimiento laboral.

2.2.1. Fisiopatología

La migraña es una cefalea episódica en la que están implicadas estructuras intracraneales que asocia otros síntomas neurológicos (fono y fotofobia, náuseas...).

Parece jugar una función importante el núcleo aminérgico que controla las aferencias nociceptivas, modula el flujo cerebral, la barrera hematoencefálica y la información sensitiva. Las circunstancias que alteran el funcionamiento de dicho núcleo inducen la activación del proceso migrañoso. El paciente nota sensación pulsátil hemi u holocraneal, cefalea que aumenta con los movimientos cefálicos, hipersensibilidad para los ruidos, luces y olo-

res. El sistema trigémino-vascular es la diana terapéutica para yugular el ataque de migraña.

Desde hace años se ha dado importancia en el tratamiento de la migraña a los receptores de la serotonina. Además con la introducción en el tratamiento de la migraña de los agonistas 5-HT_{1B} y 1D se ha incrementado la importancia atribuida a este sistema.

2.2.2. Clínica

La migraña típicamente es un síndrome recurrente de cefaleas cuya duración sin tratamiento varía entre 4 y 72 horas y su intensidad es grave o moderada. Generalmente unilateral y de calidad pulsátil puede asociar náuseas, vómitos, fono, osmo y fotofobia. La cefalea aumenta con el ejercicio y con la maniobra del traqueteo (girar firme y rápidamente la cabeza en ambos sentidos). Aproximadamente un 15% de los pacientes pueden presentar aura con características positivas (luces centelleantes, fortificación...), negativos (visión borrosa, hemianopsia, escotomas) o ambos.

Los subtipos de migraña de la IHS son:

- 1.1. Migraña sin aura.
- 1.2. Migraña con aura.
- 1.3. Migraña oftalmopléjica
- 1.4. Retiniana
- 1.5. Síndromes periódicos de la infancia
- 1.6. Migraña complicada

2.2.3. Tratamiento

El tratamiento de la migraña va dirigido:

- a) A eliminar, de manera precoz posible, los síntomas del ataque agudo.
- b) En su caso, a disminuir la frecuencia, intensidad y duración de los ataques (profilaxis).

2.2.3.1. Tratamiento agudo

Debe ser instaurado en cuanto los primeros signos aparecen (tratamiento abortivo del ataque). La primera opción de tratamiento son AAS, paracetamol o AINE. Puede asociarse un antiemético (metoclopramida) 10 minutos antes para los síntomas de náuseas y vómitos. También se usan combinaciones de analgésicos (AAS + paracetamol + cafeína).

En caso de que no haya respuesta (y para algunos como tratamiento inicial en el caso de migraña intensa) se utilizaría un agonista 5-HT ("triptán") o un derivado ergótico (tartrato de ergotamina [asociado a antiemético generalmente] o mesilato de dihidroergotamina). Otra opción es el uso de analgésicos opiáceos débiles (codeína), a veces en preparaciones combinadas.

En casos graves (Status migrañoso) o refractarios se usan (en Servicios de Urgencia) opiáceos más potentes (petidina), fenotiazinas (clorpromazina, procloperazina) y corticoides IV. También se ha estudiado el uso de droperidol, con un 90% de respuestas en status y de 100% en migraña refractaria.

Asimismo se practica oxigenoterapia (35% de O₂).

El uso de agonistas de receptores de serotonina ("triptanos") en migraña se basa en el papel de este neurotransmisor en la patogenia de esta cefalea. La estimulación de receptores 5HT_{1B} produciría va-

soconstricción de los vasos cerebrales y la de los 5HT_{1D} bloquearía la liberación de neuropéptidos proinflamatorios. Sumatriptán fue el primero de estos agentes, seguido de otros que lo han mejorado, no tanto en eficacia (que para todos se halla en alrededor de un 70% de pacientes que consiguen alivio de su migraña) como en propiedades farmacocinéticas (mayor rapidez de acción, mejor biodisponibilidad o mayor vida media). Además, estos "triptanos de segunda generación" actúan directamente sobre las células del núcleo trigémino, disminuyendo su excitabilidad. El perfil de efectos adversos es muy similar en todos ellos (náuseas, vómitos, dolor torácico), así como las contraindicaciones (hipertensión no controlada, enfermedad coronaria o vascular), que comparten además con los ergóticos. No deben además asociarse estos últimos con los "triptanos". Tampoco deben usarse dos "triptanos" al tiempo. Lo que sí está indicado es que en pacientes refractarios al tratamiento con uno de ellos se pueda probar otro.

Tabla 1. Medicamentos para ataque agudo de migraña.

Medicamento	Dosis	Observaciones
Ácido acetilsalicílico	250-1.000 mg/4-6 h P.O. Máximo 4 g/día)	
Paracetamol	500-1.000 mg/ 4-6 h P.O. (Máximo 3 g/día)	
Metamizol magnésico	575-2.000 mg/8 h (oral o parenteral)	
Paracetamol 500 mg + codeína 30 mg	1/6 h P.O.	
Ergotamina tartrato	0,5- 6 mg/día (máx. 6 mg) (P.O. o rectal)	Generalmente combinada con cafeína. No usar más de 2 veces/semana ni más de 10 mg/sem (riesgo de ergotismo).
Dihidroergotamina mesilato	1-2 mg cada 8 h	
Sumatriptán	50-100 mg P.O 6 mg SC 10-20 mg intranasal	
Naratriptán	2,5 mg P.O.	t 1/2 = 6 h. Menor tasa de recurrencias
Rizatriptán	10 mg P.O.	Formulación en "liotabs".
Zolmitriptán	2,5 mg P.O.	Rápido inicio de acción.
Almotriptán	12,5 mg P.O.	
Clorpromazina	0,1 mg/kg cada 15' (3 dosis)	En servicio de Urgencias.

Hay diversos ensayos de los “triptanos” frente a placebo y entre sí, aunque son necesarios también estudios farmacoeconómicos, dado su alto coste.

En gestantes están contraindicados los derivados ergóticos, los “triptanos” deben usarse con precaución y los AINE no pueden utilizarse en el tercer trimestre. Sí puede usarse en el embarazo cafeína (300 mg/día).

2.2.3.2. Profilaxis

Indicada en caso de 2-3 ataques al mes o si ataques muy incapacitantes o de larga duración. Los medicamentos usados se recogen en la Tabla 2.

2.3. Cefalea tensional^(4,8,13)

La cefalea tensional es el dolor de cabeza más frecuente variando su prevalencia entre un 30 y un 80% según los distintos estudios. Generalmente más frecuente en los países industrializados y en el sexo femenino.

Es un cuadro clínicamente poco específico de cefalea prácticamente siempre holocraneal, su cualidad es opresiva, es leve o moderada y no aumenta con la actividad ni se acompaña de fono y fotofobia.

2.3.1. Fisiopatología

La cefalea tensional presenta una gran variabilidad clínica que posiblemente sea la expresión de una fisiopatología múltiple. Tradicionalmente se ha dado importancia a los factores musculares, como la contracción mantenida, también se han implicado factores psicológicos. Posiblemente en su aparición participen factores centrales y periféricos. En los estudios que inducen isquemia en la musculatura temporal se induce dolor en los pacientes, por otro lado se han observado datos que sugieren un descenso en la actividad de los mecanismos de control de los núcleos serotoninérgicos del rafe.

2.3.2. Tratamiento

A veces puede ser compleja de tratar, sobre todo tras muchos años de cefalea crónica. Es necesario considerar posibles patologías subyacentes (depresión), consumo crónico de analgésicos que induzca cefalea de rebote y factores precipitantes (estrés, alcohol, hábitos de vida).

Los episodios de cefalea suelen responder a paracetamol y a AINE. Hay algún estudio que muestra la eficacia de estos incluso a dosis bajas (200 mg de ibuprofeno, 275 mg de naproxeno). En cual-

Tabla 2. Medicamentos para profilaxis de migraña.

Medicamento	Dosis	Observaciones
Betabloqueantes Propranolol Nadolol	40-320 mg/día 20-120 mg/día	60-80% eficacia
Antidepresivos tricíclicos Amitriptilina	10-200 mg/día	Efectos adversos anticolinérgicos
Antagonistas del calcio Flunarizina	10 mg/día	50% eficacia 6-8 semanas para efecto
Acido valproico	250-500 mg/12 h	50% eficacia
Antiserotonínicos Pizotifeno Ciproheptadina	0,5-1,5 mg/8 h	40-60% eficacia En niños
AINE	Ketoprofeno 50 mg/8 h	Migraña menstrual (iniciar 3 días antes de fecha prevista)
Riboflavina	400 mg/día	

quier caso ha de evitarse su uso crónico. Tampoco se aconsejan preparados con cafeína, que puede causar dependencia y perpetuar la cefalea.

Para cefaleas crónicas, con más de dos episodios semanales de duración superior a 4 horas, está indicada la profilaxis. Es clásico el uso en ella de antidepresivos tricíclicos, cuya acción analgésica parece independiente de su acción antidepresiva. Suele iniciarse la terapia a dosis bajas (10-25 mg de amitriptilina al acostarse), que puede ir aumentándose hasta 50-75 mg/día.

En cualquier caso, los ensayos clínicos realizados con estos agentes, pequeños y con distintas variables de medida no son concluyentes ni en porcentaje de eficacia ni en determinar la duración óptima del tratamiento.

Algunos recomiendan que si en 4 a 6 meses se ha controlado la cefalea, se retire gradualmente la amitriptilina.

Los antidepresivos inhibidores selectivos de recaptación de serotonina no parecen eficaces en cefalea tensional, salvo que exista depresión subyacente.

Los relajantes musculares, como diazepam producen sólo una discreta mejoría en los síntomas, con el riesgo de dependencia.

Por último, mencionar que junto a la farmacoterapia pueden ser útiles en este tipo de cefalea medidas no farmacológicas (relajación, biofeedback).

2.4. Cluster Headache^(1-8, 14)

La cefalea en racimos o cluster headache (CH) es uno de los cuadros debidos a la activación del sistema trigémino vascular (aumento del polipéptido relacionado con el gen de la calcitonina) con posible participación del sistema parasimpático (aumento de péptido intestinal vasoactivo). Presenta unos rasgos clínicos característicos que la diferencian de otros tipos de cefaleas como su unilateralidad fundamentalmente periorbitaria, su periodicidad, la duración prácticamente siempre menor a 3 horas y los síntomas asociados al dolor como: inyección conjuntival, epífora, congestión nasal, rinorrea, sudoración facial, miosis, ptosis y edema palpebral.

2.4.1. Fisiopatología

La fisiopatología del CH es un proceso básica-

mente neurológico que implica a varios sistemas (autonómico, neuroendocrino, neuropeptídico...). El ataque de cefalea está constituido por distintas fases: Período cluster en el que actúa el sistema bio-cronológico, hipotalámico y simpático, el ataque del cluster con el episodio hipoxémico y el dolor del cluster con síntomas y signos autonómicos.

2.4.2. Tratamiento

Como tratamiento abortivo de los ataques se usa oxígeno inhalado al 100% a 7-10 L/min durante 10 a 15 minutos. También se ha propuesto sumatriptán 6 mg SC o 20 mg intranasal o bien dihidroergotamina sublingual. Por lo corto de los ataques, la medicación oral suele ser poco eficaz.

Como terapia profiláctica se han usado diversos agentes, que se recogen en la Tabla 3. En pacientes refractarios puede ser necesario combinarlos.

El tratamiento debe iniciarse precozmente al iniciarse el periodo de ataques, seguir hasta 2 semanas más que el ciclo típico y realizar después una retirada gradual. Pueden asociarse corticoides (prednisona 60 mg/día) (no más de 2 semanas, asimismo con retirada gradual).

3 ACCIDENTES

CEREBROVASCULARES^(1, 15-17)

Generalmente los accidentes isquémicos transitorios (AIT) implican alteraciones neurológicas subjetivas u objetivas con una recuperación completa en las 24 horas siguientes al inicio del cuadro, producidas por alteraciones cuantitativas o cualitativas del flujo cerebral.

Entendemos por infarto cerebral de origen cardiaco, a aquel déficit neurológico de más de 24

Tabla 3. Fármacos usados en profilaxis de Cluster Headache.

Medicamento	Dosis
Verapamilo	120-480 mg/día
Metisergida	2 mg/8 h
Carbonato de Litio	300 mg/8-12 h
Tartrato de ergotamina	3-4 mg/día

horas de duración, secundario a una alteración del flujo cardíaco producida por embolia de origen cardíaco. En la práctica habitual se suele considerar a aquel infarto con imagen de TAC hipodensa acompañado o no de imagen hiperdensa en un territorio que justifica la clínica neurológica en un paciente con patología cardíaca embolígena.

La hemorragia intracerebral es una colección hemática en el parénquima encefálico como resultado de una rotura vascular.

En la TAC se observa una zona de alta densidad. El líquido cefalorraquídeo puede ser hiperdenso si se produce apertura a ventrículos o espacios subaracnoideos.

Debemos recordar que los hematomas intraparenquimatosos pueden ser la expresión de tumores, aneurismas o malformaciones arteriovenosas.

El infarto cerebral hemorrágico implica una lesión del parénquima cerebral con presencia de sangre extravasada como respuesta a una alteración de la barrera hematoencefálica sobre un territorio de infarto isquémico. Aunque clásicamente se asocian a la lisis de un émbolo, los infartos hemorrágicos pueden responder también a la administración de anticoagulantes

3.1. Tratamiento

Antes de comenzar el tratamiento de este grupo de patologías es necesario la evaluación detallada de los pacientes con el fin de determinar exactamente cual es su etiología. De ello depende el éxito del tratamiento.

3.1.1. Isquémicos (ACVI)

De este tipo son el 90% de los accidentes cerebrovasculares. Se debe determinar la existencia de lesiones cardíacas, vasculares o cerebrovasculares que hayan precipitado el ataque o que puedan ser factores de riesgo para padecer nuevos accidentes isquémicos. Hay varios subtipos de ACVI (según su etiología), con distinto tratamiento farmacológico. La mayor parte de los ensayos clínicos no diferencian entre los distintos subtipos, por lo que es difícil aplicar a la práctica clínica los resultados generales de grandes grupos de pacientes.

En principio todo accidente cerebrovascular isquémico debe considerarse como una urgencia y por lo tanto es importante un diagnóstico y tratamiento rápidos.

Para este tipo de pacientes se pensó que sería útil el uso de fármacos trombolíticos, siendo alteplasa, el único de este grupo que ha demostrado efectividad, aunque sólo cuando se administra en un periodo máximo de tres horas desde el comienzo de los síntomas. Se utiliza a dosis de 0,9 mg/kg (máximo 90 mg). El 10% de la dosis se administra en bolo intravenoso, seguido de la administración en 1 hora del resto de la dosis. Los criterios de exclusión para la administración de este medicamento son: pacientes cuyos síntomas hayan comenzado hace más de tres horas, cirugía reciente, extensión evidente de la isquemia, traumatismos craneoencefálicos, hemorragia gastrointestinal o urinaria, convulsiones, hipertensión severa y descontrolada, y sangrado o problemas de la coagulación. No debe administrarse aspirina o heparina o anticoagulantes orales durante las dos horas siguientes a la administración de alteplasa. Esta indicación está aprobada por la FDA, pero no está aceptada en nuestro país.

3.1.1.1. Accidente isquémico transitorio

Es necesaria la administración de antiagregantes plaquetarios para prevenir ataques recurrentes. El fármaco de elección es aspirina a dosis que oscilan habitualmente entre 325 mg y 200 mg aunque dosis mayores y menores han demostrado ser eficaces. En dos ensayos europeos se ha demostrado que la asociación de aspirina con dipiridamol es más eficaz que el uso de estos dos fármacos por separado. Las dosis de ambos fármacos utilizados en los dos estudios son diferentes pero una de las dosis estudiadas es 25 mg de aspirina y 200 mg de dipiridamol de liberación controlada dos veces al día. Sin embargo, aún son necesarios más estudios. La alternativa en pacientes en que esté contraindicada aspirina, es ticlopidina (250 mg/12 horas). El tratamiento debe ser monitorizado para evaluar la aparición de toxicidad hematológica (especialmente púrpura trombocitopénica) o hepática. Utilizado correctamente es una medicación efectiva en la prevención de nuevos ataques y parece disminuir los niveles de fibrinógeno. Una alternativa a ticlopidina es clopidogrel (75 mg/24 h), que tiene los mismos efectos adversos hematológicos pero afecta a un menor porcentaje de pacientes. El tratamiento con anticoagulantes es controvertido y debe ser individualizado considerando el balance beneficio/riesgo.

3.1.1.2. Embolia cardiogénica

La anticoagulación está indicada para prevenir ata-

ques recurrentes. En la fase aguda debe administrarse heparina. Los anticoagulantes orales se utilizan para una anticoagulación crónica, comenzando con acenocumarol 4 mg/día y realizando controles periódicos de protrombina para ajustar la dosis. La hipertensión es una contraindicación relativa para la anticoagulación a largo plazo por el incremento del riesgo de hemorragia intracranial. En estos casos es muy importante la modificación de los factores de riesgo como son la hipertensión, diabetes, tabaquismo, hipercolesterolemia (se ha ensayado el uso de estatinas con buenos resultados).

3.1.2. Hemorrágicos

De este tipo son el 10% de los accidentes cerebrovasculares. Son de dos tipos y el tratamiento es distinto en ambos casos.

3.1.2.1. Hemorragia intracranial

La etiología suele ser hipertensión crónica. El tratamiento consiste en terapia de soporte y corrección de las medidas desencadenantes.

3.1.2.2. Hemorragia subaracnoidea

El tratamiento depende de la etiología siendo la más frecuente un aneurisma. En este caso es de elección la reparación quirúrgica. Mientras, se deben aplicar medidas generales como son reposo, sedación, analgesia y laxantes osmóticos para evitar incrementos bruscos de la presión intracranial. La presión arterial debe mantenerse a niveles normales evitando la hipotensión que puede empeorar los déficits isquémicos. Nimodipino produce mejoras en los pacientes con esta patología y parece reducir la incidencia de infarto cerebral asociado, con pocos efectos adversos. Debe empezar a administrarse en los cuatro días siguientes a la presentación del cuadro. La dosis recomendada es de 60 mg cada 4 horas durante 21 días.

Superada la fase aguda, muchos pacientes padecen secuelas que necesitan rehabilitación y/o tratamiento farmacológico. Es la fase crónica de la enfermedad. La mitad de los pacientes padecen dolor en los hombros que es debido a distintos factores que condicionan la elección del tratamiento y que varían desde el uso de antiinflamatorios no esteroideos, inyección intraarticular de esteroideos, esteroideos orales e inyección de toxina botulínica.

La eficacia del tratamiento de la espasticidad con medicamentos orales como dantroleno o tizanidina es cuestionable y los efectos secundarios sistémicos (fatiga y somnolencia) limitan su uso. Las inyecciones localizadas de fenol (5-7%), o toxina botulínica intramuscular parecen ser efectivas.

La depresión aparece en un gran número de pacientes. Distintos estudios han demostrado que metilfenidato es efectivo a dosis de 15 mg administrados cada doce horas.

4

EPILEPSIA^(2, 18-27)

Las crisis epilépticas son el elemento sintomático básico de una diversidad de procesos que sólo tienen en común la propiedad de excitar las neuronas corticales o la de privarlas de influencias estabilizadoras.

En algunas existe predisposición genética como las generalizadas idiopáticas.

Otras acompañan a una enfermedad específica como las mioclonías.

4.1. Fisiopatología

Sumación y conducción axonal de unos potenciales de membrana anómalos, con extensión de la actividad eléctrica aberrante y reclutamiento de un número cada vez mayor de neuronas corticales. La crisis se manifiesta clínicamente una vez ha quedado comprometida una parte suficiente de tejido.

Para explicar esta inestabilidad de membrana se han invocado alteraciones de la bomba Na/K, canales de Ca o neurotransmisores inhibidores.

4.2. Tipos

4.2.1. Crisis parciales

4.2.1.1. Parcial simple

Tipo más común. Parcial implica activación de un sistema de neuronas limitado a una parte del hemisferio cerebral. Los más frecuentes son movimientos clónicos de miembros o hemifacias o sensaciones de mal olor.

Una crisis simple puede evolucionar a compleja, implicando alteración de consciencia, denominándose a la simple aura. En ocasiones en una crisis parcial sobreviene una parálisis transitoria o de Todd.

4.2.1.2. Parcial compleja

Las parciales complejas son referidas como psicomotoras, del lóbulo temporal, adversivas o de automatismos. La consciencia está alterada por propagación de la descarga a los dos hemisferios y puede ser la única manifestación.

La mayoría de los automatismos son simples, estereotipados, manoseo, chupeteo, restregarse, expresiones faciales...

La recuperación de consciencia es gradual, lo que lo diferencia de las ausencias. Ambas pueden evolucionar a tónicoclónica.

4.2.2. Crisis generalizadas

4.2.2.1. Crisis tónicoclónicas

Suelen durar de 3 a 5 min. Cursan con pérdida brusca de consciencia y caída al suelo seguida de rigidez en extensión. La caída puede precederse de un grito. También es posible la apnea y la incontinencia urinaria. Tras 30 segundos se observan crisis clónicas, que se van espaciando; posteriormente el sujeto entra en estado comatoso.

4.2.2.2. Crisis de ausencia

Pérdidas breves del conocimiento, sin caída ni pérdida del tono (5-10 sg.). Sujeto inmóvil mirada fija y parpadeos a 3 c/s que se corresponden con descarga punta-onda del EEG. Puede haber ligeras clonías o automatismos. No hay aura ni estado postcrítico. El paciente recupera la consciencia de inmediato e inicia la actividad que realizaba, con amnesia total de lo acaecido. Pueden repetirse cientos al día.

4.2.2.3. Crisis tónicas

Espasmos bruscos de la musculatura axial que flexionan tronco, cabeza y caderas. Se objetivan en el síndrome de West donde se observa retraso mental e hirsutismo (patrón típico del EEG).

4.2.2.4. Crisis mioclónicas

Idiopáticas con buen pronóstico como las benignas juveniles o ir asociadas a enfermedades graves como la de Lafora, Unverricht y otras gangliosidosis.

4.2.2.5. Crisis atónicas

Pérdida brusca del tono muscular con o sin pérdida del conocimiento. En el síndrome de Lennox-Gastaut puede ocurrir cualquier combinación de crisis generalizadas, suele haber retraso mental y las causas pueden ser idiopáticas o secundarias.

4.3. Tratamiento

Un paciente debe ser tratado con fármacos antiepilépticos únicamente si ha sufrido dos o más crisis. Si solo ha tenido una, debe ser vigilado y no ser medicado excepto si tiene uno o más factores de riesgo para tener crisis recurrentes (lesión estructural evidente, anomalías en el encefalograma, convulsiones de tipo parcial o un historial familiar de epilepsia).

4.3.1. Crisis parciales

El medicamento de elección para las crisis parciales es carbamazepina. Es mejor tolerada que los barbitúricos y un poco más eficaz que otros anticonvulsivantes en el control de las crisis. La fenitoína es también aceptable, pero de difícil manejo debido a su farmacocinética no lineal, aunque si el paciente comienza el tratamiento con este fármaco en urgencias y permanece asintomático, debería continuar tomándolo. Las crisis parciales, en general, responden peor al tratamiento que las generalizadas.

4.3.2. Crisis generalizadas

El ácido valproico es el tratamiento de elección en la mayoría de las crisis generalizadas. Este medicamento tiene un amplio espectro por lo que se utiliza también en el control de crisis parciales, aunque se ha comprobado que es un poco menos eficaz que carbamazepina para esta indicación. Los nuevos medicamentos no han sido utilizados el tiempo suficiente en la práctica clínica para recomendarlos como primera elección. En el caso de las crisis de ausencia (petit mal) se ha demostrado muy eficaz etosuximida con mejor perfil de tolerancia que el ácido valproico.

Las dosis de mantenimiento de los fármacos antiepilépticos, se recogen en la Tabla 4. Salvo que se necesiten dosis altas desde el comienzo del tra-

Tabla 4. Características de elección de los antiepilépticos

Característica	Fármaco
Causan pérdida de peso	Topiramato, felbamato
No sedantes	Lamotrigina, felbamato
Causan aumento de peso	Ác. valproico, gabapentina
Bajo riesgo de exantema cutáneo	Gabapentina, topiramato, ác.valproico
Excreción renal sin metabolismo hepático	Gabapentina, topiramato (20% metabolismo en hígado)
Previenen jaquecas	Ác. valproico, gabapentina, topiramato
Estabilizantes del humor	Carbamazepina, ác. valproico, lamotrigina
Medicamentos de administración cada 24 horas	Fenitoina, fenobarbital,
Permiten carga rápida	Fenitoina, fenobarbital, valproico IV

tamiento (debido a la frecuencia de crisis recurrentes o una enfermedad aguda que produzca convulsiones), se debe empezar a administrar estos medicamentos en dosis bajas e incrementarlas poco a poco, ya que con pequeñas dosis se consigue una protección anticonvulsivante razonable. La dosis adecuada es aquella que controla las crisis y que no produce efectos secundarios inaceptables. Es distinta para cada paciente y debe elegirse de forma individualizada. Los antiepilépticos tienen efectos secundarios típicos dosis-limitantes que son útiles para determinar la dosis máxima para cada paciente. No es peligroso forzar la dosis límite ya que los efectos adversos más peligrosos son los inmunológicos que no son dosis-dependientes. El actual límite de dosis varía enormemente de un paciente a otro y las generalizaciones entre dosis y niveles terapéuticos son solo orientativas. No se debe reducir una dosis, aunque el nivel sea "alto", si el paciente está controlado y no presenta efectos adversos. Así mismo, muchos pacientes están controlados aun teniendo niveles séricos "subterapéuticos" por lo que no debe incrementarse la dosis. Hay que tratar al paciente, no al nivel. Es necesario obtener los niveles séricos en las siguientes circunstancias:

1. La primera vez en pacientes con convulsiones controladas y sin efectos secundarios, para establecer el nivel de referencia individual.

2. Para comprobar el cumplimiento, especialmente si aparecen convulsiones inesperadas.

3. Para diagnóstico diferencial de síntomas debidos a toxicidad del medicamento, especialmente si utiliza politerapia.

4. Para determinar el grado de una interacción medicamentosa.

Los niveles séricos de los antiepilépticos se recogen en la Tabla 5.

La monoterapia, siempre que sea posible, es más efectiva, de más fácil manejo para el médico y el paciente, es mejor tolerada, evita las interacciones medicamentosas y es más barata.

Sin embargo, si las convulsiones no están controladas con las dosis máximas tolerables del medicamento de primera elección, entonces es necesario recurrir a otro medicamento de primera línea, o bien probarse uno de segunda línea. La elección de éste depende del tipo de crisis (Tabla 6) y de la experiencia previa del paciente con medicamentos similares. Por ejemplo lamotrigina es una buena elección para pacientes que hayan sentido somnolencia o cansancio con otros medicamentos ya que no es sedante.

Cuando se comienza con la administración del segundo antiepiléptico, normalmente se mantiene la administración del primero para que proteja al paciente hasta que pueda administrarse un régimen adecuado del segundo. En ese momento se va disminuyendo gra-

Tabla 5. Dosis habituales de los antiepilépticos. Niveles plasmáticos

Medicamento	Dosis/día usuales adultos (mg)	Dosis/día usuales Pediatría (mg/kg)	Intervalo de dosificación en horas	Niveles plasmáticos (mcg/ml)
Carbamazepina	600-1.200	20-30	8	4-12
Clobazam	10-40	0,1-0,8	8-12	No es útil
Clonacepam	2-8	0,1-0,2	8-12	0,05-0,07
Etosuximida	500-2.000	15-40	12	40-120
Felbamato	1.800-4.800	15-45	8-12	No es útil
Fenitoína	300-500	4-8	12-24	10-20
Fenobarbital	60-240	3-6	12-24	10-40
Gabapentina	900-3.600	30-90	8	No es útil
Lamotrigina	300-500	1-7,5	12	No es útil
Primidona	750-1.000	10-25	8-12	5-12
Tiagabina	32-56	0,1-0,31	12	No establecida
Topiramato	200-400	3-6	12	No establecida
Valproico, ác.	1.000-3.000	20-30	12	50-150 (No muy útil)
Vigabatrina	500-2.000	40-90	12	No es útil

dualmente la dosis del primero. Sin embargo, si en la etapa en la que se administran los dos medicamentos conjuntamente, las crisis están controladas, hay que tener especial precaución al retirar el primero ya que pueden aparecer crisis recurrentes.

Está aumentando el uso de regímenes con dos medicamentos siendo uno de primera línea y el otro uno de los nuevos antiepilépticos.

La decisión de retirar la terapia debe ser individualizada teniendo en cuenta la posibilidad de que se produzcan convulsiones recurrentes frente a las ventajas de retirar la terapia. Aunque no hay consenso, una vez que la terapia farmacológica se ha iniciado, debe mantenerse al menos dos años en pacientes con epilepsia generalizada y 5 en pacientes con crisis parciales siempre que el paciente permanezca asintomático en ese tiempo. A partir de entonces debe pensarse en retirar gradualmente (el 25% de la dosis cada 2-4 semanas) el medicamento evaluando el riesgo de que se produzcan crisis recurrentes. Las desventajas de continuar tratando in-

definidamente a un paciente incluyen el riesgo de los efectos secundarios, interacciones medicamentosas y teratogenicidad. La retirada rápida de barbitúricos y benzodiazepinas precipitan particularmente las crisis. El grado de éxito de la retirada es inversamente proporcional al grado del daño cerebral.

4.3.3. Tratamiento en niños

En este caso, la elección del tratamiento no sólo depende del tipo de crisis y de la tolerabilidad del medicamento sino también de que esté disponible en formulaciones pediátricas. Si el síndrome no puede ser diagnosticado exactamente, la elección depende del tipo de crisis dominante y coincide con los medicamentos de elección en adultos. En general el 67-70% de los niños están asintomáticos al menos 1-2 años con monoterapia. La medición de niveles no debe ser rutinaria pero puede ayudar si se sospecha la no adherencia al tratamiento, o si el niño no

es capaz de describir los efectos adversos (dificultades en el aprendizaje), o si esta en tratamiento con fenitoína. La decisión de retirar el medicamento depende de muchos factores entre los que destacan la naturaleza de la epilepsia, el tiempo que el niño esta asintomático y la situación social de la familia. Se ha visto que la retirada gradual (durante 2-3 meses) de la medicación en niños sin crisis durante 2 años, el 77% de estos permanecen asintomáticos durante 20 o más años.

Hay síndromes específicos en pediatría que desarrollaremos someramente:

1. Epilepsia benigna Rolandic en la infancia. Ocurre en un 15-20% de las epilepsias. No se debe tratar si las crisis son parciales, nocturnas e infrecuentes, pero si desarrollan crisis generalizadas tónico-clónicas, entonces el tratamiento de elección es carbamazepina, aunque el ácido valproico podría ser efectivos, según recientes estudios

2. Epilepsias criptogénicas. El tratamiento es carbamazepina o ácido valproico, pero si éstas no son efectivas se debe añadir al tratamiento un me-

dicamento de segunda línea, como son gabapentina, topiramato o tiagabina. Vigabatrina también es efectivo pero sólo debe usarse cuando los demás fallan ya que puede causar constricción irreversible del campo visual. La elección entre las distintas alternativas debe hacerse de forma individual.

3. Epilepsia mioclónica infantil. (4-12% de los casos). El ácido valproico es el medicamento de elección. Lamotrigina y topiramato parecen ser efectivas pero la falta de estudios hace que se consideren como de segunda elección. Carbamazepina fenitoína y vigabatrina pueden exacerbar las crisis por lo que no deben administrarse.

4. Ausencias infantiles típicas (10%). Ácido valproico, etosuximida y lamotrigina son los más efectivos. El uso en combinación de dos de estos medicamentos puede ser mas efectivo que la monoterapia. No deben usarse ni carbamazepina, ni fenitoína, ni vigabatrina, ya que pueden exacerbar las ausencias especialmente si están asociadas a mioclonía. La mayoría de estas ausencias remiten en la pubertad y

Tabla 6. Espectro de acción de los antiépilépticos, según tipo de crisis.

Medicamento	Mioclónicas	Ausencias	Tónico-clónicas generalizadas	Parciales	Otros
Carbamazepina	no	no*	sí	sí	L-G,
Clobazam	sí	sí	sí	sí	L-G
Clonacepam	sí	sí	sí	sí	
Etosuximida	sí	sí	no	no	
Felbamato	no	no	no	no	L-G
Fenitoína	no	no*	sí	sí	
Fenobarbital	no	no	no	sí	
Gabapentina	no	no	sí	sí	
Lamotrigina	sí	sí	sí	sí	
Primidona	no	no	sí	sí	
Tiagabina	no	no*	sí	sí	
Topiramato	sí	no	sí	sí	L-G
Valproico, ác.	sí	sí	sí	sí	L-G, W
Vigabatrina	no	no	sí	sí	L-G, W

* Pueden empeorar. L-G: Síndrome de Lennox-Gastaut. W: Síndrome de West.

se puede interrumpir el tratamiento, pero un porcentaje continua teniendo ausencias o desarrollando convulsiones tónico-clónicas en la vida adulta.

5. Síndrome de West (espasmos infantiles). Es más común en los 4-9 meses de edad. El tratamiento de elección es vigabatrina. El tratamiento con corticosteroides está aceptado pero los efectos son frecuentes y severos. Ácido valproico y nitrocepan están aceptados, pero ambos causan toxicidad severa en niños pequeños.

6. Síndrome de Lennox-Gastaut. Ácido valproico, carbamazepina y clobazam y en tratamientos cortos prednisolona, parecen ser los más efectivos. Se han probado lamotrigina y topiramato, pero no hay datos de su uso a largo plazo.

4.3.4. *Uso en el embarazo*

No hay un acuerdo total entre los distintos autores sobre los efectos del embarazo en la epilepsia. Aunque parece que en muchos casos aumenta la frecuencia de convulsiones en otros muchos no hay cambios. Una explicación al aumento de crisis podría ser los cambios en la farmacocinética de los anticonvulsivantes (incremento del aclaramiento y del volumen de distribución) que redundan en un descenso de los niveles plasmáticos. A esto se une el bajo cumplimiento del tratamiento por el miedo de lo que le pueda ocurrir al feto.

Es necesario que la mujer sea informada de los riesgos asociados al embarazo antes de que éste tenga lugar. Una vez que se ha decidido el embarazo, es necesario reducir el número de medicamentos que se toman (si es posible a uno solo) y las dosis deben ser la mínimas posibles. Mientras se producen estos ajustes las mujeres deben tomar anticonceptivos con altos niveles de estrógenos. De esta forma el riesgo para el feto puede ser minimizado. Después del nacimiento, el niño debe ser controlado cada 6 meses. El colegio americano de Ginecólogos y Obstetras, recomienda a las mujeres tratadas con medicamentos que incrementan el riesgo de defectos del tubo neuronal (ácido valproico, carbamazepina) reciban 4 mg/día de ácido fólico. Sin embargo, un reciente estudio parece indicar que esta suplementación no evita los riesgos de anomalías de tener fisura palatina. Todas estas recomendaciones son las que están vigentes actualmente, ya que se piensa que las crisis convul-

sivas tienen mayor riesgo de producir teratogenicidad que la toma de anticonvulsivantes. Sin embargo, un estudio reciente vió que no había evidencia de que las mujeres que no tomaban antiepilépticos durante el embarazo tuvieran mas riesgo de malformaciones que las asociadas con la exposición a convulsivantes.

4.3.5. *Uso en ancianos*

La epilepsia es una enfermedad relativamente común en ancianos, siendo las causas mas comunes, enfermedad cerebrovascular, enfermedades degenerativas del sistema nervioso central y tumores cerebrales. Las crisis parciales son las más comunes en este grupo de edad y también son frecuentes las crisis recurrentes (la edad es una variable desfavorable en estos casos). En líneas generales cualquier paciente que ha tenido convulsiones tras una lesión estructural cortical se beneficia del tratamiento, mientras que pacientes con un accidente cerebrovascular reciente o con un tumor no tiene porque ser tratado profilácticamente con antiepilépticos. Muchos pacientes tienen crisis como reacción adversa a medicamentos que están tomando o bien, debido a un problema electrolítico. En estos casos es necesario discontinuar el tratamiento que los causa y no tratar la epilepsia. En general no hay estudios específicos del uso de antiepilépticos en este grupo edad, y se suelen extrapolar los datos obtenidos en estudios con adultos. La selección de un medicamento apropiado debe ser individualizada y depende de la eficacia, toxicidad y farmacocinética del medicamento. Se consideran de primera línea los mismos que en adultos, pero debido a una farmacocinética favorable debe tenerse en cuenta el uso de gabapentina y lamotrigina.

4.3.6. *Status epiléptico*

El status epiléptico es una emergencia médica que requiere un tratamiento rápido para prevenir el daño neuronal y las complicaciones sistémicas. Debe tratarse en la primera media hora de comienzo del cuadro. Si se instaura la terapia más tarde, los niveles de respuesta bajan (de un 80% a un 40% si se trata a partir de las dos horas). El tratamiento debe actuar en cuatro frentes: terminación del status epiléptico, prevención de las crisis recurrentes una vez que este termina, control de las causas que lo precipitaron y el manejo de las complicaciones.

El tratamiento comienza con la instauración de medidas generales (despejar las vías respiratorias, controlar el flujo aéreo, monitorizar los principales signos vitales, gasometría, vigilar función cardiaca). Se debe realizar una determinación rápida de la glucemia. Si existe hipoglucemia se debe administrar 50 ml de glucosa al 50% junto con 50 mg de tiamina o bien 100 mg de esta si existe sospecha de alcoholismo para evitar una encefalopatía de Wernicke's. Posteriormente se inicia la administración de antiepilépticos. La polifarmacia parece ser efectiva en el tratamiento del status epiléptico y el orden de la administración de los fármacos puede influir en la eficacia del tratamiento.

El antiepiléptico de elección es diazepam a dosis de 1mg/min (máximo de 20 mg) hasta el cese de convulsiones. Es necesario vigilar estrechamente el ritmo respiratorio para prevenir que el paciente entre en parada. Se puede antagonizar el efecto depresor sobre el centro respiratorio del diazepam con flumacénilo (0,5 mg) sin que por ello reaparezcan las convulsiones. Los efectos sedantes de esta benzodiazepina pueden retrasar la recuperación de la conciencia tras finalizar el status epiléptico.

En los países en que está disponible loracepam en su presentación para administración intravenosa, es de elección en el tratamiento de esta patología, ya que es de acción más rápida que diazepam.

A los 20 minutos de iniciar el tratamiento con diazepam, debe administrarse un medicamento de larga duración de acción como es la fenitoína o fosfenitoína. La dosis de carga de fenitoína es de 20 mg/kg a un ritmo de 50 mg/ml. Se debe monitorizar al paciente tanto su electrocardiograma como la tensión arterial debido al riesgo de arritmias e hipotensión. La fosfenitoína (pro fármaco hidrosoluble de fenitoína) se administra a las mismas dosis que fenitoína pero con un ritmo de infusión más rápido (150 mg/min) para favorecer el tiempo de conversión (1,5 mg de fosfenitoína equivalen a 1 mg de fenitoína). El uso de este medicamento es tan seguro como el de fenitoína pero aunque sigue dando lugar a problemas cardiovasculares, parece que se reducen la incidencia de hipotensión y arritmias.

Si el status persiste a pesar del tratamiento con fenitoína, se debe administrar de nuevo diazepam (0,2 mg/ml) a una velocidad de infusión de 25 ml/h o bien continuar con fenitoína 100 mg/min hasta un máximo de 20 mg/kg.

El fenobarbital tiene igual eficacia que la combinación diazepam-fenitoína pero las altas dosis que se necesitan

para controlar las convulsiones, producen sedación inevitable especialmente si se utilizan junto a benzodiazepinas. Además tiene un mayor riesgo de depresión respiratoria, hipotensión e interacciones con otros medicamentos. Actualmente, su uso se limita al manejo del status refractario.

Otro medicamento que ha demostrado ser eficaz en dos estudios europeos es el ácido valproico (vía intravenosa) que parece controlar las crisis en un 80-83% de los casos con dosis de 12-15 mg/kg, aunque deben hacerse más estudios para determinar el balance beneficio/riesgo.

Si siguen persistiendo las crisis, además de mantener la administración de antiepilépticos de larga duración de acción, se debe anestesiarse al paciente. Aunque no hay un total acuerdo, se recomienda mantener la anestesia al menos 24 horas una vez que las convulsiones remiten, aunque algunos autores han sugerido periodos de 96 horas. Si al disminuir los niveles de anestesia, vuelven a aparecer las convulsiones es necesario anestesiarse de nuevo. Tiopental es un barbitúrico de acción rápida utilizado en estas situaciones, pero su farmacocinética (redistribución rápida desde el cerebro a otros tejidos lipofílicos, eliminación muy lenta) y sus efectos adversos (hipotensión que hace necesaria disminuir el ritmo de infusión y/o añadir vasopresores) hizo que se desestimara su uso erigiéndose propofol como tratamiento de elección. Existen pocos datos comparativos entre el uso de este medicamento y la terapia con dosis altas de barbitúricos, aunque se ha visto que se acorta significativamente el tiempo que se tarda en controlar las convulsiones. Se inicia el tratamiento con un bolo de 1 mg/kg durante 5 minutos, repetido si no se controla la convulsión. La infusión continua de mantenimiento debe ajustarse a 2-10 mg/kg/h y disminuir el ritmo al mínimo indispensable para suprimir la actividad epileptiforme. Puede producir hipotensión pero se soluciona con dosis bajas de fármacos vasopresores.

5 TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO^(2,9, 28-36)

Los trastornos del movimiento son una serie de enfermedades que se presentan asociadas con trastornos del movimiento, ya sea por defecto, como la enfermedad de Parkinson, o por exceso, distonías, corea, temblor, tics y mioclonías.

Estas enfermedades están delimitadas clínicamente, aunque no todas presentan una anatomopatológica característica.

5.1. Bases fisiológicas

Clínicamente se distinguen dos tipos de “síndromes motores”: el síndrome piramidal caracterizado por espasticidad y parálisis y el extrapiramidal en el que aparecen movimientos anormales, rigidez muscular e inmovilidad sin parálisis. Esta dicotomía no es satisfactoria, actualmente conocemos la participación en el movimiento de otros núcleos motores del tronco encefálico, la sustancia roja o el cerebelo; el sistema piramidal y piramidal no son independientes y están intensamente interconectados; finalmente los ganglios basales están relacionados con el comportamiento.

Los ganglios basales son cinco núcleos subcorticales que participan en el control de los movimientos. Los ganglios basales no presentan aferencias ni eferencias con la médula. Sus principales aferencias son de la corteza cerebral y sus eferencias se dirigen al tálamo y de aquí a la corteza prefrontal, premotora y motora.

En los ganglios basales podemos distinguir una zona de entrada constituida por el caudado, putamen y estriado ventral y una de salida formada por el globo pálido medial y la pars reticulata de la sustancia negra. Las principales eferencias del globo pálido medial y de la porción reticular de la sustancia negra se dirigen al tálamo, proyectando desde aquí a estructuras premotoras y lóbulo frontal. Dentro de los ganglios basales parece haber múltiples circuitos, se han sugerido, al menos, 5 circuitos córtico-ganglios basales-cor-

teza: motor, oculomotor, prefrontal dorsolateral, límbico y orbitofrontal lateral.

5.2. Enfermedad de Parkinson

El parkinsonismo se manifiesta clínicamente por los siguientes síntomas cardinales:

1. Temblor de reposo.
2. Rigidez.
3. Bradiquinesia.
4. Abolición de reflejos posturales.
5. Fenómeno de congelación.

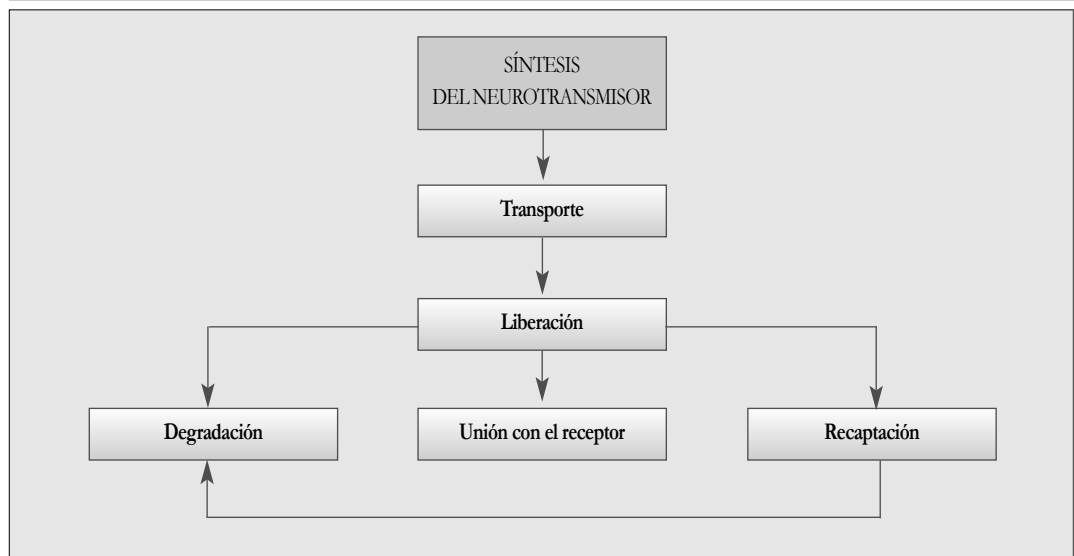
Los parkinsonismos los dividiremos en las siguientes categorías nosológicas:

- Parkinson idiopático. Enfermedad de Parkinson primaria.
- Parkinsonismo secundario o sintomático.
- Parkinsonismo plus. Síntomas parkinsonianos asociados a otras disfunciones.
- Otras enfermedades heredo degenerativas.

5.2.1. Fisiopatología

En la enfermedad de Parkinson se observa una degeneración de las neuronas que contienen melanina situadas preferentemente en la pars compacta de la sustancia nigra, conjuntamente con la presencia de inclusiones citoplasmáticas eosinófilas o cuerpos de Lewy. La presencia de los cuerpos de

Figura 1. Actitud terapéutica. Lugares de actuación. Tomado de Portera et al. 1999.



Lewy se considera imprescindible en la enfermedad de Parkinson.

Desde un punto de vista terapéutico podemos actuar desde distintos niveles (Figura 1).

5.2.2. *Clinica*

Observamos síntomas positivos como el temblor y la rigidez y los negativos como bradiquinesia, abolición de los reflejos posturales y la congelación.

Temblor: suele ser de reposo, distal, asimétrico y predominar en MMSS con una frecuencia de 4-5 Hz. También se puede observar un temblor postural de 6-12 Hz de frecuencia.

Rigidez: suele aparecer proximal y distal. Junto con el temblor se observa la rueda dentada.

Bradicinesia: implica lentitud de movimientos, la hipoquinesia disminución y la acinesia abolición. Son las manifestaciones más incapacitantes de la enfermedad. No puede deglutir correctamente, balancearse, desaparecen los movimientos automáticos.

Un tipo especial de acinesia son los fenómenos de congelamiento en los que los pies parecen pegados al suelo no iniciándose la marcha.

Abolición de reflejos posturales: el reflejo de enderezamiento postural disminuye al principio para desaparecer posteriormente, así el paciente no es capaz de dar un paso rápido hacia atrás y cae.

Deformidad postural: posturas en flexión que evolucionarían progresivamente. Consideraciones generales sobre farmacoterapia.

5.2.3. *Tratamiento farmacológico*

Como para otras enfermedades neurológicas degenerativas, no existe un tratamiento farmacológico curativo del Parkinson, ni medicamentos en que esté demostrado que pueden retrasar su progresión, aunque se haya postulado una acción neuroprotectora de algunos como selegilina o agonistas dopaminérgicos. El tratamiento, por tanto, va dirigido en la actualidad a paliar los síntomas y aumentar la calidad de vida del paciente, y debe ser lo más individualizado posible.

Recientemente se cuestiona si la terapia sintomática debe iniciarse siempre con levodopa o si, sobre todo en los pacientes más jóvenes, se comenzaría empleando agonistas dopaminérgicos, para evitar las complicaciones de la terapia con levodopa a largo plazo. Aunque esta última alternativa cuenta con muchos

defensores, se ha señalado que son pocos los estudios que comparan levodopa y agonistas dopaminérgicos en pacientes previamente no tratados, que el menor riesgo de aparición de fluctuaciones motoras con estos últimos es cierto, pero también lo es su menor eficacia y que ninguno de los trabajos al respecto han supuesto un seguimiento de más de cinco años. No parece por tanto que haya evidencia hoy por hoy para dejar de seguir considerando levodopa como el "patron-oro" de la terapia antiparkinsoniana.

Cuando la terapia farmacológica fracasa puede recurrirse a alguno de los tratamientos neuroquirúrgicos utilizados en esta enfermedad.

5.2.3.1. *Levodopa*

Este medicamento, en realidad la forma de aportar dopamina para compensar la deficiencia de este neurotransmisor, sigue siendo, como se ha dicho, el medicamento disponible más eficaz para el tratamiento del Parkinson.

Marcadamente reduce la mayoría de los síntomas de la enfermedad (rigidez, bradicinesia; es menos eficaz para otros como disfunción autónoma o demencia), prolonga el tiempo en que el paciente es capaz de realizar su vida normal e incluso hay trabajos que lo relacionan con una disminución de la mortalidad en estos pacientes. Las dosis medias son de 300-600 mg/día, siendo poco común superar los 1000 mg/día.

Su metabolización periférica por catecol-orto-metil-transferasa (COMT) y descarboxilasa de aminoácidos aromáticos obliga a su administración asociada en un mismo preparado a un inhibidor de este metabolismo periférico, como carbidopa o benserazida.

A pesar de su eficacia tiene problemas derivados de su empleo: no sólo efectos adversos como náuseas, vómitos o hipotensión ortostática (que pueden minimizarse con un incremento gradual de las dosis en pacientes nuevos o una reducción en ya tratados), sino, como más importantes, las fluctuaciones motoras, las disquinesias y las alteraciones psíquicas que aparecen tras años de tratamiento (50% pacientes con fluctuaciones motoras a los 5 años). Estos problemas del uso de levodopa a largo plazo no se sabe si se deben a la propia progresión de la enfermedad o a levodopa (se ha hablado de que sus metabolitos podrían actuar como neurotóxicos). Las fluctuaciones motoras suponen aparición de periodos de empeoramiento en sínto-

mas motores (periodos off) al final de cada intervalo posológico (wearing off) o alternados con otros de respuesta (fenómeno on/off). Frente a estas fluctuaciones las opciones son:

–Disminuir intervalos posológicos (bajando la dosis en cada toma).

–Usar formulaciones de liberación sostenida de levodopa + inhibidor.

–Asociar inhibidores de COMT.

–Asociar agonistas dopaminérgicos, selegilina.

–Usar apomorfin SC.

Más complejas de manejar son las disquinesias. La necesidad de reducir la dosis de levodopa conlleva un empeoramiento de los síntomas de la enfermedad. Se puede recurrir a asociar un agonista dopaminérgico al reducir la dosis de levodopa. La reducción de dosis es precisa también para combatir las alteraciones psiquiátricas (alucinaciones, delirio) asociadas a la terapia con levodopa. A veces se necesita utilizar un antipsicótico, prefiriéndose lógicamente los atípicos (clozapina, olanzapina –en la actualidad indicación no aprobada en España; se requiere autorización como “uso compasivo”) a los que por su acción antagonista dopaminérgica empeorarían el Parkinson.

5.2.3.2. Agonistas dopaminérgicos

Estimulan directamente los receptores dopaminérgicos; en algún caso los D1 y D2 (pergolida), en otros los D2 solamente. Tienen las ventajas de su posible empleo en monoterapia o asociados a levodopa, la menor incidencia de fluctuaciones motoras y su posible (aún no claramente probado) papel neuroprotector. Sin embargo presentan los otros efectos ad-

versos de la levodopa (náuseas, vómitos, hipotensión ortostática, alteraciones neuropsiquiátricas), algunos otros específicos, sobre todo de los derivados ergóticos (eritromelalgia) y, como hemos dicho, no son tan eficaces como levodopa.

A los agentes de este grupo con ya años de utilización (bromocriptina, pergolida) se han unido recientemente pramipexol y ropirinol, de eficacia comparable pero que al no ser derivados ergóticos están exentos de alguno de los efectos adversos de aquéllos. En la Tabla se recogen sus dosis de inicio y mantenimiento, ya que en todos ellos es preciso un comienzo con bajas dosis y un lento ascenso hasta la dosis con que se obtenga la respuesta deseada.

5.2.3.3. Inhibidores de catecol-o-metil-transferasa (COMT)

Aumentan los niveles cerebrales de levodopa al inhibir su metabolismo. Su uso, por tanto, es en asociación con levodopa en pacientes con dopaterapia y fluctuaciones motoras. En efecto, aumentan los periodos “on” y disminuyen los “off” en pacientes con estas fluctuaciones, en enfermedad leve a moderada (beneficio no tan claro en enfermedad avanzada).

El hecho de que parecen mejorar también la función motora en pacientes sin fluctuaciones hace que algunos propongan su uso asociado a levodopa desde el inicio del tratamiento, aunque esto debe aún ser establecido con claridad. El uso de inhibidores de COMT, sin embargo, puede aumentar el riesgo de disquinesias.

En la actualidad, en los países europeos sólo está disponible como agente de este grupo entacapona (dosis: 200 mg con cada dosis de levodopa; máximo

Tabla 7. Dosis de agonistas dopaminérgicos en Parkinson.

Medicamento	Dosis inicio	Dosis media de mantenimiento
Bromocriptina	1,25 mg/día	10-20 mg/día
Pergolida	0,05mg/día	0,75-3 mg/día
Pramipexol	0,088 mg/ 8 h.	0,264-3,3 mg/día
Ropirinol	0,25 mg/ 8 h.	1,5-3 mg/día

2 g/día). El primer agente comercializado, tolcapona, fue retirado por problemas de hepatotoxicidad.

5.2.3.4. Selegilina

IMAO-B, poco eficaz en monoterapia, suele utilizarse asociado a levodopa en pacientes con fluctuaciones motoras, a dosis de 10 mg/día, permitiendo una reducción del 30% en la dosis de aquella. Su posible efecto neuroprotector (estudiado también, como se verá, en Enfermedad de Alzheimer), que incluso para algunos avalaría su uso en pacientes con enfermedad en estadios iniciales, no está demostrado de manera concluyente en la clínica.

5.2.3.5. Anticolinérgicos

Fueron una de las primeras terapias antiparkinsonianas, basando en este caso su efecto en su antagonismo de la neurotransmisión colinérgica central. (Puede ser que también tengan una acción inhibitoria de recaptación de dopamina). Su eficacia se limita casi de manera exclusiva al temblor, la sialorrea y otros síntomas vegetativos. Sus efectos adversos pueden limitar su uso. Por ello suelen ser más empleados en pacientes relativamente jóvenes en los que el síntoma predominante es el temblor. Es controvertido su uso en parkinsonismo yatrogénico, ya que su eficacia es baja y sus efectos indeseables importantes.

Los más utilizados son biperideno (1-4 mg/día), prociclidina (7,5-30 mg/día), trihexifenidilo (1-10 mg/día).

5.2.3.6. Amantadina

Este antiviral utilizado en gripe (única indicación autorizada en la actualidad en España) tiene efecto antiparkinsoniano por un mecanismo no muy bien conocido (podría favorecer liberación de dopamina). En algunos pacientes tiene efectos antidisquinéticos asociada a levodopa. Su eficacia en monoterapia es baja y su posible efecto neuroprotector no establecido.

5.3. Temblor

Para tratar el temblor esencial el medicamento más utilizado es propranolol, a dosis de 120-320 mg/día. Propranolol bloquea los receptores beta-adrenérgicos del músculo esquelético y disminuye en un 50% la am-

plitud del temblor en alrededor de la mitad de pacientes tratados. Sin embargo esta reducción de la amplitud no se acompaña de una reducción paralela en la frecuencia. En algunos tipos de temblor (cabeza) es poco eficaz.

También se usa primidona (50-250 mg/día), con un efecto más mantenido, pero menos eficaz. Hay menor experiencia con otros agentes como clonazepam, gabapentina, teofilina.

Propranolol y primidona también se emplean en temblor neuropático y en ortostático.

5.4. Distonías y otros trastornos motores hiperkinéticos

La distonía respondedora a Dopa, como su nombre indica, puede ser curada con dosis relativamente bajas de levodopa/carbidopa. Es por ello por lo que hay la recomendación de que los pacientes con distonía, sobre todo con inicio precoz, deberían recibir un tratamiento con levodopa, por si se trata de una distonía respondedora, o para excluirla.

En distonía primaria, los anticolinérgicos (trihexifenidilo) mejoran la función en hasta un 50% de los casos. En niños, por su mayor tolerancia, pueden alcanzarse altas dosis.

En disquinesia tardía se usa tetrabenazina, en dosis de 25 a 200 mg/día. (En la actualidad en España este medicamento no está disponible y se consigue como Medicamento Extranjero a través del Ministerio de Sanidad). Este medicamento también se emplea para tratar corea de Huntington.

Para distonías focales (tortícolis espasmódico, blefarospasmo) se utiliza toxina botulínica, aplicándola en los músculos afectados, con intervalos de varios meses entre dosis. Este medicamento es poco útil en distonía generalizada porque se necesitarían dosis muy altas. Sin embargo, puede conseguirse un alivio en pacientes con este tipo de distonía inyectando la toxina en los músculos que estén más afectados. Otros medicamentos usados para distonías son baclofeno (distonía generalizada), diazepam, clonazepam.

Carbamazepina, fenitoína y benzodiazepinas se utilizan en coreoatetosis.

Antagonistas dopaminérgicos se emplean para tratar el corea.

6 DEMENCIAS: ENFERMEDAD DE ALZHEIMER ^(2,9,37-48)

La demencia define un deterioro adquirido (algunos autores consideran que debe aparecer después de los 18 años) global (ha de afectar, al menos, tres aspectos de la actividad mental: pensamiento abstracto, conocimientos adquiridos, cálculo, memoria, habilidad visuoespacial, rasgos de la personalidad, ...) y persistente de las capacidades intelectuales, de intensidad suficiente como para interferir el rendimiento ocupacional y/o social de una persona.

6.1. Fisiopatología

Bioquímicamente se demuestra una disminución de la colina acetiltransferasa, enzima responsable de la síntesis de acetilcolina. Esta disminución parece deberse a una depleción de las neuronas del núcleo basal de Meynert, acúmulo neuronal cuyos somas están situados en la zona basal del prosencéfalo, cuyos axones irán a sinaptar con las neuronas neocorticales, siendo la principal fuente de inervación colinérgica (el 70%), el 30% restante es debido a neuronas colinérgicas intrínsecas.

También se ha constatado una disminución en las concentraciones de noradrenalina y serotonina a nivel cortical, posiblemente secundarias a la disminución del número de neuronas en el locus ceruleus y del rafe. La deplección de neuronas peptidérgicas se relaciona con una disminución en la liberación cortical de somatostatina y del factor liberador de corticotropina.

Los últimos estudios parecen constatar una relación entre el nivel de estrógenos y los receptores para el factor de crecimiento neuronal.

6.2. Clínica

La Enfermedad de Alzheimer (EA) presenta un patrón clínico heterogéneo. Así aproximadamente el 60% de los pacientes presenta un cuadro típico con trastornos mnésicos y deterioro intelectual progresivo de predominio "teleencefálico". En un 25% aparecen además síntomas extrapiramidales, en un 10% la evolución es acelerada asociándose a mioclonías y un 5% sigue un patrón más benigno.

En el curso clínico de la EA se se identifican en tres distintos estadios:

a) Estadio 1. Con una duración aproximada de 7 años suele ser de instauración insidiosa caracterizándose por pérdida de la memoria de fijación, trastornos del estado de ánimo, desorientación y dificultad o incapacidad para realizar las actividades cotidianas.

b) Estadio 2. Durante los 3 años subsiguientes se observan: un importante deterioro intelectual, alteraciones evidentes del lenguaje y trastornos apráxicos (incapacidad para realizar movimientos aprendidos sin anomalías de los sistemas motor, sensitivo o de la coordinación) y agnósicos (incapacidad para reconocer elementos aprendidos).

c) Estadio 3. En esta fase los pacientes presentan una demencia profunda, vida cama-sillón, incontinencia esfinteriana, importante aumento del tono muscular, úlceras de decúbito y amiotrofia generalizada.

6.3. Tratamiento farmacológico

No existe disponible ningún tratamiento curativo para la EA. Los fármacos utilizados en la actualidad en esta enfermedad tampoco parecen tener un efecto significativo en retrasar su progresión, ni en influir de manera importante en mejorar la disfunción emocional de los pacientes. La única actividad mostrada, de manera moderada, es en mejorar los síntomas cognitivos.

Esta limitada eficacia de la medicación con la que ahora se cuenta hace que se recomiende revisar el tratamiento periódicamente, e incluso interrumpirlo si no se halla beneficio, ya que se trata de fármacos con numerosos efectos adversos.

6.3.1. Inhibidores de colinesterasa

La "hipótesis colinérgica" de la EA ha llevado a desarrollar distintos fármacos, de estructura química muy diversa, que actúen favoreciendo la neurotransmisión de acetilcolina. Aunque se han probado algunos colinérgicos directos (arecolina, betanecol), los fármacos que se han registrado pertenecen al grupo de colinomiméticos indirectos, esto es, inhibidores de colinesterasa, todos ellos de administración oral.

El primer agente de este grupo disponible fue tacrina, un derivado de acridina. La investigación con este fármaco mostró que producía, de una forma discreta y pasajera en pacientes con enfermedad le-

Tabla 8. Fármacos anticolinesterasa para la Enfermedad de Alzheimer.

Medicamento	Estructura química	Posología
Tacrina	Derivado de acridina	Inicio: 10 mg/6 h (6 sem.) Aumento de 40 mg/6 h cada 6 semanas hasta 160 mg/6 h
Donepezilo	Derivado piperidínico	Inicio: 5 mg/24 h (1 mes) Aumento progresivo hasta 10 mg/24 h
Rivastigmina	Carbamato	Inicio: 1,5 mg/12 h. Aumento de 1,5 mg/12 h cada 2 semanas, hasta 6 mg/12 h.
Galantamina	Alcaloide terciario	Inicio: 4 mg/12 h. Aumento de 4 mg/12 h cada 4 semanas, hasta 12 mg/12 h

ve a moderada una mejora en los síntomas cognitivos, y, en algún paciente, en los comportamentales (apatía, depresión), sin efecto sobre la progresión de la EA.

Los medicamentos anticolinesterasa comercializados posteriormente (donepezilo, rivastigmina, galantamina), a falta de comparaciones directas entre ellos o con tacrina no parecen tener diferencias notables con ésta en eficacia, aunque sí en seguridad. Tacrina, en efecto, produce una toxicidad hepática que provocó el abandono de su uso. Otras ventajas de los agentes posteriores a tacrina son su mayor vida media y en algunos casos (rivastigmina) su menor potencial de interactuar con otros medicamentos (al no metabolizarse por el citocromo P-450).

Aunque su perfil de efectos adversos graves sea mejor que el de tacrina, los restantes anticolinesterasa siguen teniendo un bajo índice terapéutico y un alto porcentaje de reacciones indeseadas gastrointestinales (náuseas, vómitos, diarrea), dosis-dependientes, que obligan a que su administración a los pacientes deba realizarse con una escalada lenta y controlada de dosis (véase Tabla 8).

Algún anticolinesterasa "clásico", como el alcaloide fisostigmina, también ha sido ensayado en

EA, sin llegar al mercado. Su eficacia no parece superior a los mencionados con anterioridad, sí lo es la incidencia de efectos gastrointestinales, y además, por su corta vida media debería usarse en formas de liberación prolongada (o como derivados con mejor farmacocinética [eptistigmina]). También su elevada toxicidad, por la menor selectividad sobre la acetilcolinesterasa cerebral contraindicaría el uso de organosforados como metrifonato.

En resumen, los anticolinesterasa son fármacos de valor limitado y probablemente nulo en fases avanzadas de la EA, pero también hoy por hoy prácticamente la única opción.

En España todos ellos medicamentos tienen la consideración legal de medicamentos de Diagnóstico Hospitalario.

6.3.2. Otras posibles líneas de tratamiento de EA

6.3.2.1. Antioxidantes

Por el posible papel de los radicales libres en la patogenia de la EA, se ha propuesto el uso de antioxidantes. Los más estudiados, en monoterapia y combinación han sido alfa-tocoferol (vitamina E) a dosis de 1.000 UI/12 h y el IMAO-B selegilina (5 mg/12 h). El aumento de la transmisión catecolaminérgica cerebral que

produce ésta coadyuvaría teóricamente a mejorar la función cognitiva.

Estos fármacos parece producirían un ligero retraso del deterioro funcional en pacientes con EA moderada, sin que la terapia combinada suponga ventajas sobre el uso de cada uno por separado. Aunque también se han postulado como tratamiento “preventivo” de la EA, este hecho no está demostrado.

Otros antioxidantes estudiados han sido fenil-alfa-terbutil-nitrona y EUK-8.

6.3.2.2. Nootropos

De este grupo de fármacos, teóricos potenciadores de la neurotransmisión cerebral, el más estudiado ha sido piracetam. Sin embargo, no existe hasta el día una evidencia convincente de que produzca un beneficio clínico estimable, ni solo ni en combinación con lecitina o colina.

Lo mismo cabe decir de otros análogos como oxiracetam, etiracetam, tenilsetam.

6.3.2.3. Estrógenos

A partir de estudios epidemiológicos longitudinales, que mostraron una menor incidencia de EA en pacientes menopáusicas que recibían terapia hormonal sustitutiva, se investigó el papel de los estrógenos sobre la patogenia de esta enfermedad. Los mecanismos de acción propuestos son la estimulación de la neurotransmisión colinérgica por activación de neuronas del hipotálamo, la mejora de la circulación cerebral o el bloqueo del depósito de beta-amiloide. Los estudios controlados, sin embargo no muestran que este tratamiento hormonal produzca ningún efecto en mujeres con EA. Queda por estudiar si tendrían algún papel preventivo.

6.3.2.4. Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

De nuevo una observación epidemiológica, en este caso la menor incidencia de EA en pacientes con artritis y consumo crónico de AINE hizo pensar en una relación entre ambos hechos. En este caso el mecanismo de acción se explicaría por la acción directa sobre la inflamación cerebral. También como en el caso de los estrógenos parece que su papel, de probarse sería más como preventivo o retardante de la aparición de la EA que como tratamiento de la ya instaurada.

6.3.2.5. Ginkgo

Otro medicamento “contra la demencia”, también de evidencia limitada, es el extracto de Ginkgo biloba, a dosis de 40 mg/día. Su mecanismo de acción no es bien conocido, aunque se defiende que tendría actividad antioxidante y antiinflamatoria, e incluso protectora del metabolismo neuronal. Un estudio mostró una mejora muy leve en las medidas de función cognitiva, incluso inferior a la de los anticolinesterasa.

6.4. Medicación sintomática

Según progresa la EA aparecen alteraciones del humor y del comportamiento en los pacientes, que precisan ser tratadas con distintos medicamentos: depresión (fluoxetina, sertralina); ansiedad (buspirona, propranolol), insomnio (zolpidem), delirio, conducta agresiva, psicosis (haloperidol, risperidona), apatía (ergotamina).

6.5. Investigación clínica en EA

Además de las líneas iniciales de desarrollo de fármacos para EA (neurotransmisión colinérgica, antioxidantes, efecto nootropo) la investigación de agentes útiles en esta enfermedad intenta otras que incluso permitan obtener resultados sobre la progresión de la enfermedad. Por ejemplo, incrementando el Nerve Growth Factor (NGF) (idebenona, [también antioxidante], propentofilina) o actuando sobre el depósito patológico de beta-amiloide.

Se ha insistido además en que los ensayos clínicos que se realicen en EA usen medidas de eficacia clínicamente relevantes que no se limiten a las escalas de función cognitiva; que se incluyan estudios de calidad de vida; que no se limiten a cortos periodos de seguimiento y que prueben terapias combinadas con distintos mecanismos de acción.

7 ESCLEROSIS MÚLTIPLE^(2,3, 49-60)

Las enfermedades desmielinizantes incluyen una serie de procesos de diversa etiología caracterizados (posiblemente no exista ningún proceso donde la desmielinización sea el único cambio patológico) por una destrucción o alteración en la mielina de las estructuras del SNC.

Se dividen clásicamente en:

- I. Esclerosis múltiple.
- II. Esclerosis cerebral difusa (Encefalitis periaxial difusa) de Schilder y esclerosis concéntrica de Baló.
- III. Encefalitis diseminada aguda.
- IV. Encefalitis hemorrágica aguda.

- Prevenir y tratar las exacerbaciones agudas de la enfermedad.
- Retrasar la progresión y la aparición de discapacidad.
- Tratar los síntomas crónicos.
- Reparar el daño neurológico.

7.1. Fisiopatología

La etiología de la esclerosis múltiple (EM) es en la actualidad desconocida. Se ha observado la existencia de células inmunes activadas frente a antígenos de la mielina. Así las células activadas penetran en el sistema nervioso central y destruyen la mielina directamente, por macrófagos o por citoquinas. En la actualidad una hipótesis consistente indica que esta activación puede deberse a una infección viral en un huésped con predisposición inmunogenética.

El linfocito T4 parece fuertemente implicado en la fisiopatología de la EM. Los sujetos afectados de EM presentan un determinado tipo de TCR que los hacen susceptibles de padecer la enfermedad.

7.2. Tratamiento farmacológico

La Farmacoterapia de la EM tendría que conseguir a varios objetivos:

Ninguno de los tratamientos actualmente disponibles (tabla 9) ha probado cumplir todos estos fines de manera simultánea. Para el último citado (reparación neuronal), que sería sin duda el más importante, no se dispone de ningún agente. Por otra parte, hay formas de la EM, como la primaria progresiva, que no cuentan con tratamiento eficaz.

Por ello, y a pesar de que es incuestionable que la última década ha supuesto un cambio radical en la terapia farmacológica de la EM, es necesario reconocer las limitaciones antes citadas, así como las dudas aún no resueltas sobre los tratamientos actuales. Asimismo, debe continuarse la investigación clínica con estos tratamientos y con otros agentes potencialmente útiles.

7.2.1. Corticoides

Se usan en las exacerbaciones agudas de la EM (remite-recidivante o secundaria progresiva), ya que disminuyen su intensidad y duración. No parecen tener ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad.

Tabla 9. Farmacoterapia de la Esclerosis Múltiple.

Tipo de esclerosis múltiple o situación	Medicamento	Dosis
Remitente-recidivante	Interferón beta 1-a	8 MUI/48 horas SC
	Interferón-beta-1b	30 mcg/semana IM 22-44 mcg/48 horas SC
		(Según preparación)
	Glatiramero	20 mg/día SC
Secundaria Progresiva	Inmunoglobulinas IV	0,15-0,2 mg/kg IV cada mes durante 2 años
	Interferón-beta-1-b	8 MUI/48 horas SC
	Mitoxantrona (Indicación no autorizada en España)	5-12 mg/m ² cada 3 meses durante 2 años
Primaria Progresiva	Ninguno	
Recaídas	Corticoides retirando en 1-2 semanas	Metilprednisolona 0,5-1 g/día IV 3-5 días, seguida de Prednisona PO 60-100 mg/día,

Existe controversia sobre la vía de administración, dosis y pautas más beneficiosas, aunque la mayoría de las recomendaciones combinan una terapia IV inicial con una terapia oral, a las dosis que figuran en la Tabla 9. En cualquier caso las exacerbaciones moderadas a graves siempre requerirían tratamiento parenteral.

7.2.2. *Interferones beta*

Hay en la actualidad disponibles dos formas de interferón-beta: 1 a (del cual existen a su vez dos preparaciones) y 1-b. El 1-a es un producto glicosilado, idéntico al fisiológico, obtenido por técnicas de recombinación en células de mamífero. El 1-b, obtenido en *E. Coli*, no está glicosilado, y difiere del humano en el aminoácido 17 de su secuencia (cisteína en vez de serina).

No existen comparaciones directas entre interferón-beta 1 a y 1b. Sin embargo, los resultados de los ensayos con uno y otro han hecho que, en la actualidad, el 1-b posea indicaciones que no tiene el 1-a

Ambos tipos de interferón comparten una serie de cuestiones irresueltas: su mecanismo de acción, el momento óptimo del inicio y fin del tratamiento, la dosis y frecuencia óptimas, su actividad a largo plazo, la significación clínica de la aparición de anticuerpos neutralizantes y su coste-utilidad (los trabajos publicados hasta ahora en este último sentido muestran un balance desfavorable, con un alto coste por AVAC).

El perfil de efectos adversos es asimismo similar: síndrome pseudogripal en casi todos los pacientes tratados (puede prevenirse con analgésicos), cefaleas, fatiga, mialgia. Para ninguno existen estudios que muestren su seguridad en embarazo y lactancia.

Ambos, también, comparten en España su consideración de medicamentos de Uso Hospitalario, y, en el marco del Sistema Nacional de Salud, de la necesidad de autorización de cada nuevo tratamiento por un Consejo Asesor.

a) *Interferón-beta-1 a*

Se encuentra comercializado en dos preparaciones: una de administración I.M. y otra SC (de alta dosis). Su indicación autorizada es EM remitente-recidivante sin evidencia de progresión continua entre recaídas. (Debe suspenderse el tratamiento en los pacientes que desarrollen progresión)

Las dosis son las indicadas en la Tabla.

Los ensayos clínicos realizados con este tipo de interferón muestran su actividad en la EM remitente-recidivante, reduciendo la frecuencia y la gravedad de las recaídas en alrededor de un 30%. Reduce además la aparición de nuevas lesiones detectables por Resonancia Magnética (RM) y retrasa el incremento del volumen de las lesiones. Podría también, en este tipo de EM, retrasar la progresión de la discapacidad. Un estudio reciente frente a placebo mostraba que, en pacientes con un primer episodio neurológico sugerente de EM, el tratamiento con interferón 1-a retrasó la aparición de EM clínicamente definida. Sin embargo, todos estos datos de eficacia no son superiores a 2 años de seguimiento.

En EM secundaria progresiva, los ensayos realizados hasta ahora con interferón-beta-1-a no han mostrado resultados positivos.

b) *Interferón-beta-1-b*

Comparte con el 1-a la indicación en EM remitente-recidivante, (paradisminuir gravedad y frecuencia de recaídas), pero, a diferencia de aquél, está también autorizado para tratamiento de EM secundaria progresiva, para retrasar la progresión de la discapacidad y disminuir la frecuencia de las exacerbaciones. Esta indicación se basa en los resultados de un ensayo clínico con más de 700 pacientes, en que se encontró un retraso en la progresión de 9 a 12 meses en el grupo tratado. Es cierto, sin embargo, que el seguimiento de los pacientes no superó los tres años y que en otros estudios no fue tan clara la evidencia de beneficio.

En la indicación que comparte con el interferón-beta-1 a (EM remitente-recidivante), su eficacia en disminución de la frecuencia de las recaídas fue similar a la de aquél (alrededor del 30%). Asimismo ha probado reducir el aparición de nuevas lesiones detectadas por RM y retrasar el aumento de volumen de las lesiones.

7.2.3. *Glatiramero*

Glatiramero acetato es un copolímero (antes se conocía como copolímero 1), sintetizado por combinación de sales de acetato de polipéptidos de alanina, glutámico, lisina y tirosina levógiros, análogo de la Proteína Básica de Mielina.

Su mecanismo de acción parece basarse en la inducción de células T helper, que reaccionarían con los tejidos neuronales dañados y promoverían la liberación de citoquinas antiinflamatorias. Además inhibiría la activación antígeno-específica de células T.

Se han realizado con este fármaco varios ensayos clínicos frente a placebo, en EM remitente-recidivante y con un seguimiento de 2 años. Redujo en alrededor de un 30% la frecuencia de recaídas y se observó también una reducción moderada del desarrollo de nuevas lesiones neuronales. No se observó ningún efecto sobre la progresión de la enfermedad.

Estos ensayos han sido cuestionados, no existiendo por otra parte estudios comparativos frente a interferones beta. Además no se conocen sus efectos adversos a largo plazo (los encontrados en los ensayos fueron reacción en punto de inyección, reacción autolimitada con disnea, dolor torácico y palpitaciones en algunos pacientes, temblor y artralgia).

Se considera hoy por hoy como un tratamiento de segunda línea en EM remitente-recidivante, en pacientes intolerantes o refractarios a interferón beta.

Ha sido recientemente registrado en España como medicamento de uso hospitalario.

7.2.4. Inmunoglobulinas intravenosas

Suelen usarse, como terapia adyuvante, en pacientes con EM remitente recidivante con exacerbaciones y no adecuado control con interferón beta.

En un estudio doble ciego frente a placebo muestra-

ron no sólo una reducción de un 50% en la frecuencia de recaídas, sino un posible efecto en retrasar la progresión de la discapacidad. No es tan clara su actividad sobre las lesiones detectadas por RM, siendo asimismo dudosas la dosis, pauta y duración óptima del tratamiento con inmunoglobulinas.

7.2.5. Inmunosupresores

Aunque se ha señalado que frente a los inmunomoduladores (interferón, glatirámico) tendrían la ventaja de su administración oral en algunos casos y de que podrían retrasar la progresión de la enfermedad, su toxicidad cuestiona su balance beneficio-riesgo.

Los más utilizados son azatioprina (a dosis de 2-3 mg/kg) y metotrexato (7,5-12,5 mg/kg P.O. cada semana).

Recientemente la FDA ha aprobado el uso en esta indicación de mitoxantrona, en EM secundaria progresiva o remitente-recidivante con empeoramiento, a dosis de 5-12 mg/m² IV cada 3 meses. Tiene el problema de su elevada cardiotoxicidad.

Otros agentes no han probado claramente su eficacia (cladribina) o su elevada toxicidad limita su uso (ciclofosfamida).

7.2.6. Fármacos para tratamiento de síntomas acompañantes de EM

Se recogen, sin pretensión de exhaustividad, en la Tabla 10.

Tabla 10.

Incontinencia urinaria	Anticolinérgicos (oxibutinina, propantelina)
Espasticidad	Nizatidina, baclofeno, diazepam
Fatiga	Estimulantes de SNC (metilfenidato, fluoxetina)
Depresión	Amitriptilina, fluoxetina
Dolor	Carbamazepina, amitriptilina
Ataxia, temblor	Clonazepam, primidona (respuestas moderadas)
Síntomas paroxísticos	Carbamazepina
Impotencia sexual	Sildenafil

7.3. Investigación en terapia de la esclerosis múltiple

Distintos fármacos, con distinto mecanismo de acción, se han estudiado o se ensayan en la actualidad para el tratamiento de la EM, con distintos resultados:

- Inmunomoduladores: APL, infliximab, cam-path 1-H (estos tres fármacos no sólo no mostraron ser eficaces, sino que aumentaban la frecuencia de recaídas), linomida, TGF-beta2 (ensayos suspendidos por toxicidad) formas orales de interferon-beta y glatiramer, anakinra (anti-IL-1) etc.
- Inmunosupresores: paclitaxel.
- Antibióticos (pensando en posible etiología infecciosa de EM): rifampicina, azitromicina.
- Inhibidores de metaloproteinasas de la matriz.
- Terapias remielinizantes (células precursoras oligodendrocíticas).

Se insiste en que los ensayos, tanto con estos nuevos fármacos como con los ya disponibles intenten realizarse con grandes tamaños de muestra y con seguimiento a largo plazo (actualmente no datos superiores a 3 años). Deben buscarse además medidas de eficacia más predictivas de resultados clínicos a largo plazo que las actualmente usadas, determinar la significación clínica real de los datos de imagen con Resonancia Magnética, así como realizar ensayos que comparen el uso de un medicamento con el de terapias combinadas.

8 ESCLEROSIS LATERAL AMIOTRÓFICA^(2,9, 61-64)

Es la forma clínica más frecuente de las enfermedades de motoneurona, su incidencia es uniforme en todos los países. Suele aparecer entre la tercera y sexta década de la vida en la forma esporádica, y es más frecuente en varones (1,4:1).

Existe una forma hereditaria con patrón autosómico dominante que constituye un 5% del total de casos.

8.1. Fisiopatología

Factores genéticos. El 95% de los pacientes carecen de historia familiar de ELA. Se han descrito dos grupos de pacientes con patrón hereditario, uno con inicio en la edad adulta y patrón autosómico dominante y otro con inicio juvenil y herencia autosómica recesiva o dominante.

Virus. Picornavirus similares a los poliovirus pueden persistir intraneuronalmente causando lisis celular. Retrovirus como VIH o HTLV I pueden causar síndromes de motoneurona.

Envejecimiento. La pérdida prematura de motoneuronas podría ser un fenómeno asociado al envejecimiento, que puede estar acelerado por factores ambientales a través de un determinante genético principal. La deficiencia de la hormona neurotrófica elaborada por el músculo estimularía a las células del asta anterior por un mecanismo de transporte axoplásmico retrógrado.

Calcio, fósforo y metabolismo óseo. En algunos pacientes se han observado niveles de calcio y de PTH altos con reducción de vitamina D.

Factores inmunológicos. No se ha encontrado ninguna relación importante. HLA A3 se presenta con frecuencia más alta en ELA rápidamente progresiva y HLA A12 en ELA de progresión más lenta.

8.2. Tratamiento: Riluzol

En la actualidad, sólo se encuentra comercializado un medicamento para el tratamiento de la Esclerosis Lateral Amiotrófica, riluzol.

Se trata de un derivado de benzotiazol, antagonista de la neurotransmisión glutamatérgica. Su mecanismo de acción se basaría en inhibir la liberación de ácido glutámico y en el bloqueo de los canales de sodio.

Su eficacia es modesta, ya que su único beneficio probado es un retraso muy ligero de la progresión de la enfermedad.

Los ensayos clínicos con riluzol mostraron un aumento en la supervivencia media de los pacientes tratados en torno a los 3 meses y en el periodo de supervivencia libre de ventilación mecánica o traqueostomía. No se encontró que el medicamento produjera beneficios en la función pulmonar, las fasciculaciones musculares, la disfagia, etc.

Además la eficacia del tratamiento con este medicamento se limitaría a los primeros estadios de la enfermedad (12-16 meses tras el diagnóstico). En fases avanzadas su utilidad sería mínima o nula.

La posología de riluzol es de 50 mg cada 12 horas, por vía oral.

Sus efectos adversos más frecuentes son astenia, náuseas y elevación de las transaminasas (la cual hace necesaria su determinación periódica a lo largo del tra-

tamiento). También se han descrito cefalea, somnolencia, parestesias peribucales, y, aunque con baja frecuencia, neutropenia grave.

En España, riluzol es un medicamento de uso exclusivo hospitalario.

8.3. Otros fármacos ensayados en ELA

Se ha estudiado la posible utilidad de otros medicamentos (interferón beta-1-a, gabapentina) en la Esclerosis Lateral Amiotrófica, con resultados negativos. La justificación de los ensayos con gabapentina fue el que ésta presentara actividad antagonista de ácido glutámico, como riluzol. Sin embargo, estos estudios, que incluyeron un ensayo fase III frente a placebo, no mostró diferencia entre uno y otro grupo en ninguna de las variables estudiadas.

En 1998 se publicaron unas directrices de consenso para el diseño y realización de ensayos clínicos en ELA. En ellas se recomiendan como variables de valoración principales el cambio en la fuerza muscular, la supervivencia y mortalidad y el tiempo libre de ventilación asistida. También recomiendan que se incorporen a los estudios medidas de calidad de vida.

9

SÍNDROME DE GUILLAIN BARRÉ^(2, 65-67)

Conocido como polirradiculoneuropatía aguda inflamatoria desmielinizante.

Afecta a 0,6-1,9 por 100.000 habitantes, se puede presentar a todas las edades, no tiene relación con HLA.

Dos tercios de los casos están precedidos de infección aguda respiratoria o gastrointestinal.

Se ha demostrado su relación con: CMV, EBV, HIV y viruela.

9.1. Fisiopatología

Existen dos teorías fisiopatológicas. Una defiende que los linfocitos T sensibilizados por la proteína P2 atacarían la mielina, destruyéndola activarían los macrófagos. La otra defiende el papel de los anticuerpos contra la mielina que activarían el complemento.

9.2. Clínica

Comienzo subagudo de los síntomas que evolu-

cionan en 72 horas, completándose la misma en 2-3 semanas seguido de fase de recuperación de semanas a meses.

Forma típica (figura 2). La más frecuente. Predomina en cuadro motor generalmente distal y comenzando en los miembros inferiores asciende pudiendo afectar a los del tronco incluyendo intercostales. Produciendo parálisis respiratorias.

Los reflejos suelen estar abolidos de manera difusa. La afectación de esfínteres es infrecuente. Los pacientes presentan alteraciones subjetivas y/o objetivas de la sensibilidad.

Forma motriz pura. Similar a la anterior sin síntomas sensitivos objetivos ni subjetivos.

Forma sensitiva pura. Rara escasa afectación motora con parestesias distales y arreflexia.

Forma axonal. Amiotrofia de aparición rápida y evolución grave.

Síndrome de Miller-Fisher. Ataxia, oftalmoplejia y arreflexia tendinosa. Suele haber afectación pupilar.

Pandisautonomía aguda idiopática. Rara con dolor abdominal, hipotensión...

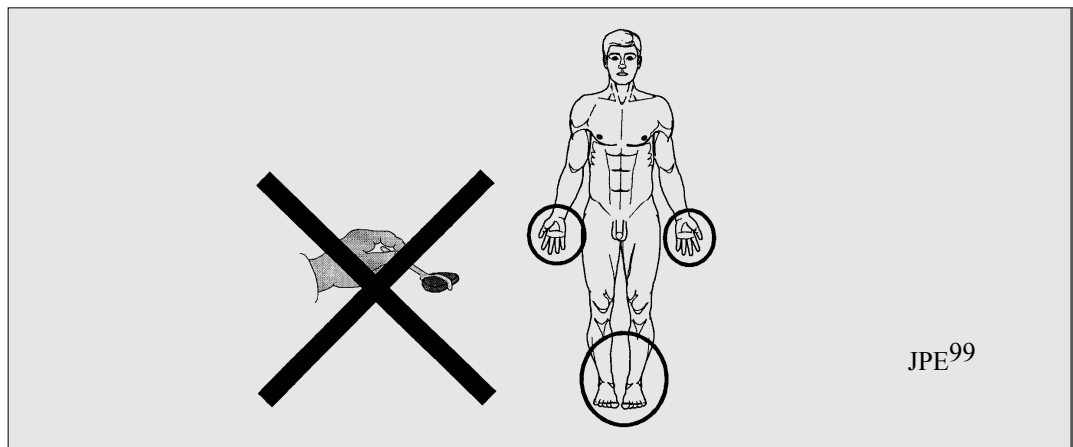
9.3. Tratamiento

La primera medida a tomar es el ingreso del paciente en un centro hospitalario debido a que es frecuente un rápido y grave deterioro de su estado. La terapia de soporte es crucial en su manejo. La monitorización del paciente incluye la vigilancia de la función respiratoria, síntomas bulbares e inestabilidad autonómica.

Dentro del tratamiento farmacológico del paciente, la primera terapia que se probó fue el uso de corticoides. Sin embargo, en el estudio randomizado que incluía 242 pacientes (124 tratados durante 5 días con 500 mg/día de metilprednisolona frente a 118 que recibieron placebo), se comprobó que no había diferencias significativas entre los resultados alcanzados en ambos grupos. Estos resultados han sido refrendados por otros estudios, por lo que se ha desestimado su uso.

El primer tratamiento que demostró beneficiar a este tipo de pacientes, fue la plasmaféresis. En un estudio realizado en Norteamérica, se comprobó que su uso acortaba el tiempo de recuperación de los enfermos así como en el que necesitaron respiración asistida. El número óptimo de sesiones con esta técnica es bastante arbitrario, pero como extrapolación del estudio anteriormente mencionado, se recomienda remover 200-250 ml/kg de plasma cada 7-10 días.

Figura 2. Tomado de Porta-Etessam J et al. Neurogeriatría 2001.



En el siguiente esquema reflejamos las cuatro características clínicas más importantes de las polineuropatías:

- 1) Arreflexia distal.
- 2) Hipoestesia distal en miembros inferiores “en calcetín”.
- 4) Hipoestesia distal en manos “en guante”.
- 5) Pérdida de fuerza de predominio distal.

Posteriormente se probó el uso de Inmunoglobulinas humanas inespecíficas a altas dosis. La descripción de éxitos aislados del uso de este tipo de medicamentos, llevó a la realización de un ensayo controlado en el que se vio que no solamente el tratamiento con inmunoglobulinas resultaba eficaz, sino que podría proveer mayor beneficio que la utilización de la plasmaféresis. Un estudio posterior que comparó las dos alternativas entre sí y frente a la terapia combinada de ambas, demostró que eran igualmente eficaces y que el uso conjunto de las dos no produce un mayor beneficio. Por lo tanto la decisión de elegir una u otra debe hacerse forma individualizada para cada paciente (por ejemplo, en pacientes con acceso venoso limitado las inmunoglobulinas son de elección al tener un manejo más fácil). La dosis recomendada es de 0,4 g /kg/día durante 5 días. Debemos tener en cuenta que en España no todas las marcas comerciales de inmunoglobulinas tienen autorizada esta indicación.

En las variantes del Síndrome de Guillain-Barré (Síndrome de Fisher y formas axonales) no existen ensayos controlados que demuestren la eficacia de la plasmaféresis o la administración de altas dosis de inmuno-

globulinas, debido a que hay pocos pacientes que sufran estas enfermedades, aunque ambas parecen favorecer la recuperación de los mismos.

10 ENFERMEDADES NEUROMUSCULARES^(29, 68)

La unión neuromuscular o placa motora es una sinapsis química que transmite las señales de la neurona colinérgica al músculo estriado. Sus componentes son:

1. Célula de Schwann.
2. Terminal nervioso.
3. Espacio sináptico.
4. Membrana postsináptica con el receptor nicotínico.
5. Pliegues sarcoplásmicos de unión.

10.1. Miastenia gravis

10.1.1. Fisiopatología

Enfermedad autoinmune debida a anticuerpos contra el receptor nicotínico de acetilcolina de la unión

neuromuscular. Los anticuerpos actúan impidiendo la unión y lisando el receptor acelerando su endocitosis. Como resultado se produce un trastorno en la transmisión sináptica.

Se presentan 2-5 casos por millón de habitantes. La relación hombres mujeres es de 3:2, con dos picos uno a los 30 años con predominio femenino y otro a los 70 sin diferencias de sexo.

10.1.2. *Clínica*

Se caracteriza por debilidad muscular. La clínica se caracteriza por debilidad fluctuante, que empeora a lo largo del día o con una tarea determinada. Aunque puede afectar a cualquier músculo tiene preferencia por la musculatura ocular extrínseca. Existen distintas opciones terapéuticas para el tratamiento de la miastenia gravis, dependiendo de la distribución y gravedad de los síntomas, así como de la capacidad de cada paciente para tolerar los efectos secundarios de los distintos tratamientos. Estos se dividen entre aquellos que alivian únicamente los síntomas sin alterar la etiología de la enfermedad y los que actúan sobre el sistema inmune.

10.1.3. *Tratamiento*

En general, la primera opción es de elección en el tratamiento de pacientes con solo síntomas oculares o debilidad generalizada leve. Para aquellos enfermos que tienen miastenia generalizada los síntomas son más severos y la terapia anteriormente mencionada es frecuentemente inefectiva. En estos casos el beneficio del uso de fármacos inmunosupresores es mayor que el riesgo. Estos dos tipos de tratamientos se detallan a continuación.

10.1.3.1. *Terapia sintomática*

El tratamiento de elección es piridostigmina (inhibidor de la acetilcolinesterasa) que dan lugar a un incremento de la concentración de acetilcolina en las terminaciones neuromusculares. La dosis media es de 600 mg/día repartida a lo largo del día para obtener el máximo beneficio cuando se necesita un mayor esfuerzo. Las dosis pueden ser valoradas al alza hasta que desaparezcan los síntomas, llegando a 1500 mg/día La dosis máxima está determinada por los efectos secundarios colinérgicos debidos a la acumulación de acetilcolina en las uniones muscarínicas. Estos efectos

secundarios incluyen calambres abdominales, aumento de las secreciones y de la motilidad intestinal (produciendo diarrea y náuseas) que suelen ser aliviados utilizando anticolinérgicos muscarínicos.

Si la debilidad no responde a la escalada de dosis de piridostigmina, y se sigue aumentando la dosis pueden producirse las llamadas crisis colinérgicas debidas a que la cantidad de acetilcolina acumulada en la unión neuromuscular anteriormente mencionada, resulta excesivo. Esto da lugar a un cuadro similar al de una crisis miasténica, con debilidad muscular, debido a una despolarización persistente de la fibra muscular. En este caso se debe interrumpir el tratamiento hasta que la crisis finalice. El medicamento debe reintroducirse gradualmente aunque la aparición de este cuadro suele indicar que el fármaco no puede controlar la enfermedad por lo que se debe considerar el uso de fármacos inmunomoduladores.

10.1.3.2. *Tratamiento de la enfermedad grave*

Son de elección los corticoides. Dentro de este grupo el medicamento de referencia es la prednisona, ya que es de acción rápida y bien conocida por los facultativos. Da lugar a respuestas rápidas y normalmente usado en monoterapia controla el curso de la enfermedad, aunque en tratamientos prolongados debe sopesarse el beneficio frente al riesgo de que aparezcan cataratas, hiperglucemia, úlceras gástricas, osteoporosis etc. Especialmente en este último caso hay que prevenirlo tomando calcio (1.000 mg/día), vitamina D (400 U/día) si la masa ósea es normal o bien con alendronato o calcitonina si la masa ósea base menor a la normal.

Normalmente se comienza con dosis bajas para evitar la exacerbación de la miastenia que se produce a las 1-2 semanas de comenzar el tratamiento con dosis altas. Otra estrategia es ingresar al paciente, someterlo a plasmaféresis y administrar posteriormente altas dosis de corticoides. La administración de las dosis suele ser a días alternos para reducir los efectos adversos. Cuando la enfermedad remite, la dosis debe disminuirse lentamente hasta encontrar la dosis mínima que permita mantener la remisión de la enfermedad.

Si la debilidad se manifiesta a dosis altas de corticoides y no es posible la monoterapia, se debe añadir otro fármaco inmunosupresor al tratamiento como azatioprina, ciclofosfamida o ciclosporina. En algunos pacientes en el que el balance beneficio/riesgo del trata-

miento con corticoides es negativo, debe suprimirse el uso de éstos y utilizar los otros inmunosupresores mencionados como tratamiento único.

La azatioprina es el fármaco alternativo más estudiado. Se comienza con dosis de 50 mg/día y se incrementa 50 mg cada 5-7 días hasta alcanzar la dosis adecuada. Puede tomarse cada 24 horas o dividirla en dos tomas diarias si aparecen náuseas. El efecto de la azatioprina continúa mientras se mantenga el tratamiento. Si se discontinúa, la mitad de los pacientes necesitan introducir de nuevo el medicamento. La azatioprina presenta como efectos adversos exantema, fiebre leucocitosis y náuseas que desaparecen al suprimir el medicamento y no vuelven a aparecer al reintroducirlo, aunque a dosis más bajas. La azatioprina tarda aproximadamente 1 año en hacer efecto.

Otro medicamento alternativo estudiado es ciclosporina. Se recomiendan dosis de 3-5 mg/kg/día dividido en dos dosis, monitorizando los niveles. La respuesta a la terapia se obtiene en los primeros meses de tratamiento y la dosis debe ser la mínima efectiva para paliar los síntomas. Permite reducir la dosis de corticoides si se utilizan conjuntamente con ellos. Los principales efectos adversos son disfunción renal e hipertensión.

En caso de que fallen las opciones anteriores puede utilizarse ciclofosfamida. La experiencia de uso en esta enfermedad es muy limitada. Se prefiere la administración oral a la intravenosa y se utiliza a dosis de 1-2 mg/kg/día. Los efectos adversos más frecuentes son leucopenia y cistitis hemorrágicas. Si es posible, debe utilizarse durante periodos cortos de tiempo.

En pacientes severamente afectados, el uso de plasmáferesis o la administración de inmunoglobulinas intravenosas pueden producir una mejora temporal. La dosis de inmunoglobulinas es de 2g/kg cada 2-5 días. En algunos pacientes el uso de los dos tratamientos mencionados puede ser crónica o bien utilizarse para reforzar el tratamiento con otros inmunomoduladores. El uso de inmunoglobulinas está indicado en aquellos pacientes que reciben piridostigmina y están esperando la efectividad de corticosteroides o azatioprina, o bien tienen una exacerbación temporal de la enfermedad incluyendo crisis. También está indicado en pacientes refractarios al tratamiento con corticoides y aquellos sometidos a timectomía. Puede utilizarse para reducir la debilidad severa que da lugar a un riesgo de la anestesia en pacientes con miastenia que vayan a ser sometidos a intervención quirúrgica.

10.2. Hipertermia maligna

Cuando se diagnostica hipertermia maligna es necesario discontinuar todos los agentes desencadenantes, hiperventilar con oxígeno al 100%, monitorización de los gases sanguíneos, potasio sérico y los niveles de creatinina fosfoquinasa para poder guiar la terapia y comprobar la progresión del ataque.

Dantroleno es el medicamento específico para el tratamiento de este síndrome y debe administrarse inmediatamente cuando la perfusión muscular es adecuada. Las dosis habituales son de 1-2 mg/kg, tanto para adultos como niños y los cambios clínicos se aprecian en pocos minutos. Si persisten los signos de hipermetabolismo, la administración de dosis debe repetirse cada 5 minutos hasta una dosis total máxima de 10 mg/kg que es lo que indica el fabricante, aunque a veces se han necesitado dosis mayores para remitir el ataque. La prontitud en la administración de dantroleno da lugar normalmente a una reversión de las irregularidades metabólicas educiendo la necesidad de administrar otros medicamentos para mejorar los síntomas. Pero si la mejora de estos no ocurre se debe controlar la acidosis metabólica administrando bicarbonato (2-4 mEq/kg), la hipercalcemia con la administración de cloruro cálcico o glucosa o insulina, las arritmias ventriculares con lidocaina o procainamida y se debe mantener una diuresis adecuada con furosemida o manitol.

Entre las terapias concomitantes que se han demostrado inefectivas se encuentran los calcioantagonistas (nifedipina, nimodipino, verapamilo y diltiacem) o antagonistas simpaticomiméticos como el propranolol. De hecho los calcioantagonistas pueden interaccionar con dantroleno y precipitar un colapso cardiovascular ya que dan lugar a una severa hiperpotasemia.

En los casos en que se sepa que el paciente es propenso a desarrollar hipertermia maligna y tenga programada cirugía, se puede hacer profilaxis con dantroleno oral (4-8 mg/kg/día dividido en 3-4 dosis, uno o dos días antes de la operación coincidiendo la última dosis 3-4 horas antes de la cirugía) o bien intravenosa (2,5 mg/kg 1-1-30 horas antes de la anestesia).

10.3. Miopatías mitocondriales

El espectro clínico de desórdenes mitocondriales es grande debido a su heterogenicidad bioquímica siendo difíciles de diagnosticar y tratar. Lo que se pretende con la terapia de este tipo de patologías mitocondriales es mejorar el metabolismo aeróbico de las células afectadas. Se han probado un gran número de terapias pero parece que ninguna de ellas ha demostrado tener eficacia, aunque en algunos casos se ha visto un pequeño beneficio clínico.

Un primer estudio quiso evaluar la eficacia de la utilización de vitamina K3 y C en pacientes con un defecto severo del complejo 3 de la cadena respiratoria. Se comprobó que hubo una mejora de la síntesis de ATP tanto en el músculo en reposo como en ejercicio (mejoras funcionales con mejor tolerancia al ejercicio que se mantuvieron durante un plazo largo del tiempo). Posteriormente se probó la administración de riboflavina y nicotinamida precursores de coenzimas en la cadena de transporte de electrones. Se vio que hubo una mejora del metabolismo oxidativo tras la administración de estas sustancias, mejorándose la eficiencia bioenergéticas durante el ejercicio y se mejora la recuperación tras éste.

Una disminución de la capacidad de generación de ATP mitocondrial con un consecuente fallo bioenergético y muerte de las células tisulares puede ser la causa de los síndromes de enfermedades mitocondriales incluidas las miopatías. Debido a las acciones endógenas del coenzima Q (ubidecarenona) y la descripción de la relativa deficiencia de la coenzima en algunos pacientes con esta enfermedad se ha sugerido como un tratamiento racional. Al administrar estos medicamentos a pacientes con gran diversidad de enfermedades mitocondriales, se comprobó que la administración de dosis de 300 mg/día durante 9 meses no dio beneficios significativos. En otro estudio se vio respuesta favorable en 16 de 44 pacientes con miopatía mitocondrial cuando se administra coenzima Q a dosis de 2 mg/kg/día durante seis meses, aunque estos resultados no pudieron reproducirse en los pacientes que respondieron cuando el estudio se hizo doble ciego, placebo controlado de 3 meses de duración. Las mejoras observadas en el primer estudio pueden ser debidas a la variabilidad natural en el curso de la enfermedad. Otro estudio demostró la no eficacia de este fármaco combinado con vitaminas en pacientes con distintas patologías incluidas las miopatías mitocondriales..

BIBLIOGRAFÍA

1. Medina J (Ed.) Manual de Urgencias Médicas Hospital 12 de Octubre. 2ª ed. Díaz de Santos. Madrid, 1997.
2. Raket. Conn's Current Therapy. 53ª ed. Philadelphia: WB Saunders; 2001.
3. Goasby PJ, Silberstein SD. Headache. Newton, Mass: Butterworth-Heinemann; 1997.
4. Grupo de Estudio de las Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología. Actitud diagnóstica y terapéutica en la cefalea. Madrid 1999.
5. Lewis JB, Frohman EM. Diagnosis and management of Headache. Obstet Gynecol Clin North Am 2001; 28:205-244.
6. Linder SL. Pediatric Headache. Med Clin North Am 2001; 85:1037-53.
7. Lance JW. Headache and face pain. MJA 2000; 172: 450-455.
8. Porta-Etessam J. Migraña y otras cefaleas en: Bermejo F. (Ed.). Migraña. Prous Science. En prensa 2001.
9. Gelman CR, Rumack BH, Hess AJ (Ed.) Drugdex® Information System Vol. 110. Englewood, Colorado: Micromedex Inc; 2001.
10. Silberstein SD, Goadsby PJ, Lipton RB. Management of migraine: an algorithmic approach Neurology 2000; 55 (Suppl 2):S46-S52
11. Deleu D, Hanssens Y. Current and emerging Second-generation Triptans in Acute Migraine Therapy: A comparative review. J Clin Pharmacol 2000; 40:687-700.
12. Kelly A. Migraine: Pharmacotherapy in the Emergency Department. WJM 2000; 173: 189-193.
13. Management of Tension-type Headache. Drug Ther Bull 1999; 37:41-44.
14. Newman LC. Cluster and related Headaches. Med Clin North Am 2001; 85:997-1006.
15. López E, Sanz M, Porta J. Enfermedad Cerebrovascular. En: Acedo MS (Ed.) Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital 12 de Octubre. 4ª ed. Madrid: MSD; 1998.
16. Ahya S, Flood K, Paranjothi J (Ed.) The. Washington Manual of Medical Therapeutics. 30 th. Lippincott Williams & Williams; 2001.
17. Llinas R, Caplan LR. Evidence-based treatment of patients with ischemic cerebrovascular disease. Neurol Clin 2001; 19:79-105.
18. Dalmady-Israel C, Zasler ND. Post-Traumatic Seizures: a critical review. Brain Injury 1993; 7:263-273.

19. Browne TH, Holmes GL. Epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 344: 1145-50.
20. Pellock JM. Treatment of epilepsy in the new millenium. *Pharmacotherapy* 2000; 20:129S-138S.
21. Managing childhood epilepsy. *Drug Ther Bull* 2001; 39:12-15.
22. Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344:1132-37.
23. Kanebo S. Epilepsy, pregnancy and the child. *Epilepsia* 2000; 41: S8-S13.
24. Pschirrer ER. Seizure disorders in pregnancy. *Obstet Gynecol Clin* 2001; 28: 601-611.
25. Sirven JL. Acute and chronic seizures in patients in patients older than 60 years. *Mayo Clin Proc* 2001; 76:175-183.
26. Ramsay RE, Pryor F. Epilepsy in the elderly. *Neurology* 2000; 5 (suppl 1): S9-S14.
27. Chapman MG. Status epilepticus. *Anaesthesia* 2001; 56:648-59.
28. Olanow CW, Watts RL, Koller WC. An algorithm (decision tree) for the management of Parkinson's Disease (2001). *Neurology* 2001; 56. (Suppl 15): S1-S88.
29. Initial Treatment of Parkinson's disease: wait just a minute. *Med Lett Drugs Ther* 2001; 43:59-60.
30. Rice JE, Thompson PD. Movement disorders I: Parkinsonism and the aki-netic-rigid syndromes. *MJA* 2001; 174:357-363.
31. Jankovic J. Complications and limitations of drug therapy for Parkinson's Disease. *Neurology* 2000; 55(Suppl 6):S2-S6.
32. Koller WC. Levodopa in the treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 2000; 55 (Suppl 4):S2-S7.
33. Schapira AH, Obeso JA, Olanow CW. The place of COMT inhibitors in the armamentarium of drugs for the treatment of Parkinson's Disease. *Neurology* 2000; 55 (Suppl. 4): S65-S68.
34. Rice JE, Thompson PD. Movement disorders II: The hyperkinetic disorders. *MJA* 2001; 174:413-420.
35. Rehman H. Diagnosis and management of Tremor. *Arch Intern Med* 2000; 160:2438-2444.
36. Scott BL. Evaluation and treatment of Dystonia. *Southern Medical Journal* 2000; 93: 746-751
37. Krall WJ, Sramek JJ, Cutler NR. Cholinesterase Inhibitors: A therapeutic strategy for Alzheimer Disease. *Ann Pharmacother* 1999; 33:441-450.
38. Flynn BL. Pharmacologic Management of Alzheimer Disease. Part I: Hormonal and Emerging Investigational Drug Therapies. *Ann Pharmacother* 1999; 33:179-187.
39. Flynn BL, Ranno AE. Pharmacologic Management of Alzheimer Disease. Part II: Antioxidants, Antihypertensives and Ergoloid Derivatives. *Ann Pharmacother* 1999; 33:188-197.
40. Flynn BL, Theesen KA. Pharmacologic Management of Alzheimer Disease. Part III: Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs- Emerging Protective Evidence? *Ann Pharmacother* 1999; 33:840-849.
41. Grundman M. Vitamin E and Alzheimer Disease: The basis for additional clinical trials. *Am J Clin Nutr* 2000; 71:630S-636S.
42. Van Dyck CH, Newhouse P, Falk WE, et al. Extended-release Physostigmine in Alzheimer Disease: A multicenter, double-blind, 12-week study with dose enrichment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 157-164.
43. Mulnard RA, Cotman CW, Kawas, C, et al. Estrogen replacement Therapy for treatment of mild to moderate Alzheimer Disease. A randomized controlled trial. *JAMA* 2000; 283:1007-1015.
44. Rivastigmine. *Rev Prescr.* 1999; 19:15-17.
45. Rivastigmina for Alzheimer's Disease. *Drug Ther Bull* 2000; 38:15-16.
46. Rivastigmine (Exelon) for Alzheimer's Disease. *Med Lett Drugs Ther* 2000; 42:93-94.
47. Galantamine (Reminyl) for Alzheimer's Disease. *Med Lett Drug Ther* 2001; 43:53-54.
48. Flicker L, Grimley Evans J. Piracetam for dementia o cognitive impairment. *Cochrane Database Syst Rev.* 2001; 2: CD001011.
49. Pender MP. Multiple Sclerosis. *MJA* 2000; 172:556-562.
50. Leary SM. Current management of Multiple Sclerosis. *Int J Clin Prac* 2000; 54:161-169.
51. Polman CH, Uitdehaag BM. Drug treatment of Multiple Sclerosis. *BMJ* 2000; 321: 490-494.
52. Noseworthy JH, Lucchinetti C, Rodríguez M, et al. Multiple Sclerosis. *N Engl J Med* 2000; 343:938-951.
53. Hohlfeld R, Wiendl H. The Ups and Downs of Multiple Sclerosis Therapeutics. *Ann Neurol* 2001; 49:281-294.
54. Interféron-bêta-1-b et sclérose en plaques secondairement progressive. *Rev Prescr.* 2000; 20:243-245.
55. Glatiramer acetate for Multiple Sclerosis. *Drug Ther Bull* 2001; 39:41-43.
56. Neuhaus O, Farina C, Wekerle H, et al. Mechanism of action of Glatiramer Acetate in Multiple Sclerosis. *Neurology* 2001; 56:702-708.
57. Brown MG, Murray TJ, Sketris IS, et al. Cost-effectiveness of Interferon Beta-1-b in slowing Multiple Sclero-

- sis disability progression: First estimates. *Int J Tech Assess Health Care* 2000; 16: 751-767.
58. Kobelt G, Jonsson L, Henriksson F, et al. Cost-utility analysis of Interferon Beta-1-b in Secondary Progressive Multiple Sclerosis. *Int J Tech Assess Health Care* 2000; 16:768-780.
 59. Li DKB, Zhao GJ, Paty DW, et al. Randomized controlled trial of Interferon Beta-1-a in Secondary Progressive Multiple Sclerosis: MRI results. *Neurology* 2001; 56:1505-1513.
 60. Comi G, Filippi M, Barkhof F, et al. Effect of early Interferon treatment in conversion to definite Multiple Sclerosis: a randomized study. *Lancet* 2001; 357:1576-1582.
 61. Consensus Guidelines for the Design and Implementation of Clinical Trials in ALS. 1998.
 62. El Tahir KEH, Gubara OA, Al-Shabanah OA. The Orphan Drug Riluzole: a glimpse of hope in the treatment of ALS. *Saudi Pharm J* 1999; 7:228-233.
 63. Beghi E, Chio A, Inghilleri M, et al. A randomized controlled trial of recombinant Interferon-beta-1-a in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology* 2000; 54:469-474.
 64. Miller RG, Moore DH, Gelinas DF, et al. Phase III randomized trial of Gabapentin in patients with Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurology* 2001; 56: 843-848.
 65. Younger DS, Raksadawan N. Therapy in neuromuscular disease. *Neurol Clin* 2001; 19:205-15.
 66. Griffin JW. Immune-mediated neuropathies. Guillain-Barre syndrome (acute inflammatory demyelinating polyneuropathy). En Cecil RL, Goldman L, Claude Bennett J: Cecil Textbook of Medicine, 21th Ed. W.B. Saunders Company; 2000
 67. Lindembaum Y, Kissel JT, Mendell JR. Treatment approaches for Guillain-Barre syndrome and chronic inflammatory demyelinating polyradiculoneuropathy. *Neurol Clin* 2001; 19:187-204.
 68. Vincent A, Palace J, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis. *Lancet* 2001; 357:2122-28.