



OPC14002 (Abril 2014)

Tomo II



Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria



Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria

Tomo II



Guía Rápida de Farmacia Hospitalaria

COORDINADORES

José Luis Poveda Andrés
Juan Enrique Martínez de la Plata
Miguel Ángel Calleja Hernández



© 2014 Editores Médicos, S.A. EDIMSA
ISBN:xxx
Depósito legal: xxx

La formación del Farmacéutico Interno Residente ha sido y es uno de los principales valores sobre los que se ha sustentado nuestro desarrollo profesional como farmacéuticos de hospital. De hecho, la necesidad de adquirir conocimientos, y habilidades desde el inicio de la formación como especialista es una obligación ética que exige una capacitación profesional suficiente para abordar con garantías la asistencia farmacéutica del paciente

En este marco hoy las TIC nos permiten disponer de la máxima capacidad de obtención de información, pero al mismo tiempo se hace más necesario que nunca un ejercicio de síntesis y reflexión para el trabajo operativo de la asistencia al paciente. Este ejercicio de síntesis tiene más valor si cabe cuando las decisiones deben tomarse en un entorno de urgencia para el paciente.

Especialmente, me gustaría resaltar que esta iniciativa procede de los propios farmacéuticos internos residentes y, por tanto, obedece a una necesidad propia que han manifestado en numerosas ocasiones.

Esta demanda fue magníficamente catalizada por el vocal de Residentes de la SEFH, nuestro compañero Juan Enrique Martínez de la Plata, cuya labor de liderazgo y coordinación ha sido clave para el éxito del proyecto.

Este es un proyecto que, una vez más, demuestra la importancia de la “inteligencia colaborativa” que se fomenta desde la SEFH y cuyos principios forman parte también del lema del 59 Congreso de la SEFH, esto es: conocer, compartir y crecer. Elementos que hoy son imprescindibles para el desarrollo de nuestro modelo profesional continuo.

Mi agradecimiento a todos los coordinadores y autores de la obra, así como al Laboratorio farmacéutico Merck por el patrocinio de la misma.

Jose Luis Poveda

Presidente SEFH

El Residente de Farmacia Hospitalaria debe resolver desde el inicio de su formación una serie de problemas y afrontar determinadas responsabilidades de gran importancia, fundamentalmente en relación con situaciones clínicas que requieren una toma de decisión y respuesta inmediatas.

El presente Manual sirve para identificar y dar respuesta a dichas cuestiones que se presentan principalmente con carácter de urgencia y en cualquier tipo de hospital, por lo que constituye una herramienta de gran interés tanto para Residentes de Farmacia como para Farmacéuticos especialistas, fundamentalmente en sus primeros años, cuando tienen que afrontar con carácter de urgencia, muchas veces “en soledad” y/o en hospitales “no de tercer nivel”, problemas específicos, como especifica en sus objetivos el Programa de la Especialidad.

Es un honor poder presentar esta obra que viene a ocupar un espacio de gran importancia en la formación del residente conjugando eficazmente el contenido de las Guías Clínicas y la experiencia de los diferentes residentes y tutores que han participado.

Quisiera agradecer a Miguel Ángel Calleja y José Luis Poveda, por haber creído en este proyecto e impulsarlo desde el principio.

No quisiera terminar estas palabras sin felicitar por su esfuerzo y dedicación al resto de editores, así como a todos los Tutores y Residentes que han participado como autores de los diferentes capítulos.

Juan Enrique Martínez de la Plata

*Vocal de Residentes
Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria 2011-2013*

PARTE I

1 . INTRODUCCIÓN A LA BIOESTADÍSTICA	1
2 . FLUIDOTERAPIA	13
3 . SOPORTE NUTRICIONAL ENTERAL	37
4 . NUTRICIÓN PARENTAL EN ADULTOS	61
5 . HEPARINIZACIÓN EN EL PACIENTE INGRESADO.....	81
6 . MANEJO DEL DOLOR	103
7 . FARMACOCINÉTICA CLÍNICA	123
8 . FARMACOGENÉTICA.....	137
9 . MANEJO DEL PACIENTE PEDIÁTRICO.....	153
10 . GERIATRÍA	171
11 . MANEJO DEL PACIENTE ONCOLÓGICO	193
12 . MANEJO DEL PACIENTE REUMATOLÓGICO	215
13 . MANEJO DEL PACIENTE TRASPLANTADO	233
14 . ANGINA CRÓNICA ESTABLE	253
15 . PATOLOGÍA VÍRICA	269
16 . MANEJO DE LA MALARIA	293

PARTE II

17 . PATOLOGÍA BACTERIANA: OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA	313
18 . ENFERMEDADES INFECCIOSAS	335
19 . ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EPILEPSIA.....	353
20 . ESCLEROSIS MÚLTIPLE	379
21 . DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO	395
22 . PATOLOGIA RESPIRATORIA	407
23 . PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL	419
24 . CIRROSIS HEPÁTICA	443
25 . PÁNCREAS	461
26 . SÍNDROME DE INTESTINO CORTO	479
27 . PATOLOGÍA ENDOCRINA.....	495
28 . DIABETES	517
29 . TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA.....	541
30 . FARMACOLOGÍA DERMATOLÓGICA	555
31 . PATOLOGÍA OCULAR	569
32 . ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS	591

Capítulo 17

PATOLOGÍA BACTERIANA: OPTIMIZACIÓN DE LA TERAPIA ANTIMICROBIANA

Residente: **Adriana Bermejo Bravo**

Tutores: **Azucena Aldaz Pastor**

Clínica Universidad de Navarra

INTRODUCCIÓN

Las infecciones son un problema de gran relevancia en los hospitales debido a factores como la alta prevalencia en pacientes cada vez más ancianos y pluri-patológicos, el aumento en la complejidad de las intervenciones realizadas, la necesidad de utilizar procedimientos “invasivos” para el diagnóstico o tratamiento, el elevado consumo de antibióticos de amplio espectro y la presencia, cada vez más frecuente, de microorganismos resistentes a los antibióticos actuales.

Como el resto de antiinfecciosos, los antibióticos son fármacos con efecto ecológico, de manera que su administración puede contribuir a la aparición y diseminación de resistencias microbianas. Dado el elevado porcentaje de pacientes que recibe antibióticos durante su ingreso hospitalario es muy importante realizar una **elección racional** del tratamiento, no solo por las repercusiones sanitarias que puede producir su uso inadecuado (resistencias bacterianas, infecciones nosocomiales, sobreinfecciones...), sino también por su elevado impacto económico (representan alrededor del 30% del gasto de medicamentos).

Este tema junto al 14 (Enfermedades infecciosas), pretende transmitir información actualizada de la patología infecciosa optimizando la terapia antimicrobiana en la práctica clínica.

RESUMEN DE LA PATOLOGÍA Y PUNTOS CLAVE PARA EL MANEJO DE LA MISMA

Como ya se ha expuesto anteriormente, podemos diferenciar dos grandes grupos de infecciones: las adquiridas en la comunidad y las nosocomiales. Su principal diferencia radica en las características propias del patógeno y su presentación clínica. La tasa de infección nosocomial es considerada un indicador de calidad en la asistencia hospitalaria, ya que refleja las actividades de prevención y control que son realizadas en los hospitales.

Ante una infección activa, el uso de los antimicrobianos puede ser:

- **Empírico:** cuando se desconoce el patógeno causante, así como su antibiograma (aunque las decisiones se basan en el conocimiento del medio que lo rodea).
- **Dirigido:** cuando se ha identificado el germen y se dispone de antibiograma.

Es necesario realizar una correcta anamnesis que permita establecer el diagnóstico de infección así como identificar el foco. Una vez realizado, la terapia debe ir orientada hacia los microorganismos asociados con mayor probabilidad al lugar de infección (Tabla II), con especial atención a la posibilidad de gérmenes multirresistentes (Tabla I).

En la selección del tratamiento antibiótico es necesario tener en cuenta características inherentes al fármaco, al paciente, a la bacteria, así como la manera de interaccionar entre ellos (Figura 1, página 317):

- **ANTIBIÓTICO:** espectro, mecanismo de acción, perfil de toxicidad, estructura química, relación farmacocinética-farmacodinamia (PK/PD), dosis, sinergia, presencia de interacciones, coste...
- **PACIENTE:** características antropométricas y biodemográficas, analítica (hemograma, PFR, PFH, PCR...), lugar de infección, patologías asociadas, gravedad, estado inmunitario, presencia de catéteres o material protésico, factores de riesgo para bacterias resistentes...
- **BACTERIA:** patrón de sensibilidad/resistencia (CMI), efecto inóculo, heterodispersión, capacidad de recrecer, de formar biofilms...

Tabla I. Factores de riesgo para infecciones por microorganismos multirresistentes.

- Tratamiento antimicrobiano en los 90 días previos.
- Hospitalización actual durante ≥ 5 días o previa durante ≥ 2 días en los 90 días previos.
- Alta incidencia de resistencia a los antibióticos en la comunidad o en una unidad hospitalaria específica.
- Pacientes inmunodeprimidos, institucionalizados o en diálisis (≥ 30 días).
- Pacientes que reciban medicación intravenosa o cuidados de enfermería (ej. cura de heridas) en régimen ambulatorio.
- Contacto con paciente infectado por patógeno resistente.

Tabla II. Microorganismos más comunes según tipo y lugar de infección.

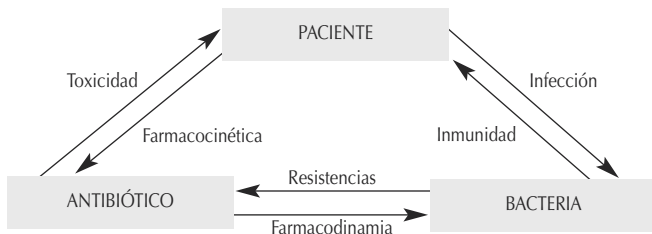
TIPO/LUGAR DE INFECCIÓN	MICROORGANISMOS
Respiratoria	
Faringitis	<i>Streptococcus grupo A</i>
Bronquitis, otitis	<i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Sinusitis aguda	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenzae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i>
Sinusitis crónica	Anaerobios, <i>Staphylococcus aureus</i>
Epiglotitis	<i>Haemophilus influenzae</i>
Neumonía adquirida en la comunidad	
Paciente común	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , viral, <i>Mycoplasma</i>
Aspiración	Flora aeróbica y anaeróbica habitual de la boca
Pediatría	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
EPOC	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Haemophilus influenza</i>
Alcohólicos	<i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Klebsiella</i>
Neumonía nosocomial	
Aspiración	Anaerobios de la boca, Bacilos Gram negativos (BG-), aerobios, <i>Staphylococcus aureus</i>
Neutropenia	Hongos, BG- aeróbicos, <i>Staphylococcus aureus</i>
AIDS	Hongos, <i>Pneumocystis</i> , <i>Legionella</i> , <i>Nocardia</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i>
Tracto urinario	
Adquirido en la comunidad	<i>Escherichia coli</i> , otros BG-, <i>Staphylococcus aureus</i> , <i>Staph. epidermidis</i> , enterococci
Nosocomial	BG- resistentes, enterococcus

(continúa)

Tabla II. Continuación

TIPO/LUGAR DE INFECCIÓN	MICROORGANISMOS
Piel y partes blandas	
Celulitis	<i>Streptococcus grupo A, Staphylococcus aureus</i>
Zona inserción catéter	<i>Staphylococcus aureus, Staphylococcus epidermidis</i>
Herida quirúrgica	<i>Staphylococcus aureus</i> , BG-
Úlcera diabética	<i>Staph. aureus</i> , BG- anerobios, anaerobios
Intra-abdominal	<i>Bacteroides fragilis, Escherichia coli, Enterococcus</i>
Gastroenteritis	<i>Salmonella, Shigella, Helicobacter, Clostridium difficile</i> , ameba, Giardia, viral, <i>E. Coli enterotoxigénica-hemorrágica</i>
Endocarditis	
Subaguda	<i>Streptococcus viridans</i>
Aguda	
Abuso drogas IV	<i>Staphylococcus aureus</i> , BG- aerobios, <i>enterococcus</i> , hongos
Válvula prostética	<i>Staphylococcus epidermidis</i>
Osteomielitis/Artritis séptica	<i>Staphylococcus aureus</i> , BG- aerobios
Meningitis	
<2 meses	<i>E. Coli, Streptococcus grupo B, Listeria</i>
2 meses-12años	<i>Haemophilus influenzae, Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis</i>
Adultos	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis</i> , BG- aerobios
Nosocomial	<i>Streptococcus pneumoniae, Neisseria meningitidis</i> , BG- aerobios
Post-quirúrgico	<i>Staphylococcus aureus</i> , BG-

Figura 1. Interrelación paciente, antibiótico y bacteria.



Una parte importante del fracaso al tratamiento antibiótico radica en el manejo inapropiado del fármaco, generalmente como consecuencia del desconocimiento de la relación farmacocinética/farmacodinamia (PK/PD) y de las características propias de la vía y forma de administración.

Teniendo en cuenta el mecanismo de acción y atendiendo a esta relación, podemos clasificar los antibacterianos en dos grandes grupos:

- 1. Concentración-dependiente (C-D):** la eficacia del fármaco está definida por la relación entre la concentración máxima y la concentración mínima inhibitoria del microorganismo. (**C_{max}/CMI**).
- 2. Tiempo-dependiente (t-D):** la eficacia viene determinada por el tiempo durante el cual las concentraciones del fármaco libre se sitúan por encima de la CMI. (**T > CMI**).

Además, la eficacia clínica y microbiológica del antimicrobiano se puede definir utilizando un tercer parámetro farmacodinámico (Figura 2, página siguiente): área bajo la curva concentración plasmática-tiempo (C-t) sobre CMI (AUC/CMI). El trazado de una curva C-t se ve determinado de forma importante por la concentración máxima (C_{max}) y la semivida de eliminación (t_{1/2}) del fármaco. Ello hace que algunos antibióticos (según dure el efecto post-antibiótico -EPA-), tanto C-D como t-D, expliquen su actuación también mediante este parámetro.

En la Tabla III se muestran los parámetros PK/PD diana con mayor probabilidad de eficacia, para algunos de los antibióticos más utilizados.

Figura 2. Parámetros farmacodinámicos.

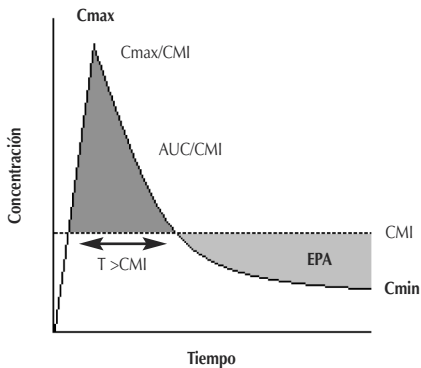


Tabla III. Parámetros PK/PD diana.

	C_{max}/C_{MI}	AUC/C_{MI}	$T > C_{MI}^b$ (%)
Aminoglucósidos	8-12	100-150	-
Vancomicina	-	400	-
Quinolonas	8-12	150-250 ^a	-
Penicilinas	-	-	>30 // >50 ^c
Cefalosporinas	-	-	>40 // >60 ^c
Carbapenems	-	-	>20 // >40 ^c

a. En microorganismos Gram+, $AUC/C_{MI} > 60$ es suficiente.

b. La evidencia apoya que las concentraciones eficaces se sitúan en torno a 4-5 veces por encima de la C_{MI} , durante este tiempo.

c. Efecto bacteriostático/bactericida. En pacientes críticos 100%.

Otro de los factores a tener en cuenta es el efecto post-antibiótico (EPA) que describe la persistencia de la inhibición del crecimiento bacteriano tras la exposición al fármaco. El EPA depende del tipo de antibiótico (de manera general, los antibióticos que interfieren en la síntesis de proteínas o del ADN poseen EPA frente a gérmenes negativos y los que interfieren en la pared no), del germen, de la concentración del antibiótico y de la duración de la exposición.

MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO DE LA INFECCIÓN BACTERIANA

A continuación (Tabla IV) se describe brevemente la terapia de elección, posibles alternativas y algunas características reseñables de las bacterias más comúnmente aisladas en los pacientes tratados en un hospital.

Para la elección correcta de la terapia es necesario conocer y consultar las guías de tratamiento de enfermedades infecciosas que elaboran los propios hospitales, a partir de los datos locales de las sensibilidades obtenidas en los microorganismos comúnmente aislados.

Tabla IV. Clasificación de antibióticos según actividad y EPA.

CONCENTRACIÓN-DEPENDIENTE	TIEMPO-DEPENDIENTE	EFEECTO POSTANTIBIÓTICO GRAM +	EFEECTO POSTANTIBIÓTICO GRAM -
Aminoglucósidos (AMG)	β-lactámicos	β-lactámicos	Aminoglucósidos
Quinolonas	Macrólidos	Glucopéptidos	Quinolonas
Metronidazol	Rifampicina	Macrólidos	Carbapenems
Daptomicina	Tetraciclinas	Quinolonas	Rifampicina
Colistina	Vancomicina	Aminoglucósidos	
	Linezolid	Rifampicina	
		Tetraciclinas	

En la Tabla V(página siguiente) se describen las características principales de los diferentes grupos de antibióticos, su mecanismo de acción, la necesidad de ajuste a función renal o hepática, reacciones adversas principales y posibles interacciones.

Tener en cuenta a la hora de elegir el/los antibiótico/s más adecuado/s que es preferible, dentro de las indicaciones, el de menor espectro posible para evitar el desarrollo de resistencias.

Tabla V: Antibiótico de elección según bacteria aislada

Microorganismo	Elección
AEROBIOS	
COCOS GRAM POSITIVOS	
<i>Streptococcus pneumoniae</i> (Neumococo)	
Sensible a Penicilina	Penicilina G o Ampicilina
Sensibilidad intermedia	Penicilina altas dosis o Ceftriaxona o Cefotaxima
Resistente a Penicilina	Vancomicina ± rifampicina
<i>Streptococcus</i> (grupo A - <i>pyogenes</i> -, B, C, G y <i>Streptococcus bovis</i>)	Penicilina G o Ampicilina
<i>Streptococcus grupo viridans</i>	Penicilina G ± gentamicina
<i>Staphylococcus aureus</i>	
Meticilin-sensible	Cloxacilina
Meticilin-resistente nosocomial (MRSA)	Vancomicina ± gentamicina o rifampicina
Meticilin-resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA)	Clindamicina, TMP/SMX, Doxiciclina

Alternativa	Observaciones
Cefalosporinas (1 ^a G), Doxiciclina, Macrólidos	Aumento de la incidencia de cepas con elevado nivel de resistencia a penicilina.
Fluoroquinolonas, Vancomicina	<i>Streptococcus Pneumoniae</i> resistente a Penicilina puede presentar también resistencia a otros antibióticos, incluido eritromicina, tetraciclinas y cefalosporinas.
Fluoroquinolonas, Ceftriaxona, Cefotaxima (si sensibles)	
Cefalosporinas (1 ^a G), Macrólidos	<i>S. pyogenes</i> es la bacteria más frecuentemente implicada en faringoamigdalitis aguda. Semejante clínicamente a las faringoamigdalitis producidas por virus.
Cefotaxima, ceftriaxona, macrólidos o vancomicina ± gentamicina	Agentes que se aíslan con mayor frecuencia en la endocarditis infecciosa. Especies más frecuentemente aisladas <i>S. mitis</i> , <i>S. oralis</i> y <i>S. sanguis</i> .
Cefalosporina (1 ^a G), TMP/SMX, Clindamicina, β-lactámico (±inhibidor)	Patógeno frecuentemente implicado en infecciones de piel y partes blandas. También en bacteriemias asociadas a catéter, teniendo mayor virulencia comparada con SCN.
Daptomicina, Linezolid, TMP/SMX, Tigeciclina	Aumento progresivo de cepas SARM, debido a la presencia del gen <i>mecA</i> que codifica una proteína de unión a penicilinas con baja afinidad por los beta-lactámicos, y por lo tanto conduce a resistencia frente a meticilina, cloxacilina, nafcilina, y cefalosporinas.
Vancomicina, Daptomicina, Linezolid, Tigeciclina	En ocasiones se presentan como cepas heterogéneas. Estas son sensibles a vancomicina, pero contiene subpoblaciones con CMLs elevadas, asociadas con fracaso terapéutico.

Tabla VI: Antibiótico de elección según bacteria aislada.

Microorganismo	Elección
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (SCN)	
Meticilin-sensible	Cloxacilina
Meticilin-resistente nosocomial(MRSA)	Vancomicina ± gentamicina o rifampicina
Meticilin-resistente adquirido en la comunidad (CA-MRSA)	Clindamicina, TMP/SMX, Doxiciclina
<i>Enterococcus faecalis</i> (+ común)	Ampicilina (o Penicilina G) ± gentamicina ITU: ampicilina, amoxicilina
<i>Enterococcus faecium</i>	Vancomicina ± gentamicina
COCOS GRAM NEGATIVOS	
<i>Neisseria meningitidis</i>	Penicilina G
BACILOS GRAM POSITIVOS	
<i>Corynebacterium diphtheriae</i>	Penicilina G o macrólidos

Alternativa	Observaciones
Cefalosporina (1 ^o G), TMP/SMX, Clindamicina, β -lactámico ($\pm$ inhibidor)	Principal agente causal de bacteriemia asociada a catéter, debido a su presencia en la piel y membranas mucosas, pudiendo colonizar el catéter, ya sea durante la inserción del mismo, o en la manipulación (muchas veces contaminante). Gran capacidad para producir biofilms, lo que permite la adherencia a catéteres, prótesis, válvulas...
Daptomicina, Linezolid, TMP/SMX, Tigeciclina	
Vancomicina, Daptomicina, Linezolid, Tigeciclina	
Vancomicina $\pm$ gentamicina, Daptomicina, Linezolid, Tigeciclina Fosfomicina, Nitrofurantoína	<i>E. faecalis</i> presenta, generalmente, menor resistencia a antibióticos que <i>E. faecium</i> . Se adhiere a las proteínas de la matriz extracelular, epitelios de las vías urinarias y produce biofilms. Intrínsecamente resistentes a muchos β -lactámicos (ej. cefalosporinas) debido a proteínas de unión a penicilinas internas. El tratamiento en monoterapia, generalmente inhibe pero no mata a la bacteria. Relativamente impermeables a los aminoglucósidos. Pero la adición a la terapia con un agente que actúa sobre la pared celular (β -lactámicos o vancomicina) provee efecto bactericida sobre la diana ribosómica.
Daptomicina, Linezolid, Tigeciclina	
Cefotaxima o Ceftriaxona.	
Clindamicina	Administrar antitoxina. Las cepas virulentas llevan un bacteriófago con el gen de la toxina diftérica. Sin este bacteriófago, es incapaz de causar una enfermedad grave.

Tabla VII: Antibiótico de elección según bacteria aislada.

Microorganismo		Elección
<i>Listeria monocytogenes</i>		Ampicilina ± gentamicina
BACILOS GRAM NEGATIVOS		
<i>Haemophilus influenzae</i>		Cefalosporinas (3ªG)
ENTEROBACTERIAS	<i>Escherichia coli</i>	Cefalosporinas (3ªG)
	<i>Klebsiella pneumoniae</i>	Cefalosporinas (3ªG), β-lactámico + inhibidor betalactamasas
	<i>Enterobacter</i> (+común <i>E. cloacae</i>)	Piperacilina/tazobactam + aminoglucósido, fluoroquinolona
	<i>Serratia marcescens</i>	Cefalosporinas (3ªG)
<i>Pseudomona aeruginosa</i>		Piperacilina/tazobactam o Ceftazidima ± aminoglucósido
<i>Acinetobacter</i> (+ común <i>A. baumannii</i>)		Carbapenem* ± aminoglucósido

Alternativa	Observaciones
<i>TMP/SMX</i>	Aislado de fuentes ambientales como el agua, el alcantarillado y los productos alimenticios. Importante causa de meningitis en pacientes inmunocomprometidos (trasplantados, en tratamiento con quimioterapia, esteroides, linfoma) y las personas >50 años.
β -lactámico + inhibidor betalactamasas, TMP/SMX, cefalosporinas (2 ^a G), fluoroquinolonas, carbapenem	Principal causa de otitis media bacteriana, sinusitis, conjuntivitis y neumonía adquirida en la comunidad.
β -lactámico + inhibidor betalactamasas, fluoroquinolonas, aminoglucósidos, nitrofurantoína o fosfomicina (ITU incluidos BLEE), carbapenem	La resistencia a fármacos se debe a la expresión de beta-lactamasas de tipo AmpC cromosómicas que son constitutivas e inducible; así como codificadas por plásmidos, beta-lactamasas de espectro extendido (BLEE) y carbapenemasas.
Cefepime, fluoroquinolonas, carbapenem	El tratamiento de elección en el caso de AmpC y BLEE es un carbapenem. En el caso de carbapenemasas colistina $\pm$ aminoglucósidos.
Cefepima, carbapenem	El tratamiento con β -lactámicos puede dar lugar a la activación de betalactamasas que no estaban presentes al inicio.
Cefepima, aztreonam, carbapenems	
Cefepima, fluoroquinolonas, aztreonam, carbapenem*, colistina $\pm$ rifampicina	* Excepto Ertapenem que no cubre Pseudomona. Reservar Colistina para Pseudomona multirresistente. En infecciones pulmonares valorar tratamiento con aminoglucósidos o colistina IH.
Ampicilina/sulbactam, colistina, tigeciclina	* Excepto Ertapenem que no cubre Acinetobacter. Habitualmente afecta a pacientes inmunocomprometidos.

Tabla VIII. Antibiótico de elección según bacteria aislada.

Microorganismo	Elección
ANAEROBIOS BACILOS GRAM POSITIVOS	
Clostridium difficile	Metronidazol (IV/oral)
BACILOS GRAM NEGATIVOS	
Bacteroides fragilis	Metronidazol

Alternativa	Observaciones
Vancomicina (oral) ± metronidazol	Responsable de gran parte de los casos de diarrea asociada al uso de antibióticos y de prácticamente la totalidad de colitis pseudomembranosa asociada a antibióticos. Alta tasa de falsos negativos. Vancomicina oral: 125 mg 4 veces al día (hasta 500 mg 4 veces al día si infección severa).
Clindamicina, β-lactámico + inhibidor betalactamasas, carbapenems, tigeciclina	

Tabla IX. Características principales de los diferentes grupos de antibióticos.

	Antibiótico	Mecanismo de acción
β-LACTÁMICOS	PENICILINAS	Actúan sobre la pared celular inhibiendo la actividad transpeptidasa de las proteínas fijadoras de penicilina (PBPs). Se produce una disminución de la síntesis de peptidoglicano y muerte bacteriana por efecto osmótico o digestión por liberación de enzimas autolíticas.
	CEFALOSPORINAS	
	CARBAPENEMS	
	MONOBACTAMS (BACTERICIDAS)	
AMINO-GLUCÓSIDOS	Amikacina Gentamicina Tobramicina Neomicina (BACTERICIDAS)	Inhiben la síntesis proteica mediante la unión irreversible a la subunidad 30S del ribosoma.
MACRÓLIDOS	Azitromicina Claritromicina Eritromicina (BACTERIOSTÁTICOS)	Inhiben la síntesis proteica mediante la unión a la subunidad 50S del ribosoma, impidiendo la translocación de la cadena peptídica y la síntesis del polipéptido.
QUINOLONAS	Norfloxacinó Levofloxacinó Ciprofloxacino Moxifloxacino (BACTERICIDAS)	Inhibe la ADN-girasa y la topoisomerasa 4 mediante la unión a los complejos enzimáticos-ADN, interfiriendo así la replicación.
GLUCO-PEPTIDOS	Vancomicina Teicoplanina (BACTERICIDAS)	Actúa bloqueando la polimerización del peptidoglicano, inhibiendo así la síntesis de la pared celular bacteriana, y además, altera la permeabilidad de la membrana celular bacteriana e interfiere en la síntesis de ARN.
GLUCO-LIPOPEPTIDO	Daptomicina (BACTERICIDA)	Se une a la membrana celular bacteriana e induce la despolarización del potencial de membrana, lo que conduce a la interrupción de la síntesis de ADN, ARN, y proteínas y finalmente, a la muerte celular.

Antibiótico	Mecanismo de acción
IR	Familia más antigua de antibacterianos. Se clasifican en diferentes grupos dependiendo del anillo β-lactámico. Reacciones alérgicas cruzadas entre penicilinas, cefalosporinas y carbapenems (0-11%). No monobactam (Aztreonam). RAM más comunes: alérgicas, diarrea, mielosupresión, toxicidad SNC. Interacción entre carbapenems y ácido valproico, reduciéndose los niveles del antiepiléptico (mecanismo desconocido).
IR	Se emplean en asociación (excepto ITU no complicada, para conseguir sinergia (β-lactámicos, glucopéptidos). RAM más comunes: nefrotoxicidad, ototoxicidad (se minimiza con una correcta dosificación). En pacientes obesos (Pa/Pi ≥1,3) utilizar peso de dosificación (Pd) → $Pd = Pi + 0,4 (Pa - Pi)$
IH	En general, activos frente BGP, no cubren Enterobacterias, pero sí microorganismos atípicos Inhibidores de CYP3A4, 2C9, 1A2: eritromicina > Claritromicina > Azitromicina. RAM más comunes: GI, ictericia colestásica, prolonga intervalo QT, ototoxicidad.
IR	Espectro de acción muy amplio (tb atípicos): • Ciprofloxacino: + activo en BGN • Levofloxacino, Moxifloxacino: + en BGP • Moxifloxacino: anaerobios RAM más comunes: GI, toxicidad SNC, prolongación intervalo QT, tendinopatía.
IR	Actividad exclusiva frente a Gram +. Alternativa en alérgicos a β-lactámicos. RAM más comunes: síndrome del cuello rojo (asociado a una rápida infusión), nefrotoxicidad (probabilidad del 5% en monoterapia; se asocia a pacientes con factores predisponentes y tratamiento concomitante con otros fármacos nefrotóxicos), leucopenia, neutropenia, trombocitopenia, rash.
IR	Actividad exclusiva frente a Gram +. Alternativa para bacterias resistentes en IPPB, bacteriemia y endocarditis lado derecho. No indicado en neumonía ya que se inactiva con el surfactante. RAM + comunes: toxicidad musculoesquelética (monitorizar CPK), GI.

(continúa)

Tabla IX. (continuación)

Antibiótico		Mecanismo de acción
TETRACICLINAS	Doxiciclina Minociclina (BACTERIOSTÁTICOS)	Inhibe la síntesis de proteínas mediante la unión a la subunidad 30S del ribosoma y bloqueando la unión del aminoacil-ARN de transferencia.
	Tigeciclina	
POLIMIXINAS	Colistina (BACTERICIDA)	Actúa como un detergente catiónico uniéndose a los lípidos de la membrana citoplásmica bacteriana, provocando daños que dan lugar a la alteración de la barrera osmótica y a la fuga del contenido celular.
OXAZOLIDINONAS	Linezolid (BACTERIOSTÁTICO)	Inhibe el proceso de traducción bacteriana , mediante la unión al RNA ribosómico 23S de la subunidad 50S, impidiendo la formación del complejo de iniciación.
Clindamicina (BACTERIOSTÁTICO)		Se une a la subunidad 50S del ribosoma e interfiere en la transpeptidación, provocando la terminación temprana de la cadena peptídica.
Metronidazol (BACTERICIDA)		No está del todo claro, pero parece producir selectivamente efectos citotóxicos en anaerobios por una reacción de reducción.
Trimetoprim/Sulfametoxazol (TMP/SMX) (BACTERIOSTÁTICO)		TMP y SMX actúan sinérgicamente al interferir en la producción de ácido fólico .
Fosfomicina (BACTERICIDA)		Interfiere en la síntesis de la pared bacteriana mediante la inactivación de la enzima enopiruvil transferasa.
Rifampicina (BACTERICIDA)		Impide el inicio de la transcripción del ARN mediante la unión a la ARN-polimerasa dependiente de ADN.

IR/IH: insuficiencia renal/Insuficiencia hepática. RAM: reacciones adversas a medicamentos.
 Pa/Pi: peso actual/peso ideal. CPK: creatin-fosfoquinasa ↑Cr: aumento de creatinina.
 GI: gastrointestinales. CYP: citocromo P450. UGTs: UDP-glucuronosil-transferasa.
 p-GP: glicoproteína-P

Antibiótico	Mecanismo de acción
IR IH	La administración junto a cationes multivalentes interfiere en su absorción oral. No en mujeres embarazadas y niños menores de 2 años. RAM más comunes: alérgicas, fotosensibilidad, hepatotoxicidad, depósitos en dientes y huesos.
IR	Activo frente a Gram - , excepto <i>Proteus</i> , <i>S. marcescens</i> y <i>S. maltophilia</i> . Alternativa para multirresistentes. RAM más comunes: nefrotoxicidad, neurotoxicidad . Se administra como colistimetato sódico (6-12 mg/kg que equivale a 2,5-5 mg/kg de colistina base). Vial 1MU equivale a 80 mg colistimetato.
-	Activo frente a Gram + , Nocardia, Listeria, algunos anaerobios y micobacterias (reservar para infecciones resistentes a otros ATB). Interacción con ISRS e IMAO: ↑ síndrome serotoninérgico. RAM más comunes: mielosupresión , acidosis láctica, neuropatía periférica, neuritis óptica.
IH	No usar en combinación con macrólidos ya que compiten por el lugar de acción. Causa más frecuente de diarrea por toxina de Clostridium difficile y colitis pseudomembranosa.
IH	Activo frente a anaerobios y parásitos . RAM más comunes: GI , sabor metálico, reacción tipo disulfiram con alcohol. Inhibidor CYP2C9 (cumarinas).
IR	Elección en <i>Pneumocystis jiroveci</i> (profilaxis y tratamiento) y <i>Stenotrophomonas maltophilia</i> . RAM más comunes: GI , ↑Cr, hiperkalemia, pancitopenia, Sd. Stevens-Johnson.
IR	Tratamiento de ITUs . Disminuye la adherencia de las bacterias a las células epiteliales del tracto urinario. En otras infecciones asociado a otros ATB. RAM más común: diarrea (9-10%).
IH	No en monoterapia debido a la aparición rápida de resistencias (excepto profilaxis meningitis). Potente inductor CYP3A4, 2C9, 2C19, UGTs, p-GP . RAM más común: coloración anaranjada de la orina, lágrimas...

RECURSOS: APLICACIONES, PROGRAMAS, SOCIEDADES, GUÍAS...

- Micromedex® 2.0: <http://www.thomsonhc.com>
- The Sanford Guide to Antimicrobial Therapy: <http://webedition.sanfordguide.com>
- Johns Hopkins Guide: <http://www.hopkinsguides.com>
- Mensa J, Gatell JM et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2012
- Guías IDSA (Infectious Disease Society of America): http://www.idsociety.org/IDSA_Practice_Guidelines
- <http://www.globalrph.com>
- The European Committee on Antimicrobial Susceptibility Testing – EUCAST: <http://www.eucast.org>
- Fichas técnicas de los diferentes antibióticos.

BIBLIOGRAFÍA ESENCIAL DEL TEMA.

1. Dipiro JT, Talbert RL et al. Pharmacotherapy: A pathophysiologic Approach. 8th edition. China: The Mc Graw Hill; 2011. p. 1822-1823.
2. Yee Young L, Koda-Kimble MA. Applied Therapeutics: The Clinical Use of Drugs. 6th edition. United States: Specializing in Drug Therapy Publications; 1995. p. 54.1-54.19.
3. Bouza E, Picazo JJ. Infección. Bilbao: Servisistem; 2001. p. 109-132.
4. Highet VS, Forrest A et al. Antibiotic dosing issues in lower respiratory tract infection: population-derived area under inhibitory curve is predictive of efficacy. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 1999; 43, Suppl. A, 55-63.
5. Moise PA, Schentag JJ. Pharmacokinetic and pharmacodynamics modeling of antibiotic therapy. Current opinion in Infectious Diseases. 1998; 11: 673-680.
6. Masterton RG, Kuti JL et al. The OPTAMA programme: utilizing MYSTIC (2002) to predict critical pharmacodynamics target attainment against nosocomial pathogens in Europe. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2005; 55, 71-77.
7. Wise R. Maximizing efficacy and reducing emergence of resistance. Journal of Antimicrobial Chemotherapy. 2003; 51, Suppl. S1, 37-42.
8. Nicolau DP. Pharmacodynamic optimization of β -lactams in the patient care setting. Critical Care. 2008; 12, Suppl 4: S2.

9. Craig WA. Basic pharmacodynamics of antibacterials with clinical applications to the use of β -lactams, glycopeptides and linezolid. *Infect Dis Clin N Am*. 2003; 17, 479-501.
10. Martínez JA, Sánchez F. Mecanismo de acción de los antibióticos. *Jano*. 2007; nº 1660.
11. Mensa J, Gatell JM et al. Guía de terapéutica antimicrobiana 2012. Barcelona: Antares.
12. Gilbert DN, Moellering RC et al. The Sanford Guide To Antimicrobial Therapy. 42th edition. USA. 2012.
13. <http://webedition.sanfordguide.com>
14. <http://www.thomsonhc.com>
15. <http://www.hopkinsguides.com>
16. Curso "On-Line" de la SEFH: Atención Compartida en Enfermedades Infecciosas y uso de Antimicrobianos.

Capítulo 18

ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Residente: **Félix Gómez de Rueda**

Tutor: **M^a Teresa Gómez de Travedo y Calvo**

Hospital General Universitario Jerez de la Frontera

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades infecciosas representan la manifestación clínica consecuente a una infección por cualquier tipo de microorganismo, pudiendo ser estos, bacterias, virus, hongos, parásitos e incluso partículas infecciosas como priones. En el caso de que sea producida por un parásito macroscópico, se habla entonces de “*infestación*”.

Debido a la gran extensión de esta área y puesto que el objetivo final es que esta guía resulte una ayuda al residente de primer año, nos centraremos fundamentalmente en las infecciones de mayor prevalencia en los hospitales. Tales infecciones pueden haber sido adquiridas en la comunidad y posteriormente tratadas en el entorno hospitalario o bien haber sido adquiridas en el propio hospital, denominándose entonces infecciones nosocomiales. Estas últimas se definen como aquellas que se adquieren en el hospital o como consecuencia de la hospitalización y que, en general, se manifiestan desde las 48-72 horas tras el ingreso y hasta 10 días después del alta. En el tratamiento de la infección bacteriana, es fundamental la adecuada elección del antibiótico (ATB) en función de la localización de la infección y de la sensibilidad del germen causante. En este sentido, la mayoría de los hospitales disponen de “*Guías de Tratamiento Empírico*” de enfermedades infecciosas, elaboradas a partir de los datos locales de sensibilidad de las bacterias aisladas. Los microorganismos causantes de infecciones nosocomiales, suelen presentar alto nivel de resistencia a diversos antibióticos debido a la constante exposición de los gérmenes del entorno hospitalario a los mismos.

En general, la terapia antibiótica puede ser usada de forma **empírica** cuando se desconoce el agente responsable, o **etiológica** cuando el germen ha sido previamente identificado, hablándose entonces de terapia dirigida.

En ambos casos, el ATB debe ser eficaz y seguro. Para la selección del antibiótico ha de considerarse:

1. Espectro de acción
2. Composición y características farmacológicas, LADME, cavidades y líquidos orgánicos
3. Perfil de susceptibilidad del germen a los ATB
4. Efectos adversos y contraindicaciones
5. Potencial de inducción de resistencias
6. Dosis
7. Interacciones con otros fármacos
8. Coste
9. Disponibilidad
10. Vía y periodo de administración
11. Epidemiología de las infecciones

ESTUDIO, MANEJO Y DIAGNÓSTICO DIFERENCIAL DE LA FIEBRE

Ante un paciente hospitalizado con fiebre de reciente aparición, debe hacerse una historia dirigida hacia síntomas tales como cefalea, tos, dolor abdominal, diarrea, disuria, polaquiuria y dolor en extremidades. Otros lugares importantes de estudio, son la existencia de dispositivos intravenosos, catéteres urinarios, técnicas quirúrgicas y medicamentos tomados por primera vez. Además, la exploración física debe ir orientada de manera especial hacia la piel, pulmones, abdomen, heridas quirúrgicas y punciones venosas tanto antiguas como recientes. Para todo paciente febril hospitalizado, debe solicitarse como estudio complementario, hemograma con fórmula leucocitaria, PCR, VSG, radiografía de tórax, hemocultivos y urocultivos, además de pruebas de función hepática y cultivos de agentes aerobios en el esputo.

CONTROL DE LA INFECCIÓN HOSPITALARIA

Por parte del servicio responsable, se deben establecer medidas especiales y generales para controlar y/o dominar las infecciones, dándole especial importancia a las infecciones cruzadas, en las que el lavado de manos y el cambio de guantes son las medidas más importantes, sobre todo a la hora de impedir contactos potenciales con sangre, otros líquidos corporales y mucosas y la consiguiente transmisión a otros pacientes. Otra medida a tener en cuenta, es limitar los procedimientos invasores como cateterización vascular y sondajes urinarios a aquellos pacientes en los que sea absolutamente imprescindible realizarlos. En caso de mecanismos de transmisión conocidos tras la identificación específica del germen, habrá que adoptar medidas de aislamiento.

INFECCIONES MÁS FRECUENTES EN EL ÁMBITO HOSPITALARIO

Debido a la gran extensión de las mismas, se procurará dar una breve descripción de las infecciones más prevalentes de nuestro medio, si bien el EIR, deberá profundizar más en aquellas que le conciernan más directamente.

Cocos grampositivos

Infecciones Neumocócicas

Streptococcus pneumoniae (neumococo), es un coco grampositivo, capsulado, capnófilo, que coloniza la bucofaringe en niños (40%) y adultos (5-10%) y que origina cuadros como neumonía, meningitis y otitis media. Habrá que tener especial atención a los pacientes esplenectomizados, pues una vez iniciada la infección neumocócica, ésta predispone a una infección fulminante.

Neumonía:

Lo primero a identificar es si la neumonía es adquirida en la comunidad u hospitalaria. Con frecuencia, es característica fiebre entre 38,8 y 39,4 °C, escalofrío único, expectoración hemoptoica y llamativa además de tos. La tinción de Gram del esputo, muestra elevadas cantidades de PMN y cocos en pareja o cadena, la leucocitosis es superior a 12.000/μl y en la placa de tórax, se observa opacidad homogénea en el lóbulo afectado. El tratamiento habitual suele ser levofloxacino oral 500 mg/12-24 horas o moxifloxacino 400 mg v.o./día. Si el paciente está hospitalizado, debe administrarse cefotaxima 1-2 g/6-8 horas o ceftriaxona 1-2 g/día.

Infección Extrapulmonar:

Meningitis: el neumococo es la primera causa de meningitis bacteriana en el adulto excepto los brotes por meningococo (*Neisseria meningitidis*), y debido al gran éxito de la vacuna frente a *Haemophylus influenzae* (Hib), el neumococo ha pasado también a ser la primera causa de meningitis en niños, excepto en neonatos. La meningitis neumocócica puede surgir como enfermedad primaria, complicación de neumonía, otitis, mastoiditis o como consecuencia de una fractura craneal con salida de LCR.

Los síntomas característicos son fiebre, rigidez nuchal repentina, petequias, cefalea y a veces embotamiento. La punción lumbar debe hacerse de inmediato salvo en casos de edema de papila (hipertensión endocraneal) u otros signos neurológicos, en cuyo caso el tratamiento debe ser inminente.

El aspecto del LCR muestra turbidez, elevación de PMN, hiperproteino-
rraquia e hipoglucorraquia además de un aumento de presión. La aglutinación
con látex o la contrainmunolectroforesis son positivas en el 80% de los casos
incluso con cultivos negativos. Tratamiento: vancomicina 1g i.v/12 horas +
ceftriaxona 2 g/12 horas o cefotaxima 2 g/6 horas.

Endocarditis: infección de las válvulas cardíacas sobre todo de la aórtica, a
veces con aparición de ICC y donde los cultivos siempre son positivos si no se
han administrado antibióticos. El tratamiento de la endocarditis neumocócica
sobre válvula natural es: ampicilina 2 g/4 horas + cloxacilina 2 g/4 horas +
gentamicina 3 mg/kg/día.

Peritonitis: rara complicación de la bacteriemia neumocócica transitoria,
pero suele ser causa frecuente de infección transvaginal y trompas de Falopio
en adolescentes y portadoras de DIU (dispositivo intrauterino). Suele diagnos-
ticarse por cultivos positivos y recuento elevado de células en el líquido ascítico.
El tratamiento incluye cefalosporina de tercera generación, vancomicina o
linezolid como alternativa.

Infecciones Estafilocócicas

Los estafilococos son cocos grampositivos, inmóviles, no esporulados,
colonizadores y ubicuitarios de la piel y mucosas humanas. Origen diversos
síndromes como infecciones piógenas (productoras de pus), intoxicaciones e
infecciones urinarias. Se presentan en parejas, cadenas cortas y racimos y se
clasifican en coagulasa-positivos (*S. aureus*) capaces de coagular el plasma
(spp más virulentas) y coagulasa-negativos como *S. epidermidis* (adherencia
a material protésico) y *S. saprophyticus* (ITUs = infecciones tracto urinario)
(spp menos virulentas).

ESTAFILOCOCOS COAGULASA-POSITIVOS (*STAPHYLOCOCCUS AUREUS*)

A. Síndrome del Shock Tóxico (SST): intoxicación aguda de carácter vital
que cursa con fiebre, exantema, hipotensión, descamación y disfunción
multiorgánica, siendo la enterotoxina estafilocócica SST-1 responsable de casi
todos los casos. El tratamiento consiste en drenaje de herida, reposición de
líquidos y cloxacilina 1-2 g/4 horas + gentamicina 3 mg/kg/día y para cepas
SARM (*S. aureus* resistente a meticilina), linezolid 600 mg/12 horas o
daptomicina i.v. 4-6 mg/kg/día disuelto en suero fisiológico o lactato Ringer.

B. Síndrome de Piel Escaldada/Síndrome de Ritter: trastorno cutáneo de
gravedad variable ocasionado por cepas de *S. aureus* productoras de toxina
exfoliativa. La forma más grave se denomina Enfermedad de Ritter (niños) y
Necrosis Epidérmica Tóxica (adultos).

Hay que atender especialmente a la etapa de exfoliación, ya que en ella, se produce pérdida de gran cantidad de líquidos y sobreinfecciones. El tratamiento incluye agentes antiestafilocócicos como cloxacilina 1-2 g/4 horas $\pm$ gentamicina o linezolid 600 mg/12 horas y en manifestaciones cutáneas, mupirocina y ácido fusídico en crema.

C. Intoxicación Alimentaria: es producida por la ingesta de cualquiera de las enterotoxinas de *S. aureus* producidas en el alimento antes de su ingestión, siendo de elevada incidencia y más frecuente en época estival. Los síntomas son de rápida aparición (2-6 horas) tras la ingestión y son síntomas gastrointestinales los habituales, sin fiebre y manteniendo al paciente neurológicamente estable. La mayoría de los casos resuelven solos y no requieren tratamiento.

D. Infecciones de Piel y Partes Blandas: *S. aureus* es el patógeno más frecuente y la gravedad puede ser desde banal hasta vital. Algunas de ellas son foliculitis (infección de orificios foliculares), forunculosis (infección necrótica del folículo piloso en nalgas, cara o cuello) y si afecta a varios folículos contiguos, se habla entonces de ántrax.

E. Infecciones Respiratorias: la neumonía estafilocócica es infrecuente y suele producirse tras intubación endotraqueal durante un ingreso o tras infección vital de vías respiratorias, siendo el empiema la complicación más frecuente.

F. Infecciones SNC: importante causa de absceso cerebral, generalmente tras una embolia en el curso de una endocarditis.

G. Infecciones Endovasculares: el *S. aureus* es el agente etiológico más frecuente de las causas de endocarditis bacteriana tanto de válvulas nativas como protésicas, siendo febril y aguda y donde las complicaciones principales son meningitis, abscesos cerebrales, embolias vasculares, insuficiencia valvular y pericarditis.

H. Infecciones Musculoesqueléticas: causa más frecuente de osteomielitis aguda en adultos y una de las primeras en niños, afectando fundamentalmente a las metáfisis muy vascularizadas de huesos largos.

Tratamiento: la primera de las medidas debe ser drenaje de heridas y pus, desbridar el tejido necrótico, administrar antimicrobianos y retirar los cuerpos extraños, puesto que se considera casi imposible erradicar una infección por *S. aureus* en presencia de cuerpo extraño. Actualmente, más del 90% de las cepas estafilocócicas son penicilin-R, cloramfenicol-R, tetraciclinas-R y macrólidos-R, sin descartar que ya existan cepas vancomycin-R (cepas VISA).

Debido a esto, los ATB de elección son cloxacilina y/o oxacilina (penicilinas betalactamasas-R) a altas dosis (2 g/4 horas i.v), cefalosporina de primera generación (cefazolina 0,5-1,5 g/6-8 horas), vancomicina 1 g/12 horas sola o asociada a rifampicina 450-600 mg oral/12 horas (o 600 mg i.v) o rifampicina + betalactámico, pero nunca rifampicina en monoterapia por aparición de resistencias. El tratamiento debe hacerse a altas dosis y durante un periodo de tiempo de 2-4 semanas, para evitar así la aparición de focos metastásicos.

ESTAFILOCOCOS COAGULASA-NEGATIVOS

Los estafilococos coagulasa-negativos (SCN), son frecuentemente aislados en sangre de pacientes hospitalizados, provocando infecciones asociadas a dispositivos médicos (catéteres de diálisis peritoneal, fístulas, derivaciones de LCR...), debiendo retirarse el mismo para erradicar la infección. Estos SCN, son causa frecuente de infección en pacientes neutropénicos, en los cuales, la bacteriemia condiciona una elevada toxicidad sistémica.

En general, son responsables de endocarditis de prótesis valvulares, a excepción de *S. saprophyticus* que se asocia a ITUs generalmente en mujeres activas sexualmente. El tratamiento se hace con vancomicina 1 g/12 horas, linezolid 600 mg/12 horas i.v o daptomicina 4 mg/kg/día i.v

Infecciones Estreptocócicas

A. Streptococos Grupo-A (SCA).

S. pyogenes es el germen más importante de este grupo, siendo la causa más frecuente de faringitis bacteriana, infecciones de piel y tejidos blandos, así como complicaciones postinfecciosas de causa inmune como Fiebre Reumática Aguda (FRA) y Glomerulonefritis Aguda (GNA).

Es responsable del 20-40% de las faringitis exudativas en niños, transmitida a través de las gotitas de Flügge o núcleos de Wells. Si además de la faringitis se aprecia erupción cutánea, hablamos entonces de "escarlatina".

El tratamiento va principalmente dirigido a prevenir la FRA, siendo el de elección bencilpenicilina 1,2 MU para faringitis e impétigo, erisipela/celulitis, fascitis necrosante/miositis y neumonía/empiema.

Tanto el impétigo como la foliculitis, puede también ser producida por *S. aureus*, por lo que se recomienda oxacilina, cefazolina o vancomicina si se sospecha SARM.

B. Streptococos Grupo-B (EGB)

S. agalactiae es la causa más frecuente de sepsis y meningitis neonatales, transmitiéndose de la madre al hijo en el canal del parto. Los lactantes con presunta sepsis neonatal deben tratarse con penicilina + gentamicina a altas dosis. Entre un 5-40% de las mujeres, son portadoras de EGB, por lo que habrá que hacer cultivo previo en medio Granada (colonias anaranjadas si es positivo) y profilaxis con ampicilina.

C. Streptococos Grupo-D (EGD)

S. bovis es el más representativo y suele producir endocarditis, siendo sensible a penicilina. *S. viridans* abarca muchas especies alfa-hemolíticas, siendo flora normal de la boca y originando endocarditis.

D. Enterococos

Antes pertenecientes a los Streptococos grupo-D (SGD), ahora son género propio, afectando a ancianos e inmunodeprimidos fundamentalmente y siendo las vías urinarias la principal zona de infección, aunque también se alojan en vías biliares y en heridas quirúrgicas. Para el tratamiento suele bastar con ampicilina, aunque a veces es necesario añadir gentamicina o incluso vancomicina. En ocasiones y confirmado mediante antibiograma, pueden ser sensibles a fosfomicina 0,5-1 g/8 horas o 3 g en toma única o nitrofurantoína 50-100 mg/6 horas.

Bacilos grampositivos*Difteria*

Producida por *Corynebacterium diphtheriae*, se trata de una infección respiratoria de vías altas con formación de pseudomembranas, que cursa con fiebre y dolor bucofaríngeo pudiendo llegar a originar obstrucción respiratoria. Se transmite por secreciones bucales y es frecuente en alcohólicos. Se manifiesta por miocarditis y polineuritis y se confirma tras cultivo, donde se observan bacilos grampositivos en forma de palillo de tambor formando empalizadas. El tratamiento consiste en administrar precozmente antitoxina + macrólidos 0,5-1 g/6 horas.

Listeriosis

Producida por *Listeria monocytogenes*, se transmite por alimentos provocando bacteriemia y meningitis y afectando fundamentalmente a embarazadas e inmunodeprimidos. El tratamiento se hace con ampicilina/gentamicina o bencilpenicilina en adultos no gestantes, mientras que en el embarazo se hace con ampicilina 0,5-2 g/4-6 horas o eritromicina 0,5-1 g/6 horas. La mayor profilaxis es la educación sanitaria.

Cocos gramnegativos

Neisseria spp.

Diplococos gramnegativos con cápsula polisacáridica que causan dos enfermedades que amenazan la vida, meningitis meningocócica (rigidez nuchal, fiebre, petequias...) y meningococemia fulminante (Sdme. de Waterhouse-Friderichsen, lo que conduce a una coagulación intravascular diseminada (CID) y shock. Además pueden causar neumonía, pericarditis, artritis séptica, uretritis y conjuntivitis. El único reservorio es el hombre, transmitiéndose mediante secreciones respiratorias. Un 10% de individuos sanos está colonizado a nivel faríngeo. El tratamiento de elección es cefotaxima 2 g/8 horas o ceftriaxona 1 g/12 horas y la profilaxis en pacientes muy expuestos es rifampicina 600 mg/12 horas o ciprofloxacino 500 mg en toma única por comodidad posológica, según las últimas recomendaciones.

Bacilos gramnegativos

Haemophilus influenzae

Cocobacilo gramnegativo polimorfo y con cepas capsuladas (muy virulentas → Hib) y no capsuladas (poco virulentas). Al formar parte de la flora bucofaríngea, causa infecciones sistémicas por difusión hematógena. En niños, causa más frecuente de meningitis, epiglotitis, celulitis y neumonía en <2 años y en adultos neumonías (EPOC, inmunodeprimidos y ancianos). El tratamiento se hace con ceftriaxona 2 g/12 horas y 75-100 mg/kg/día en dos dosis para pediatría.

Enterobacterias

Escherichia coli es uno de los más involucrados en ITUs e infecciones intestinales, además de otras infecciones. De sus cuatro cepas enterotóxicas, (ECET, ECEP, ECEI y ECEH), ECEH serotipo O157:H7 (VEROTOXINA) es la más virulenta puesto que origina diarreas hemorrágicas y síndrome urémico-hemolítico. El diagnóstico de enterobacterias, generalmente se hace mediante coprocultivo, hemocultivo, urocultivo y síntomas clínicos. El tratamiento se hace con fluorquinolona (ciprofloxacino 500 mg/12 horas, levofloxacino 500/12 horas o moxifloxacino 400 mg/día) como primera elección.

Klebsiella, *Enterobacter* y *Serratia* son fermentadores de lactosa y productores de neumonías graves, ITUs y bacteriemias. *K. pneumoniae* y *oxytoca* son intrínsecamente resistentes a ampicilina y ticarcilina, debido a la producción de betalactamasas de espectro ampliado (BLEA).

E. cloacae y *aerogenes* son los más prevalentes dentro del género, produciendo bacteriemias en el contexto de neutropenia. *Serratia marcescens* suele producir infecciones genitourinarias, de catéteres y heridas, aunque se asocia a unidades de quemados. Todas se diagnostican mediante técnicas habituales de cultivo.

Algo muy importante a tener en cuenta desde el punto de vista clínico, es la resistencia a betalactámicos por parte de las enterobacterias, que en el caso de bacilos gramnegativos, es la producción de betalactamasas (BL), enzimas capaces de hidrolizar el anillo betalactámico y por tanto, inactivar al ATB. En la actualidad, se distinguen cuatro tipos de betalactamasas:

a) *BL Resistentes a los Inhibidores*: los inhibidores clásicos de BL son ácido clavulánico, sulbactam y tazobactam. Estas BL son TEM-1, TEM-2 y SHV-1, las cuales se muestran activas frente a aminopenicilinas y carboxipenicilinas (ticarcilina), sin embargo, son sensibles al uso combinado con inhibidores. BL como IRT (inhibitor-resistant TEM mutant) y OXA son completamente resistentes a la acción de estos inhibidores.

b) *BL Espectro Extendido/Ampliado (BLEE/BLEA)*: surgen como mutaciones puntuales de las anteriores y muestran resistencia a penicilinas, oximino-cefalosporinas (cefotaxima, ceftriaxona, ceftazidima, cefepima) y monobactamas (aztreonam), pero no a carbapenemes (imipenem, meropenem, y ertapenem) ni cefamicinas (cefotixina).

Los genes que codifican a estas enzimas, se alojan en elementos móviles de los genes, por lo que a menudo, se observa co-resistencia a aminoglucósidos, cotrimoxazol y quinolonas.

c) *BL tipo AmpC*: debido a su actividad *cefalosporinasa*, presentan actividad frente a cefalosporinas de primera y segunda generación incluidas las cefamicinas. Son poco activas frente a las de tercera y prácticamente nulas con las de cuarta y carbapenemes. Actualmente se sabe que, las AmpC de espectro ampliado, también son activas frente a las cefalosporinas de cuarta generación. Sin embargo, cloxacilina, aztreonam y ácido borónico, inhiben a las BL de tipo AmpC.

d) *Carbapenemasas*: han sido estudiadas con esmero en los últimos años debido a la gran alarma suscitada por la elevada dispersión de bacilos gramnegativos resistentes a los carbapenémicos. El principal mecanismo de acción implicado es la hidrólisis de estos antibióticos asociado a elementos génicos transferibles.

Pseudomonas spp.

La especie más frecuente *P. aeruginosa* (PSA), es un bacilo gramnegativo no fermentador (BGNNF), aerobio estricto y que coloniza casi cualquier medio, siendo una de las bacterias responsables del mayor número de infecciones hospitalarias. El contagio se lleva a cabo cuando las barreras cutáneas y los mecanismos de defensa fallan, además de una ausencia de microflora por el uso de ATB de amplio espectro. Entre las infecciones más frecuentes se encuentran, neumonía, bacteriemia, queratitis, osteomielitis, endocarditis, etc. La infección por PSA es especialmente frecuente en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico, en neutropénicos, quemados, adictos a drogas vía parenteral (ADVP) o con SIDA avanzado.

Para el diagnóstico en el laboratorio de microbiología, es característico el color verdoso de sus pigmentos y su olor afrutado. El tratamiento se realiza con ceftazidima 1-2 g/6-8 horas, cefepima 1-2 g/8-12 horas, carbapenems 0,5-1 g/6-8 horas, aztreonam 1-2 g/8 horas, piperazilina/tazobactam 4 g/500mg/8 horas, etc. En caso de infección sistémica grave excepto la urinaria, debe asociarse cualquier betalactámico previamente mencionado más amikacina, colimicina o ciprofloxacino a dosis altas.

Acinetobacter spp.

Cocobacilo gramnegativos aerobio no fermentador, responsable de infecciones de pronóstico comprometido, sobre todo en pacientes ingresados en UCI. La especie más frecuente es *Acinetobacter baumannii*, responsable de infecciones como neumonía asociada a ventilación mecánica y traqueobronquitis. También es frecuentemente responsable de bacteriemia y meningitis secundaria a procedimientos neuroquirúrgicos. El tratamiento incluye imipenem + sulbactam o amikacina. Como alternativa, puede usarse tigeciclina, colistina, doripenem, doxiciclina, piperacilina/tazobactam, tobramicina y levofloxacino. El tratamiento debe hacerse mediante asociación de dos o más de estos antibióticos.

No obstante y a continuación, se propone al EIR la consulta esquemática de la siguiente tabla, para que sea capaz de estructurar de forma rápida y funcional los gérmenes más frecuentes mediante sencillas reglas nemotécnicas.

Tabla I. Tomada de guía terapéutica antimicrobiana, 2011. Mensa J y col

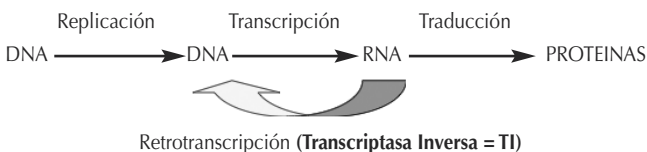
Nota: las pautas de tratamientos NO especificadas, son recomendadas por los autores a dosis convencionales o bien ajustadas a la clínica de cada paciente.

Tabla I	BACIOS GRAMNEGATIVOS		
Aerobio ¿fermentador de lactosa?	SI	<i>E.coli, Klebsiella, Enterobacter</i>	
	NO	Oxidasa (-)	<i>Citrobacter, Serratia, Proteus, Providencia, Morganella, Salmonella, Shigella, Yersinia, Acinetobacter, Stenotrophomonas</i>
		Oxidasa (+)	<i>Pseudomonas, Aeromonas, Achromobacter, Burkholderia, Vibrio</i>
Anaerobios	<i>Bacteroides, Prevotella, Fusobacterium, Porphiromonas</i>		
Exigentes	<i>Capnocytophaga, Haemophilus, Cardiobacterium, Ekinella, Kingella, Legionella, Pasteurella, Campylobacter, Helicobacter</i>		
COCOS GRAMNEGATIVOS			
Aerobio	<i>Neisseria, Moraxella</i>		
Anaerobio	<i>Veillonella</i>		
COCOS GRAMPOSITIVOS			
Aerobios agrupados en racimos o tétradas (estafilococos)	Coagulasa (+)	<i>S. aureus</i>	
	Coagulasa (-)	<i>S. epidermidis, S. haemolyticus, S. saprophyticus</i> (novobiocina-R), <i>S. lugdunensis</i> , (penicilina-S)	
Aerobio agrupado en cadena o pareja (estreptococos)	Hemólisis completa (β) (antígeno de Lancefield) ¿grupo?	<i>S. pyogenes</i> (grupo A), <i>S. agalactiae</i> (grupo b), <i>S. dysgalactiae</i> (grupo C), <i>S. canis</i> (grupos G), Grupo <i>S. anginosus</i> (A, C, G, F o Ø)	
	Hemólisis parcial (α) o NO hemólisis	Optoquina-S	<i>S. pneumoniae</i>
		Optoquina-R	Estreptococo grupo “viridams” (<i>S. mitis, S. mutans, S. salivarius</i>) <i>S. bovis</i> , (bilis-esculina +, PVR -), <i>Gemella, Leuconostoc, Pediococcus</i> (vancomimic-R)
		Enterococos (bilis-esculina + PYR +)	<i>E. faecalis</i> (ampicilina y vancomicina-s) <i>E. faecium</i> (ampicilina y vancomicina-R) <i>E. gallinarum, E. casseliflavus, E. flavescens</i> (vancomicina-R y teicoplanina-S)
Anaerobio	<i>Peptococcus y peptostreptococcus</i>		
Exigente	<i>Abiotrophia, Granulicatella</i>		
BACIOS GRAMPOSITIVOS			
Aerobio	<i>Bacillus</i> (esporulado), <i>Corynebacterium, Gardnerella</i> (gram variable), <i>Erysipelotrix, Listeria, Nocardia, Rhodococcus</i> .		
Anaerobio	<i>Clostridium</i> (esporulado), <i>Actinomyces, Propinobacterium, Eubacterium</i> y <i>Bifidobacterium</i>		

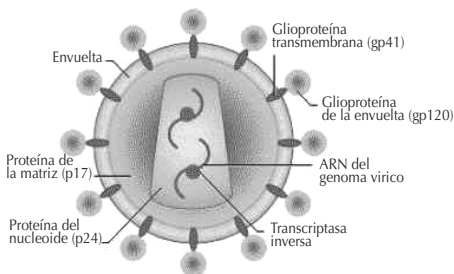
INFECCIONES VÍRICAS

Infección por VIH

Actualmente, en la consulta de atención farmacéutica a pacientes externos, la infección vírica de más prevalencia y que más recursos –tanto humanos como económicos– consume, es la infección por VIH. El VIH es un virus RNAcb de polaridad positiva con proteínas de superficie fundamentales para su viabilidad (proteínas gp120 y gp41), responsables de fijación a los linfocitos CD4 y fusión de membranas. La secuencia biológica es la siguiente.



En pacientes con infección por VIH, debido a la acción de la transcriptasa inversa, el virus es capaz de sintetizar DNA a partir de RNA, obteniendo un DNA maduro carente de intrones (secuencias no codificantes). Tres genes son fundamentales en su genoma, **gag** (que codifica para proteína p24, principal proteína de la cápside), **pol** (p10 que codifica para la proteasa y p31 que codifica para la integrasa) y **env** (gp160, precursora de gp120 para unión a CD4 y gp41 fusión de membranas entre CD4 y virus).



Los receptores de linfocitos necesarios para la infección por el VIH son los CD4 (necesarios pero no suficientes) y los correceptores (CoR-receptores de quimiocinas), sin los cuales no se produce la fusión de membranas ni la internalización de la cápside.

Dos de los CoR necesarios para la infección y responsables del llamado “tropismo viral”, son las moléculas CCR5 y CXCR4, las cuales determinan los tropismos virales R5 y X4 respectivamente. Sin embargo, también se sabe de la existencia de variantes virales capaces de penetrar en la célula humana mediante la unión a múltiples receptores. Son las cepas con tropismo dual o ampliado, denominadas R5X4. En las etapas tempranas de la infección predominan las variantes con tropismo R5 y conforme evoluciona la enfermedad, se ha observado el predominio de variantes con tropismo X4, lo que conlleva un rápido descenso de linfocitos CD4 y un peor pronóstico de supervivencia.

Tratamiento Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA)

Actualmente se considera aceptado el esquema TARGA, que combina 2 ITIAN (inhibidores de transcriptasa inversa análogos de nucleósidos) + 1 ITINN (no análogos) o bien 2 ITIAN + IPs (inhibidor de proteasa). En función de la clínica del paciente y cómo vaya evolucionando, podrán valorarse distintas alternativas farmacológicas e incluso eliminar fármacos hasta la biterapia o incluso en algunos casos monoterapia (ver Tabla II).

Tabla II.

1- ITIAN(análogos nucleósidos)	Efectos Adversos
Zidovudina (AZT)*	Anemia macrocítica, disnea, neutropenia, miopatía, alteraciones gastrointestinales, resistencia insulínica/diabetes mellitus (RI/DM).
Estavudina (d4T)*	Neuropatía periférica (parestias), pancreatitis, Diabetes Mellitus/Resistencia Insulina, polineuropatía desmielinizante periférica (Sdme. Guillain-Barré) y osteopenia→realizar DEXA.
Didanosina (ddI)*	Pancreatitis, intolerancia Gastrointestinal, neuropatía periférica e hipertensión portal.
Abacavir (ABC)	Reacción de hipersensibilidad (cefalea, rash, fiebre, disnea...)→Realizar HLA B5701 y si es positivo no administrar. Enfermedad venoclusiva y eventos cardiovasculares discutidos...
Tenofovir (TDF) (Análogo Nucleótido)	Hipofosfatemia, hipokaliemia, proteinuria, glucosuria y disminución del filtrado glomerular.
Lamivudina (3TC)	Osteopenia, osteoporosis y alteraciones GI.
Emtricitabina (FTC)	Hiperpigmentación de palmas y plantas.

(continúa)

Tabla II. (continuación)

2.-ITINN (no análogos de nucleósidos)	
Efavirenz (EFV)	Alteraciones del SNC (irritabilidad, cefalea, insomnio, somnolencia, depresión, ansiedad...), síntomas GI, dislipemias y ginecomastia.
Etravirina (ETR)	Cefaleas, náuseas y diarreas similares a placebo.
Nevirapina (NVP)	Hipersensibilidad y hepatotoxicidad.
Rilpivirina (RPV)	
3.-INH. PROTEASA (IPs)	
Atazanavir (ATV)	Hiperbilirrubinemia indirecta y nefrolitiasis. En general y como defecto de grupo, originan lipodistrofia, dislipidemias, resistencia insulínica, y elevación de aminotransferasas (hepatotoxicidad).
Darunavir (DRV)	Erupción cutánea grave e hiperamilasemia.
Fosamprenavir (FosAPV)	Síntomas inespecíficos.
Tipranavir (TPV)	Hemorragia intracraneal y erupción cutánea.
Saquinavir (SQV/r)	Los comunes de grupo
Lopinavir (LPV/r)	Los comunes de grupo
4.-INH. FUSIÓN	
-Emfuvirtide (T-20/ENF)*	Único fármaco del TARGA de administración s.c. y como principal efecto adverso es la reacción local en el lugar de la infusión.
5.-ANTAGONISTA DE CO-RECEPTORES CCR5	
Maraviroc (MRV)	Cefalea, rash, mareos, tos, astenia, alteraciones GI, otros... Sólo útil en tropismo R5.
6.-INH: INTEGRASA	
Raltegravir (RGV) Elvitegravir** Dolutegravir (DTG)**	Elevación de GPT, GOT, TG, CPK, LIPASA...
7.-STR (Single Tablet Regimen)	
Atripla® (EFV+FTC+TDF)	
Eviplera® (TDF+FTC+Rilpivirina)**	
Quad® (TDF+TVD+Elvitegravir+Cobicistat)**	Cobicistat es un nuevo potenciador de los inhibidores de integrasa, Elvitegravir y Raltegravir.
S/GSK1349572 (ABC+3TC+Dolutegravir)**	
DRV+Cobicistat+FTC+Proco. TDF (GS-7340-TDF alafenamida)**	

*: fármacos en desuso. **: fármacos en estudio aún no comercializados

Además de la elevada importancia que supone este tipo de paciente en nuestro entorno, no hay que menospreciar a los “coinfectados”, que son aquellos donde coexisten simultáneamente infección por VIH y VHC, debido a que comparten las mismas vías de transmisión (parenteral y sexual). Algunos de estos pacientes han sido tratados previamente para la infección por virus C, de los cuales, unos han mostrado respuesta viral sostenida (RVS), es decir, se han curado de su proceso de hepatitis y otros no. En el transcurso de la infección por virus C, hay que determinar el genotipo del VHC (1, 2, 3 ó 4) y en qué estadio de fibrosis hepática se encuentra el paciente, pues el grado de la misma va a determinar el pronóstico de la infección y la respuesta al tratamiento.

El tratamiento para la infección del VHC comienza con la total privación de alcohol (si es bebedor) ya que acelera la progresión a fibrosis, la pérdida de peso (si fuese necesario) ya que IMC >30 kg/m² se asocia a esteatohepatitis no alcohólica y predictor negativo de respuesta al tratamiento y con medidas de adherencia al tratamiento. En la actualidad, el esquema de tratamiento es:

1ª Línea: pegINF α /Ribavirina: pegINF α /semanal y RBV a razón de 800 mg/día si peso <65 kg, 1.000 mg/día si peso de 65-85 kg, 1.200 mg/día si peso 85-105 kg/día y 1.400 mg/día si peso >105 kg.

Para los genotipos 1 y 4 (solo en coinfectados), se programa inicialmente una duración de 48 semanas, pero reducible a 24 semanas si muestra respuesta viral rápida y viremias <400.000 UI/ml. Para los genotipos 2 y 3, la duración inicial es de 24 semanas.

2ª Línea: Inhibidores de Serín-Proteasa (IsP, telaprevir y boceprevir sólo en genotipo 1):

para iniciar tratamiento con estos fármacos, habrá que categorizar la respuesta a tratamientos previos.

a) **RECAIDA** (carga viral indetectable al final del tratamiento, (semana 48) pero detectable 24 semanas después.

b) **NO RESPONDEDOR PARCIAL** (al menos reducción de 2 log₁₀ UI/ml respecto al valor de RNA-VHC de la semana 12, pero nunca carga viral indetectable).

c) **RESPONDEDOR NULO** (descenso inferior de 2 log₁₀ de RNA-VHC en las primeras 12 semanas con pegINF/RBV).

d) **SIN DATOS**

Reglas de Parada de Inhibidores de Serín-Proteasa (IsP): deberá interrumpirse el tratamiento,

- si la CV es >1.000 U/ml después de las semanas 4 ó 12 o bien es detectable tras las semanas 24 ó 36, habrá que suspender todos los tratamientos (para Telaprevir).
- si la carga viral es >100 u/ml a la semana 12, deben suspenderse todos los tratamientos en coinfectados.
- en coinfectados sólo puede usarse la triple terapia en pacientes con fibrosis estadios F3 o F4, o bien resultados de FibroScan® superiores a 9,5 KPa.

INFECCIONES FÚNGICAS

Otro aspecto importante a tratar, sobre todo en el paciente inmunodeprimido, es la infección fúngica en el hospital. Aunque tipos de micosis hay muchas y de diversa gravedad, debemos centrarnos en las que acontecen con mayor relevancia en el entorno hospitalario.

Candidiasis: son hongos levaduriformes y saprófitos. Constituye la micosis más frecuente en clínica, ya que está presente en el 40% de los ingresos hospitalarios. Aunque son más de cien especies, *C. albicans* es la más frecuente en lesiones orales (Muguet), mientras que *C. glabrata* lo es en vaginitis. Debido probablemente a su resistencia a fluconazol, *C. krusei* ha aumentado notablemente su incidencia en cuadros sistémicos y *C. parapsilosis* se aísla con frecuencia en el espacio ungueal. No olvidar que el paso de hongo saprófito a patógeno, depende de la alteración y/o fracaso de los mecanismos de defensa. Tratamiento: para las formas orales fluconazol 200 mg/día, en la candidemia se utiliza una equinocandina o bien fluconazol 400 mg/día si no es *C. glabrata* ni *C. krusei* (resistentes). En la forma diseminada o hepato-esplénica el tratamiento debe hacerse con equinocandina + anfotericina B + fluconazol. El resto de infecciones suelen responder a los azoles.

Aspergilosis: provoca infecciones de mortalidad muy elevada, en parte por un diagnóstico tardío y amplia extensión de la infección, por lo que con frecuencia no responden a tratamiento. La aspergilosis, es una infección por hongos saprófitos del tracto respiratorio, no diferenciable clínica, radiológica o histológicamente de otras micosis, por lo que el diagnóstico microbiológico constituye un hecho diferencial. *A. fumigatus*, es la especie que con más frecuencia se aísla en lavados broncoalveolares. Habitualmente se recurre a la detección del antígeno *galactomanano* como principal prueba diagnóstica.

Para tratamiento de la aspergilosis invasora y pulmonar, se recurre a voriconazol 6 mg/kg/día solo o asociado a una equinocandina (1° con dosis de carga y luego mantenimiento).

Fusariosis: hongos filamentosos (mohos) contaminantes habituales de laboratorio que pueden colonizar al ser humano. Las infecciones más comunes son de piel, tejido subcutáneo, uñas y córnea. Son características y de mayor gravedad, las formas diseminadas análogas a las ocasionadas por el género *Aspergillus*, aunque con frecuencia, las infecciones pueden ser casi de cualquier localización. El diagnóstico definitivo se hace mediante estudio microscópico, estando respaldado por secuenciación de DNA ribosomal y del gen del factor de elongación 1-alfa para la correcta clasificación de las distintas especies del género *Fusarium*. Tratamiento: anfotericina B liposomal 1-5 mg/kg/día, voriconazol o la asociación de ambos en la infección grave.

Mucor spp: hongo filamentosos (moho) con hifas no septadas (característico). Origina la mucormicosis rinocerebral, rinosinusal, oromandibular, renal y diseminada. Constituyen un grupo de micosis de mal pronóstico. Afecta principalmente a pacientes inmunodeprimidos y diabéticos. Tratamiento: desbridamiento quirúrgico y anfotericina B liposomal y/o posaconazol.

Esporotricosis: hongo dimórfico de afectación linfocutánea, cutánea y extracutánea, destacando las formas pulmonar, meníngea, diseminada y pericárdica como las de mayor gravedad. Se diagnostica mediante cultivo y serología. Como tratamiento se utiliza itraconazol + anfotericina B liposomal con escaso éxito y yoduro potásico para formas cutáneas.

BIBLIOGRAFÍA

1. Braunwald E, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL. Harrison. Principios de medicina interna, 2008, 16 edición.
2. Mensa J, Gatell JM, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de terapéutica antimicrobiana. 2011.
3. Gatell JM, Clotet B, Podzamczar D, Miró JM, Mallolas J. Guía práctica del SIDA, clínica, diagnóstico y tratamiento. 2011.
4. Documento de consenso de Gesida/Plan Nacional sobre el SIDA respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana. 2012.

5. Pérez-Cortés S, Terrón JA, Zapata A, Pérez Escolano E, Ruiz Arias A, Marín Dueñas D, Rodríguez Félix L, López Prieto D, Alados Arboleda JC, de Francisco JL, de Miguel Sastre C. Recomendaciones para el tratamiento antimicrobiano empírico en adultos. Área Hospitalaria de Jerez de la Frontera. 2012. U.C.E.I.M.
6. Mira Escarti JA, Merino Muñoz D, Pineda Vergara JA. Manejo de la infección por VHC en pacientes infectados por VIH. Sociedad Andaluza de Enfermedades Infecciosas. 2011.
7. Navarro F, Calvo J, Cantón R, Fernández-Cuenca F, Mirelis B, Navarro F. Detección fenotípica de mecanismos de resistencia en gramnegativos. Procedimientos en microbiología clínica. Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. 2011.
8. Torquero F, Zarco J, Crespo V, Caballero F, Jurado J, López-Rocha A. Guía de buena práctica clínica en infecciones fúngicas. MSCyPS. 2006.
9. Aguado JM, López-Medrano F, San Juan R, Salavert M. Diagnóstico de la infección fúngica invasiva en el paciente hematológico. Documento de consenso Infecclínic. 2012.
10. Protocolos de la Sociedad Española de Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica. www.seimc.org.

Capítulo 19

ENFERMEDAD DE PARKINSON Y EPILEPSIA

Residente: **Pedro Suárez Artime**

Tutor: **Carlos Crespo Diz**

Complejo Hospitalario Universitario de Santiago de Compostela

ENFERMEDAD DE PARKINSON

INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson fue descrita por primera vez como *paralysis agitans* en el *Essay on the shaking palsy*, realizado por el médico londinense James Parkinson en 1817.

Es neurodegenerativa, progresiva y resultante de la muerte de las células dopaminérgicas de la sustancia nigra. El diagnóstico se basa en la historia clínica y en la exploración.

Los pacientes con enfermedad de Parkinson (EP) presentan los síntomas hipocinesia (pobreza de movimientos), bradicinesia (lentitud en los movimientos), rigidez en reposo y temblor.

Aunque esta enfermedad es predominantemente un desorden del movimiento, se desarrollan frecuentemente otras discapacidades como depresión, demencia y disautonomías.

FISIOPATOLOGÍA

■ **Etiología:** puede producirse por factores etiológicos diversos, pero en la mayoría de los casos se desconoce la causa. Este síndrome de Parkinson idiopático se denomina generalmente *enfermedad de Parkinson* (EP).

Los parkinsonismos producidos por factores etiológicos conocidos se denominan *secundarios* o *sintomáticos*, y los que aparecen en el contexto de otra enfermedad neurodegenerativa se denominan *parkinsonismos plus*.

- **Prevalencia:** afecta a más del 1% de la población mayor de 65 años y al 3,1% de las personas entre 75 y 84 años. La **incidencia** es de 4,5-21 casos por cada 100.000 habitantes y año. Es más frecuente en el varón y la edad media de inicio es de 55 años. Es el trastorno neurodegenerativo más frecuente después de la enfermedad de Alzheimer. Existen evidencias de **factores genéticos** involucrados en el desarrollo de la enfermedad y una historia familiar de Parkinson en el 16% al 24% de los casos. Se han descrito genes causantes de la enfermedad de Parkinson.
- **Síntomatología:** los síntomas cardinales son temblor en reposo, rigidez y bradicinesia. Se pueden clasificar los síntomas en los diferentes tipos:
 - Síntomas premotores: Hipoosmia, disautonomía, trastornos de humor y de la conducta, trastornos del sueño, dolor, alucinaciones y deterioro cognitivo (demencia con cuerpos de Lewy).
 - Síntomas motores: Bradicinesia, rigidez, temblor, alteración de los reflejos posturales y caídas, congelaciones o bloqueos motores.
 - Síntomas no motores: neuropsiquiátricos, trastornos del sueño, autonómicos, digestivos, sensitivos, dolor.

DIAGNÓSTICO

- **Criterios diagnósticos del síndrome parkinsoniano:** bradicinesia y al menos uno de los siguientes: rigidez, temblor en reposo y/o inestabilidad postural.
- **Criterios de exclusión:** Historia de ICTUS, crisis oculógiras, tratamiento con neurolépticos, remisión sostenida, parálisis de la mirada vertical hacia abajo, signos cerebelosos, alteración autonómica grave, demencia temprana, signos piramidales, tumor o hidrocefalia en la resonancia magnética, respuesta negativa a levodopa, exposición a MPTP (neurotoxina 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina).
- **Criterios prospectivos de apoyo:** para el diagnóstico de seguridad si existen tres o más: comienzo unilateral, presencia de temblor en reposo, curso progresivo, respuesta excelente a levodopa, corea intensa producida por dopa, respuesta a levodopa persistente al menos 5 años y/o curso clínico de al menos 10 años.

- **Exploraciones complementarias:** test de olfacción, resonancia magnética nuclear (RMN), sonografía transcraneal (doppler), medicina nuclear.
- **Escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson:** instrumentos de evaluación para ayudar a la identificación y el seguimiento de algunas manifestaciones o complicaciones. Algunas de ellas son: Clasificación de Hoehn y Yahr, Escala de Schwab y England, Escala Unificada de la Enfermedad de Parkinson, Escala Intermedia para la Evaluación de la Enfermedad de Parkinson, Scales for Outcomes for Parkinson Disease.

MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO

El objetivo del tratamiento en la enfermedad de Parkinson es mantener la función y la calidad de vida y evitar las complicaciones inducidas por los medicamentos. La bradicinesia, el temblor, la rigidez y la postura anormal responden al tratamiento sintomático en una etapa temprana del curso de la enfermedad, en cambio los síntomas cognitivos, la hipofonía, la disfunción autonómica y las dificultades del equilibrio no responden bien. Para la prevención de discapacidades secundarias es necesario seguir un programa constante de ejercicio físico. El uso de la actividad mental quizá tenga igual importancia para mantener las funciones psíquicas. Se debe iniciar el tratamiento tan pronto como los síntomas del paciente comiencen a interferir en su actividad de vida.

Recomendaciones para el tratamiento de la enfermedad inicial:

Hasta ahora ningún fármaco ha demostrado un efecto neuroprotector en la clínica, pero existen algunas terapias neuroprotectoras bajo investigación, como son las dosis elevadas de coenzima Q10, los suplementos de creatina por vía oral, el goteo intraestriado (mediante vectores víricos) de factores neurotróficos y quizá el empleo de nuevos inhibidores de monoaminoxidasa.

Los fármacos que se pueden utilizar para el inicio del tratamiento sintomático son un agonista dopaminérgico, una preparación de levodopa u otra de inhibidores de monoaminoxidasa B (MAO-B). En los comienzos de la enfermedad, el paciente tolera adecuadamente el uso de un solo fármaco, que puede ser cualquiera de los agonistas dopamínicos y con él mejoran su función motora y sus discapacidades. Una vez que se añade otro preparado de levodopa comienzan a surgir discinesias y fluctuaciones motoras y ello sugiere que los agonistas dopamínicos retrasan el inicio de los problemas pero no los evitan. La mayoría de los individuos que reciben un agonista como fármaco único necesitan levodopa a los cinco años para conservar su función motora.

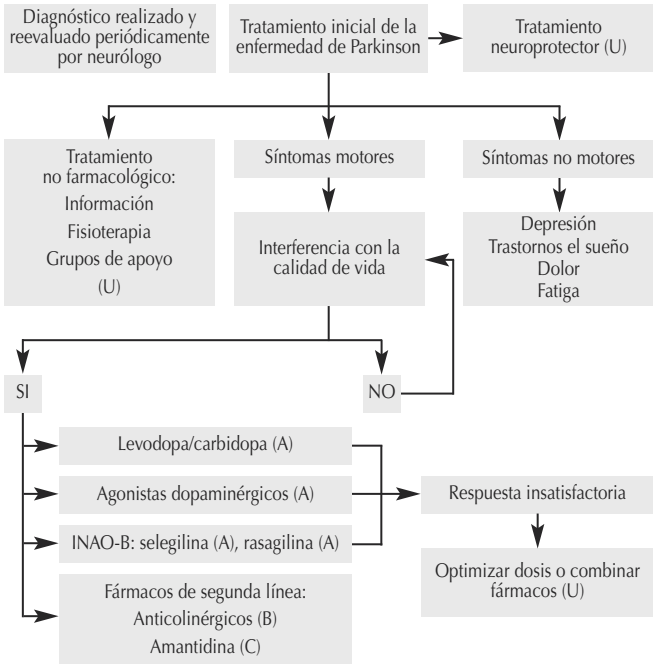
Se recomienda emplear agonistas dopaminérgicos en casos leves-moderados y levodopa en los casos moderados-graves y en los pacientes de más de 70 años. La dosis de levodopa debe ser la más baja que permita una buena capacidad funcional con el fin de reducir el desarrollo de complicaciones motoras. Para evitar los efectos adversos de los fármacos dopaminérgicos, puede emplearse domperidona antes de cada una de las tomas, que tras unas semanas suele poder retirarse por tolerancia a los efectos adversos. La dosis de los agonistas dopaminérgicos debe incrementarse progresivamente hasta alcanzar una dosis clínicamente eficaz. Si aparecieran antes efectos adversos, puede cambiarse a otro agonista o a otra clase farmacológica. Se recomienda recurrir a los agonistas dopaminérgicos no ergolínicos, y en caso de utilizar los ergolínicos se debe realizar seguimiento del paciente cada seis meses (función renal, velocidad de sedimentación globular, placa de tórax, ecocardiograma). Levodopa y los agonistas dopaminérgicos son más potentes que los inhibidores de la monoaminoxidasa B (MAO-B) para el control de la discapacidad. Amantadina puede emplearse en el tratamiento de la enfermedad inicial pero no es un fármaco de primera elección. Los anticolinérgicos pueden emplearse como tratamiento de inicio en pacientes jóvenes con temblor grave pero no son de primera elección (eficacia limitada y efectos adversos neuropsiquiátricos).

Los **principales fármacos** para el tratamiento de la enfermedad de Parkinson son:

- **Levodopa:** aminoácido aromático profármaco de dopamina. Se asocia a un inhibidor de la descarboxilasa de aminoácidos aromáticos (carbidopa, benserazida) para aumentar la potencia del fármaco y minimizar efectos secundarios como náuseas y vómitos.
- **Amantadina:** incrementa la liberación y retrasa la reabsorción de dopamina en las terminaciones nerviosas, es agonista dopaminérgico, antagonista no competitivo de los receptores de NMDA y tiene acción anticolinérgica.
- **Anticolinérgicos:** actúan específicamente sobre receptores muscarínicos. Se cree que su principal función es corregir el desequilibrio entre la actividad dopaminérgica y la colinérgica estriatal. El trihexifenidilo y el biperideno son los más administrados, a dosis bajas.
- **Agonistas dopaminérgicos:** se caracterizan por actuar directamente sobre el receptor postsináptico de la dopamina. Se clasifican en derivados ergotamínicos (bromocriptina, pergolida, cabergolina, lisurida) y no ergotamínicos (pramipexol, ropinirol y rotigotina). Otro agonista dopaminérgico es apomorfina.

(continúa en página 358)

Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Parkinson



Algoritmo de Tratamiento:

- Terapia inicial → agonista dopaminérgico o levodopa/carbidopa.
- Si respuesta inadecuada a agonista dopaminérgico → agregar levodopa/carbidopa.
- Si control inadecuado o desaparición del efecto con levodopa/carbidopa +/- agonista dopaminérgico → administrar dosis mayores de levodopa/carbidopa (o con mayor frecuencia)
- Si control inadecuado o desaparición del efecto → añadir ICOMT o INAO-B.
- Terapia complementaria:
 - a) Temblor: anticolinérgico.
 - b) Discinesias farmacoinducidas: amantadina.
 - c) Episodios de inactividad del fármaco: apomorfina.
- Si fracaso de la terapia farmacológica máxima → opciones quirúrgicas.

- **Inhibidores de la monoaminoxidasa:** selegilina y rasagilina. Actúan como inhibidores de monoaminoxidasa B, enzima que degrada dopamina en el espacio presináptico. A ambos se les supone efecto neuroprotector.
- **Inhibidores de la catecol-o-metiltransferasa (ICOMT):** tolcapona y entacapona. Prolongan la vida media de la dopamina al inhibir la enzima.
- **Inhibidores de la acetilcolinesterasa:** hay resultados prometedores en el tratamiento de los síntomas conductuales y cognitivos de la demencia en la EP. Existe la posibilidad de que empeoren la función motora de los pacientes con EP. Son rivastigmina, donepezilo y galantamina.

En la Tabla I se exponen los fármacos utilizados en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson y algunas de sus características (principales indicaciones, efectos adversos y precauciones o contraindicaciones):

Tabla I. Fármacos útiles en la enfermedad de Parkinson

Fármaco	Medicamento (comercial)	Vía	Posología
Levodopa	Duodopa® Madopar® Madopar Retard® Sinemet® Sinemet PlusRetard® Sinemet Retard® Stalevo®	Oral, Gel intestinal por bomba a través de PEG*	Varias dosis diarias. Titulación.
Amantadina	Amantadina® Amantadina level®	Oral	100 mg/12h o 100 mg/24h en ancianos
Trihexifenidilo // Biperideno	Artane® // Akineton® Akineton Retard®	Oral // Oral, IM, IV	1 - 15 mg/día // 1-2 mg/8h hasta 4 mg/6h Retard: 4 mg/12-24h IM/IV: 2 mg hasta 8 mg/24h

Tabla I. Nota:

Las indicaciones de la tabla se basan fundamentalmente en las recomendaciones de la Guía oficial de práctica clínica de la Enfermedad de Parkinson, año 2009, Sociedad Española de Neurología, y pueden no coincidir exactamente con las recogidas en la Ficha Técnica.

*Duodopa: es un gel de 30 mg/5 mg de levodopa/carbidopa por mL indicado en administración continua intestinal en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras graves e hiper/discinesia cuando las combinaciones de medicamentos disponibles no han proporcionado resultados satisfactorios.

**Los agonistas dopaminérgicos ergóticos, especialmente cabergolina, pergolida y bromocriptina, se asocian a efectos secundarios cardiopulmonares graves (fibrosis valvular). Deben usarse en situaciones excepcionales y tras un estudio cardiológico que incluya ecocardiografía.

***Stalevo es una asociación triple de levodopa/carbidopa/entacapona

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Síntomas motores en pacientes ancianos o con dificultad para el diagnóstico	Náuseas, vómitos, mareos. Síndrome similar a neuroléptico maligno tras suspensión brusca. Alucinaciones.	CI: glaucoma de ángulo cerrado, melanoma, asociación con IMAO y halotano, feocromocitoma, síndrome neuroléptico maligno. I: los neurolépticos inhiben su acción, potencia los efectos de los simpaticomiméticos.
Discinesias asociadas a levodopa o en pacientes con enfermedad de Parkinson avanzada	Sedación, edemas, livedos reticulares, insomnio, sequedad de boca, síntomas disautónomos y confusionales	Vigilar función renal y retirar lentamente para evitar delirios. CI: glaucoma en ángulo cerrado, arritmias I: anticolinérgicos, estimulantes del SNC aumentan su efecto.
Temblor parkinsoniano intenso resistente a otros tratamientos. Discinesias agudas.	Visión borrosa, sequedad de mucosas, confusión, alucinaciones, sedación, alteraciones de la memoria	Retirada gradual y evitar en glaucoma de ángulo estrecho, taquicardia y prostatismo. Precaución en pacientes ancianos y con deterioro cognitivo I: con amantadina y antidepresivos tricíclicos puede producir delirios

(continúa)

Tabla I. (continuación)

Fármaco	Medicamento (comercial)	Vía	Posología
Ropinirol	Requip® Requip Prolib®	Oral	0,25 mg/8 h hasta 8 mg/8 h o Prolib: de 2 mg/24 h hasta 24 mg/24 h
Pramipexol	Mirapexin® Mirapexin® liberación® retardada®	Oral	0.088 mg/8 h hasta 1,1 mg/8 h o Liberación retardada: 0,26 mg/24 h hasta 3,15 mg/24 h
Rotigotina	Neuro®	Transdérmico	1 mg/24 h hasta 16 mg/24 h
Apomorfina	Apo-Go® Apomorfina® Archimedes®	SC intermitente, SC perfusión continua	1 mg en episodio off, titulación y hasta 3-30 mg/24 h (máximo 100 mg) en 1-10 dosis
Bromocriptina**	Parlodel®	Oral	1,25 mg/24 h hasta 30 mg/24 h

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Retraso de introducción o disminución de dosis de levodopa y alivio de fluctuaciones motoras. Tratamiento de fluctuaciones motoras asociado a levodopa	Náuseas, mareos, somnolencia, confusión, alucinaciones	CI: Insuficiencia renal grave o hepática I: estrógenos y ciprofloxacino aumentan su concentración plasmática. El tabaco induce su metabolismo. Metabolismo por CYP1A2. Antagonistas de dopamina disminuyen su efecto.
Reducción de dosis de levodopa, mejora de las actividades cotidianas, reducción del tiempo off en enfermedad de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras	Náuseas, mareo, discinesias, somnolencia, confusión, alucinaciones, comportamientos compulsivos	Suspensión gradual del tratamiento: evitar síndrome neuroléptico maligno. Evitar antipsicóticos. Inhibidores/competidores de la eliminación renal activa aumentan su AUC.
En monoterapia en etapas iniciales, combinado con levodopa en enfermedad avanzada con fluctuaciones. Útil si disfagia o dieta absoluta	Náuseas, somnolencia, reacciones locales, discinesias, edema periférico, alucinaciones	CI: Imagen por RMN y caardioversión. Retirada gradual. I: Antagonistas dopaminérgicos disminuyen su efecto.
Disminución de los episodios off y fluctuaciones motoras en EP avanzada, test diagnóstico rápido para verificar la respuesta a una estimulación dopaminérgica máxima	Discinesias, náuseas, vómitos, psicosis tóxica, nódulos subcutáneos Inconvenientes: problemas dérmicos, de alteraciones psiquiátricas, no tolerancia o dominio de la técnica de administración	CI: depresión respiratoria, demencia, insuficiencia hepática I: neurolépticos antagonizan su efecto. Incrementa efecto de antihipertensivos. Con ondansetron puede provocar hipotensión.
Control de los síntomas motores de la EP de Parkinson avanzada con fluctuaciones motoras	Efectos gastro-intestinales, cardio-vasculares y neuro-psiquiátricos. Edema Fibrosis	CI: enfermedades cardiovasculares. I: por elevado metabolismo hepático (CYP3A4)

(continúa)

Tabla I. (continuación)

Fármaco	Medicamento (comercial)	Vía	Posología
Lisurida	Dopergin®	Oral	0,1 mg/24 h hasta 2 mg/24 h
Cabergolina**	Soligen®	Oral	0,5 mg/24 h hasta 3 mg/24 h
Selegilina (l-deprenilo)	Plurimen®	Oral	5-10 mg/24 h
Rasagilina	Azilect®	Oral	1 mg/24 h
Entacapona	Comtan® Stalevo®***	Oral	200 mg con cada dosis de asociación, máximo 2.000 mg/24 h
Tolcapona	Tasmar®	Oral	100 mg/8 h hasta 200 mg/8 h

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
En monoterapia y con levodopa en el control de los síntomas de la EP	Anorexia, alteraciones neurológicas, hipotensión ortostática, fibrosis	I: potencia efecto sedante de depresores del SNC, neurolépticos: antagonismo, vasoconstrictores riesgo de hipertensión
Asociada a levodopa: control de síntomas y fluctuaciones motoras. Disminución de dosis de levodopa	Discinesia, mareo, náusea, valvulopatías, hipotensión ortostática	valvulopatía, fibrosis retro-peritoneal I: macrólidos y antihipertensivos: hipotensión. Antidopaminérgicos: antagonismo.
Retrasa la evolución de la EP y la necesidad de levodopa. Efecto neuroprotector	Mareo, discinesias, náuseas, bradicardia, confusión, hipertensión	CI: simpaticomiméticos, antidepresivos, tiramina, petidina, enfermedades cardiovasculares, glaucoma de ángulo estrecho, adenoma prostático, úlcera gástrica I: antidepresivos: síndrome serotoninérgico, petidina: consecuencias fatales, tapentadol, simpaticomiméticos: hipertensión.
En monoterapia o con levodopa en fluctuaciones motoras. Modificador del curso de la enfermedad	Cefalea, angina de pecho, discinesias, hipotensión ortostática, estreñimiento	CI: Insuficiencia hepática grave, petidina, IMAO I: antidepresivos: síndrome serotoninérgico, linezolid, tapentadol, simpaticomiméticos: crisis hipertensivas, petidina: reacciones fatales.
Combinado con levodopa/ carbidopa o benserazida para fluctuaciones motoras de final de dosis.	Discinesias, náuseas, diarrea, insomnio, alucinaciones, puede teñir la orina	CI: Feocromocitoma, insuficiencia hepática, historia de síndrome neuroléptico maligno o rabdomiolisis, IMAO-A I: potencia la toxicidad de fármacos metabolizados por la COMT, sales de hierro disminuyen su absorción.
En pacientes que no responden a otros ICOMT	Toxicidad hepática, discinesia, diarrea, puede teñir la orina	Monitorizar GOT y GPT. SNM tras retirada brusca. CI: IMAO I: incrementa efecto de warfarina, potencia la toxicidad de fármacos metabolizados por la COMT

(continúa)

Tabla I. (continuación)

Fármaco	Medicamento (comercial)	Vía	Posología
Rivastigmina	Exelon® Prometax®	Oral, transdérmica	Oral: 1,5 mg/12 h hasta 6 mg/12 h Parche: 4,6 mg/24 h hasta 9,5 mg/24 h
Donepezilo	Aricept® Donebrain®	Oral	5-10 mg/24 h
Galantamina	Galadie® Reminyl®	Oral	8-24 mg/24 h

Se citan a continuación algunos **fármacos** que podrían inducir o **agrarar un parkinsonismo**: neurolépticos antipsicóticos, flunarizina, cinarizina, metoclopramida, reserpina, tetrabenazina, tietilperazina, proclorperazina, sulpirida, cleoprida, metildopa.

- **Recomendaciones para el tratamiento de las fluctuaciones motoras:** mejorar la absorción y transporte de levodopa (levodopa en ayunas, restricción proteica, duodopa), ajustar la posología de levodopa (formas de liberación retardada por la noche), añadir ICOMT, aumentar las concentraciones de dopamina (IMAO, ICOMT), o añadir agonistas dopaminérgicos (apomorfina de rescate en periodo off o en administración continua en casos refractarios).
- **Recomendaciones para el tratamiento de las discinesias de pico de dosis y bifásicas:** ajustar posología de levodopa, agonistas dopaminérgicos, IMAO o ICOMT, añadiendo amantadina en perfusión subcutánea continua o gel de levodopa/carbidopa intestinal en perfusión continua.
- **Recomendaciones para el tratamiento de las distonías matinales:** administrar levodopa de liberación controlada o agonista dopaminérgico antes de acostarse, tomar la primera dosis de levodopa antes de levantarse, o utilizar un agonista dopaminérgico transdérmico.
- **Recomendaciones para el tratamiento de la psicosis inducida por fármacos antiparkinsonianos:** se puede utilizar clozapina, pero tiene riesgo de leucopenia, la quetiapina y la ziprasidona también podrían ser útiles, y deberían evitarse risperidona, olanzapina y aripiprazol.

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Mejora la cognición y actividades cotidianas de pacientes con EP y demencia. Podría ser eficaz en el tratamiento de las alucinaciones	Temblor, sialorrea, eritema, hipertensión, náuseas, bradicardia	CI: dermatitis de contacto (parche) I: Puede incrementar el efecto de anticolinérgicos, relajantes musculares.
Demencia y tratamiento de alucinaciones visuales en EP (en estudio)	Náuseas, vómitos, mareo y confusión	CI: Embarazo, fingolimod I: anticolinérgicos: antagonismo, betabloqueantes: bradicardia, colinérgicos: toxicidad
Podría ser útil en demencia asociada a EP	Náuseas, vómitos, anorexia, mareos, bradicardia, hipertensión	CI: Insuficiencia hepática o renal grave, fingolimod I: similar a donepezilo.

EPILEPSIA

INTRODUCCIÓN

Convulsión: fenómeno paroxístico producido por descargas anormales, excesivas e hipersincrónicas de un grupo de neuronas del sistema nervioso central (SNC).

Concepto clínico y epidemiológico de epilepsia (OMS, ILAE): repetición crónica de crisis epilépticas. De forma práctica el diagnóstico se realiza cuando el paciente ha tenido dos o más crisis espontáneas.

Entre las muchas causas de epilepsia hay síndromes epilépticos diferentes que sugieren una etiología específica.

Los fármacos antiepilépticos reducen la probabilidad de que se produzcan crisis epilépticas pero no son capaces de prevenir la epilepsia o restablecer de forma definitiva el funcionamiento normal.

FISIOPATOLOGÍA

■ **Etiología:** sólo se llega a conocer entre un cuarto y un tercio de los casos. Etiología de las epilepsias: idiopática o criptogénica (65,5%), vascular (10,9%), congénita (8,0%), traumatismo (5,5%), neoplasias (4,1%), enfermedades degenerativas (3,5%) e infecciones (2,5%).

- **Prevalencia:** de la epilepsia activa es de 8/100 000 habitantes (aproximadamente 250.000 casos en España). La **incidencia** anual es 31-57/100.000 (12.400-22.000 casos nuevos cada año en España).
- **Síntomas y signos:** hay diferentes síndromes epilépticos, cada uno con sus manifestaciones clínicas y patológicas. La epilepsia se caracteriza por una predisposición mantenida a presentar crisis epilépticas y por unas alteraciones neurobiológicas, cognitivas y psicológicas secundarias. Las manifestaciones clínicas de una crisis epiléptica son bruscas y breves, y pueden ser motoras, sensitivas, vegetativas, psíquicas y con o sin disminución de conciencia.

DIAGNÓSTICO

Se considera que un paciente es epiléptico si presenta varias crisis epilépticas recurrentes o si presenta una alteración cerebral que predisponga a tener crisis epilépticas aunque solo haya presentado hasta ese momento una única crisis. Existen tipos de crisis epilépticas diferentes agrupadas en clasificaciones diferentes por varios grupos de autores: generalizadas (ausencias, mioclónicas, clónicas, tónicas, tónico-clónicas, atónicas, mioclónicas-atónicas), drop-attacks epilépticos, espasmos epilépticos, crisis focales (motoras, somatosensoriales, con alucinaciones, vertiginosas, autonómicas, afásicas, gelásticas). Se emplean para el diagnóstico de los distintos tipos de epilepsia estudios genéticos, neurofisiológicos, neuropsicológicos y de neuroimagen.

MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO

El tratamiento farmacológico de la epilepsia es sintomático. Los fármacos antiepilépticos tienen la capacidad de reducir la excitabilidad neuronal o restablecer la inhibición mediante diversos mecanismos, y consiguen evitar la aparición de crisis en el 65% de los pacientes. El tratamiento casi siempre es multimodal: comprende el tratamiento de los procesos subyacentes que contribuyen a las convulsiones, evitar los factores desencadenantes y los fármacos antiepilépticos que son la base del tratamiento. Está enfocado a la prevención de las convulsiones sin producir efectos secundarios, preferiblemente en monoterapia y con una posología fácil de seguir. Algunos fármacos antiepilépticos presentan acciones diferentes frente a los distintos tipos de convulsiones.

El tratamiento se debe comenzar en los pacientes con convulsiones recurrentes de causa desconocida o con un origen conocido que no se puede corregir, pero existe controversia sobre cuándo empezar el tratamiento en un paciente que ha sufrido una sola convulsión.

Hay antiepilépticos que se utilizan como tratamiento de primera elección en casi todos los trastornos epilépticos (fenitoina, ácido valproico, carbamazepina, etosuximida) y hay otros más recientes que sirven como terapia aditiva o alternativa. Los fármacos antiepilépticos tienen un rango terapéutico estrecho: la concentración en el SNC eficaz está muy próxima a la que produce efectos adversos. La posibilidad de medir la concentración de los fármacos antiepilépticos es útil para su uso más racional y ayuda a solucionar los fracasos del tratamiento. Los efectos adversos de los antiepilépticos más habituales son similares y dependen de la dosis (sedación, ataxia, diplopía).

Casi el 70% de los niños y el 60% de los adultos bajo control medicamentoso pueden suspender el tratamiento. Para ello es aconsejable reducir la dosis de fármaco paulatinamente y evitar situaciones potencialmente peligrosas.

Algoritmo de tratamiento

- Comienzo con un fármaco en monoterapia; si falla:
- Sustitución* por otro fármaco en monoterapia; si falla:
- Sustitución* por tercer fármaco en monoterapia; si falla:
- Dos fármacos con mecanismos diferentes; si fallan:
- Tres fármacos o más; si fallan:
- Estudiar cirugía o estimulación vagal.

*si el primer fármaco se tolera bien y produce mejoría, aunque no un control total de las crisis, se debe añadir un segundo fármaco y ensayar la retirada paulatina del anterior para volver a la monoterapia.

La Tabla II (página siguiente) se muestran los fármacos más apropiados para tratar tipos de epilepsia diferentes.

En la Tabla III (página siguiente) se exponen los fármacos utilizados en el tratamiento de la epilepsia y algunas de sus características (principales indicaciones, efectos adversos y precauciones o contraindicaciones).

Algunos de los **fármacos que pueden originar convulsiones** son: busulfán, clorambucilo, cloroquina, mefloquina, beta lactámicos, quinolonas, aciclovir, isoniazida, ganciclovir, petidina, tramadol, anestésicos locales, efedra, ginkgo, ciclosporina, tacrolimus, antidepresivos, antipsicóticos, litio, medios de contraste radiográfico, teofilina, alcohol, barbitúricos y benzodiazepinas de acción breve, anfetamina, cocaína, metilfenidato, flumazenilo.

Tabla II. Fármacos de primera y segunda línea en tipos diferentes de epilepsia

Tipo de crisis	Primera línea
Parciales simples, parciales complejas, tónico-clónicas generalizadas	Carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, lamotrigina, fenitoina
Epilepsia generalizada con ausencias	Valproato, etosuximida
Epilepsia generalizada con mioclonías	Valproato
Epilepsia generalizada con crisis tónico-clónicas generalizadas	Valproato, lamotrigina

Nota: los datos contenidos en las tablas pueden no coincidir exactamente con el contenido en las Fichas Técnicas de los Medicamentos.

Tabla III. Fármacos útiles en el tratamiento de la epilepsia

Fármaco	Medicamento	Vía	Posología
Acetazolamida	Edemox®	Oral	250-1.000 mg/24 h en varias tomas
Carbamazepina (CBZ)	Tegretol®	Oral	100-200 mg/12-24 h hasta 1.600 mg/24 h en 2 ó 3 tomas
Clobazam	Noiafren®	Oral	5-80 mg/24 h en una o varias tomas

Nota: los datos contenidos en las tablas pueden no coincidir exactamente con el contenido en las Fichas Técnicas de los Medicamentos.

Segunda línea

Topiramato, tiagabina, levetiracetam, gabapentina, primidona, fenobarbital, clobazam

Lamotrigina, clonazepam

Levetiracetam, lamotrigina, clobazam, primidona

Carbamazepina, fenitoina, topiramato, primidona, gabapentina, fenobarbital, oxcarbazepina, levetiracetam, tiagabina

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Pequeño mal	Parestesia, somnolencia, náuseas, poliuria, acidosis metabólica	CI: depresión, acidosis metabólica I: puede potenciar la toxicidad de varios fármacos como: fenitoina, carbamazepina, fenobarbital, ciclosporina
Primera elección en epilepsias parciales. Epilepsias tónico-clónicas generalizadas, epilepsia generalizada idiopática	Leucopenia hiponatremia, mareo, ataxia, somnolencia, fatiga, náuseas, aumento de gamma-GT, dermatitis	CI: hipersensibilidad a antidepresivos tricíclicos, bloqueo auriculoventricular, depresión de medular, porfiria, IMAO. I: Inhibidores e inductores CYP3A4. Es inductor del CYP3A4
Adyuvante en crisis parciales y generalizadas o terapia intermitente en diferentes tipos de epilepsia	Sedación, mareo, dependencia	CI: Miastenia gravis, hipersensibilidad a benzodiazepinas, insuficiencia respiratoria severa, apnea del sueño, insuficiencia hepática severa, dependencia a drogas, glaucoma de ángulo cerrado. I: depresores del SNC

(continúa)

Tabla III. (continuación)

Fármaco	Medicamento	Vía	Posología
Clonazepam (CNZ)	Rivotril®	Oral // IV, IM	Oral: 0,5 mg/8 h hasta 20 mg/24 h // IV/IM: 1 mg (puede repetir)
Diazepam	Valium® Stesolid® Valium® ampollas	Oral Rectal IV, IM	Oral: 2-10 mg de 2 a 4 veces al día Rectal: 5-10 mg IV: 0,15-0,25 mg/Kg en 10-15 min
Eslicarbaze- pina (ESL)	Zebinix®	Oral	400-1.200 mg/24 h
Etosuximida (ESM)	Etosuximida Faes®	Oral	250 mg/12 h hasta 1,5 g/24 h en varias tomas
Fenitoina	Epanutin® Sinergina® // Fenitoina®	Oral // IV	100 mg/8 h hasta 200 mg/8 h // Carga: 18 mg/Kg/24 h Mantenimiento: 5-7 mg/Kg/24 h en 3-4 dosis
Fenobarbital (PB)	Luminaletas® Cardenal® Luminal® // Luminal® ampollas	Oral // IM, IV	1-3 mg/Kg /24 h en 2 dosis // 10-20 mg/Kg (puede repetir)
Gabapentina (GBP)	Neurontin®	Oral	Titulación desde 300 mg/24 h. Se debe administrar cada 8 horas

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Asociado en crisis parciales y generalizadas (ausencias, mioclónicas) // status	Sedación Mareo Dependencia	CI: farmacodependencia, miastenia grave, insuficiencia respiratoria grave I: alcohol, antiepilépticos, inhibidores del CYP3A4
Coadyuvante en trastornos convulsivos // convulsiones, status	Somnolencia, depresión respiratoria, amnesia	CI: miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, apnea del sueño, glaucoma de ángulo cerrado, dependencia, insuficiencia hepática severa I: potenciado por depresores del SNC e inhibidores del CYP3A4. Disminuyen su efecto inhibidores del CYP3A4
Terapia adyuvante en convulsiones de inicio parcial, con o sin generalización secundaria.	Mareo, somnolencia	CI: alergia al medicamento o a carbamazepina u oxcarbazepina, bloqueo cardíaco. I: Similar a carbamazepina y oxcarbazepina.
Ausencias (no previene las crisis tónico-clónicas en monoterapia)	Ataxia, cefalea, depresión de la médula ósea, náuseas	CI: Alergia al medicamento. I: Metabolismo hepático: carbamazepina, fenitoina, fenobarbital, rifampicina disminuyen sus niveles plasmáticos, isoniazida los aumenta.
Segunda línea en crisis parciales y secundariamente generalizadas // status y crisis tónico-clónicas	Ataxia, disartria, confusión, náuseas, hiperplasia gingival, hirsutismo, linfadenopatía, osteomalacia	CI: Arritmias, Porfiria I: Muchos fármacos pueden aumentar sus niveles plasmáticos (isoniazida, salicatos, amiodarona, fluoxetina) y otros pueden disminuirlos (carbamazepina, ácido fólico) Es inductor del CYP3A4
Segunda línea en tipos de epilepsia diferentes // status	Cansancio, confusión alteraciones dérmicas, depresión respiratoria,	CI: disnea, enfermedad hepática, renal o cardíaca I: alcohol, anticoagulantes. Es inductor del metabolismo hepático
Adyuvante y en monoterapia en crisis parciales y secundariamente generalizadas	Somnolencia, inestabilidad emocional, leucopenia, fatiga	CI: Alergia al medicamento. I: Carece de interacciones importantes.

(continúa)

Tabla III. (continuación)

Fármaco	Medicamento	Vía	Posología
Lacosamida (LCM)	Vimpat®	Oral // IV	50-200 mg/12 h
Lamotrigina (LTG)	Crisomet® Labileno® Lamictal®	Oral	25-500 mg/24 h
Levetiracetam (LEV)	Keppra®	Oral // IV	250 mg/12 h hasta 1.500 mg/12 h
Oxcarbazepina (OXC)	Trileptal®	Oral	600-2.400 mg/24 h
Pregabalina (PGB)	Lyrica®	Oral	150-600 mg/24 h en 2 ó 3 tomas
Primidona (PRM)	Mysoline®	Oral	125-1.500 mg/24 h
Retigabina	Trobal®	Oral	100-400 mg/8 h

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Terapia concomitante en crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria	Mareo, cefalea, diplopía, náuseas, arritmias, trastornos psiquiátricos	CI: arritmias cardíacas graves I: Carece de interacciones importantes. Precaución con antiarrítmicos.
Crisis tónico-clónicas, mioclónicas ausencias, síndrome de Lennox-Gastaut. Es de amplio espectro.	Cefalea, erupción cutánea, síndrome de Stevens-Johnson	CI: Alergia al medicamento I: los inductores enzimáticos (fenobarbital, fenitoina, carbamazepina) disminuyen su vida media y los inhibidores (valproato) la aumentan.
Amplio espectro. Primera línea en epilepsias parciales, generalizadas, mioclónicas.	Somnolencia, astenia, mareos	CI: Alergia al medicamento I: Carece de interacciones importantes
En monoterapia o adyuvante en crisis parciales refractarias o no, y con o sin generalización. Epilepsia idiopática generalizada.	Menor frecuencia que carbamazepina. Hiponatremia, somnolencia, mareo, cefalea, alteraciones gastrointestinales.	CI: Alergia al medicamento o a carbamazepina (reacciones cutáneas) I: Es inductor del CYP3A4 y CYP3A5 e inhibidor del CYP2C19: disminuye niveles de anticonceptivos orales, ivabradina y actividad de clopidogrel; y aumenta los de fenitoina.
Crisis parciales con o sin generalización secundaria	Somnolencia, mareo	CI: Alergia al medicamento I: potencia el efecto de depresores del SNC
Crisis generalizadas (tónico-clónicas, mioclónicas) y parciales	Mareo, náuseas, sedación intensa y como fenobarbital	CI: alergia a barbitúricos (es profármaco de fenobarbital), depresión, porfiria I: Disminuye niveles plasmáticos de cabazitaxel, roflumilast, gefitinib, vinflunina, folatos. Fenobarbital es inductor del CYP3A4.
Tratamiento complementario de crisis parciales, con o sin generalización secundaria.	Mareo, somnolencia, fatiga, trastornos del SNC en ancianos	CI: alergia al medicamento I: puede aumentar la concentración sérica de digoxina, y prolongar la acción del tiobarbital. Carbamazepina y fenitoina reducen su concentración plasmática.

(continúa)

Tabla III. (continuación)

Fármaco	Medicamento	Vía	Posología
Rufinamida	Inovelon®	Oral	400-4.800 mg/24 h (depende de peso y edad)
Tiagabina (TGB)	Gabitril®	Oral	5-70 mg/24 h en varias tomas
Tiopental	Tiobarbital®	IV	75-250 mg en 10 min
Topiramato (TPM)	Acomil® Epilmax® Fagdol® Topamax® Topibrain®	Oral	25 mg/24 h hasta 1.000 mg/24 h
Ácido valproico (VPA)	Depakine® Depakine Crono®// Depakine inyectable®	Oral // IV	5 mg/Kg/24 h hasta 2.400 mg/24 h
Vigabatrina (VGB)	Sabrillex®	Oral	500 mg/12-24 h hasta 3 g/24 h
Zonisamida (ZNS)	Zonegran®	Oral	50-500 mg/24 h en una o dos tomas

Indicaciones	Efectos Adversos	Interacciones y Contraindicaciones
Síndrome de Lennox-Gastaut	Somnolencia, cefalea, mareos, náuseas, fatiga	CI: alergia al medicamento. I: disminuye niveles plasmáticos de fenitoina, carbamazepina, lamotrigina, fenobarbital, y disminuye la concentración plasmática de anticonceptivos orales. Carbamazepina, vigabatrina, fenobarbital, fenitoina o primidona disminuyen sus niveles plasmáticos.
Tratamiento añadido a las crisis parciales no controladas con otros antiepilépticos	Depresión, nerviosismo, vértigo, cansancio, somnolencia	CI: Alergia al medicamento, alteración grave de la función hepática. I: los inductores enzimáticos disminuyen su vida media, y disminuye los niveles de topiramato
Status	Depresión respiratoria, hipotensión, amnesia	CI: alergia a barbitúricos, porfiria, crisis asmática I: inhibe el efecto de acebutolol, aminofilina, calcitriol, metoprolol, teofilina, minociclina, propranolol y potencia el efecto de alcohol, reserpina.
Espectro amplio (parciales, generalizadas tónico-clónicas y Síndrome de Lennox-Gastaut	Depresión, somnolencia, mareo, nasofaringitis, parestesias, náuseas, diarrea,	CI: embarazo I: disminuye eficacia de anticonceptivos orales y niveles de digoxina. Inductores e inhibidores enzimáticos alteran su concentración plasmática.
Primera elección en crisis generalizadas, útil en muchos tipos de epilepsia	Alteraciones gastrointestinales, hepáticas, hemáticas, endocrinas, somnolencia	CI: Enfermedad hepática I: Los inductores enzimáticos disminuyen sus concentraciones séricas
En combinación en epilepsia parcial resistente a otras combinaciones de fármacos. En monoterapia en el síndrome de West.	Defectos irreversibles en los campos visuales, somnolencia, fatiga, agitación	CI: alergia al medicamento I: disminuye las concentraciones plasmáticas de fenitoina
Monoterapia o adyuvante en crisis parciales con o sin generalización secundaria.	Anorexia, irritabilidad, mareos, diplopía, cálculos renales	CI: alergia al medicamento o a las sulfonamidas. I: disminución de su concentración por inductores enzimáticos

BIBLIOGRAFÍA

1. National Collaborating Centre for Chronic Conditions. *Parkinson's disease: national clinical guideline for diagnosis and management in primary and secondary care*. London: Royal College of Physicians, 2006.
2. Tolosa Sarró E. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. En: Rozman C, Cardellach F. *Medicina Interna*. Ed: 16. Elsevier; 2011. 1476-89.
3. DeLong MR, Juncos JL. Enfermedad de Parkinson y otros trastornos del movimiento. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. 2648-2661.
4. Tolosa E, et al. Diagnosis and the premotor phase of Parkinson's disease. *Neurology* 2009;72 (supl 2):S12-S20.
5. Martínez Castrillo JC. Neurolinks [Internet]. [Acceso 2 de enero de 2013]. Disponible en: www.neurolinks.es
6. Fahn S, Jankovic. *Principles and Practice of Movement Disorders*. Churchill Livingstone Elsevier. Philadelphia, 2007.
7. Hughes AJ, et al. What features improve the accuracy of clinical diagnosis in Parkinson's disease: a clinicopathologic study. *Neurology*. 1992;42: 1142-6.
8. García-Ruiz Espiga PJ, Martínez Castrillo JC. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson 2009. Sociedad Española de Neurología; 2009.
9. Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-bases review): report of the Quality Standards Subcomité of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;66:976-982.
10. Gomez Esteban JC. Tratamiento de la Enfermedad de Parkinson. En: Zarranz JJ, editor. *Neurofarmacología contemporánea*. Barcelona: Elsevier; 2011. 27-42.
11. Lowenstein DH. Convulsiones y epilepsia. En: Kasper DL, Braunwald E, Fauci AS, Hauser S, Longo DL, Jameson JL, editores. *Harrison Principios de Medicina Interna*. 16ª ed. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2006. 2592-2609.

12. Zarranz Imirizaldu JJ. Epilepsias. En: En: Rozman C, Cardellach F. Medicina Interna. Ed: 16. Elsevier; 2011. p. 1417-1434.
13. Gil-Nagel Rein A. Fármacos antiepilépticos. En: Zarranz JJ Editor. Neurofarmacología contemporánea. Barcelona: Elsevier; 2011. p. 95-116.
14. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia*. 1993;34(3):453-68.
15. Guía oficial para el diagnóstico y tratamiento de la epilepsia. Sociedad Española de Neurología; 2007.
16. Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS - CIMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. Gobierno de España. [Internet]. Disponible en: <http://aemps.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
17. Base de Datos del Medicamento BOT Plus web. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [Internet]. [Acceso 2 de enero de 2013]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/>
18. García Sabina A. Emecum. Ayuda en la toma de decisiones farmacoterapéuticas. [internet]. [acceso: 2 de enero de 2013]. Disponible en: www.emecum.com
19. Alvarez-Cagigas Cabrero A, Tranche Iparraguire S. Las mejores páginas Web en Parkinson. *FMC*. 2010;17(4):237-8.
20. Otros recursos electrónicos de interés: Revista Neurology: www.neurology.org, Federación Española de Parkinson: www.fedeparkinson.org, Sociedad Española de Geriátría y Gerontología: www.segg.es, Sociedad Española de Neurología: www.sen.es; Guías Clínicas de la American Academy of Neurology: <http://www.aan.com/practice/guideline/index.cfm?fuseaction=home.welcome&Topics=23&Topics=17&Topics=19&Topics=20&keywords=&Submit=Search+Guidelines>; Guías clínicas NICE (National Institute for Health and Clinical Excellence, Reino Unido): <http://guidance.nice.org.uk/CG/Published>

Capítulo 20

ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Residente: **Patricia Hidalgo Collazos**

Tutores: **Leonor Gómez-Sayago, María Teresa Criado**

Hospital General de Segovia

INTRODUCCIÓN

La esclerosis múltiple es un trastorno heterogéneo cuyo desarrollo se asocia a ciertos alelos clase I y II del complejo mayor de histocompatibilidad. Presenta características clínicas y patológicas variables según la localización de la lesión tisular, apareciendo diferentes manifestaciones clínicas como consecuencia de la inflamación, desmielinización y degeneración axonal. Su etiología sigue siendo desconocida, aunque la teoría más aceptada es un comienzo autoinmune inflamatorio mediado por linfocitos autorreactivos, que producen una activación microglial y una neurodegeneración crónica.

Durante las primeras etapas de las lesiones desmielinizantes se produce inflamación junto con interrupción de la barrera hematoencefálica evidenciada en RMN por gadolino, en pacientes con EM remitente recurrente y secundariamente progresiva, apareciendo además niveles de IgM oligoclonales y IgG aumentados en el líquido cefalorraquídeo (LCR). Aproximadamente la mitad de los pacientes con EM presentan un autoanticuerpo IgG específico en suero contra los canales de potasio KIR4.1, expresado por los oligodendrocitos y astrocitos perivasculares del sistema nervioso central, siendo KIR4.1 un objetivo de la respuesta inmune implicada en patogénesis de la EM.

Pueden encontrarse células T reactivas mielínicas en las placas de EM, LCR y circulación periférica en pacientes con EM. La interleucina 23 media la activación inmune de los linfocitos T helper, asociándose con lesiones activas de EM.

Existen teorías alternativas de patogénesis de EM como la etiología inmune debido a infección viral crónica, o la no inflamatoria no inmune debido a un proceso degenerativo genético neuroglial.

EPIDEMIOLOGÍA

La esclerosis múltiple afecta más a mujeres que a hombres, siendo la mediana y la media de edad de aparición de 23,5 y 25 años respectivamente, con una edad máxima de aparición de unos cinco años antes para mujeres que para hombres. Además su incidencia y prevalencia varía geográficamente habiendo 40.000 personas afectadas en España, 500.000 en Europa y más de 2 millones en todo el mundo.

La EMRR suele tener un inicio más temprano, entre los 25-29 años, por lo que puede convertirse en EM secundariamente progresiva a una edad media de 40 a 44 años. La EMPP tiene una edad media de aparición de 35 a 39 años.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Las principales manifestaciones clínicas de la EM son:

- Aparición de recaídas y remisiones
- Inicio entre los 15 y 50 años
- Neuritis óptica: afectación más frecuente de las vías visuales, caracterizada por dolor ocular unilateral agudo o subagudo que aumenta con los movimientos oculares, seguido de un escotoma que afecta a la visión central. Los pacientes presentan un defecto pupilar aferente (pupila de Marcus Gunn). Entre el 15 y el 75% de los pacientes con un episodio de neuritis óptica desarrollará EM.
- Fenómeno de Lhermitte: síntoma sensorial transitorio, en forma de descarga eléctrica que irradia hacia la columna vertebral o las extremidades con la flexión del cuello.
- Oftalmoplejía internuclear: movimiento ocular horizontal anormal con pérdida o retraso de aducción y nistagmo horizontal del músculo abductor.
- Fatiga: agotamiento físico no relacionado con la actividad realizada, manifestándose incluso al despertar (aunque el paciente haya tenido un sueño reparador), y que suele asociarse a un ataque agudo.
- Fenómeno Uhthoff

Además, los pacientes también pueden manifestar:

- Síntomas sensoriales como entumecimiento, hormigueo, alfileres y agujas, presión, frialdad, hinchazón de las extremidades o el tronco y deterioro de la sensibilidad facial, pudiendo ser un signo temprano de EM la neuralgia del trigémino en un adulto joven.
- Síntomas motores: paraparesia o paraplejía en las extremidades superiores, espasticidad, principalmente en las piernas y reducción de los reflejos tendinosos debido a lesiones del arco reflejo.

- Alteraciones en la coordinación: desequilibrio de la marcha, dificultad de coordinar acciones con los brazos y dificultad para hablar.
- Disfunción intestinal, de vejiga y sexual.
- Síntomas paroxísticos: diplopía, parestesias faciales, neuralgia del trigémino, ataxia, disartria, contracciones tónicas, estos ataques paroxísticos responden a dosis bajas de carbamazepina y suelen remitir tras varias semanas o meses sin recurrencia.
- Otros: vértigo, nistagmo pendular adquirido y depresión.

Sin embargo, la progresión constante, el inicio antes de los 10 años o después de los 50 años, los déficits corticales como afasia, apraxia, alexia, negligencia, rigidez, distonía sostenida, convulsiones, demencia precoz, no son manifestaciones clínicas características de EM.

DIAGNÓSTICO

Los criterios diagnósticos de EM exigen documentar dos o más episodios y dos o más signos que muestren alteraciones en la sustancia blanca anatómicamente no contiguos. Los síntomas deben durar más de 24 horas y aparecer como episodios separados por al menos un mes. Se debe realizar una exploración neurológica, y mediante métodos paraclínicos observar la presencia de anomalías en RMN o potenciales evocados (PE).

En personas que experimentan una evolución gradual de su discapacidad durante seis meses o más sin recurrencias sobreañadidas, se puede recurrir a la cuantificación de IgG intrarraquídea y métodos visuales de PE para corroborar el diagnóstico.

Estudios diagnósticos:

Resonancia magnética (RMN): más del 95% de los enfermos presenta anomalías aunque más del 90% de las lesiones observadas por RMN son asintomáticas. Se produce un incremento en la permeabilidad vascular por interrupción de la barrera hematoencefálica, identificada por la fuga del gadolinio intravenoso al interior del parénquima cerebral, ésta aparece tempranamente en la evolución de una lesión siendo un marcador útil de inflamación (el contraste por gadolinio persiste alrededor de un mes).

Potenciales evocados: su cuantificación permite conocer la función en las vías aferentes (visual, auditiva y somatosensitiva) o eferentes (motoras). La técnica utiliza un promedio por ordenador midiendo los potenciales eléctricos del SNC provocados por la estimulación repetitiva de los nervios periféricos o del encéfalo, aportando información especialmente cuando las vías estudiadas no están afectas.

Líquido cefalorraquídeo (LCR): Se observa pleocitosis de mononucleares normalmente leve (más de 5 células/ μ l) en alrededor del 25% de los pacientes jóvenes con EMRR y mayor concentración de IgG sintetizada de forma intratecal. La proteína total del LCR por lo general es normal o está un poco más elevada.

Diagnóstico diferencial:

El diagnóstico se confirma cuando el paciente presenta síntomas recurrentes y remitentes en varias áreas de la sustancia blanca del SNC.

Debemos descartar siempre la posibilidad de otra patología especialmente cuando:

1. Los síntomas se localizan exclusivamente en la fosa posterior, la unión craneocervical o la médula espinal
2. El paciente tiene menos de 15 o más de 60 años de edad
3. El trastorno clínico avanza desde el comienzo
4. La persona no ha experimentado síntomas sensitivos, visuales o urinarios
5. Los datos de métodos de laboratorio (RMN, LCR o PE) son atípicos

El diagnóstico es difícil en personas cuyo comienzo es rápido o "explosivo", o con síntomas leves y datos normales en la exploración neurológica. Disponemos de métodos específicos que permiten descartar otras enfermedades como por ejemplo: la velocidad de eritrosedimentación, la concentración de vitamina B₁₂ en suero, anticuerpos antinucleares (ANA) y anticuerpos treponémicos en pacientes en que se sospeche esclerosis múltiple.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD

Las variables clínicas, brotes y discapacidad, determinan la respuesta al tratamiento, evidenciándose mediante RMN. Se considera que un paciente responde al tratamiento cuando presenta menos de 1 brote en 2 años de tratamiento. El tiempo hasta el siguiente brote no se considera un buen parámetro.

La escala universal para medir el grado de discapacidad del paciente es el EDSS (Expanded Disability Status Score), desarrollado por John F. Kurtzke en 1983, que cuantifica el grado de discapacidad en sistemas funcionales (FS) permitiendo asignar un nivel de sistema funcional (SFS) en cada uno de ellos.

Escala de discapacidad EDSS	
0.0	Examen neurológico normal (todos los FS son 0)
1.0	Sin incapacidad, signos mínimos solamente en un FS
1.5	Sin incapacidad, signos mínimos en 2 de 7 FS
2	Incapacidad mínima en un FS (al menos uno con puntuación de 2)
2.5	Incapacidad mínima en dos FS (puntuando 2)
3	Incapacidad moderada en un FS (un FS puntúa 3 pero los otros entre 0 y 1). Deambula sin dificultad
3.5	Deambula sin limitaciones pero con moderada incapacidad en un FS (una con grado 3) o tiene una o dos FS que puntúan un grado 2 o dos FS puntúan como grado 3 ó 5 FS con grado 2 aunque el resto entre 0-1
4	Deambula sin limitaciones, es autosuficiente y se mueve 12 horas/día aunque presente incapacidad relativamente importante por grado 4 en una FS (resto entre 0-1). Camina sin ayuda o descanso unos 500 metros
4.5	Deambula sin ayuda gran parte del día, trabaja un día completo, pero con limitaciones para una actividad plena, o requiere un mínimo de ayuda. Incapacidad relativamente importante con un FS grado 4 (resto entre 0-1) o combinación alta de los demás apartados. Camina sin ayuda ni descanso unos 300 metros
5	Camina sin ayuda o descanso unos 200 metros. La incapacidad afecta en la vida diaria. Los FS son únicamente uno grado 5, resto entre 0-1 o combinaciones de grados inferiores superiores a grado 4
5.5	Camina sin ayuda o descanso unos 100 metros. La incapacidad le impide totalmente las actividades diarias. El FS es uno solo grado 5, resto de 0-1, o combinaciones de grados inferiores superiores a 4
6	Requiere ayuda constante, unilateral o intermitentemente (bastón, muleta,...) para caminar unos 100 metros, sin o con descanso. Los FS representan combinaciones con más de dos FS grado 3
6.5	Ayuda bilateral constante (bastones, muletas,...) para caminar unos 20 metros sin descanso. El FS equivale a combinaciones con más de dos FS grado 3+
7	Incapaz de caminar más de unos pasos, incluso con ayuda, confinado a silla de ruedas y posibilidad de trasladarse de ésta a otro lugar, o manejarse para ir al lavabo durante 12 horas al día. El FS son combinaciones de dos o más de grado 4+. Muy raramente únicamente síndrome piramidal grado 5
7.5	Incapaz de caminar más de unos pasos. Limitado a silla de ruedas y necesita ayuda para salir de ella. No puede impulsarse en una silla normal requiriendo vehículo motorizado. El FS son combinaciones con más de un FS grado 4+

(continúa)

	Escala de discapacidad EDSS (continuación)
8	Limitado a la cama o a una silla, aunque puede dar alguna vuelta en silla de ruedas, mantenerse fuera de la cama gran parte del día y realizar gran parte de las actividades diarias. Generalmente usa con eficacia los brazos. El FS es una combinación de varios sistemas en grado 4
8.5	Encamado la mayor parte del día, con cierto uso útil de uno o ambos brazos, capaz de realizar algunas actividades propias. El FS equivale a combinaciones diversas generalmente de una grado 4+
9	Paciente inválido encamado, puede comunicarse y comer. El FS son combinaciones de un grado 4+ para la mayor parte de los apartados
9.5	Paciente inválido encamado, incapaz de comunicarse o comer o tragar. El FS son combinaciones de casi todas las funciones en grado 4+
10	Muerte por esclerosis múltiple

Se considera fracaso terapéutico el aumento de 1 punto en la EDSS mantenido durante 6 meses consecutivos en pacientes con EDSS $\leq 5,5$; cuando la EDSS $> 5,5$, se considera fracaso el aumento de 0,5 puntos. El tiempo transcurrido hasta el empeoramiento sostenido también es un parámetro para valorar la respuesta. Se considera que la respuesta es aceptable si no se aprecia incremento de discapacidad.

La RMN también informa sobre la actividad de la enfermedad, sin embargo, presentar una lesión T1 (tiempo 1 de relajación) hiperintensa tras gadolinio y/o más de dos lesiones T2 (tiempo 2 de relajación) nuevas respecto de la RMN realizada 1-2 años antes indica mala respuesta al tratamiento, por ello la RMN puede ser el criterio determinante de cambio de tratamiento cuando la clínica no es concluyente.

PATRÓN DE LA ENFERMEDAD

La EM debuta como síndrome desmielinizante aislado (SDA), siendo este el primer episodio de disfunción neurológica. Se caracteriza por ser un único acontecimiento desmielinizante asociado a un proceso inflamatorio activo, que precisa tratamiento con corticoides intravenosos y cuyo riesgo de desarrollar enfermedad a lo largo de los años es elevado. Aproximadamente, un 85-90% de los pacientes con EM comienzan con la forma remitente recurrente (EMRR), de los que un elevado porcentaje evoluciona a la forma secundariamente progresiva (EMSP) pasados 10-15 años desde el inicio de la enfermedad; el 10-15% restante inicia con la forma progresiva primaria (EMPP), con progresión sostenida de la discapacidad. Un número reducido de pacientes presenta un curso progresivo-recurrente (EMPR).

El patrón y el curso de la EM se clasifican de la siguiente manera:

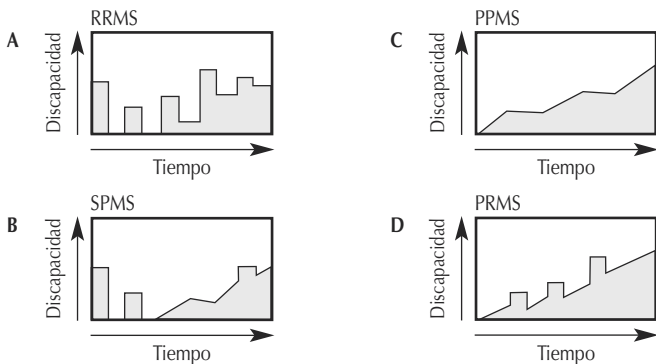
Esclerosis múltiple recurrente-remitante (EMRR): caracterizada por la aparición de recaídas con recuperación completa o sin secuelas residuales y posterior recuperación, no produciéndose progresión de la enfermedad entre brotes. Se produce en el 85-90% de los casos iniciales de EM, sin embargo, la mayoría finalmente desarrollan una EMSP.

Esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP): caracterizada por un curso inicial de enfermedad EMRR seguida de una progresión con o sin recaídas ocasionales, remisiones menores y mesetas.

Esclerosis múltiple primaria progresiva (EMPP): caracterizada por la progresión desde el inicio con mesetas ocasionales y pequeñas mejoras temporales. Se produce en aproximadamente el 10% de los casos iniciales de EM, apareciendo una disminución funcional constante desde el principio con ausencia de brotes. Su distribución es más uniforme en cuanto al sexo, teniendo una edad de inicio más tardía, y pudiendo tener peor pronóstico final de discapacidad en comparación con EMRR.

Esclerosis múltiple recidivante progresiva (EMRP): caracterizada por la progresión constante desde el inicio de la enfermedad, incluido durante el periodo entre brotes, con o sin recuperación completa.

Figura 1. Tomado de: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J. Harrison Principios de Medicina Interna.



TRATAMIENTO Y MODIFICACIONES DE TRATAMIENTO

1ª línea de tratamiento:

Tras el diagnóstico la primera línea de tratamiento se encuentra formada por los fármacos inmunomoduladores autorizados.

En esclerosis múltiple recurrente-remitente:

- IFN-beta 1b 22 ó 44 mcg subcutáneos 3 veces por semana
- IFN-beta 1b 250 mcg subcutáneos en días alternos
- IFN beta-1a 30 mcg i.m. una vez por semana
- Acetato de glatirámero 20 mg s.c. todos los días

La indicación de tratamiento requiere la presencia de 2 o más brotes en los últimos 2 años en el caso del IFN-beta 1b s.c. y acetato de glatirámero (AG), y 2 o más brotes en los últimos 3 años para el IFN-1a i.m. El IFN-beta 1a s.c se encuentra autorizado para las formas de EM en brotes, y se permite su uso desde el primer brote con apoyo de RMN (criterios de McDonald).

Esclerosis múltiple secundaria progresiva: Los dos fármacos autorizados para el tratamiento de la EMSP son IFN-beta 1b e IFN-beta 1a subcutáneo. Los pacientes deben tener una forma activa de EMSP para recibir tratamiento caracterizada por:

- Haber empeorado en los 2 años previos, de forma progresiva (un punto o más en pacientes con EDSS previo <5,5 ó 0,5 puntos en pacientes con EDSS previo de 5,5-6,5).
- Presentar al menos un brote en los 2 años previos. En pacientes sin evidencia clínica de brotes, pero con actividad inflamatoria en RMN, podría valorarse su indicación de forma individualizada.

Esclerosis múltiple progresiva primaria: Hasta la actualidad, ningún estudio clínico ha demostrado eficacia en pacientes con EMPP con deterioro neurológico ascendente sin brotes, acompañado de escasas lesiones en la RMN del sistema nervioso central.

2ª línea de tratamiento:

Debido al fracaso o intolerancia de los tratamientos de primera línea.

Natalizumab: Anticuerpo monoclonal autorizado para el tratamiento de la EM. Bloquea la integrina 4 leucocitaria, limitando la migración de linfocitos y monocitos a través de la barrera hematoencefálica hacia el sistema nervioso central. Se administran 300 mg en perfusión intravenosa diluido en 100 ml SSF 0,9% durante 1 hora cada 4 semanas.

Su efecto adverso más grave es la posible aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva, por lo que la EMA aprobó el fármaco únicamente para pacientes sin respuesta a fármacos de primera línea o como primera opción en formas de EMRR grave de evolución rápida.

Fingolimod: Modulador selectivo del receptor de esfingosina-1-fosfato que reduce la migración de los linfocitos al sistema nervioso central, reduciendo la inflamación y el daño tisular. Su administración es vía oral mediante una cápsula dura diaria de 0,5 mg. La administración del fármaco puede producir una disminución transitoria del ritmo cardíaco, pudiendo manifestarse durante las 6 primeras horas tras la administración del fármaco y resolviéndose en las 24 horas posteriores a su administración. Deben realizarse ECG y controles de presión arterial antes y 6 horas después de dicha administración; si durante esas 6 horas se produce bradicardia, se debe prolongar al menos 2 horas la monitorización del paciente.

El fármaco se encuentra indicado en:

- Pacientes con elevada actividad de la enfermedad a pesar del tratamiento con un interferón beta (normalmente al menos durante un año). Deben haber tenido al menos un brote durante el año anterior mientras recibían tratamiento, y al menos 9 lesiones hiperintensas en T2 en RMN craneal o al menos 1 lesión con gadolinio. Los pacientes no respondedores son aquellos que presentan una tasa de recidivas igual o mayor, o recidivas activas graves, en comparación con el año anterior.
- Pacientes con EMRR grave de evolución rápida con 2 o más brotes discapacitantes en un año, y con 1 o más lesiones con gadolinio en RMN craneal o incremento significativo de la carga lesional en T2 en comparación con una RMN anterior reciente.

Mitoxantrona: Primer fármaco autorizado en segunda línea de EMRR cuando no hay respuesta al tratamiento con inmunomoduladores y persisten la frecuencia de brotes y lesiones cerebrales activas evidenciadas en RMN. Es un fármaco cardiotoxico, por lo que debe administrarse únicamente en pacientes con fracción de eyección ventricular izquierda >50%, realizando control ecográfico o isotópico de la función ventricular izquierda antes y durante el tratamiento; además puede provocar leucemia aguda, por lo que deben realizarse controles hematológicos durante el tratamiento y varios años después de su finalización. La dosis total acumulada no debe superar 140 mg/m².

Otros tratamientos para EM que no presentan la indicación para su tratamiento, a excepción de azatioprina, son:

Immunoglobulinas por vía intravenosa: Reducen el número de brotes, siendo su uso seguro y efectivo en la prevención de los ataques durante el embarazo y tras el parto. Ninguno de los preparados de IG intravenosa está autorizado para tratamiento de la EM, pero pueden considerarse como alternativa de tratamiento de la EMRR, cuando las terapias convencionales han fracasado, y en los brotes durante el embarazo y el posparto.

Azatioprina: Inmunosupresor análogo de la purina que disminuye los brotes y en menor medida la progresión de la discapacidad. Su perfil de seguridad es bueno y el riesgo de aparición cáncer parece relacionado con una duración del tratamiento superior a 10 años con una dosis acumulada superior a 600 g.

Ciclofosfamida: Antineoplásico empleado en EM resistente al tratamiento. Los esquemas terapéuticos en EM van desde dosis altas intravenosas de inducción con ciclofosfamida y ACTH en 2-3 semanas y seguimiento hasta 2 años hasta dosis bajas de recuerdo cada 2 meses durante 2 años.

Metotrexato: Agente antineoplásico inhibidor de la dihidrofolato reductasa de administración oral que puede producir toxicidad hepática.

Plasmaféresis: Elimina del plasma los agentes proinflamatorios causantes de la agresividad de la EM. Opción terapéutica de evidencia limitada para pacientes con EM agresiva que no responde al tratamiento con progreso rápido de la discapacidad a pesar del tratamiento.

Nuevas terapias:

Fampridina: Indicado únicamente para mejorar la marcha en pacientes adultos con EM con discapacidad en la marcha (EDSS: 4-7). Su administración es vía oral dos veces al día, mediante un comprimido con película de 10 mg. Actualmente el fármaco se comercializa bajo un contrato de riesgo compartido en el que la industria farmacéutica facilita el tratamiento a coste cero durante las dos primeras semanas (periodo en el que estima que se puede predecir la respuesta, evaluada mediante el test de la marcha) y posteriormente si el paciente es respondedor, el sistema nacional de salud financiará dicho tratamiento.

Su administración aumenta el riesgo de crisis epilépticas, que deberán tratarse con antiepilépticos (benzodiazepina, fenitoína,...), y también puede producir reacciones de hipersensibilidad (incluida anafilaxia): disnea, molestia torácica, hipotensión, angioedema, exantema y urticaria.

Terapia combinada: No hay ninguna combinación terapéutica autorizada ni estudios clínicos que proporcione nivel de evidencia A.

Cambio de tratamiento en la esclerosis múltiple:

En la actualidad los medicamentos para tratar la EM pueden clasificarse en varios grupos:

1. Medicamentos aprobados de primera línea: IFN-beta 1b, IFN-beta 1a, acetato de glatirámico (AG) y azatioprina en España
2. Medicamentos aprobados de segunda línea: fingolimod, natalizumab y mitoxantrona
3. Medicamentos no aprobados, pero con experiencia clínica: ciclofosfamida, metotrexato, inmunoglobulinas i.v., esteroides y asociaciones de medicamentos

Las cambio entre los fármacos de primera línea puede hacerse de la siguiente manera:

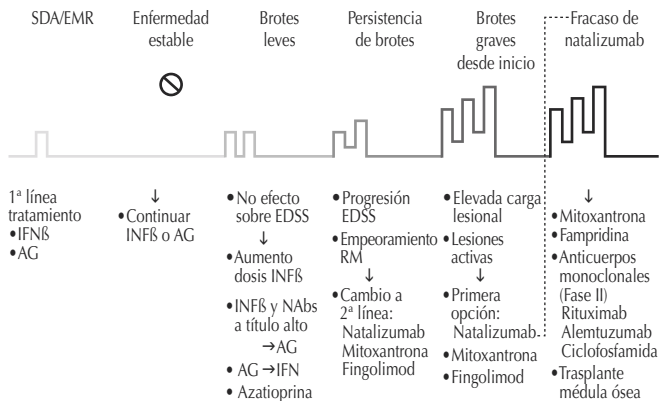
1. Fármacos del mismo tipo: IFN. Ha demostrado eficacia clínica el cambio de IFN por intolerancia a la vía de administración, la sustitución de un IFN de baja dosis por otro de mayor dosis y/o frecuencia de administración ante recaídas o actividad lesional en RMN (por ejemplo: aumento de dosis de IFN beta1a sc de 22 mcg o 30 mcg i.m. por IFN beta 1a sc 44 mcg o IFN beta 1b 250 mcg. Sin embargo, no han mostrado eficacia clínica: duplicar la dosis de IFN-beta 1b de 250 a 500 g.
2. Inmunomoduladores: IFN y AG. El cambio debe buscar una mayor tolerabilidad, no una mejor respuesta.
3. IFN, AG y azatioprina
4. Medicamentos en investigación autorizados para otras indicaciones: cladribina, micofenolato de mofetilo, rituximab, alemtuzumab, etc.

El escalado terapéutico supone el cambio de un medicamento de primera línea por uno de segunda línea, favoreciendo el uso secuencial de medicamentos con mayor eficacia, pero también mayor toxicidad, haciendo que los fármacos con mayor toxicidad potencial se empleen en pacientes con enfermedad más agresiva. El escalado no debe hacerse buscando una mejor tolerabilidad.

Si hay ausencia de respuesta al tratamiento con los fármacos de primera línea, se debe iniciar la segunda línea de tratamiento en monoterapia con fingolimod o natalizumab, reservando mitoxantrona como última opción, debido a que su toxicidad limita el periodo de tratamiento.

Algoritmo de tratamiento

Figura 2: Tomado de A. García Merino y A. J. Sánchez, modificado.



Tratamiento durante el embarazo y lactancia

Durante la gestación los brotes de EM disminuyen, especialmente en el último trimestre, pero su frecuencia aumenta más de lo esperado en los primeros tres meses posparto. Sin embargo, si consideramos el año del embarazo, es decir, los nueve meses de embarazo y los tres meses posparto, la evolución de la enfermedad no se modifica.

En cuanto al tratamiento, aunque el riesgo del uso de interferones y acetato de glatirámico es bajo, normalmente se interrumpen durante el embarazo; los anticuerpos monoclonales e inmunosupresores se encuentran contraindicados durante el embarazo.

En pacientes embarazadas, con elevada tasa de brotes antes del embarazo, debe considerarse el riesgo de aparición de un brote tras la interrupción del tratamiento con interferón beta debido al riesgo de aborto espontáneo, así se debe informar a la paciente embarazada o que esté planificándolo, comentando los riesgos y considerando la interrupción del tratamiento.

Durante el embarazo, los brotes pueden tratarse con IG i.v. y corticoides a partir del segundo trimestre; y durante la lactancia se desaconseja el uso de inmunosupresores, anticuerpos monoclonales e inmunomoduladores para evitar posibles efectos adversos en el lactante.

Tratamiento en población pediátrica

Los IFN y acetato de glatirámero pueden administrarse a niños con EM, a partir de los 12 años de edad, administrándose la dosis más baja cuando se disponga de varias dosis. Disponemos de poca información sobre el uso de inmunomoduladores en niños menores de 12 años, restringiéndose su uso a casos particulares. Deben tomarse mayores precauciones en el caso de uso compasivo de inmunosupresores.

PRONÓSTICO

La mayoría de los enfermos con EM presenta discapacidad neurológica progresiva. Aproximadamente, 15 años después del inicio de la enfermedad, únicamente el 20% no tendrá limitaciones funcionales, la mitad habrá desarrollado EMSP y necesitará ayuda para desplazarse; además, 25 años después del inicio de la enfermedad, alrededor del 80% de los pacientes presentará un elevado grado de discapacidad.

La presencia de algunas manifestaciones clínicas sugieren un pronóstico más favorable, como por ejemplo: neuritis óptica o síntomas sensoriales como manifestaciones iniciales, menos de dos recaídas en el primer año de la enfermedad y mínima alteración después de cinco años. Por el contrario, los pacientes con ataxia del tronco, temblor con la actividad, síntomas piramidales o enfermedad de evolución progresiva, tienen mayor probabilidad de incapacidad. Debemos destacar que menos del 20% de los pacientes con EM presentan una forma benigna de enfermedad y nunca sufren discapacidad neurológica, así tras 15 años del inicio de la enfermedad, tienen exploración neurológica normal.

La muerte como consecuencia directa de la EM es poco frecuente, produciéndose normalmente por alguna complicación como neumonía o suicidio.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- http://www.esclerosismultiple.com/esclerosis_multiple/index.php
- <http://www.sen.es/component/content/article/114-videos/434-e-multiple>
- <http://www.fem.es/Esclerosis-Multiple.aspx>
- <http://observatorioesclerosismultiple.com/esp/home.html>
- <http://www.msif.org/spanish/>

App recomendadas para profesionales:

EDSS Calculator: No gratuita para IOS pero sí para Android. Ayuda a los profesionales sanitarios a calcular el EDSS utilizando el algoritmo de Kurtzke, con instrucciones y vídeos para ayudar a calificar cada sistema funcional de manera precisa. Permite guardar como imagen o impreso la puntuación final así como un resumen de todos los sistemas funcionales.

App recomendadas para pacientes:

Control EM: Creada por la Fundación Esclerosis Múltiple Madrid (FEMM) gratuita para Android e IOS. Diseñada para que los pacientes con EM lleven un control adecuado de su enfermedad. Permite registrar cómo evolucionan, así como conocer información de su interés. Dispone de cuatro secciones: “Mi diario” donde los pacientes pueden registrar la medicación que toman, efectos secundarios, síntomas o brotes y citas con los profesionales sanitarios; “Agenda” donde consultarán eventos, charlas, actividades, etc; “Noticias” donde pueden consultar información relevante sobre EM; y “Te interesa” que permite acceder a ofertas de empleo, solicitar taxis adaptados, conocer más información sobre tratamientos y toda la información necesaria asociativa.

Notness: Funciona como diario para los enfermos de esclerosis múltiple. Los pacientes pueden crear dos tipos de entradas con el software: las inyecciones que se deben administrar, indicando sus posiciones, y anotaciones con los síntomas que sufren. Se pueden configurar recordatorios para la aplicación de las inyecciones para cada día, para cada dos días y para las jornadas laborales. Todos los datos se pueden pasar a un PDF o enviarse por correo electrónico. Disponible para Iphone, en inglés.

COPagenda: Aplicación gratuita para IOS diseñada principalmente para pacientes en tratamiento con AG debido a su posología diaria. Ayuda a realizar un correcto seguimiento de las zonas de administración empleadas durante los 20 días anteriores, recomendando la próxima zona de administración. Además, dispone de un bloc de notas para apuntar recordatorios o incidencias de administraciones anteriores, al igual que un sistema de recordatorio de próxima administración.

myBETAapp™: Aplicación gratuita para IOS principalmente diseñada para pacientes en tratamiento con IFNbeta-1b. Ayuda al seguimiento y recordatorio de la administración del fármaco. Propone zonas de próxima administración según un programa de rotación y el día en que debe hacerlo. Además, lleva un registro de las inyecciones administradas y contiene un sistema de alarma de próxima administración opcional. Permite descargar los datos del seguimiento al enviarlos por correo electrónico.

BIBLIOGRAFIA

- García Merino A, Fernández O, Montalbán X, de Andrés C, Arbizu T. [Spanish Neurology Society consensus document on the use of drugs in multiple sclerosis escalating therapy]. *Neurologia*. 2010 Jul-Aug;25(6):378-90.
- Kurtzke JF (1983). Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology* 33 (11): 1444-52.
- Dan L. Longo, Dennis L. Kasper, J. Larry Jameson, Anthony S. Fauci, Stephen L. Hauser, Joseph Loscalzo, Eds. *Harrison Principios de Medicina Interna*. Capítulo 380. Esclerosis múltiple y otras enfermedades desmielinizantes. 18ª Edición.
- European Study Group on interferon beta-1b in secondary progressive MS. Placebo-controlled multicentre randomised trial of interferon beta-1b in treatment of secondary progressive multiple sclerosis. *Lancet*. 1998;352:1491-7.
- Secondary Progressive Efficacy Clinical Trial of Recombinant Interferon-beta-1a in MS., (SPECTRIMS) Study Group. Randomized controlled trial of interferon-beta-1a in secondary progressive MS: Clinical results. *Neurology*. 2001;56:1496-504.
- Hartung HP, Gonset R, König N, et al. Mitoxantrone in progressive multiple sclerosis: A placebo-controlled, double-blind randomized multicenter trial. *Lancet*. 2002;360:2018-25.
- Paul F, Dörr J, Würfel J, Vogel HP, Zipp F. Early mitoxantrone induced cardiotoxicity in secondary progressive multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2007;78:198-200.
- Achiron A, Kishner I, Dolev M, Stern Y, Dulitzky M, Schiff E, et al. Effect of intravenous immunoglobulin treatment on pregnancy and postpartum-related relapses in multiple sclerosis. *J Neurol*. 2004;251:1133-7.
- Fernández O, Fernández V, De Ramón E. Azathioprine and methotrexate in multiple sclerosis. *J Neurol Sci*. 2004;223:29-34.
- Weiner HL, Mackin GA, Orav EJ, et al. Intermittent cyclophosphamide pulse therapy in progressive multiple sclerosis: final report of the Northeast Cooperative Multiple Sclerosis Treatment Group. *Neurology*. 1993;43:910-8.
- Schwartzman RJ, Simpkins N, Alexander GM, Reichenberger E, Ward K, Lindenberg N, et al. High-dose cyclophosphamide in the treatment of multiple sclerosis. *CNS Neurosci Ther*. 2009;15:118-27.

- Mikol DD, Barkhof F, Chang P, Coyle PK, Jeffery DR, Schwid SR, et al., REGARD study group. Comparison of subcutaneous interferon beta-1a with glatiramer acetate in patients with relapsing multiple sclerosis (the Rebif vs Glatiramer Acetate in Relapsing MS Disease [REGARD] study): a multicentre, randomised, parallel, open-label trial. *Lancet Neurol.* 2008;7:903-14.
- Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet* 2008; 372:1502.
- Kebir H, Kreymborg K, Ifergan I, et al. Human TH17 lymphocytes promote blood-brain barrier disruption and central nervous system inflammation. *Nat Med* 2007; 13:1173.
- Alonso A, Hernán MA. Temporal trends in the incidence of multiple sclerosis: a systematic review. *Neurology* 2008; 71:129.
- Balcer LJ. Clinical practice. Optic neuritis. *N Engl J Med* 2006; 354:1273.
- Kanchandani R, Howe JG. Lhermitte's sign in multiple sclerosis: a clinical survey and review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1982; 45:308.
- Lublin FD, Reingold SC. Defining the clinical course of multiple sclerosis: results of an international survey. National Multiple Sclerosis Society (USA) Advisory Committee on Clinical Trials of New Agents in Multiple Sclerosis. *Neurology* 1996; 46:907.
- Ficha técnica de: Rebif®, Betaferon®, Avonex®, Fampyra®, Gilenya®.

Capítulo 21

DÉFICIT DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Residente: **Alba Matos Rosa, Joaquín Urda Romacho**

Tutor: **Juan Enrique Martínez de la Plata**

Hospital de Poniente

FISIOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El déficit de hormona de crecimiento (DGH) está caracterizado por una disminución en la producción de hormona del crecimiento (GH, somatotropina) lo que determina una desaceleración del crecimiento durante la infancia y reducción de la talla final. La gravedad depende de la etiología y de la magnitud del déficit.

La GH es un péptido lineal formado por 191 aminoácidos, producido y secretado por células somatotropas, que constituyen el 50% de la población celular de la adenohipófisis¹. Se rige por regulación hipotalámica dual: estimulada por la hormona liberadora de GH (GHRH) que induce la transcripción del gen e inhibida por la somatostatina (SS) a través de receptores específicos en la hormona somatotropa (SSrT5 y SSrT7).

La Ghrelina, una hormona clonada recientemente, producida por las células del estómago, estimula la secreción. La liberación es pulsátil, predominando en intensidad y frecuencia por la noche. También asciende tras el ejercicio, traumatismos y septicemia. Presenta una vida media en plasma de 20-30 minutos. Sus niveles varían con la edad (máximos durante la pubertad) y el sexo (mayor en mujeres)².

En la Tabla I (página siguiente) se observan los principales factores que regulan la liberación de GH. Una vez liberada actúa a través de receptores periféricos situados principalmente en hígado y cartílago, modulando el crecimiento desde el nacimiento hasta el final de la pubertad, su déficit da lugar a estatura baja y su exceso (antes del cierre de la epífisis) puede producir acromegalia³.

Los factores de crecimiento similares a la insulina (IGF) presentan acción estimuladora del crecimiento, potencian la acción de la insulina y regulan la proliferación celular. Existen diferentes tipos de IGF:

Tabla I. Factores que regulan la liberación de GH².

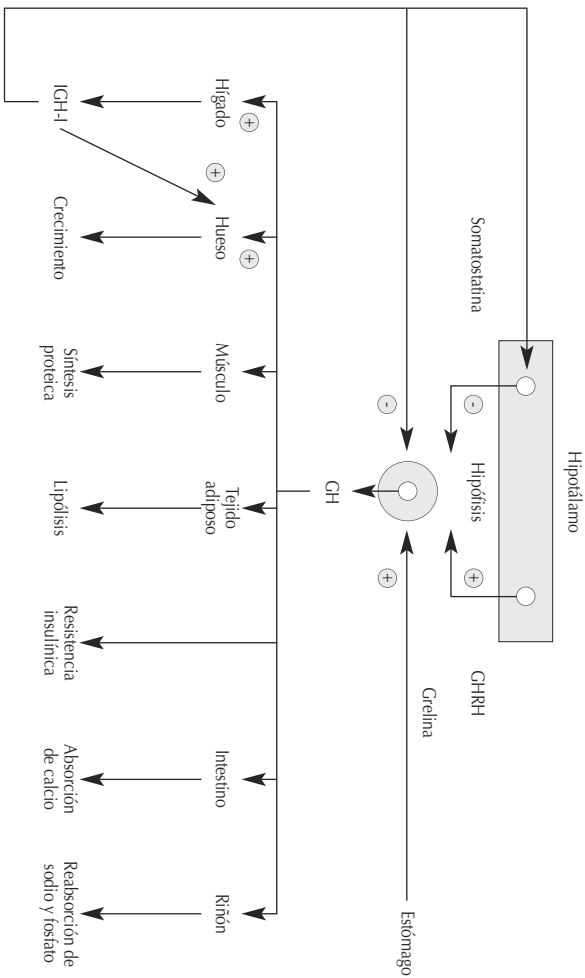
FACTORES	ESTIMULACIÓN	INHIBICIÓN
HIPOTALÁMICOS	GHRH	Somatostatina
AMINAS	Agonistas alfa 2 adrenérgicos (clonidina, noradrenalina) Antagonistas beta adrenérgicos (propranolol) Agonistas dopaminérgicos (levodopa, bromocriptina) Agonistas serotoninérgicos (L-triptofano)	Agonistas beta adrenérgicos Antagonistas alfa 2 adrenérgicos (yohimbina) Antagonistas dopaminérgicos (clorpromazina) Antagonistas serotoninérgicos (metisergida, ciproheptadina)
HORMONAS	Estrógenos Glucagon Disminución de IGF-1	Gestagenos Glucocorticoides Aumento de IGF-1 (obesidad)
NUTRIENTES	Hipoglucemia Disminución de ácidos grasos libres Arginina	Hiperglucemia Aumento ácidos grasos libres
OTROS	Colinérgicos muscarínicos (piridostigmina) Estrés, ejercicio, sueño	Anticolinérgicos muscarínicos (atropina)

- IGF-I o somatomedina C: ejerce un retrocontrol inhibitorio de la secreción de GH a nivel hipofisario e hipotalámico. Sus niveles en plasma determinan el diagnóstico bioquímico y la monitorización del tratamiento en las alteraciones del eje somatotropo.
- IGF-II: más importante durante la vida fetal, niveles constantes a partir del primer año de vida.

Ambos factores circulan unidos a proteínas transportadoras (IGFBP), que modulan su interacción con el receptor y su vida media, incrementándola de 3-18 horas. Hay 6 formas principales numeradas como IGFBP-1 a 6. La IGFBP-3 es la principal proteína transportadora, está regulada por la GH, por el propio IGF y por el estado nutricional⁴. Sus concentraciones están disminuidas en el déficit de GH y aumentadas en la acromegalia.

En la Figura 1 se reflejan las principales acciones y efectos metabólicos de la GH.

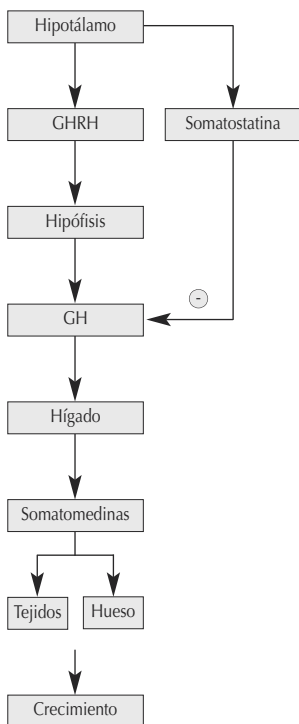
Figura 1: Principales acciones y efectos metabólicos de GH⁵.



FISIOPATOLOGÍA DE LA ENFERMEDAD

El eje somatotopo es el principal responsable del crecimiento y cualquier alteración en su funcionamiento puede repercutir en el crecimiento. Son tres los tipos de trastornos que pueden existir a este nivel: primario o periférico (resistencia a IGF), secundario (hipofisario) o terciario (hipotalámico)⁶. En la Figura 2 se reflejan los diferentes tipos de trastornos:

Figura 2: Tipos alteraciones de la GH⁶.



Trastorno terciario o hipotalámico: alteración en el control neuroregulador, secreción de GH alterada o disminuida. Puede ser de carácter reversible, que se normaliza al desaparecer el factor causal (obesidad extrema, Cushing, corticoides exógenos, hipotiroidismo, enfermedad celiaca, carencia afectiva, fallo renal y hepático).

Trastorno secundario o hipofisario: por alteración congénita: malformaciones del sistema nervioso central (displasias, disgenesia hipofisaria) o adquirida: tumores (craneofaringioma, germinoma), histiocitosis, traumatismo craneoencefálico grave, radioterapia craneal. La liberación espontánea de GH es anormal, pero tras estímulo con GHRH (déficit de GHRH) o farmacológico (clonidina o insulina) puede ser normal.

Trastorno periférico o periférico: producción de GH normal o incluso elevada. Resistencia periférica por alteración del receptor de GH (síndrome de Laron) o alteraciones postreceptor.

En los adultos, a diferencia de los niños, la causa más frecuente de DGH cursa con insuficiencia hormonal múltiple, cuya manifestación principal es a nivel de metabolismo. En la Tabla II se indican las principales características clínicas de la GH.

Tabla II. Características clínicas del déficit de GH⁵.

INFANCIA	ADULTO
Talla baja	Distribución anómala de grasa corporal (aumento índice cintura/cadera)
Velocidad de crecimiento disminuida	Disminución agua corporal total
Hipoglucemia	Disminución energía y dinamismo
Micropene	Baja autoestima y aislamiento social
Exceso grasa cutánea	Alteración perfil lipídico
Retraso maduración ósea	Resistencia a insulina
Pubertad retrasada	Aumento fibrinogeno, proteína C reactiva, IL6, homocisteína y del inhibidor del activador de plasminogeno tipo I
Pico respuesta de GH <10 ng/ml en pruebas de estimulación	Trastornos función cardiaca
Posible asociación a otros déficits hormonales (PRL, TSH, ACTH, FSH, LH)	

DIAGNÓSTICO DE LA ENFERMEDAD

Antes de iniciar la investigación de DGH, es necesario excluir otras causas de talla baja: hipotiroidismo, hipercortisolismo (endógeno o farmacológico), enfermedad sistémica crónica, síndrome de Turner u otros síndromes dismórficos y trastornos esqueléticos. Las principales causas de la deficiencia de GH se reflejan en la Tabla III (página siguiente).

Los criterios auxológicos que indican posible DGH⁸:

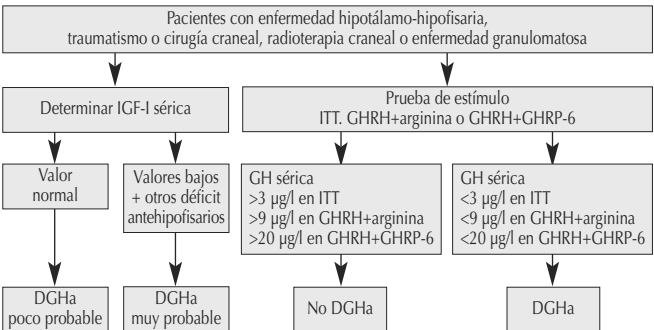
- Talla baja, inferior a -2 SDS (o bien más de 1,5 SDS por debajo de la talla media parental), y velocidad de crecimiento medida en un año inferior a -1 SDS.
- En ausencia de talla baja, una velocidad de crecimiento inferior a -2 SDS medida en un año o inferior a -1,5 SDS en dos años. Esto puede ocurrir en un déficit que se presente en la lactancia o en un déficit orgánico recién instaurado a cualquier edad.

Tabla III. Causas de deficiencia de GH⁷.

CONGÉNITAS	ADQUIRIDAS
• Genéticas. • Asociadas con defectos estructurales del cerebro: - Agneseia cuerpo calloso - Displasia septoóptica - Holoprosencefalia - Encefalocele • Asociadas con defectos de la línea media: - Fisura palatina, labio leporino - Displasia septoóptica - Holoprosencefalia - Incisivo central único	• Traumáticas: - Trauma perinatal - Trauma postnatal • Infecciosas: - Meningitis o encefalitis • Tumores del sistema nervioso central: - Glioma óptico - Adenoma hipofisiario - Craneofaringioma - Germinoma hipofisiario • Otras: - Histidiosis - Enfermedad granulomatosa - Irritación craneal - Hipotiroidismo - Postquimioterapia - Deprivación psicosocial

En la Figura 3 se indica el algoritmo de diagnóstico del DGH.

Figura 3: Algoritmo diagnóstico del déficit de GH⁹.



Es necesario confirmar la sospecha clínica de DGH con exploraciones complementarias: bioquímica hormonal, estudios radiológicos y genéticos. La evolución de los mismos dependerá del diagnóstico como se indica en la Tabla IV.

Tabla IV: Evaluación bioquímica y respuesta terapéutica en el déficit de GH, resistencia a la GH y resistencia a IGF-1¹⁰.

Diagnóstico	GH (pruebas de estimulación)	GH (secreción espontánea)	IGF-1	IGFBP-3	Observaciones
Déficit GH	↓	↓	↓	↓	Excelente respuesta al tratamiento con GH
GH bioinactiva	n	n	↓	↓	Buena respuesta al tratamiento con GH
Disfunción neurosecretora de secreción de GH	n	↓	↓	↓/n	Buena respuesta al tratamiento con GH
Resistencia a la GH	↑	↑	↓	↓	Terapia con IGF-1. En la resistencia parcial, dosis elevadas de GH
Resistencia a IGF-1	↑	↑	↑	↑	No existe tratamiento

Ante niveles disminuidos de IGF-1 y/o IGFBP-3, efectuar al menos una prueba de estimulación de secreción de GH: farmacológica (con clonidina, insulina, L-dopa, propanolol, arginina, ornitina, glucagón o GHRH), o fisiológica (con ejercicio físico)¹¹.

El principal problema de éstas pruebas, es su escasa especificidad y reproducibilidad, además de la gran variabilidad interindividual. Han de realizarse en ayunas (posibles bloqueos por hiperglucemia o ácidos grasos libres). Al menos, deben ser patológicas dos de estas pruebas, para la confirmación del diagnóstico.

TRATAMIENTO DE LA ENFERMEDAD

Objetivo

El principal objetivo de la terapia en el DGH infantil, es la normalización de la talla durante la niñez, alcanzar una talla adulta lo más normal posible y evitar las consecuencias psicológicas derivadas de una estatura baja¹².

Opciones terapéuticas e indicaciones

La principal opción terapéutica es con GH recombinante (r-hGH), obtenida mediante bioingeniería genética, administrada vía subcutánea diariamente (preferible por la noche). En la Tabla V se recogen las principales indicaciones aprobadas en España para la GH. El tratamiento debe mantenerse hasta alcanzar la talla final, cuando la velocidad de crecimiento es inferior a 2 cm/año.

Tabla V. Hormona del crecimiento: indicaciones aprobadas en España¹³.

INDICACIÓN	DOSIS
Déficit de hormona del crecimiento	0,00025-0,035 mg/kg/día
Síndrome de Turner	1,4 mg/m ² /día SC
Insuficiencia renal crónica	0,045-0,050 mg/kg/día
Síndrome de Prader-Willi	1,0 mg/m ² /día SC
Pequeño para edad gestacional	0,035-0,067 mg/kg/día
Deficiencia de crecimiento debido a alteración en el gen SHOX	0,045-0,050 mg/kg/día

Efectos adversos

En la Tabla VI se indican los principales efectos adversos derivados de la utilización de la GH. El principal efecto adverso del tratamiento con r-hGH es la aceleración excesiva de la edad ósea y adelanto en el cierre epifisario. En general es bien tolerado, aunque en algunos casos puede ser necesario la reducción transitoria de la dosis o la interrupción temporal del tratamiento.

Tabla VI. Posibles complicaciones asociados al tratamiento de GH^{5,b}.

Posibles efectos adversos de la GH	Problemas asociados al cese del tratamiento
Lipoatrofia	Incremento masa grasa corporal total
Eritema en la piel en las zonas de inyección	Menor incremento densidad mineral ósea
Hipertensión intracraneal benigna	Aumento colesterol total, LDL y apolipoproteína
Ginecomastia prepuberal Artralgia	Descenso HDL
Edema	Empeoramiento contractibilidad cardiaca
Hipotiroidismo transitorio	Trastornos emocionales
Hiper glucemia	
Intolerancia a la glucosa	
Insuficiencia tiroidea parcial	

Contraindicaciones

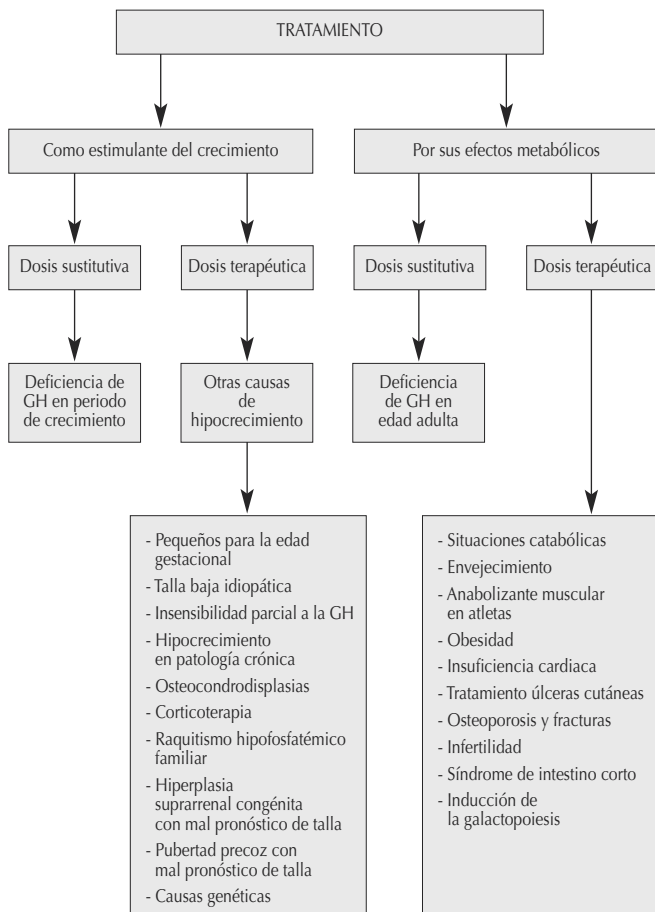
El tratamiento está contraindicado en pacientes con síndromes y enfermedades con riesgo de fragilidad cromosómica (síndrome de Down, síndrome de Bloom, síndrome de Fanconi y neurofibromatosis).

Reevaluación

Las diferentes Guías de manejo farmacoterapéutico consultadas (a,c,d), recomiendan la evaluación del tratamiento cada 3-6 meses en función de parámetros auxológicos (incremento de la talla y velocidad de crecimiento) y estudio de la edad ósea una vez al año. En caso de existir un déficit múltiple de hormonas hipofisarias, se recomienda monitorizar y tratar los déficits hormonales asociados. El esquema terapéutico y seguimiento del DGH aislado en estos pacientes, es similar al aislado y presenta buena respuesta al tratamiento. El algoritmo del tratamiento con GH se refleja en la Figura 4 (página siguiente).

Dado que el déficit de GH podría persistir en la edad adulta y que la GH ejerce acciones metabólicas importantes, se debe reevaluar el eje GH-IGF una vez alcanzada la talla final.

Figura 4: Algoritmo del tratamiento con GH¹⁵.



RECURSOS ELECTRÓNICOS

- a) Update of guidelines for the use of growth hormone in children: the lawson wilkins pediatric endocrinology society drug and therapeutics committee
- b) <http://www.seen.es/>
- c) <http://www.endo-society.org/quickcontent/clinicalpractice/clinical-guidelines/>
- d) <http://www.msssi.gob.es/profesionales/farmacia/documentacion.htm>

BIBLIOGRAFÍA

1. Crespo M. Crecimiento y nefropatía: Una aproximación desde la Pediatría General. *Bol Pediatr* 1990; 31: 291-302.
2. Perez Arellano. Manual de Patología General. 6ª Edición. Edit. Masson.
3. Argente J, Sotos JF. Hipercrecimientos. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:87-103.
4. Granada Ybern ML. IGF y sus proteínas de transporte. *Endocrinol Nutr*. 2006;53(7):467-7.5
5. Harrison. Principios de Medicina Interna. 14ª ed. Madrid: McGraw-Hill-Interamericana de España, S.A.U. 1998; 2233-41.
6. Ferrandez A. Tema de controversia: ¿Quién tiene un déficit de GH? O ¿quien puede beneficiarse de ella?. *An Esp Pediatr* 1998;49:2-4.
7. Molitch M., Clemmons D., Malozowski S, Merriam G and Vance M. Evaluation and treatment of adult growth hormone deficiency: an endocrine society clinical practice guideline. *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*, Vol 91, pages 1621-1634.
8. García García E. Evidencias en el tratamiento con hormona del crecimiento. Nuevas indicaciones. En: AEPap ed. Curso de Actualización Pediatría 2010. Madrid: Exlibris Ediciones; 2010. p.55-64.
9. García-Mayor Diagnóstico del déficit de hormona de crecimiento en el adulto R.V. Servicio de Endocrinología, Diabetes, Nutrición y Metabolismo. Hospital Universitario de Vigo. Vigo. España.
10. Pombo M, Castro-Feijoo L, Cabanas Rodriguez P. El niño de talla baja. *Protoc diagn ter pediatr*. 2011;1:236-54.
11. López Siguero JP. Talla baja idiopática y hormona de crecimiento: bastantes dudas y algunas recomendaciones. *Eid Pediatr*. 2011;7:51.

12. Castro-Feijóoa L, Peinób R., Lageb M., Quinteiroc C., Barreiroa J., Cabanasa P., Diéguezd C., Casanuevab F. y Pombo M. Optimización terapéutica del déficit de hormona de crecimiento en niños y adolescentes. Unidad de Endocrinología, Crecimiento y Adolescencia. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela.
13. Ficha técnica Genotonorm. AEMPS. Mayo 2012.
14. Pozo Román J. Indicaciones de la hormona de crecimiento y posibles indicaciones futuras. *Pediatr Integral* 2003;VII(7):512-525.

Capítulo 22

PATOLOGIA RESPIRATORIA

Residente: **Belén López García**

Tutor: **Olivia Ferrández Quirante**

Hospital del Mar. Barcelona

ASMA

Definición

El asma es una enfermedad inflamatoria de las vías aéreas, condicionada en parte por factores genéticos, en la que intervienen distintos tipos celulares. Está asociada a la hiperreactividad bronquial, que cursa con broncoespasmo y una obstrucción variable al flujo aéreo, total o parcialmente reversible. La inflamación crónica provoca el remodelado bronquial, impidiendo la desobstrucción.

Características clínicas	Disnea de predominio nocturno Opresión torácica, sibilancias A veces acompañado de rinitis y conjuntivitis
Características funcionales	Obstrucción episódica de la vía aérea Reversible al inicio Limitación del flujo aéreo en la espiración
Características anatomopatológicas	Inflamación de las vías aéreas A veces asociada con cambios estructurales

Diagnóstico:

Junto con las pruebas de alérgenos (Prick Test), la espirometría es la prueba diagnóstica de primera elección. Los principales parámetros que hay que determinar son:

- FEV₁: volumen espiratorio forzado en el primer segundo de espiración. Un FEV₁ reducido (menor del 80%) confirma la obstrucción, ayuda a establecer su gravedad e indica un mayor riesgo de exacerbaciones.

- **Capacidad Vital Forzada (FVC):** es el volumen total de aire expulsado en una espiración forzada.

Un cociente FEV_1/FVC menor al 0,7 indica patología pulmonar obstructiva. Es importante demostrar que se trata de una obstrucción del flujo aéreo reversible mediante la administración de broncodilatadores, para lo que se utiliza la prueba de la broncodilatación, que consiste en la administración de salbutamol previa a la realización de la espirometría.

Aunque es característica del asma, la reversibilidad de la obstrucción bronquial no está presente en todos los pacientes.

Diferencias entre Asma y EPOC		
	Asma	EPOC
Edad de inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
Presencia de rinitis, conjuntivitis y dermatitis	Frecuente	Infrecuente
Antecedentes familiares	Frecuente	No valorable
Variabilidad de los síntomas	Sí	No
Reversibilidad de la obstrucción	Significativa	No significativa

Clasificación

	Intermitente	Intermitente	Persistente moderada	Persistente grave
Síntomas diurnos	Menos de dos días a la semana	Más de dos días a la semana	A diario	Varias veces al día
Síntomas nocturnos	No más de dos veces al mes	Más de dos veces al mes	Más de una vez a la semana	Frecuentes
Limitación de la actividad	Ninguna	Algo	Bastante	Mucha
Función pulmonar (FEV_1) %teórico	>80%	>80%	>60% o <80%	≤60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

Tratamiento

El objetivo del tratamiento de mantenimiento del asma es la desaparición los síntomas crónicos (incluidos los nocturnos), reducir las exacerbaciones e impedir la limitación en las actividades diarias y el ejercicio físico.

Las bases del tratamiento son

- El uso de dispositivos que posibilitan la inhalación del fármaco ya que el acceso del fármaco solo a nivel local, permite una mayor efectividad a dosis inferiores, una acción más rápida y menos efectos secundarios.
- El inicio del tratamiento en las fases más precoces, escalonado en función de la gravedad, para lograr la máxima eficacia con el menor número de efectos secundarios posibles.

En la siguiente Tabla aparecen los escalones de tratamiento del asma.

Escalones terapéuticos	6	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + Agonista β_2 adrenérgico acción larga + Glucocorticoides orales	
		AÑADIR	Antileucotrieno y/o Teofilina y/o Omalizumab	
	5	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + Agonista β_2 adrenérgico acción larga	
		AÑADIR	Antileucotrieno y/o Teofilina y/o Omalizumab	
	4	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + Agonista β_2 adrenérgico acción larga	
		Alternativa	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + Antileucotrienos	
	3	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + Agonista β_2 adrenérgico acción larga	
		Alternativa	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + Antileucotrienos	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas
	2	De elección	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	
		Alternativa	Antileucotrienos	
	1	A demanda	Agonista β_2 adrenérgico acción corta	

Considerar inmunoterapia con alérgenos
Educación sanitaria, tratamiento de las comorbilidades, prevención ambiental

Escalón 1

- Elección: Uso de agonistas β_2 adrenérgicos de acción corta inhalados, (salbutamol o terbutalina) exclusivamente a demanda (100-200 mcg).
- Alternativa: Anticolinérgico de acción corta (bromuro de ipratropio) inhalado como medicación de alivio. Dado su lento inicio de acción (15 minutos frente a los 3-5 minutos agonistas β_2 adrenérgicos) solo se utilizan en casos de intolerancia a los primeros.

Escalón 2

- Elección: glucocorticoide inhalado a dosis bajas. Los glucocorticoides bloquean la reacción retardada al alérgeno, reducen la hipersensibilidad de las vías respiratorias e inhiben la migración inflamatoria de las células. El tratamiento con glucocorticoides es el más potente y efectivo de mantenimiento para el asma.
- Alternativa: antagonistas de los receptores de los leucotrienos (montelukast y zafirlukast). Son inhibidores de la 5-lipooxigenasa. Están especialmente indicados como alternativa en pacientes que no pueden o no desean recibir glucocorticoides inhalados, que presentan efectos adversos con los mismos, dificultades con la técnica de inhalación o presentan rinitis alérgica concomitante.
- Otros fármacos:
 - Teofilina de liberación retardada: Muestran una eficacia discreta como broncodilatadores y antiinflamatorios, pero están relegados a segunda línea debido a su perfil de efectos adversos.
 - Las cromonas (cromoglicato disódico y nedocromilo sódico): Actúan estabilizando los mastocitos e interfieren en la función de los canales de cloro, impidiendo la reducción del calibre de las vías respiratorias inducida por la exposición a los alérgenos. Se usan de forma profiláctica para prevenir el asma asociado a ejercicio o exposición inevitable a alérgenos conocidos.

Escalón 3

- Elección: combinación de un glucocorticoide a dosis bajas con un β_2 de vida larga por vía inhalatoria. Pueden administrarse preferiblemente en un mismo dispositivo o por separado. Los agonistas β_2 adrenérgicos de acción larga nunca deben utilizarse en monoterapia en esta patología.

El formoterol es un β_2 -agonista de acción larga y de inicio también rápido. Por este motivo la combinación de budesonida/formoterol puede utilizarse tanto como tratamiento de mantenimiento como en la exacerbación.

■ Alternativa:

- Aumentar la dosis de glucocorticoides hasta dosis medias.
- Glucocorticoide inhalado a dosis bajas asociado a un antileucotrieno.

Escalón 4

- Elección: combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un β_2 -agonista de acción larga.
- Alternativa: combinación de un glucocorticoide inhalado a dosis medias con un antileucotrieno

Escalón 5

- Elección: aumentar dosis de glucocorticoides inhalados a dosis altas en combinación con un β_2 -agonista de vida larga. Se pueden añadir otros fármacos de mantenimiento, como antileucotrienos y teofilina de liberación retardada.
- Alternativa: Omalizumab. Solo está indicada en combinación con un β_2 -agonista de vida larga en casos de asma alérgica grave persistente con reactividad a alérgenos perennes mal controlada. Actúa previniendo la unión de Ig E a los receptores de alta afinidad en basófilos y mastocitos.

Escalón 6

- Elección: Añadir glucocorticoides por vía oral, siempre a la dosis más baja eficaz y durante el mínimo tiempo posible.

Exacerbaciones

Las exacerbaciones de asma son episodios agudos o subagudos caracterizados por un aumento progresivo de uno o más de los síntomas típicos (disnea, tos, sibilancias y opresión torácica) acompañados de una disminución del flujo espiratorio (FEV_1).

El tratamiento se basa en la administración de broncodilatadores y corticoides a dosis altas

1. Broncodilatadores. Administrar β_2 -agonista de acción rápida (salbutamol o terbutalina) a dosis de 2-4 inhalaciones o nebulizaciones de 2,5-5 mg cada 20 min durante la primera hora. Posteriormente la dosis puede oscilar entre 2-4 inhalaciones cada 3-4 horas y 6-10 inhalaciones cada 1-2 horas, según la gravedad y la respuesta al tratamiento. También se puede combinar con anticolinérgicos de acción corta.
2. Corticoides por vía oral, a dosis de 0,5-1 mg/kg/día de prednisona o equivalente o hidrocortisona de 100 a 200 mg por vía intravenosa. El tratamiento se debe iniciar de forma precoz.
3. Oxigenoterapia, en pacientes con crisis graves y que presenten una saturación de O_2 es menor al 95%.

EPOC

Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) se trata de una entidad prevenible y tratable que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo persistente, no reversible, generalmente progresiva y asociada a una respuesta inflamatoria anómala de las vías aéreas y del parénquima pulmonar frente a partículas y gases nocivos (especialmente al humo del tabaco).

Los síntomas de la EPOC incluyen:

- Disnea de esfuerzo
- Tos crónica
- Expectoración crónica
- Exposición a factores de riesgo: tabaco, polvo, contaminación

Diagnóstico

El diagnóstico se confirma mediante la realización de una espirometría forzada.

De forma similar al asma, el Cociente FEV_1/FVC es menor al 0,7 ya que se trata de una patología obstructiva. La diferencia principal es que no es reversible tras la administración de broncodilatadores.

Clasificación

La EPOC se puede clasificar en cuatro clases en función de la gravedad de la enfermedad, que se cuantifica por el FEV₁.

Estadio I	Estadio II	Estadio III	Estadio IV
Leve	Moderado	Grave	Muy grave

FEV ₁ ≥80%	50% ≤FEV ₁ <80 %	30% ≤FEV ₁ <50%	FEV ₁ <30% o FEV ₁ <50% + Insuficiencia respiratoria crónica
-----------------------	-----------------------------	----------------------------	--

FEV₁ / FVC < 0,70 (diagnóstico post-tratamiento broncodilatador)

Prevención activa de factores de riesgo:
vacuna gripe estacional anual, vacuna neumococo.

Si precisa: añadir broncodilatador de acción corta

Tratamiento habitual con uno o mas broncodilatadores
de acción prolongada

Valorar añadir rehabilitación respiratoria

Si exacerbaciones repetidas:
Añadir glucocorticoides inhalados

Si insuficiencia
respiratoria
crónica: Añadir
oxigenoterapia
largo plazo.

Considerar
tratamientos
quirúrgicos

Tratamiento

El objetivo del tratamiento es reducir los síntomas, prevenir reagudizaciones y mejorar la calidad de vida, el estado de salud y la tolerancia al ejercicio. Los esquemas de tratamiento son específicos para cada paciente, ya que hay numerosos factores que influyen en la gravedad de los síntomas como la presencia de comorbilidades, frecuencia y gravedad de las exacerbaciones o la existencia de insuficiencia respiratoria.

La elección del tratamiento depende de la fase de la enfermedad y de la respuesta al tratamiento.

En todas las fases de la EPOC está indicada la administración de un broncodilatador de acción corta a demanda para el alivio independiente de los síntomas, independientemente del nivel de gravedad.

EPOC leve

- Elección: Broncodilatador de acción corta a demanda.

Son la base del tratamiento del EPOC.

- Si tratamiento insuficiente: Combinación de broncodilatadores de acción corta (salbutamol + bromuro de ipratropio)

Cuando los síntomas no mejoran con un único fármaco la combinación de broncodilatadores (β_2 -agonista más anticolinérgicos) mejora la eficacia y reduce el riesgo de efectos adversos en comparación con el aumento de la dosis de un solo broncodilatador.

EPOC moderada

- Elección: Broncodilatador de acción larga en pauta fija.

En pacientes con síntomas permanentes son más convenientes y efectivos que los de acción corta, ya que reducen las exacerbaciones y las hospitalizaciones y mejoran los síntomas y el estado de salud.

- Si tratamiento insuficiente: Combinación de broncodilatadores de acción larga. También es preferible combinar fármacos β_2 -agonista más anticolinérgicos que aumentar la dosis de un solo fármaco.

EPOC grave-muy grave

- Elección: Añadir corticoides inhalados.

Se pueden usar combinaciones fijas. En el tratamiento de la EPOC no está indicado el uso de corticoides en monoterapia.

- Si tratamiento insuficiente, se podría añadir uno de los siguientes fármacos:
 - Romiflulast. Es un nuevo fármaco inhibidor de la fosfodiesterasa IV que está indicado en pacientes con EPOC asociada a bronquitis crónica en pacientes con reagudizaciones frecuentes.
 - Teofilina: Se considera un broncodilatador de tercera línea, ya que aunque posee propiedades antiinflamatorias y broncodilatadoras, es menos potente y tiene más potencial de efectos secundarios que otros fármacos.

Es importante recordar que hay ciertos fármacos que no están indicados en el EPOC:

- Antitusígenos
- Antagonistas de los receptores de los leucotrienos
- Cromonas
- Mucolíticos

Reagudizaciones:

Las reagudizaciones se definen como un cambio agudo en la situación basal del que cursa con aumento de la disnea, o de la expectoración o con la aparición de expectoración purulenta y que hace que sea necesario un cambio terapéutico.

- Broncodilatadores: La base de tratamiento en las exacerbaciones es el aumento de dosis y frecuencia de los broncodilatadores β_2 -agonistas, a los que se puede asociar anticolinérgicos de acción corta.
- Antibióticos: sólo son pautados en las reagudizaciones asociadas en pacientes con EPOC grave si cumplen dos de los siguientes criterios: aumento de disnea, purulencia en el esputo o aumento del volumen del esputo.
- Corticoides: Los corticoides sistémicos por vía oral están indicados en las reagudizaciones en dosis de 30-40 mg de prednisolona cada 24 horas durante 7 a 10 días.

Tabla I. Farmacocinética de los broncodilatadores inhalados.

Farmacocinética de los Broncodilatadores inhalados				
			Inicio de acción	Duración del efecto
β₂ adrenérgicos	Acción corta	Salbutamol Terbutalina	3-5 minutos	4-6 h
	Acción larga	Formoterol Salmeterol Indacaterol	3-5 min	12 h
			20-30 min	12 h
			5 min	24 h
Anticolinérgicos	Acción corta	Bromuro de ipratropio	15-30 min	4-6 h
	Acción larga	Bromuro de tiotropio	20-30 min	24 h

Tabla II. Fármacos usados en Asma y EPOC (INH: inhalado; NEB: nebulizado; OR: vía oral).

Familia	Fármaco	Vía	Dosis/Intervalo	Dosis máxima
β ₂ -agonistas	Salbutamol	INH	100-200 mc /6-8 h	800 mcg en 24 h
		NEB	2,5-5 mg/6-8 h	10 mg
	Terbutalina	INH	500 mcg/6 h	1.500 mcg/dosis
	Formoterol	INH	12 mcg/12 h	24 mcg/12 h
	Salmeterol	INH	50 mcg/24 h	100 mcg/ 24 h
	Indacaterol	INH	150 mcg/24 h	300 mcg/24 h
Anti-colinérgicos	Bromuro de ipratropio	INH	40 mcg/6-8 h	320 mcg/24 h
		NEB	500 mcg/6-8 h	No superar 2 mg/24 h
	Bromuro de tiotropio	INH	18 mcg/24 h	18 mcg/24 h
Glucocorticoides	Beclometasona	INH	200-100 mcg/6-12 h	2.000 mcg
	Budesonida	INH	200-800 mcg/6-12 h	1600 mcg
	Ciclesonida	INH	160 mcg/24 h	320 mcg/12 h
	Fluticasona	INH	100-500 mcg/12 h	1.000 mcg/12 h
Cromonas	Cromoglicato disódico	INH	40 mg/4-6 h	160 mg/24 h
	Nedocromilo	INH	4 mg /12 h	4 mg/6 h
Antagonistas de leucotrienos	Montelukast	OR	10 mg/24 h	—
	Zafirlukast	OR	20 mg/12 h	—
Xantinas	Teofilina	OR	200-300 mg/12 h	Margen terapéutico 10-20 mcg/ml

Tabla III. Combinaciones disponibles de broncodilatadores.

	Presentación (dosis por inhalación)		Dosis	Dosis máxima
Beclometasona/ Formoterol	Foster® Formodual®	100/6 mcg	1 inh/12 h	2 inh/12 h
Budesonida/ Formoterol	Rilast® Turbuhaler® Symbicort® Turbuhaler®	320/9 mcg 160/4,5 mcg 80/4,5 mcg	1 inh/12 h 1 inh/12 h 1-2 inh/12 h	2 inh/12 h 2 inh/12 h 4 inh/12 h
Salmeterol/ Fluticasona	Anasma® Brisair® Inaladuo® Plusvent® Seretide®	CP	25/50 mcg 25/125 mcg 25/250 mcg	—
		Accuhaler	50/100 mcg 50/250 mcg 50/500 mcg	
Salbutamol/ Beclometasona	Butosol®	100/50 mcg	2 inh/6-8 h	Máximo 1 mg de beclometasona diario

CP: Cartucho presurizado; Inh: inhalación.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- <https://sites.google.com/a/separ.es/separ/>
- <http://www.goldcopd.org/>
- <http://www.gesepoc.com/index.php>
- <http://www.ginasthma.com>
- <http://www.gemasma.com>.

BIBLIOGRAFÍA

1. GINA 2012. Global Initiative for Asthma. Global Strategy for Asthma Management and Prevention NHLBI/WHO Workshop Report. 2006. Disponible en: <http://www.ginasthma.com> Miravittles M, et al.
2. Global Strategy for the Diagnosis, Management, and Prevention of Chronic Obstructive Pulmonary Disease. Update 2011. Disponible en: <http://www.goldcopd.org>
3. Guía Española de la EPOC (GesEPOC). Tratamiento farmacológico de la EPOC estable. Arch Bronconeumol. 2012. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.arbres.2012.04.001>
4. Guidelines for the Diagnosis and Management of Asthma. National Asthma Education and Prevention Program (NAEPP). Disponible en: <http://www.nhlbi.nih.gov/guidelines/asthma/asthgdln.pdf>
5. Young, L.L.Y., Koda-Kimble, M.A. Applied Therapeutics. The Clinical Use of Drugs, 10.a ed., Applied Therapeutics Inc.

Capítulo 23

PATOLOGÍA GASTROINTESTINAL

Residente: **Francisco Apolo Carvajal**

Tutor: **Marta Valero Rubio**

CHU Toledo

INTRODUCCIÓN

DIARREA

a) Definiciones

La diarrea se define como el aumento del número de deposiciones o la disminución de su consistencia respecto al ritmo habitual del individuo. Se considera aguda cuando la duración es inferior a 14 días, persistente cuando la clínica dura de 2 a 4 semanas y crónica cuando se supera este periodo.

b) Clínica

La causa más frecuente de diarrea aguda es la infecciosa, principalmente vírica, mientras que en el caso de las crónicas son los procesos inflamatorios, síndrome de malabsorción e infecciones crónicas en inmunodeprimidos. Otras causas se recogen en la Tabla I.

Tabla I. Tipos de diarrea y causas más frecuentes

Inflamatoria	Osmótica	Secretora	Alteración de motilidad
• Enf. inflamatoria intestinal • Colitis isquémica • Enterocolitis • Enf. autoinmunes • Cáncer de colon • Diverticulitis	• Insuficiencia pancreática exocrina • Laxantes • Sobrecrecimiento bacteriano • Enfermedad celíaca • Síndrome intestino corto • Intolerancia lactosa	• Tumores endocrinos • Malabsorción ácidos grasos y biliares • Infecciosa	• Síndrome colon irritable • Hipermotilidad • Enfermedades neurológicas

La diarrea cursa con dolor abdominal, náuseas, vómitos, incremento del peristaltismo, tenesmo y meteorismo. Pero además puede ir acompañada de otros síntomas en función del tipo de diarrea:

- **Diarrea inflamatoria:** inflamación de la mucosa y submucosa.
- **Fiebre, sangre en heces, dolor abdominal, hipoalbuminemia e hipoglobulinemia** en casos severos.
- **Diarrea osmótica:** diarrea provocada por la presencia de sustancias osmóticamente activas en intestino.
- **Malabsorción, déficit nutricional y mejora con ayuno, acidosis, tendencia a hipernatremia.**
- **Diarrea secretora:** aumento de la evacuación por alteración del intercambio de líquidos y electrolitos.
- **Persiste a pesar de ayuno, deshidratación y pH fecal >6.**
- **Diarrea por alteración de la motilidad:** se debe al aumento del tránsito intestinal.
- **Alterna con estreñimiento, no cede con ayuno.**

Tests diagnósticos: en sangre, bioquímica, hemograma y proteinograma. En heces: cultivo microbiológico, detección de toxinas (*C. difficile*) y anticuerpos (antiendomisio), determinación de grasas, pruebas de intolerancia a la lactosa y detección sangre oculta. También son necesarias técnicas endoscópicas y radiológicas.

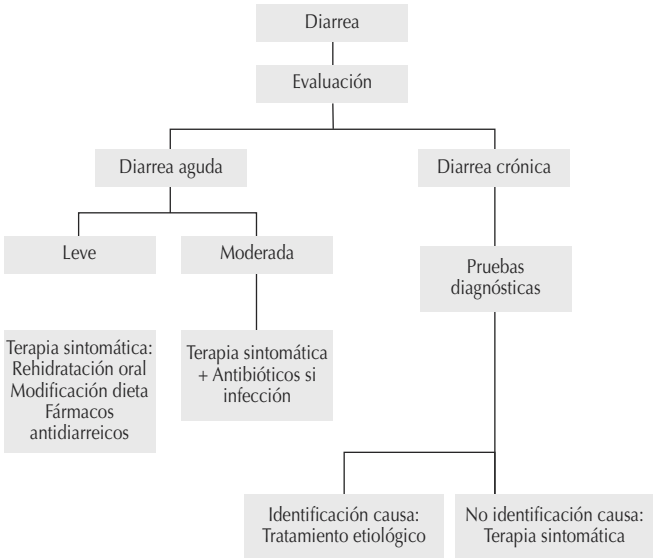
c) Manejo terapéutico

El objetivo del tratamiento es restaurar la pérdida de fluidos y prevenir la deshidratación. Consta de medidas generales y específicas para el tipo de diarrea (ver Figura 1).

Medidas generales

- **Rehidratación, preferiblemente y mientras sea posible por vía oral.** Se recomienda utilizar las soluciones de rehidratación comercializadas de la OMS.
- **Medidas dietéticas, como por ejemplo, dieta pobre en residuos o evitar lactosa.**

Figura 1. Manejo terapéutico de la diarrea



Diarrea aguda

- **Diarrea leve.** Dado el carácter autolimitado del proceso, estas medidas iniciales suelen ser suficientes. En algunos casos puede ser necesario la adición de fármacos antidiarreicos como loperamida y racecadotril, pero no se deben utilizar en enfermedad inflamatoria intestinal (EII), sospecha de megacolon, sospecha de colitis pseudomembranosa, inmunodeprimidos o diarreas con sospecha de infecciones por gérmenes enteroinvasivos.
- **Diarrea grave o moderada con fiebre o síntomas sistémicos.** Iniciar con rehidratación oral y si esta no es tolerada, administrar de forma intravenosa. Utilizar antitérmicos, analgésicos y procinéticos para tratar los síntomas (Tabla II).

Tabla II. Fármacos utilizados en el tratamiento de la diarrea

Antibióticos	
Ciprofloxacino	500 mg/12 h oral
Levofloxacino	500 mg/24 h oral
Cotrimoxazol	800/160 mg/12 h 5 días oral
Metronidazol	500 mg/8 h 7-14 días oral
Vancomicina	125-250 mg/6 h oral
Antidiarreicos	
Loperamida	2 mg tras deposición máximo 8 mg/ día
Racecadotril	100 mg/8 h
Procinéticos	
Metoclopramida	10 mg/8 h

■ Antibioterapia. Solo está indicada en pacientes con fiebre o síntomas sistémicos, sospecha de síndrome disintérico, mayores de 65 años, patología vascular y/o inmunodeprimidos. Los antibióticos que se utilizan son:

- Quinolonas (ciprofloxacino, levofloxacino o norfloxacino). Cotrimoxazol es una alternativa.
- Si se sospecha colitis pseudomembranosa, utilizar metronidazol o vancomicina.
- Si se sospecha parasitosis, utilizar metronidazol.

Diarrea crónica

El tratamiento de la diarrea crónica debe ser etiológico. El tratamiento sintomático solo está indicado en:

- Tratamiento inicial hasta obtener el diagnóstico.
- Cuando tras la realización de pruebas diagnósticas no se alcanza un diagnóstico definitivo.
- Cuando no existe tratamiento específico de la causa o este no es efectivo.

El tratamiento sintomático incluirá rehidratación oral, modificación de la dieta y utilización de fármacos antidiarreicos (Tabla II).

d) Recursos electrónicos

- Cano S. Guía Fistera Diarrea crónica. 2011. www.fisterra.com.
- American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999; 116(6):1461-1463.
- Farthing M. et al. Guía Práctica de la Organización Mundial de Gastroenterología. Diarrea Aguda. Marzo 2008. <http://www.worldgastroenterology.org/acute-diarrhea-in-adults.htm>.
- Wanke C. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. UpToDate. 2012.

e) Bibliografía

- Cano S. Guía Fistera Diarrea crónica. 2011. www.fisterra.com
- American Gastroenterological Association medical position statement: Guidelines for the evaluation and management of chronic diarrhea. *Gastroenterology*. 1999; 116(6):1461-1463.
- Julian A. (coordinador). Manual de protocolos y actuación en urgencias. 2010. Grupo SANED.
- Wanke C. Approach to the adult with acute diarrhea in developed countries. UpToDate. 2012.
- diPiro J. Pharmacotherapy 8th edition. Mac-Graw-Hill. 2011.

ESTREÑIMIENTO

a) Definiciones

Se define estreñimiento cuando al menos se cumplen dos de los siguientes criterios durante tres meses en el último año (Criterios de Roma III):

- Menos de 3 deposiciones a la semana.
- Esfuerzo defecatorio en más del 25% de la deposiciones.
- Sensación de evacuación incompleta en el 25% de las deposiciones.
- Heces duras en más del 25% de las deposiciones.
- Necesidad de manipulación digital para facilitar la evacuación.

b) Clínica

La causa más habitual de estreñimiento es un inapropiado hábito higiénico-dietético. También puede estar provocado por fármacos (Tabla III), enfermedades metabólicas o endocrinas (diabetes, hipotiroidismo), enfermedades neurológicas (Parkinson, esclerosis múltiple), miopatías, tumores gastrointestinales o alteraciones funcionales (disinergia en defecación o tránsito colónico lento).

Tabla III. Fármacos asociados a estreñimiento

• Anticolinérgicos: - Neurólépticos - Antiparkinsonianos • Antidepresivos • Anticonvulsivantes • Antihipertensivos - Antagonistas calcio - Hidralazina, Metildopa	• AINES • Opiáceos • Suplemento de hierro o calcio • Quelantes fósforo
--	---

El estreñimiento se manifiesta como una sensación subjetiva de dificultad del hábito defecatorio. Puede ir acompañado de signos o síntomas de alarma, tales como anemia, antecedentes de neoplasia, pérdida de peso, sangrado rectal, test de sangre oculta en heces positivo, que obligan a realizar análisis de sangre, colonoscopia y pruebas radiológicas para descartar patología orgánica.

c) Manejo terapéutico

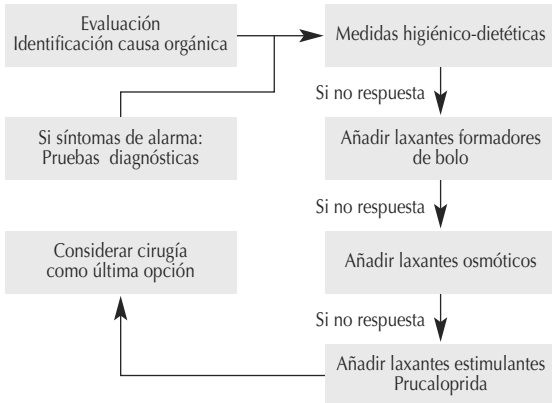
El tratamiento del estreñimiento consiste en:

- Descartar causa orgánica y en caso de existir tratarla.
- Medidas higiénico dietéticas como realizar una dieta equilibrada que incluya abundante fibra, beber abundantes líquidos y hacer ejercicio.
- Utilización de laxantes si no se responde a las medidas higiénico-dietéticas y siempre individualizado a cada paciente (Tabla IV):
 - Formadores de bolo en los pacientes que no toman fibra.
 - Osmóticos cuando las heces son duras.
 - Estimulantes de administración oral y/o rectal cuando existe alteración de la motilidad.
 - Prucaloprida que es un laxante serotoninérgico indicado en mujeres en las que otros laxantes no han funcionado.
- El tratamiento quirúrgico debe ser la última opción para el estreñimiento refractario a otras medidas.

Tabla IV. Fármacos utilizados en el tratamiento de estreñimiento

Formadores de bolo	
Plantago ovata	3,5- 7 g cada día
Laxantes osmóticos	
Lactulosa	15 ml cada 8-12 horas
Lactitol	10-20 g cada 24 horas
Poliethylenglicol sobres	1 sobre cada 8-24 horas
Glicerina rectal	1 supositorio cada 24 h
Enemas salinos	1 enema a demanda
Laxantes Estimulantes	
Bisacodilo rectal/oral	5-15 mg cada noche
Picosulfato	5-15 mg cada noche
Prucaloprida	2 mg cada 24 h

Figura 2. Manejo terapéutico estreñimiento



d) Recursos electrónicos

- Lindberg G et al. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2011 Jul;45(6): 483-7.
- NHS Clinical Knowledge Summaries: Constipation in adults. 2011.
- Alvarez I. Guías Fistera: Estreñimiento. 2012. Disponible en www.fistera.com

e) Bibliografía

- Lindberg G et al.. World Gastroenterology Organisation global guideline: Constipation a global perspective. J Clin Gastroenterol. 2011 Jul;45(6): 483-7.
- Muro E. Obstrucción y estreñimiento. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre. 6ª Edición. 2007
- Alvarez I. Guías Fistera: Estreñimiento. 2012. Disponible www.fistera.com
- Wald. A. Management of chronic constipation in adults. UpToDate. 2012.
- diPiro J. Pharmacotherapy 8th edition. Mac-Graw-Hill. 2011

OBSTRUCCIÓN INTESTINAL

a) Definiciones

La obstrucción u oclusión intestinal se define como la detención completa y persistente del contenido intestinal en algún punto a lo largo del tubo digestivo. Si dicha detención no es completa o persistente se considera suboclusión intestinal.

b) Clínica

La obstrucción intestinal se clasifica en varias entidades clínicas distintas (Tabla V) y suele manifestarse con dolor abdominal acompañado de náuseas y vómitos en la mayoría de los casos, distensión abdominal, ausencia de emisión de gases y heces, además de alteraciones analíticas como consecuencia de deshidratación. Debido a inespecificidad de los síntomas son necesarias técnicas radiológicas para su diagnóstico.

Tabla V. Tipos de obstrucción intestinal
Íleo paralítico: Parálisis músculo liso

Adinámico	Post-cirugía, peritonitis, alteraciones metabólicas (uremia, mixedema, coma diabético), traumatismos, procesos abdominales inflamatorios, compromiso medular, fármacos.
Espástico	Intoxicación por metales pesados, porfiria.
Vascular	Embolia arterial, trombosis venosa.

Mecánico: Obstáculo que impide el paso del contenido intestinal

Extraluminal	Bridas, vólvulos, hernias.
Parietal	Neoplasias.
Intraluminal	Cuerpos extraños, bezoar.

Pseudoobstrucción intestinal: Provocado por dilatación colon

Aguda	Megacolon tóxico y Síndrome Olgivie.
Crónica	Enfermedad Hirschsprugh, enfermedad de Chagas.

c) Manejo terapéutico

El tratamiento de la obstrucción intestinal consiste en:

- Dieta absoluta y corrección de las alteraciones hidroelectrolíticas.
- Colocación de sonda nasogástrica (SNG) en aspiración intermitente y sonda vesical.
- Una vez que el paciente se encuentre asintomático y expulse gases retirar SNG e iniciar tolerancia oral.
- El tratamiento quirúrgico solo está indicado en caso de complicación mayor (perforación, isquemia), diagnóstico etiológico irreversible (hernia estrangulada) y mala evolución del paciente.
- En el caso de pseudoobstrucción intestinal, si la dilatación no revierte con el tratamiento (dilatación 9 cm), añadir al tratamiento neostigmina IV (dosis única 1,5-2 mg) o eritromicina 250 mg cada 8 horas durante 3 días. Si esto no funciona utilizar técnicas endoscópicas o cirugía.

d) Bibliografía

- Muro E. Obstrucción y estreñimiento. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre. 6ª Edición. 2007
- Lopez Gonzalez C. Obstrucción intestinal. Manual de protocolos y actuación en urgencias. 2010. Grupo SANED

ENFERMEDAD POR REFLUJO GASTROESOFÁGICO (ERGE)

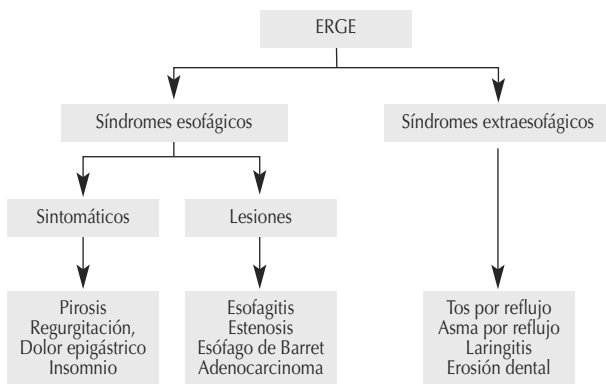
a) Definiciones

La ERGE es la condición que aparece cuando el reflujo del contenido del estómago produce síntomas molestos y/o complicaciones que afectan a la calidad de vida del paciente.

b) Clínica

La ERGE se puede manifestar con síntomas, con lesiones de la mucosa esofágica o con la presencia simultánea de síntomas y lesiones. Según el consenso de Montreal la ERGE puede ser clasificada en función de su componente clínico tal y como se observa en Figura 3.

Figura 3. Clasificación clínica de la ERGE



La severidad de los síntomas del reflujo gastroesofágico no siempre se relacionan con el grado de las lesiones en el esófago. Se consideran síntomas de alarma la disfagia, vómitos persistentes, hemorragia gastrointestinal, anemia ferropénica, pérdida de peso y/o tumoración epigástrica palpable ya que pueden ser sospechosos de cáncer de esófago o estenosis. Ante estos síntomas deben realizarse pruebas endoscópicas.

c) Manejo Terapéutico

El tratamiento de la ERGE tiene como objetivo evitar y/o reducir la exposición ácida del esófago y la sintomatología asociada. Los posibles tratamientos incluyen consejos sobre estilos de vida, medidas higiénico-dietéticas, fármacos y en algunas ocasiones cirugía.

1. Medidas higiénico-dietéticas

- Elevar el cabecero de la cama cuando aparecen síntomas nocturnos.
- Limitar el consumo de alimentos que favorecen el reflujo (grasas, chocolate y alcohol).
- Pérdida de peso y abandono del tabaco.
- Revisar la indicación de fármacos que producen reflujo como los antagonistas de los canales del calcio, los nitratos, teofilina, los opiáceos, los antagonistas α -adrenérgicos y los anticolinérgicos.

2. Tratamiento farmacológico.

La supresión de producción de ácido gástrico es la base del tratamiento farmacológico. Los fármacos que consiguen este fin son los antihistamínicos H_2 (AH_2) y los inhibidores de la bomba de protones (IBP). Los IBP constituyen la mejor opción terapéutica tanto para la terapia continua como a demanda ya que son más eficaces que los AH_2 . El manejo de la ERGE consiste (Figura 4, página siguiente):

■ Tratamiento inicial

- ERGE sintomática y esofagitis leve o moderada.

El tratamiento de inicio son los IBP a dosis estándar durante 4 semanas. Los AH_2 a dosis estándar serán considerados como alternativa. En casos de pirosis leve pueden ser utilizados los antiácidos con o sin alginatos, que neutralizan el ácido (Tabla VI, página siguiente).

Figura 4. Manejo terapéutico de ERGE
(D.E. Dosis estándar D.D. Dosis doble D.M.E. Dosis mínima eficaz)

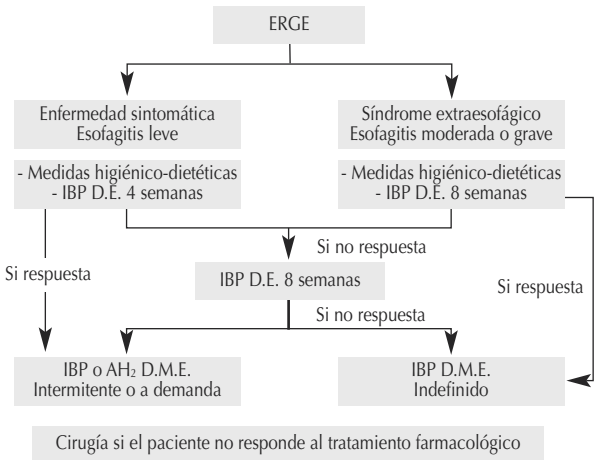


Tabla 6. Dosis estándar de AH₂ e IBP

Antagonistas H₂	
Ranitidina	300 mg/día
Famotidina	40 mg/día
IBP	
Omeprazol	20 mg/ día
Lansoprazol	30 mg/día
Pantoprazol	40 mg/día
Rabeprazol	20 mg/día
Esomeprazol	40 mg/día

- ERGE grave y extraesofágica

Se utilizarán IBP a dosis estándar durante 8 semanas. En caso de patología extraesofágica pueden ser necesarios tratamientos más prolongados.

■ Tratamiento refractario

Si tras el tratamiento inicial con IBP no se obtiene respuesta, se recomienda:

- Doblar dosis de IBP dividiendo la dosis en dos tomas.
- Añadir AH₂, pero su eficacia disminuye cuando son utilizados a largo plazo.

Si tras estas medidas no se obtiene respuesta, la última opción es la cirugía que solo está indicada en pacientes jóvenes que no responden a altas dosis de IBP.

■ Tratamiento de mantenimiento

Si el paciente responde a las medidas iniciales, reducir la dosis de IBP a dosis de mantenimiento o dosis mínima eficaz y mantener de forma indefinida. En casos más leves como enfermedad sintomática o esofagitis leve el tratamiento puede ser discontinuado a demanda o pautado de forma intermitente, pudiendo ser utilizados de forma indistinta IBP o AH₂.

d) Recursos electrónicos

- GPAC: Guidelines and Protocols Advisory Committee. Gastroesophageal Reflux Disease - Clinical Approach in Adults; 2010
- Tarrazo J. A. Guías Fistera: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. 2012. Disponible www.fisterra.com
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Disponible en www.guiasgastro.net

e) Bibliografía

- diPiro J. Pharmacotherapy 8th edition. Mac-Graw-Hill. 2011
- Kahrilas PJ et al. American Gastroenterological Association. American Gastroenterological Association Medical Position Statement on the management of gastroesophageal reflux disease. Gastroenterology. 2008 Oct;135(4):1383-1391.
- Grupo de trabajo de la guía de práctica clínica sobre ERGE. Manejo del paciente con enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE). Guía de Práctica Clínica. Actualización 2007. Disponible en www.guiasgastro.net

- Tarrazo J. A. Guías Fistera: Enfermedad por reflujo gastroesofágico. 2012. Disponible www.fisterra.com
- Kahrilas PJ. Medical management of gastroesophageal reflux disease in adults. UpToDate. 2012

HEMORRAGIA DIGESTIVA

a) Definiciones

Se define hemorragia digestiva como la pérdida de sangre por el tubo digestivo. Según el punto de origen del sangrado puede clasificarse en hemorragia digestiva alta (HDA) cuando se encuentra entre el esfínter esofágico superior y el ángulo de Treitz y hemorragia digestiva baja (HDB) cuando se origina a partir del ligamento de Treitz.

b) Clínica

Las causas de hemorragia digestiva pueden ser muy variadas, las más frecuentes se recogen en la Tabla VII.

La hemorragia digestiva es una patología grave, se puede manifestar como hematemesis y melenas, significativos de HDA o en forma de rectorragia y hematoquecia indicativos de HDB.

Tabla 7. Causas más frecuentes de hemorragia digestiva

HDA	HDB
Úlcera péptica	Enfermedad diverticular de colon
Esofagitis	Angiodisplasia
Gastritis y duodenitis erosiva	Hemorroides, fisura anal
Varices	Neoplasias, pólipos
Gastropatía de la hipertensión portal	EII
Síndrome de Mallory Weiss	Úlcera rectal
Malformación vascular	

Estos síntomas irán acompañados de anemia, disminución de la tensión arterial, aumento frecuencia cardiaca, palidez, sudoración, frialdad de extremidades y en caso de hemorragias graves signos de shock hipovolémico (confusión, taquipnea, oliguria). Estos datos clínicos nos permiten valorar la gravedad de la hemorragia (Tabla VIII) permitiendo una aproximación inicial al tratamiento. La realización de pruebas endoscópicas nos proporciona información pronóstica, se utiliza la escala de Forrest (Tabla IX).

Tabla 8. Gravedad clínica de la hemorragia digestiva

Leve Perdidas Volemia 10%	Asintomático
Moderada Pérdidas Volemia 10-25%	TAS >100, FC <100, Frialdad ligera de piel, Test de ortostatismo (-)
Grave Pérdidas Volemia 25-35%	TAS <100, FC 100 Pulso débil, sudor, palidez, Test de ortostatismo (+)
Masiva Pérdidas Volemia >35%	TAS <80, FC >120, Shock

Tabla 9. Clasificación de Forrest

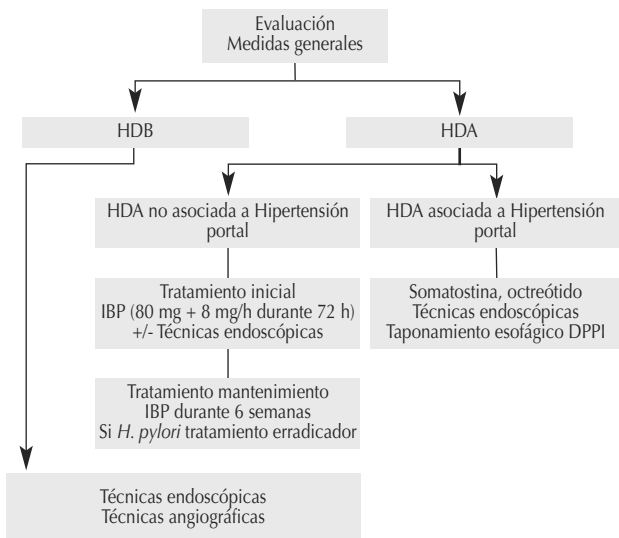
Hemorragia	Clasificación	Visión endoscópica	Recidiva
Activa	Ia	Sangrado a chorro Ib	55-80%
	Ib	Sangrado babeante	
Reciente	IIa	Vaso visible no sangrante	35-55%
	IIb	Coágulo rojo no adherido	15-30%
	IIc	Fondo ulceroso pigmentado	5-10%
Inactiva	III	Lesión limpia sin estigmas	< 5%

c) Manejo Terapéutico

1. Medidas generales

- Evaluar la gravedad de la hemorragia y la situación hemodinámica del paciente.
- Iniciar reposición volémica, preferentemente con cristaloideos isotónicos o coloides si es necesario. Precaución en hemorragias por varices ya que incrementa las pérdidas hemáticas.
- Transfusión de hemoderivados. Cuando hemoglobina $<7-10$ g/dl, en función del compromiso hemodinámico, plaquetas en pacientes antiagregados y plasma fresco o vitamina K en pacientes anticoagulados (ver Figura 5).

Figura 5. Manejo terapéutico de la hemorragia digestiva



2. Hemorragia digestiva alta

■ HDA no asociada a hipertensión portal

- Tratamiento farmacológico: Inhibidores de la bomba de protones a altas dosis (omeprazol o pantoprazol bolus 80 mg + perfusión 8 mg/h durante 72 horas) ya que favorece el proceso de cicatrización. Se debe mantener el tratamiento antisecretor durante 6 semanas y erradicar *H. pylori* si se confirma etiología (Tabla X).

Tabla X. Tratamiento erradicador *H. pylori*

Triple terapia (7-14 días)

Omeprazol 20 mg/12 h + Claritromicina 500 mg/12 h + Amoxicilina 1 g/12 h

Cuádruple terapia. Pacientes no respondedores a triple terapia (10-14 días)

Omeprazol 20 mg/12 h + Bismuto 525 mg/6 h + metronidazol 250 mg/ 6h + tetraciclina 500 mg/ 6 h

- Tratamiento endoscópico hemostático: Indicado en sangrado activo y en las úlceras con vaso visible no sangrante (Forrest I y IIa). Se utiliza aplicación de calor, inyección de fármacos esclerosantes (polidocanol), vasoconstrictores (adrenalina 1:1000) o trombosantes (fibrina) y clips hemostáticos.

■ HDA asociada a hipertensión portal

- Tratamiento endoscópico: Tratamiento de elección, se utiliza la ligadura con bandas.
- Tratamiento farmacológico: Reducción del flujo sanguíneo portal. Se utilizan fármacos como somatostatina, octreótido y terlipresina
- Taponamiento esofágico, derivación portosistémica percutánea intrahepática (DPPI) o derivación quirúrgica.

3. Hemorragia digestiva baja

En la mayoría de los casos cesa espontáneamente.

■ Técnicas endoscópicas: Diverticulitis, angiodisplasias o úlceras

■ Técnicas angiográficas: Hemorragias graves o donde no se identifican las lesiones sangrantes.

- La cirugía solo se indicará para casos de hemorragias activas y persistentes con necesidades de 6-8 unidades de sangre en 24 horas.

d) Recursos electrónicos

- González C. Guías Fistera: Hemorragia digestiva alta y baja. 2010. Disponible en www.fistera.com
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Management of acute upper and lower gastrointestinal bleeding. A national clinical guideline [Internet]. SIGN; 2008 Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/guidelines/fulltext/105/index.htm>

e) Bibliografía

- Martin D. Hemorragia digestiva. Manual de diagnóstico y terapéutica médica. Hospital 12 de Octubre. 6ª Edición. 2007.
- Lombela MM, Martin LR. Hemorragia digestiva. Manual de protocolos y actuación en urgencias. 2010. Grupo SANED
- diPiro J. Pharmacotherapy 8th edition. Mac-Graw-Hill. 2011
- Saltzman JR. Approach to acute upper gastrointestinal bleeding in adults. UpToDate. 2012
- Gonzalez C. Guías Fistera: Hemorragia digestiva alta y baja. 2010. Disponible en www.fistera.com

ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL (EII)

a) Definiciones

Proceso crónico de carácter autoinmune caracterizado por la lesión inflamatoria de la mucosa intestinal. Existen dos tipos de EII:

- Colitis ulcerosa (CU) que afecta a recto y se extiende de forma proximal y continúa al colon.
- Enfermedad de Crohn (EC) que puede aparecer en todo el tracto gastrointestinal (desde boca hasta ano) siendo su localización más frecuente en íleo distal y colon proximal.

A diferencia de la CU, en la EC la afectación suele ser discontinua (aparece en forma de placas) y transmural (afecta a varias capas de la mucosa intestinal).

b) Clínica

La etiología de ambos procesos es desconocida pero se creen que están implicados factores infecciosos, genéticos e inmunológicos y se puede manifestar como un solo episodio agudo que se resuelve y no recurre hasta enfermedad grave que se prolonga en el tiempo (Tabla XI).

Tabla XI. Clasificación de la EII basada en aspectos clínicos

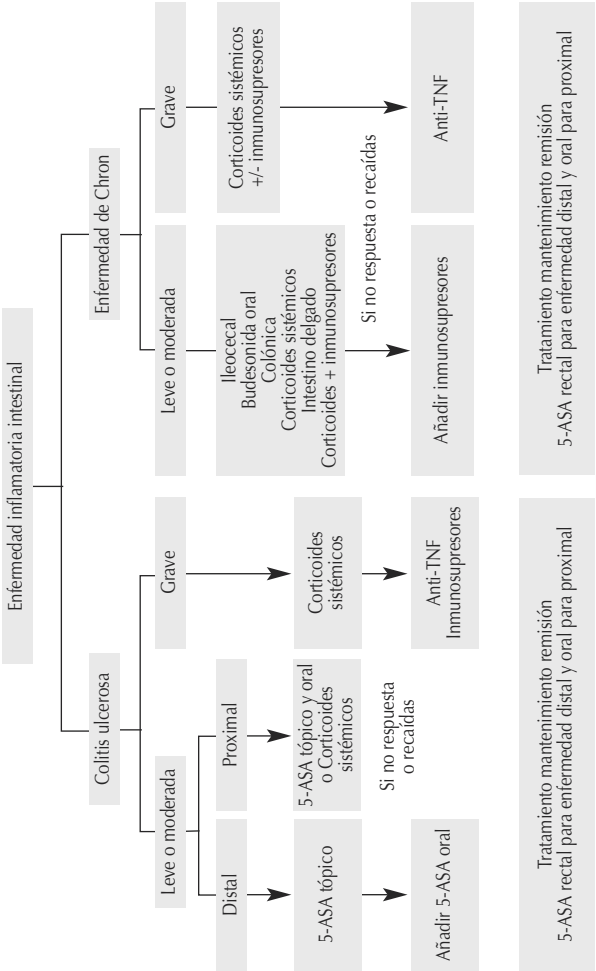
Grado	Colitis Ulcerosa	Enfermedad de Crohn
Leve	<4 deposiciones/día con o sin sangre. No alteraciones sistémicas No elevación de VSG	No hospitalizados que toleran alimentos, no alteraciones sistémicas, no obstrucción, menos 10% pérdida de peso y PCR > límite superior normal
Moderada	>4 deposiciones/día Mínima alteración sistémica	
Grave	>6 deposiciones/día, Alteración sistémica Aumento de VSG (>30 mm/h)	Fracaso enfermedad leve moderada o fiebre, pérdida >10% de peso, dolor abdominal, náuseas vómitos, anemia significativa, no obstrucción y PCR > límite superior de normalidad
Fulminante	>10 deposiciones/día Alteraciones sistémicas graves	PCR elevada y además caquexia, IMC <18, obstrucción intestinal o síntomas persistentes a pesar de tratamiento

El síntoma más característico es la diarrea, frecuentemente con sangre en CU, que va acompañada de fiebre, dolor abdominal, pérdida de peso y manifestaciones extraintestinales como artritis y afectación ocular. En la EC suelen aparecer fisuras o fístulas perianales. En algunos pacientes pueden aparecer complicaciones siendo las más frecuentes megacolon tóxico, hemorragias y estenosis.

c) Manejo terapéutico

El tratamiento de la EII debe ser individualizado por paciente, teniendo en cuenta la actividad, localización, y tipo de enfermedad (Figura 6, página siguiente).

Figura 6. Manejo terapéutico de la enfermedad inflamatoria intestinal



1. Medidas generales

- Evitar estrés, fármacos como los AINES y fumar. Soporte nutricional si existe desnutrición.

2. Tratamiento farmacológico Colitis ulcerosa:

- Enfermedad moderada a leve distal
 - Están indicados los derivados tópicos de ácido 5 aminosalicílico (5-ASA). Si no se obtiene respuesta a los derivados tópicos 5-ASA combinar forma oral y tópica.
- Enfermedad moderada a leve extensa
 - El tratamiento de elección es la combinación de 5- ASA tópico y oral. Si el paciente no lo tolera se recomienda la utilización de corticoides sistémicos.
- Enfermedad grave:
 - Es obligatoria la hospitalización del paciente.
 - Se utilizaran corticoides sistémicos.
 - Si no respuesta considerar anti-TNF (infliximab, adalimumab), ciclosporina o tacrolimus.

Tabla XII.

Derivados del ácido 5-aminosalicílico (5-ASA)

Sulfasalazina	Oral 1-4 g/día
Mesalazina	Oral y Rectal: Dosis variable que depende presentación

Corticoides

Sistémicos	Dosis variable
Budesonida	Oral: 9 mg/día Rectal: 2 mg/día

Inmunosupresores

Azatioprina	Oral: 1,5-2,5 mg/kg/día
Metotrexato	SC, IM, Oral: 15-25 mg/sem

Anti-TNF

Infliximab	IV: Dosis variable
Adalimumab	SC: Dosis variable

3. Tratamiento farmacológico Enfermedad de Crohn

Los 5-ASA y la ciclosporina no están indicados para inducir la remisión en pacientes con EC activa.

■ Enfermedad leve o moderada

- El tratamiento debe iniciarse con budesonida oral, si la localización es ileocal, corticoides sistémicos, si la localización es colónica o corticoides sistémicos más inmunosupresores (azatioprina o metotrexato) en intestino delgado.
- Considerar inmunosupresores ante la falta de respuesta al tratamiento o en pacientes con múltiples recaídas, para espaciar el uso de corticoides.

■ Enfermedad grave

- El tratamiento consiste en la administración de corticoides sistémicos que en el caso de enfermedad de intestino delgado irán asociados a inmunosupresores.
- Considerar el uso de anti-TNF (adalimumab, infliximab) en pacientes con recaídas frecuentes o falta de respuesta a corticoides.

4. Tratamiento farmacológico para mantener remisión

- Colitis ulcerosa. El tratamiento de elección son los 5-ASA, orales para la enfermedad proximal y rectales para la distal.
- Enfermedad de Crohn. El tratamiento de elección son los inmunosupresores. También pueden ser considerados los anti-TNF, pero estos son menos coste-efectivo.

d) Recursos electrónicos

- NICE. Guidance on the use of Infliximab for Crohn's Disease. 2002.
- Página IBD standard, Dispone de mucha información sobre la enfermedad, guías, información al paciente. Disponible en : www.ibdstandards.org.uk
- Guías de práctica clínica Fisterra y UpToDate.

e) Bibliografía

- Bernstein CN, Fried M, Krabshuis JH, Cohen H, Eliakim R, Fedail S, et al. World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflamm Bowel Dis*. 2010;16(1):112-24.
- Dignass A. European Crohn's and Colitis Organisation (ECCO). The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Current management. *J Crohns Colitis*. 2010;4(1):28-62.
- Dignass A. Second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis: Current management.
- Costa C. Guías Fisterra: Enfermedad de Crohn. 2012. Disponible en www.fisterra.com.
- diPiro J. Pharmacotherapy 8th edition. Mac-Graw-Hill. 2011.

Capítulo 24

CIRROSIS HEPÁTICA

Residente: **Claudia L. Bravo Sánchez**

Tutor: **Joaquín Ignacio Serrano López de las Hazas**

Hospital Son Llàtzer Palma de Mallorca

INTRODUCCIÓN

El hígado está formado por parénquima hepático (hepatocitos) y una gran proporción de células no parenquimatosas (células endoteliales sinusoides, células Ito y macrófagos o células de Kupffer). La mayor parte del papel detoxificador del hígado (metabolismo de fase 1 y 2) ocurre en los hepatocitos, mientras que las células no parenquimatosas se encargan de la estructura física y bioquímica del hígado, y del transporte activo de sustancias en la bilis. El hígado tiene una gran capacidad regenerativa, pero esta capacidad puede verse dañada por agentes virales o tóxicos, como virus hepatotropos o el alcohol.

La cirrosis puede definirse como fibrosis del parénquima hepático, que da como resultado formación de nódulos de regeneración, función hepática alterada, restricción del flujo venoso e hipertensión portal. La cirrosis es consecuencia de una respuesta mantenida en la cicatrización de heridas por daño hepático agudo o crónico. Aunque existen una gran cantidad de causas que provocan cirrosis, las principales son las hepatitis víricas crónicas y el daño hepático asociado a consumo crónico de alcohol. Otras causas que pueden provocar cirrosis son: hepatitis autoinmune, cirrosis biliar primaria, colangitis esclerosante primaria, atresia biliar, desordenes metabólicos (p.ej. enfermedad de Wilson o hemocromatosis), condiciones inflamatorias crónicas (p.ej. sarcoidosis), trastornos vasculares, y menos frecuentemente, obesidad.

La Asociación Americana para el Estudio de Enfermedades Hepáticas (AASLD) y la Asociación Europea para el Estudio del Hígado (EASL) clasificaron en 2008 la cirrosis en dos categorías: **compensada** y **descompensada**.

- Cirrosis compensada: presión portal <10 mm Hg y ausencia de complicaciones cirróticas (ascitis, varices hemorrágicas o encefalopatía).
- Cirrosis descompensada: presencia de complicaciones cirróticas: ascitis, hemorragias esofágicas, encefalopatía hepática o síndrome hepatorenal.

Los pacientes con cirrosis compensada son manejados tratando la causa subyacente de la cirrosis, y realizando profilaxis primaria y diagnóstico temprano de sus complicaciones. En pacientes con cirrosis descompensada el objetivo es tratar las complicaciones de la cirrosis y prevenir secuelas.

Este capítulo describe: patogénesis de la enfermedad, complicaciones cirróticas, síntomas clínicos y datos analíticos de estas complicaciones y la aproximación farmacológica a su tratamiento.

DIAGNÓSTICO

Para diagnosticar la cirrosis se usan datos clínicos (ictericia, trastornos de la coagulación...), pruebas de imagen (hígado pequeño y nodular con aumento del calibre de la vena porta, circulación colateral, esplenomegalia...) y datos analíticos.

Clasificaremos los datos analíticos en:

- Datos de daño hepático: Aspartato aminotransferasa (AST o GOT), alaninoaminotransferasa (ALT o GPT) y la fosfatasa alcalina (ALP). Estos datos son de ayuda a la hora de realizar el screening de la enfermedad hepatobiliar y para evaluar la progresión tras daño hepático, pero no miden cuantitativamente la capacidad funcional del hígado. Incrementos en las concentraciones séricas de ALP, AST y ALT sugieren daño hepático. Sin embargo su elevación no es diagnóstico de enfermedad hepática ya que están presentes en otras localizaciones del organismo.

Gamma glutamiltransferasa (GGT) y bilirrubina (BIL) son también datos inespecíficos, puesto que sus incrementos séricos sugieren daño hepático, pero también daño biliar.

- Datos relacionados con la capacidad funcional del hígado: Albúmina (ALB), factores V y VIII, tiempo de protrombina (TP) y el International Normalized Ratio (INR). Solo las células del parénquima hepático sintetizan ALB, sin embargo, cambios en su concentración sérica pueden deberse a otros factores como malnutrición, proteinuria y pérdidas gastrointestinales (GI). Así mismo, la prolongación del TP puede estar relacionada con un déficit de vit K por malnutrición, malabsorción u obstrucción del tracto biliar.

Por todo lo descrito se utiliza la **clasificación de Child-Pugh**, que ayuda a los clínicos a evaluar el grado de gravedad de la enfermedad hepática, a predecir el pronóstico a largo plazo, la calidad de vida y la necesidad de un trasplante de hígado.

Usando la suma de puntos de la escala (Tabla I) se clasifica el daño hepático crónico en tres clases: A, B o C (Tabla II).

Tabla I. Escala de la clasificación de Child-Pugh

Medición	1 punto	2 puntos	3 puntos
Bilirrubina (total) (mg/dl) (*)	<2	2-3	>3
Albumina sérica (g/l)	>3.5	2.8-3.5	<2.8
INR / Tiempo de protrombina	<1.7 / >50%	1.7-3 / 50-30 %	> 2.30 / <30%
Ascitis	Ausente	Suave a Moderada	Refractaria o Severa
Encefalopatía hepática (grado) (**)	Ausente	Grado I-II	Grado III-IV

(*) En la colangitis esclerosante primaria y la cirrosis biliar primaria: <4 mg/dl (1punto), 4-10 mg/dl (2 puntos), >10 mg/dl (3puntos).

(**) Criterios de West Haven

Tabla II. Clasificación de Child-Pugh

Puntos	Clase	Supervivencia al cabo de 1 año	Supervivencia al cabo de 2 años	
5-6	A	100%	85%	} CIRROSIS COMPENSADA
7-9	B	81%	57%	
10-15	C	45%	35%	} CIRROSIS DESCOMPENSADA

La limitación de la clasificación Child-Pugh es el uso de medidas subjetivas como la ascitis y la encefalopatía hepática que son materia de la interpretación clínica y pueden ser alteradas por la terapia.

Un método alternativo para evaluar la supervivencia a corto plazo en pacientes con enfermedad hepática es la puntuación **Model for End-Stage Liver Disease** (MELD) que utiliza datos de laboratorio (Creatinina, BIL e INR). (ver recursos electrónicos).

Debido a la correlación entre la puntuación MELD y la mortalidad a corto plazo, en muchos países ha sustituido a la puntuación Child-Pugh para priorizar la asignación de órganos en lista de espera de trasplante hepático.

De todo lo anterior se deduce que si la cirrosis evoluciona su consecuencia última será la necesidad de trasplante hepático. Por ello a los pacientes con cirrosis compensada se les hará un seguimiento periódico (generalmente cada seis meses) con control clínico, analítico y ecográfico, con el objetivo de detectar las complicaciones de la cirrosis y el diagnóstico precoz de hepatocarcinoma. Para los cirróticos descompensados el único tratamiento efectivo es el trasplante hepático.

COMPLICACIONES DE LA CIRROSIS HEPÁTICA

1. Ascitis

La ascitis o acumulación de líquido en la cavidad peritoneal es el síntoma clínico más frecuente encontrado en la cirrosis. Esta complicación puede ser detectada durante el examen físico cuando se han acumulado más de 3 L de fluido. Una vez se determina ascitis, la supervivencia al año del paciente disminuye en un 50%.

En la cirrosis el flujo que sale de la vena hepática está restringido por lo que aumenta la presión en la vena porta. Esto hace que un incremento de presión en la vena hepática aumente la presión intrahepática y se desarrolle ascitis a través de la cápsula hepática.

La hipertensión portal de la cirrosis se asocia con una dilatación esplácnica y un aumento del flujo esplácnico lo que produce un aumento del óxido nítrico (NO), un vasodilatador muy potente.

El sistema compensa esta vasodilatación aumentando el gasto cardíaco y reteniendo sodio y agua en los riñones, como resultado de la activación del sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA).

Dicha activación conlleva a un empeoramiento de la ascitis. Esto, unido a que la capacidad del sistema linfático es excedida y a una disminución en la habilidad del líquido para ser contenido dentro del espacio vascular debido a una síntesis de ALB disminuida, contribuye al desarrollo de la ascitis.

Tratamiento

El tratamiento de la ascitis se basa en tres recomendaciones: restricción de sodio, restricción de líquidos por hiponatremia dilucional severa y el uso de diuréticos oral¹¹. Las recomendaciones generales se hayan resumidas en la siguiente tabla (Tabla III).

Tabla III. Tratamiento de la ascitis

TRATAMIENTO	MECANISMO	RECOMENDACIONES
Restricción de Sodio	Osmótico. Refuerza la movilización de la ascitis	No superar la ingesta de 2g de Cloruro sódico/día
Restricción de agua	Evita la hiponatremia dilucional ([Na] sérica < 135meq/L)	Restricción de agua en pacientes cirróticos con hiponatremia dilucional severa. ([Na] sérica < 120-125 mEq/L)
Diuréticos orales	Contrarrestan los efectos de la elevada [aldosterona] plasmática, consecuencia de la activación del SRAA y de la disminución de su metabolismo hepático	Espironolactona: Dosis inicial 25-50 mg / día, pudiéndose aumentar a 100- 400 mg/día. Combinar con restricción de Na (0,5-2 g/día) y furosemida para potenciar la diuresis y minimizar el riesgo de hiperkalemia. Comenzar con espironolactona 100 mg y furosemida 40 mg simultáneamente. Estas dosis pueden aumentarse cada 3-5 días, manteniendo la proporción 100:40. Dosis máximas 400/160 mg. Triamtereno y amilorida pueden usarse como alternativa. Se administran vía oral ya que vía iv disminuyen el filtrado glomerular (FG), siendo contraproducente.

Monitorización de la respuesta clínica

El manejo incluye asegurar pérdida de peso, mantener el balance electro-lítico y prevenir las complicaciones de la terapia diurética¹¹.

Diuresis: La pérdida máxima de volumen por día dependerá de la presencia o ausencia de edema periférico. Esto se debe a que diuresis > 0,5-1L/día pueden asociarse con deplección de volumen, hipotensión y función renal comprometida. En ausencia de edema periférico: diuresis ≤ 0,5 L/día. Con edema periférico: pueden tolerar mayor diuresis.

También se debe monitorizar el peso corporal y la relación ingesta de líquidos / pérdidas urinarias. Idealmente la pérdida urinaria > la ingesta de líquidos entre 300 y 1000 mL/día.

[Creatinina] [Na] y [K] urinario: estos valores pueden ser monitorizados para establecer la necesidad de aumentar la dosis de espironolactona. Un nivel bajo en orina de la proporción Na: K (<1) sugiere una actividad excesiva de Aldosterona por lo que dosis superiores de espironolactona pueden ser necesarias.

Ascitis refractaria

Un 10% de las ascitis no responden al tratamiento anterior. Son las denominadas ascitis refractarias, que requieren medidas más agresivas de segunda línea: paracentesis evacuatorias y/o procedimientos de derivación.

■ **Paracentesis evacuatoria:** Consiste en una eliminación de líquido ascítico de la cavidad abdominal con una aguja o catéter. Aunque puede eliminar grandes cantidades de líquido (hasta 10L) la eliminación de tan sólo 1L supone una gran alivio del dolor y del distress respiratorio que ocurre en la ascitis masiva. El fluido ascítico a menudo se acumula rápidamente tras la paracentesis, debido al trasudado de líquido desde los compartimentos intersticiales y plasmático a la cavidad peritoneal. Las complicaciones más graves de una paracentesis de gran volumen son hipotensión, oliguria, encefalopatía e insuficiencia renal. Esta técnica se asocia con una disfunción circulatoria caracterizada por una reducción de la resistencia vascular sistémica y un incremento de la actividad vasoconstrictora, por lo que a las 24-48 horas después del procedimiento la función renal empeora. Para prevenir esta disfunción se administran infusiones de **ALB intravenosa** (iv).

Para paracentesis ≥ 5 L se administran de 6 a 8 g de ALB por cada L de líquido ascítico retirado³ (1 vial de 50ml al 20% por cada 1,25 l de líquido ascítico retirado)⁶. La infusión de ALB tras paracentesis de <4 a 5L no es necesaria.¹¹

Como alternativa terapéutica a la ALB se ha explorado el uso de dextrano 70 y otros **expansores plasmáticos**¹¹ sintéticos en combinación con paracentesis. Generalmente se utilizan a dosis de 8g por L de líquido retirado⁶.

■ **TIPS (derivación portosistémica intrahepática transyugular):** Es una técnica quirúrgica para establecer una derivación en pacientes con hipertensión portal. Consiste en abrir un conducto que comunique la vena hepática y un segmento intrahepático de la vena porta con un stent metálico expansible durante un procedimiento angiográfico. Esto permite a la sangre retornar a la circulación sistémica, reducir la presión portal aumentando el filtrado glomerular (FG), la diuresis y la excreción urinaria de sodio. Las mayores complicaciones de TIPS son encefalopatía grave (20%) y oclusión de la derivación. La selección de procedimientos de derivación quirúrgica puede incluir la evaluación a la candidatura a trasplante hepático ya que algunos procedimientos pueden complicar la viabilidad de un futuro trasplante hepático.

Se recomiendan TIPS para aquellos pacientes con paracentesis contraindicada, inefectiva (>3 veces/mes) o no tolerada.

■ **Anastomosis peritoneovenosa:** Consiste en implantar un válvula quirúrgicamente en la pared abdominal, una cánula intrabdominal, y un tubo de salida tunelizado subcutáneamente desde la válvula a una vena que vacíe directamente en la vena cava superior.

La falta de beneficio en la supervivencia, las complicaciones quirúrgicas que dificultan un futuro trasplante hepático, y el alto riesgo de oclusión de la anastomosis hacen que se reserve esta técnica a pacientes no candidatos a trasplante hepático no respondedores a terapias estándar, con funciones renal y hepática moderadamente preservadas.

2. Peritonitis bacteriana espontánea (PBE)

Se define como infección espontánea del líquido ascítico en ausencia de una fuente intrabdominal identificada de infección o inflamación. Representa un 25% de las infecciones en pacientes cirróticos, con una mortalidad asociada del 30 al 50%. El diagnóstico viene definido por un recuento de células polimorfonucleares (PMN) > a 250 cel/ μ L o cultivo bacteriano positivo de líquido ascítico. Los agentes causales más frecuentes de PBE son bacilos G(-) entéricos, generalmente *Escherichia Coli* y *Klebsiella spp*, así como neumococos.

La cirrosis puede llevar a un sobrecrecimiento bacteriano intestinal. Además, la permeabilidad intestinal está reforzada por la hipertensión portal favoreciendo la translocación bacteriana. Esto, así como la incapacidad del intestino para contener bacterias y el fallo del sistema inmune para aclarar los organismos, originan la infección.

Tratamiento

Tras diagnosticarse PBE y sin esperar a los resultados del cultivo debe realizarse un tratamiento antibiótico empírico con cefalosporinas de tercera generación. El tratamiento de elección⁶ es: **cefotaxima** 2gr/8h iv. También pueden utilizarse **ceftriaxona** 2gr/24h iv o **amoxicilina-clavulánico** 1gr/6-8h iv 2 días + 500mg/8h vía oral (vo) 6-12 días. En pacientes que no hayan realizado profilaxis con quinolonas se puede emplear **ofloxacino** 400mg/12h o **ciprofloxacino** 500 mg/12h vo. La duración mínima del tratamiento es de 5 días siempre que hayan desaparecido los signos y síntomas de la infección. En caso de alergia a β -lactámicos puede utilizarse ciprofloxacino iv.

Profilaxis de la PBE

Pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva, y aquellos con un episodio previo de PBE deben recibir profilaxis antibacteriana.

Pacientes con un episodio previo de PBE El antibiótico de elección es **norfloxacino** 400mg/día vo⁸. Cuando no se pueda utilizar norfloxacino, las alternativas terapéuticas son: **ciprofloxacino** 500mg/día vo, o **cotrimoxazol** 800/160mg día vo⁸. Duración indefinida.

Pacientes con cirrosis y hemorragia digestiva: **norfloxacino** 400mg/12h vo o cotrimoxazol 800/160 /12h vo.

Tabla IV. Manejo farmacoterapéutico de la PBE

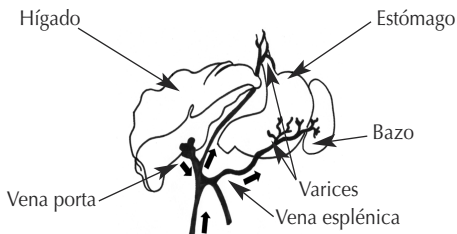
	TRATAMIENTO	PROFILAXIS (*)
Primera elección	cefotaxima 2gr/8h iv	norfloxacino 400mg/día vo
Otras opciones	ceftriaxona 2gr/24h iv amoxicilina-clavulánico 1gr/6-8h iv 2 días + 500mg/8h vo 6-12 días ofloxacino 400mg/12h vo ciprofloxacino 500 mg/12h vo	ciprofloxacino 500 mg/día vo cotrimoxazol 800/160mg día vo

(*) En pacientes con cirrosis y hemorragia digestivas las dosis de norfloxacino y cotrimoxazol se administran cada 12 horas.

3. Varices gastroesofágicas

Las varices gastroesofágicas son venas dilatadas del tracto GI superior que sobresalen en el lumen esofágico y gástrico. La mayoría de los pacientes cirróticos con hipertensión portal pueden desarrollar varices hemorrágicas. Al aumentar la presión en la vena porta también se eleva la presión en las venas que salen de la vena porta, como la vena coronaria que riega la parte baja del esófago y la parte alta del estómago y las venas que riegan el bazo y el tracto GI. Debido a que las venas están diseñadas para una baja presión circulante el aumento de presión conlleva varices. Si la presión continúa incrementándose los pacientes están en riesgo de sufrir varices hemorrágicas. Notar que hasta que las varices sangran no causan ningún síntoma o complicación. Su diagnóstico es endoscópico.

El sangrado masivo de varices gastroesofágicas es la primera causa de muerte en pacientes con cirrosis. Por ello se considera una urgencia médica y debe ser tratada inmediatamente. El tratamiento incluye, por un lado, la reposición de volumen y manejo agudo del sangrado, y por otro la profilaxis primaria y secundaria de la recurrencia aguda de varices.



Tratamiento

En episodios de sangrado agudo la prioridad es la estabilización hemodinámica (fluidoterapia iv, monitorización de tensión arterial, pulso y diuresis, sondaje nasogástrico). Hay que tener cuidado cuando se corrige la hipovolemia en paciente cirróticos, para no aumentar el grado de hipertensión portal con sobrecarga circulatoria, ya que aumentaría el riesgo de sangrados posteriores.

Inmediatamente después, debe iniciarse el tratamiento farmacológico para reducir el sangrado y el riesgo de hipotensión que lleva a fallo renal. Además los pacientes con enfermedad hepática y BIL aumentada, generalmente tienen deficiencia de VIT K, debido a la malabsorción de grasas, por lo que la administración de 10 mg de vitamina K subcutánea u oral diaria mejora el TP¹¹.

Vasoconstrictores

Diversos fármacos vasoconstrictores se han usado para el control del sangrado varicoso. El primero fue la vasopresina, pero debido a su eficacia limitada y a sus efectos adversos (arritmias, gangrena y retortijones) se ha sustituido por otros.

■ **Somatostatina:** Se administra una dosis de carga de 250 µg en bolo iv seguido de una perfusión de 3 mg en 500ml de suero fisiológico cada 12 horas. Mantener hasta 48-72 horas después de controlada la hemorragia. Duración máxima del tratamiento 120 horas (5 días)⁴.

■ **Octeótrido:** Es un análogo sintético de la somatostatina con propiedades similares y una vida media plasmática ligeramente mayor. El octeótrido ha demostrado ser efectivo en el sangrado agudo varicoso. Tiene una eficacia similar a la vasopresina y al balón sonda, con menos efectos adversos. Se administra una dosis de carga de 50 a 100 µg en bolo iv seguido de una infusión de entre 25-50 µg/hora hasta 5 días⁴.

En general tanto octeótrido como somatostatina son bien tolerados. Se reserva la vasopresina como segunda línea.

- **Vasopresina:** Se debe administrar en infusión continua debido a su corta vida media plasmática. Para minimizar los posibles efectos adversos se debe usar la dosis más baja efectiva.

Generalmente se inicia la infusión a 0,2-0,4 unidades/minuto y se incrementa cada hora a 0,2 unidades/minuto hasta que se obtenga control de sangrado (máximo 0,8 unidades/minuto). Después de 12 horas del control del sangrado la infusión debe bajarse a la mitad. Dosis mayores a 1 unidad/minuto no hacen efecto en pacientes no respondedores a dosis bajas. Debido a sus efectos potenciales cardiovasculares y dermatológicos debe usarse sólo cuando sea necesario y durante el periodo necesario para controlar el sangrado. La duración de la infusión no debe superar las 24 horas¹¹.

- **Nitroglicerina:** La nitroglicerina puede ayudar a minimizar los efectos secundarios cardíacos y vasculares de la vasopresina. Además reduce la presión portal. Dosis de administración: 10-50 µg/min iv¹.

- **Terlipresina:** Es un análogo sintético de la vasopresina. Es el único medicamento para el tratamiento agudo de hemorragias varicosas que ha demostrado una mejora en la supervivencia de los pacientes

Se administra en forma de bolos iv una dosis cada 4h ajustada al peso del paciente: peso <50 Kg/1 mg, peso 50-70 Kg/1,5 mg, peso >70 Kg/2 mg. Mantener hasta control de la hemorragia, hasta un máximo de 48h⁴.

Escleroterapia y ligadura endoscópica de varices (LEV)

Tras una estabilización hemodinámica es obligado realizar una endoscopia urgente antes de 12 horas. Esto permite establecer la causa del sangrado o detener los focos hemorrágicos mediante ligaduras.

LEV es la forma recomendada de terapia para el sangrado agudo de varices esofágicas aunque también se puede usar la escleroterapia (inyección de esclerosantes) si la LEV es de dificultad técnica. Los tratamientos endoscópicos se usan mejor en combinación con los tratamientos farmacológicos, que preferentemente han de usarse antes de comenzar la endoscopia. Se recomienda para el tratamiento y control de la hemorragia aguda la combinación de LEV con farmacoterapia vasoconstrictora.

Sondas-balones

Mediante la tamponación con balones se controla la hemorragia por compresión directa en el sitio de sangrado.

Es importante recordar que solo es una medida temporal. Aporta un control temporal sobre el sangrado para dar tiempo a que otras medidas sean llevadas a cabo. Se usa sólo en el sangrado masivo y por un máximo de 24 horas ya que tras 48-72 horas puede causar necrosis por presión.

Derivaciones portosistémicas

Están indicadas en casos de resangrado. Existen dos modalidades: TIPS y cirugía.

Los **TIPS** son menos invasivos y más rápidos que la cirugía. Se pueden usar como puente al trasplante hepático y pueden ser efectivas como opción no quirúrgica en pacientes con cirrosis avanzada con sangrado recurrente y no controlados con terapia endoscópica y farmacológica

Mediante **cirugía** se realizan anastomosis portosistémicas con las que el flujo portal se deriva hacia la vena cava inferior.

Profilaxis*Profilaxis infecciosa*

La hemorragia varicosa es un factor de riesgo para el desarrollo de infecciones bacterianas graves. Se recomiendan 7 días de profilaxis antibiótica para prevenir la PBE con norfloxacin 400 mg/12 horas oral o ciprofloxacino 400 mg/12 horas iv cuando la administración oral no es posible. En aquellos centros donde hay una alta prevalencia de resistencia a quinolonas se emplea ceftriaxona 1gr/día iv¹¹.

Profilaxis primaria

La profilaxis primaria es la que se lleva a cabo en pacientes sin antecedentes de sangrado. Está encaminada a reducir la hipertensión portal más de un 20% del nivel basal.

Los **betabloqueantes no selectivos** son el tratamiento de elección. Reducen la hipertensión portal mediante la reducción de flujo a la vena porta como resultado de una disminución en el gasto cardíaco y en el flujo sanguíneo esplácnico.

La dosis de inicio es de 10 mg de **propanolol** 3 veces al día o **nadolol** 40 mg /día. Realizar aumentos progresivos de dosis cada 2-5 días hasta conseguir una disminución de al menos un 25% de la frecuencia cardíaca basal o conseguir en reposo 55-60 latidos por minuto. Los betabloqueantes deben ser titulados hasta la máxima dosis tolerada y ha de evitarse su interrupción brusca¹¹.

LEV solo se considera en pacientes con intolerancia a betabloqueante cuando estos están contraindicados o en no cumplidores.

Profilaxis secundaria

Todos los pacientes que han sufrido un episodio de sangrado varicoso deben recibir tratamiento para prevenir episodios de resangrado.

A esto se le conoce como profilaxis secundaria. El tratamiento recomendado es el **uso combinado de betabloqueantes no selectivos y LEV**, o la combinación de betabloqueantes y nitratos (5-mononitrato de isosorbida)¹¹.

Es importante retrasar el tratamiento con betabloqueantes hasta que se haya recuperado del episodio inicial de sangrado varicoso. El inicio de betabloqueantes durante el tratamiento de hemorragia aguda puede bloquear la taquicardia aguda del paciente en respuesta a su hipotensión, comprometiendo su supervivencia.

El siguiente cuadro (Tabla V) contiene un resumen del manejo profiláctico de las varices gastroesfágicas

Tabla V. Profilaxis de varices gastroesofágicas		
TIPO DE PROFILAXIS	TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Profilaxis infecciosa	Norfloxacino 400mg/12h oral Ciprofloxacino 400mg/12h iv	Duración de 7 días Centros con resistencia a quinolonas: ceftriaxona 1gr/día iv
Profilaxis primaria	Propanolol 10 mg/8h vo Nadolol 40 mg/día vo	Realizar aumentos progresivos cada 2-5 días. No suspender bruscamente el tratamiento
Profilaxis secundaria	Betabloqueantes no selectivos + LEV Betabloqueantes no selectivos + nitratos	Realizar aumento

4. Encefalopatía hepática

La encefalopatía hepática es un desorden metabólico del SNC que ocurre en pacientes con cirrosis avanzada o fallo hepático fulminante. Los síntomas incluyen estado mental alterado, asterixis (flapping) y fetor hepático. Causas que la precipitan pueden ser sangrado gastrointestinal, hipovolemia inducida por diuréticos y/o anormalidades electrolíticas, alcalosis metabólica así como drogas sedantes.

La patogénesis de la encefalopatía hepática tiene origen multifactorial: un metabolismo del amonio anormal, una alteración en la proporción de aminoácidos aromáticos /aminoácidos de cadena ramificada, y la presencia de productos nitrogenados de origen intestinal en la circulación sistémica debido al fallo hepático.

La combinación de estos factores conducen a un desequilibrio en los neurotransmisores cerebrales GABA y 5-HT, una alteración en la permeabilidad de la barrera hematoencefálica, y una exposición a toxinas acumuladas por parte del cerebro.

El tratamiento farmacológico de la encefalopatía se guía por una comprensión de la patogénesis del trastorno y el estadio de gravedad en cada uno de los pacientes. En la mayoría de los casos la encefalopatía hepática es reversible totalmente así pues, es más un trastorno metabólico o neurofisiológico que orgánico. La encefalopatía grave o progresiva puede llevar a daño cerebral irreversible (debido a un aumento de la presión intracraneal), hernias cerebrales o muerte.

Tratamiento y manejo general

Después de identificar y retirar las causas precipitantes del coma hepático, el manejo terapéutico tiene como objetivo primario reducir la cantidad de amonio y productos nitrogenados del sistema circulatorio.

Dieta

En 2006 la Sociedad Europea de Nutrición Parenteral y Enteral (ESPEN) recomendó una ingesta energética de entre 35/40 Kcal/Kg de peso /día y de proteínas de entre 1,2 y 1,5 Kg de peso y día para pacientes cirróticos o aquellos que esperan trasplante hepático¹¹.

Laxantes disacáridos (no absorbibles)

La **lactulosa** es metabolizada por las bacterias del tracto GI a ácido láctico, acético y fórmico que acidifican el contenido intestinal. Esta acidificación convierte al amonio en ion amonio, menos absorbible, y también disminuye la absorción de aminoácidos aromáticos de la dieta. Aunque la lactulosa es el pilar del tratamiento de la encefalopatía, hay pocos datos de su eficacia.

Se administra una dosis inicial de 30-45 mL cada 1-2 horas vo o por sonda nasogástrica (SNG) en pacientes comatosos hasta la primera evacuación. La dosis después se titula hasta conseguir 2-3 deposiciones blandas al día (15-45 ml/ 12-8 horas generalmente)⁶.

También se puede emplear un enema de retención rectal de 300 ml de lactulosa en 700 mL de agua¹¹. La mezcla de lactulosa-agua (125 mL) se retiene por 30-60 minutos aunque es difícil en pacientes con estado mental alterado.

El efecto beneficioso de la lactulosa ocurre a las 12-48 horas. La administración crónica de lactulosa permite una tolerancia mejor a las proteínas de la dieta y es bien tolerada si las dosis son lo suficientemente bajas para evitar diarrea.

Los efectos secundarios son: distensión abdominal, flatulencia o eructos. La dilución con zumo de frutas, bebidas carbonatadas o agua puede reducir el excesivo dulzor del jarabe.

El lactitol es la alternativa a la lactulosa para aquellos pacientes que no la toleran. Se inicia su administración con dosis de 0,5-0,7 g/Kg repartidos en 3 tomas diarias. Tras 24 horas se ajusta la dosis para conseguir 2 deposiciones semiblandas diarias. Para su administración por SNG o enema rectal se prepara una solución al 40% añadiendo 200g de lactitol a 200 ml de agua destilada caliente.

Una vez enfriada la disolución se completa hasta un volumen final de 500 ml. En SNG se usan 1-2 ml/kg de la solución al 40% repartidos en varias tomas y en enema de retención se administran 500 ml de la solución al 40% hasta 4-6 veces/día⁴.

Antibióticos

Su finalidad es reducir la flora bacteriana intestinal para disminuir la formación de productos nitrogenados.

El más empleado es la **paromomicina**, un aminoglucósido de absorción intestinal mínima. Se administra a dosis de 4g/día repartidos en varias dosis (p.ej. 30 ml c/4 horas) durante 5-6 días⁴. No se aconsejan tratamientos prolongados debido a su ototoxicidad y nefrotoxicidad. En caso de uso crónico es conveniente realizar una audiometría anual.

Otra alternativa es la **rifaximina**. Se trata de un antibiótico sintético estructuralmente relacionado con la rifamicina. Tiene un amplio espectro de actividad antibacteriana y una limitada absorción sistémica. Se emplea a dosis de 200 mg/6 horas, incrementables hasta 400 mg c/8 horas⁴. Duración máxima del tratamiento 7 días. Se tolera bien, los efectos adversos son flatulencia, náuseas, vómitos y, con el uso prolongado, se han descrito también episodios de urticaria. En tratamientos de más de 2 meses, puede dar lugar a sobreinfecciones bacterianas (diarrea asociada *Clostridium difficile*).

La neomicina es un aminoglucósido de acción local digestiva. Existen diferentes pautas posológicas que abarcan desde 500 mg/8 horas² hasta 2 g/4 horas⁴. Duración del tratamiento 5-7 días. El uso crónico en pacientes con insuficiencia renal grave puede producir ototoxicidad y nefrotoxicidad.

La monitorización rutinaria de creatinina (Cr) sérica, la presencia de proteínas en orina y la estimación del CI Cr es recomendable en pacientes que reciben altas dosis más de 2 semanas. También puede producir síndrome de malabsorción.

Flumazenilo

El uso del **flumazenilo** se basa en la teoría de la acumulación de sustancias similares a las benzodiacepinas (BDZ) endógenas en la encefalopatía hepática. Como el flumazenilo es un antagonista de las BDZ se ha evaluado su papel en el tratamiento. Pero al ser un producto iv con beneficios modestos en el tratamiento de la encefalopatía hepática no es una opción de tratamiento ideal¹¹.

En la Tabla VI se incluye un resumen del tratamiento.

Tabla VI. Tratamiento de la encefalopatía hepática

TRATAMIENTO	RECOMENDACIONES
Dieta	Requerimientos calóricos:35-40 Kcal/Kg /día. Proteínas:1,2 -1,5 Kg/peso/día para pacientes cirróticos o que esperan trasplante hepático
Laxantes disacáridos (no absorbibles)	Lactulosa: Dosis inicial:30-45 ml c/1-2 h vo o SNG hasta 1ª evacuación. Después titular hasta 2-3 deposiciones blandas/ día (15-45 ml/12-8h). Enema de retención rectal:300 ml lactulosa /700 ml agua. La mezcla de lactulosa-agua (125ml) se retiene 30-60 min. Alternativa: lactitol. Dosis inicial:0,5-0,7 g/Kg repartido en 3 tomas/día. Tras 24horas titular hasta 2 deposiciones semiblandas/día. Administración por SNG o enema rectal: solución al 40%. SNG:1-2ml/kg repartidos en varias tomas. Enema de retención:500 ml 4-6 veces/día.
Antibióticos	Paromomicina: 4g/día repartidos en varias dosis (generalmente 30 mL c/4h) 5-6 días Rifaximina: Dosis inicial 200 mg/6h, incrementables hasta 400 mg c/8h.Máx:7 días Neomicina: Dosis: 500mg/8h hasta 2g/4h. Duración del tratamiento 5-7 días

5. Síndrome hepatorenal (SHR)

Se trata de una complicación de la cirrosis avanzada y se diagnostica por exclusión de otras patologías renales.

Se caracteriza por una vasoconstricción renal intensa que lleva a una perfusión renal y filtrado glomerular muy bajo, así como una disminución en la capacidad para excretar Na y agua.

Se clasifica en 2 categorías: **SHR tipo1** caracterizado por un fallo renal agudo y progresivo, definido por la duplicación de la Cr inicial por encima de 2,5 mg/dL en menos de 2 semanas. Las causas que lo precipitan son PBE o una paracentesis de gran volumen.

La supervivencia media sin tratamiento es <1 mes. En cambio los **SHR tipo 2** tienen un deterioro progresivo de la función renal con una Cr sérica de 1,5 a 2,5 mg/dL. Se asocia a menudo con ascitis refractaria y tienen una mejor tasa de supervivencia.

Tratamiento:

El tratamiento definitivo para este síndrome es el trasplante hepático. Es el único que asegura supervivencia a largo plazo.

El objetivo de la terapia farmacológica es revertir el HSR lo más posible antes del trasplante, para que el paciente sobreviva hasta que se le asigne un órgano de donante.

La **terlipresina** es el tratamiento de elección en el HSR tipo1. Iniciar con dosis de 1mg/6h. Si a los 3 días de tratamiento la disminución de Cr sérica es <30% del valor basal sopesar incremento de dosis a 2 mg/6h⁴.

La duración del tratamiento es de 7 días. Nunca deben superarse los 14 días. Se recomienda combinar con ALB (20-40 g/día tras 1g/kg el primer día)¹¹. Aproximadamente un 60% de los casos con fallo renal se recuperan con esta terapia. Como alternativa recomiendan 2 posibles terapias: **midodrina** 7,5-12,5 mg/8h vo (en adición a **octeótrido** 100-200 µg /8h sc) y **noradrenalina** en infusión iv⁷. Durante un máximo de 15 días.

El SHR tipo2 se manifiesta como una enfermedad progresiva por lo que los pacientes no presentan plenamente un deterioro de la función renal. No existe un tratamiento específico para el tipo2.

El principal problema clínico es la ascitis refractaria, que puede ser controlada con una paracentesis de gran volumen combinada con ALB o TIPS.

En la enfermedad hepática avanzada la mejor opción es el trasplante. Se considera esta opción en pacientes con ascitis refractaria, encefalopatía hepática grave, varices esófagicas o gástricas y síndrome hepatorenal. Debido a la baja disponibilidad de órganos y a las complicaciones significativas asociadas con el trasplante, deben considerarse alternativas terapéuticas para evitar la necesidad de trasplante.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- Calculadora online MELD: <http://www.esot.org/elita/meldcalculator.aspx>.
- EASL:European association for the study of the liver: <http://www.easl.eu/>.
- AASLD:American Association for the Study of Liver Diseases: <http://www.aasld.org/>.
- AEEH:Asociación Española para el Estudio del Hígado: <http://aeeh.es/>.
- ESPEN:Sociedad Europea de Nutrición Enteral y Parenteral: <http://www.espen.org/education/espen-guidelines>.
- Micromedex2.0: <http://www.thomsonhc.com/>.

BIBLIOGRAFÍA

1. Bajaj JS, Sanyal AJ. Treatment of active variceal hemorrhage. [Monografía en Internet]. Walthman (MA):UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
2. Ferenci P. Treatment of hepatic encephalopathy in adults. [Monografía en Internet]. Walthman (MA):UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
3. Goldberg E, Chopra SC. Overview of the complications, prognosis, and management of cirrosis.[Monografía en Internet]. Walthman (MA):UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
4. Medimecum 2012. Guía de Terapia Farmacológica 17ª ed Adis Internacional. 2012.
5. Mensa J, Gatell J M, García-Sánchez JE, Letang E, López-Suñé E, Marco F. Guía de Terapia Antimicrobiana 2012 . Sabadell: Antares. 2012.
6. Rodríguez Alcalde D, Ibero Esparza C, Sáenz-López Pérez S. Hepatopatía crónica. Cirrosis hepática y sus complicaciones. En: Manual de Diagnóstico y Terapéutica Médica. Hospital Universitario "12 de Octubre" Madrid 6ª ed. 51(680-695).

7. Rose BD, Runyon BA. Diagnosis and treatment of hepatorenal síndrome. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
8. Runyon BA. Treatment and prophylaxis of spontaneous bacterial peritonitis. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
9. Sanyal JA. General principles of the management of variceal hemorrhage. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
10. Such J, Runyon BA. Treatment of diuretic-resistant ascites in patients with cirrhosis. [Monografía en Internet]. Walthman (MA): UpToDate; 2012 [acceso 7 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.uptodate.com/>.
11. Tasnif YO, Hebert MF. Complications of End-Stage Liver Disease. En: Young LY, Koda-Kimble MA editors. Applied Therapeutics: the clinical use of drugs. 10th ed. China: Lippincott Williams & Wilkins. 2009. p 720-742.

Capítulo 25

PÁNCREAS

Residente: **Roi Veiga Gutiérrez**

Hospital Clínico de Santiago de Compostela

INTRODUCCIÓN

El páncreas es un órgano glandular retroperitoneal con función mixta: Función endocrina (producción de insulina, glucagón, somatostatina y polipéptido pancreático) y función exocrina (secreción de jugo pancreático que contiene enzimas digestivas favoreciendo degradación y absorción de carbohidratos, proteínas y lípidos).

Además de la diabetes y la fibrosis quística las patologías más significativas del páncreas son la pancreatitis aguda (PA), la pancreatitis crónica (PC) y las neoplasias.

PANCREATITIS CRÓNICA

Se trata de un proceso inflamatorio crónico benigno del páncreas de carácter progresivo, de ritmo impredecible, que conduce al desarrollo de fibrosis y a la pérdida de parénquima exocrino y endocrino^{1,2}.

El alcohol es la etiología más común de pancreatitis crónica. Otras causas son: idiopática, hereditaria, obstructiva (quistes, piedras, tumores, traumas...), autoinmune y enfermedad sistémica (fibrosis quística, lupus eritematoso sistémico, hipertrigliceridemia, hiperparatiroidismo primario).

DIAGNÓSTICO

- **Clínica:** dolor abdominal, esteatorrea, malnutrición, pérdida de peso.
- **Analítica:** Lipasa y amilasa normales o ligeramente elevadas. Recuento sanguíneo, electrolitos y función hepática suele ser normal (elevaciones de la bilirrubina sérica y fosfatasa alcalina sugieren compresión de la porción intrapancreática del conducto biliar por edema, fibrosis, o cáncer de páncreas). Glucemia puede estar elevada (diabetes pancreática). Los marcadores de la pancreatitis crónica autoinmune incluyen una elevada VSG, IgG4, Factor Reumatoide, ANA y anticuerpos anti-músculo liso.

- **Pruebas funcionales:** poca utilidad clínica por su baja sensibilidad. Test de la secretina se considera el método de referencia para la evaluación de la función pancreática exocrina.
- **Pruebas de Imagen:** Radiografía de abdomen, ECO abdominal, TAC, CPRE, RMN, ultrasonografía endoscópica. Permiten detectar cambio morfológicos (calcificaciones, alteraciones de tamaño, forma, dilatación de conductos, acumulación de líquidos...).

MANEJO TERAPÉUTICO

El tratamiento debe orientarse a eliminar factores etiológicos (alcohol, tabaco, obstrucción), mejorar los síntomas (dolor, esteatorrea, insuficiencia exocrina), resolver complicaciones y evitar la progresión de la enfermedad.

1) El manejo del dolor debe proceder en un enfoque por etapas.

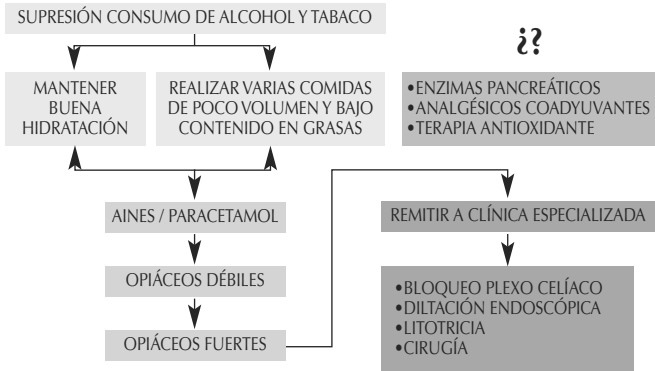
1. Suprimir el consumo de alcohol y tabaco.
2. Mantener una buena hidratación y comer pequeñas comidas con bajo contenido de grasa.
3. Algunos autores sostienen la supresión de la secreción pancreática exocrina con suplementos de enzimas pancreáticas en pacientes con dolor persistente. Alivia el dolor en algunos pacientes y en general son seguros³. Debe administrarse anti-H2 o IBPs junto con suplementos de enzimas pancreáticas para reducir la inactivación debida al ácido gástrico⁵.

Estudios con antioxidantes son contradictorios. El uso de antioxidantes a largo plazo (3-6 meses) podría obtener un beneficio en cuanto a dolor y calidad de vida de estos pacientes y no se sospechan efectos adversos importantes⁵.

Analgésicos coadyuvantes: ISRS, amitriptilina, pregabalina, gabapentina pueden ser útiles en el manejo del dolor aunque no existe consenso en cuanto a su uso entre las guías⁴.

4. La analgesia con paracetamol, metamizol, AINEs y opiodes puede ser considerada si la terapia de enzimas pancreáticas no logra controlar el dolor.
 - a. Deben ser consumidos antes de la comida ya que una reducción dolor postprandial conlleva un aumento en la ingesta de alimentos.
 - b. El tratamiento inicial es siempre conservador e incluye analgésicos no opioides, como paracetamol y AINEs. Selección del analgésico individualizada según perfil de RAMs: Paracetamol (hepatotoxicidad mayor en pacientes alcohólicos), AINEs (toxicidad gástrica, cardiovascular y renal).

Figura 1. Algoritmo de tratamiento del dolor en pancreatitis crónica



c. Muchos pacientes requieren opioides para conseguir una analgesia adecuada. Puede comenzarse con tramadol, que tiene efectos adversos gastrointestinales menores que la morfina. Sin embargo, no deben utilizarse “a demanda”, existe un riesgo elevado de adicción a narcóticos en pacientes con PC^{4,5}. Para minimizar los problemas de abuso y dependencia asociados con el uso crónico de opioides, se deben prescribir aquellos con larga duración de acción (preparados de liberación prolongada) y lento acceso al sistema nervioso central (para abolir los efectos euforizantes), como la morfina en liberación controlada y la metadona⁶. En segundo lugar, se pueden emplear los parches de liberación prolongada de fentanilo.

Los opioides proporcionar un control adecuado del dolor en la mayoría de los pacientes con PC. Hay que tener en cuenta que los opioides producen gastroparesia y pueden producir espasmo del esfínter de Oddi, lo que podría empeorar su sintomatología. Si el dolor llega a controlarse con medidas farmacológicas se retirará progresivamente la medicación en el orden inverso al que se introdujo.

5. Otras alternativas no farmacológicas en pacientes que continúan teniendo dolor incluyen la dilatación endoscópica, litotricia, bloqueo nervio celíaco, y la cirugía (técnicas de descompresión/drenaje, resecciones pancreáticas y procedimientos de denervación).
- 2) Esteatorrea (malabsorción de grasas)** se puede desarrollar en pacientes con severa disfunción exocrina pancreática. El tratamiento depende de la gravedad de la enfermedad.
 1. Modificación de la dieta debe comenzar con la restricción de la ingesta de grasas (a menos de 20 g por día).
 2. Para los pacientes que no responden a la restricción de la dieta, se sugiere suplementación con enzimas pancreáticas⁷. Como regla general, 30.000 UI de la lipasa pancreática ingeridas en cada comida debería ser suficiente para reducir la esteatorrea y la prevención de la pérdida de peso.
 3. Una suplementación con vitaminas liposolubles puede ser requerida⁷.
 4. Los triglicéridos de cadena media (MCT) puede proporcionar calorías adicionales en pacientes con pérdida de peso y una pobre respuesta a la dieta y a la terapia de enzima pancreática⁷.
 5. En un 10-15% de los pacientes son necesarios suplementos nutricionales orales para mantener el estado nutricional (fórmulas enterales enriquecidas en MCT y péptidos hidrolizados). El 5% de los pacientes precisa nutrición artificial completa para mantener el estado nutricional⁷.

Manejo de esteatorrea e insuficiencia pancreática

1- Restricción ingesta de grasas (<20g)

2- Suplementos enzimas pancreáticas

3- Suplementos vitaminas liposolubles

4- Suplementos con MCT

5- Suplementos nutrición enteral con fórmulas de péptidos hidrolizados y enriquecidas con MCT

Otros puntos a tener en cuenta:**Hiperglucemia**

La intolerancia a la glucosa se produce con cierta frecuencia en la pancreatitis crónica. La diabetes mellitus se manifiesta por lo general tarde en el curso de la enfermedad. El manejo de la diabetes en las fases avanzadas de la PC puede ser problemático, particularmente si el paciente continúa bebiendo. Generalmente requiere insulina, sin embargo, difiere del tratamiento de la diabetes tipo 1 típica ya que las células alfa, productoras de glucagón, también están afectadas, lo que resulta en más hipoglucemias y menores necesidades de insulina. Por este motivo es prudente tolerar un cierto grado de hiperglucemia.

Pancreatitis autoinmune

El tratamiento de la pancreatitis autoinmune se basa en datos de observación, ya que no se han realizado ensayos controlados aleatorizados. La mayoría de los pacientes responden a la terapia con glucocorticoides, la dosis y duración óptimas no se han establecido. Una pauta posible sería prednisona de 30-40 mg/día durante 1-2 meses reduciendo la dosis a razón de 5 mg/día cada 1-2 semanas hasta llegar a 15 mg/día. Luego conviene reducir la dosis en 2,5 mg cada 2-8 semanas. Algunos pacientes necesitan dosis de mantenimiento de 5-10 mg/día.

Sin embargo las recidivas son frecuentes durante el tratamiento con corticoides (20-30%) y después de éste (50-90%). La mayoría de pacientes vuelve a responder a dosis elevadas de corticoides pero, llegado el caso, se ha de buscar fármacos de mantenimiento alternativos (azatioprina o metotrexato). El 70% de los pacientes responde con 2 mg/kg/día de azatioprina.

PANCRETATITIS AGUDA

La pancreatitis aguda es una enfermedad inflamatoria del páncreas caracterizada clínicamente por dolor abdominal y los niveles elevados de las enzimas pancreáticas en la sangre.

La patogénesis de la pancreatitis aguda no se conoce exactamente. Sin embargo, se sabe que dentro de los posibles factores etiológicos, la litiasis biliar y el consumo de alcohol representan el 75% de las causas de pancreatitis aguda. Otras posibles causas: mecánicas, tóxica, metabólica, medicamentosa, infecciosa, traumática, congénita, vascular y genética.

(Etiología de PA → <http://emedicine.medscape.com/article/181364-overview#aw2aab6b2b3>)

DIAGNÓSTICO

- **Clínica:** dolor abdominal epigástrico o periumbilical de intensidad variable, náuseas, vómitos, fiebre, taquicardia, hipotensión, deshidratación e ictericia. Otras lesiones poco frecuentes son los nódulos subcutáneos por necrosis de la grasa (paniculitis), tromboflebitis o poliartritis.
- **Analítica:** Amilasa y lipasa elevadas, leucocitosis, aumento de hematocrito, hiperglucemia e hipocalcemia. Puede existir hiperbilirrubinemia y elevación de transaminasas hepáticas.
- **Pruebas de imagen:** radiografía y ecografía abdominal, TAC con contraste y CPRE.

MANEJO TERAPÉUTICO

El primer paso en el manejo de pacientes con pancreatitis aguda es la determinación de la gravedad. Según la gravedad puede ser dividida en dos grandes categorías.

- PA leve, intersticial o edematosa.
- PA grave o necrotizante.

Factores predictivos desarrollo PA grave:

APACHE >8; Ranson >3; Fallo Orgánico múltiple o persistente; SRIS persistente; PCR >150 mg/l a partir 48 h; Hematocrito >44%; BUN >20 mg/dl.

Puntos clave en el manejo de la PA.

- 1. TERAPIA DE SOPORTE:** Control del dolor, reposición hídrica y corrección de las alteraciones electrolíticas y metabólicas.
 - a. Control del dolor:** A falta de recomendaciones basadas en la evidencia se puede proponer las siguiente pauta:
 - Primer escalón: 2 g de metamizol cada 6-8 horas, rescate con meperidina (50-100 mg) o morfina (5-10 mg) subcutáneas cada 4 horas.
 - Segundo escalón: bomba de analgesia de 6-8 g de metamizol, 30 mg de morfina a los que se puede asociar metoclopramida como antiemético en 500 ml de suero fisiológico en perfusión continua durante 24 horas, con rescate con morfina o meperidina subcutáneas
 - Tercer escalón: analgesia epidural.

b. **Reposición hídrica:** La cantidad exacta de líquidos que se requiere no se ha estudiado de forma exhaustiva. Una posible alternativa, para un paciente de 70 kg, sería un aporte de 250-300 mL/hora de líquidos IV durante 48 horas si la función cardiaca del paciente lo permite⁹. Se debe perseguir una diuresis de 40-50 ml/hora (alrededor de 400 ml/8 horas). Una diuresis menor requiere mayor aporte de fluidos.

c. **Control de electrolitos y alteraciones metabólicas:** Corregir hipocalcemia e hipomagnesemia. Controles de glucosa deben de ser monitorizados cada hora y corregidos con insulina en pacientes con PA grave.

2. NUTRICIÓN: La PA leve no requiere soporte nutricional, ya que el paciente puede comenzar la alimentación oral en pocos días^{7,8}.

El soporte nutricional debe ser proporcionado a los pacientes en los que es poco probable que reanudar la ingesta oral antes de 5-7 días^{7,8}. Alimentación por sonda nasoyeyunal (utilizando una fórmula elemental o semi-elemental, hiperproteica y baja en grasas) se prefiere para la nutrición parenteral total⁸. Una de las ventajas de la nutrición enteral es prevenir la translocación bacteriana desde el intestino, que puede ser una causa importante de infección. Otra ventaja es la evitación de las complicaciones asociadas con la nutrición parenteral, incluyendo la sepsis por catéter⁸.

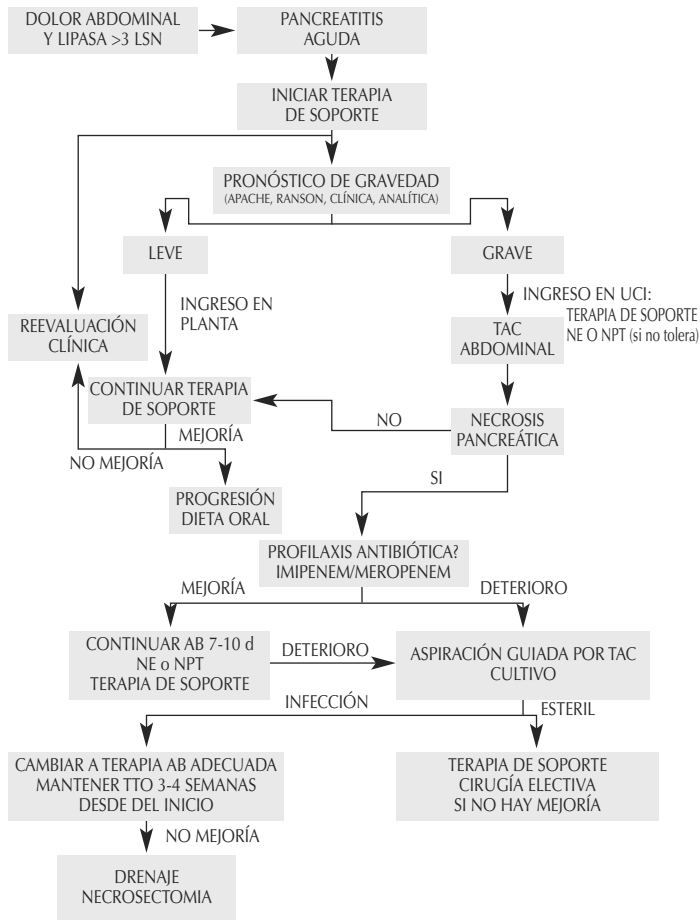
Nutrición enteral precoz (24 a 48 horas) se debe iniciar si hay un traslado a UCI, desarrollo de la disfunción de órganos, o el síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS) que persiste por 48 horas⁸.

La nutrición parenteral sólo está indicada en aquellos pacientes que no toleran la alimentación enteral.

3. INFECCIÓN: Es una de las causas principales de morbilidad-mortalidad en la pancreatitis aguda necrotizante. Un tercio de los pacientes con necrosis pancreática desarrollan infección. Manejo terapéutico en caso de infección incluye: alimentación enteral, antibióticos (AB), aspiración guiada por TAC y necrosectomía.

Utilidad de la profilaxis antibiótica es controvertida^{10,11}. Se puede iniciar tratamiento antibiótico con imipenem/meropenem 7-10 días (suspender tras 7-10 días a menos que haya infección confirmada por riesgo de sobreinfección fúngica). Aunque también es razonable no iniciar tratamiento antibiótico hasta que haya evidencia clínica de infección (fiebre, leucocitosis) o infección ha sido demostrada tras el muestreo del tejido necrótico.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento de la PA



Además del tratamiento anterior para la inflamación del páncreas, el tratamiento de la PA está dirigido a corregir posibles factores subyacentes que la predisponen, como los cálculos biliares y la hipertrigliceridemia⁸.

Pancreatitis por cálculos biliares → Extracción de cálculos biliares. Se recomienda temprana CPRE y esfinterotomía para aquellos que tienen una alta sospecha de colestasis y aquellos con colangitis⁸. La colecistectomía se debe realizar después de la recuperación de todos los pacientes con pancreatitis biliar⁸.

Pancreatitis Hipertrigliceridémica → Además del tratamiento convencional de la PA, el objetivo se centra en reducir los niveles de triglicéridos <500 mg/dL.

- Aféresis si nivel de glucosa <500 mg/dL y no existen contraindicaciones para la aféresis.
- Si el paciente no puede tolerar la aféresis, o glucosa >500 mg/dL, iniciar insulina IV regular en dextrosa 5 por ciento a un ritmo de 0,1 a 0,3 unidades/kg/hora para mantener los niveles de azúcar en sangre entre 150 y 200 mg.
- Sugerimos comenzar gemfibrozilo 600 mg vía oral dos veces al día si el paciente puede tolerarla.

CANCER DE PÁNCREAS

El adenocarcinoma de páncreas (CP) es el tumor más frecuente que asienta en esta glándula. Su pronóstico es muy negativo debido principalmente al diagnóstico tardío, que hace que sólo entre el 10 y el 25% de estos tumores sean subsidiarios de tratamiento quirúrgico y que la tasa de supervivencia a los 5 años sea inferior al 10%.

Su etiología es desconocida aunque existen múltiples factores de riesgo descritos: tabaco, dieta (rica en grasas y pobre en vegetales), obesidad, carcinógenos ambientales (bencenos, b-naftilamina...), diabetes, factores hereditarios, pancreatitis crónica...

DIAGNÓSTICO

- Manifestaciones clínicas: Ictericia, dolor abdominal, disminución de peso, diarrea, pancreatitis...
- Analítica:
 - Hematimetría y función hepática: podemos encontrarnos anemia normocítica normocrómica, aumento de las transaminasas, fosfatasa alcalina y bilirrubina.

- Marcadores tumorales: Ca19-9. Se relaciona con el pronóstico, reseccabilidad y sensibilidad a la quimioterapia
- Pruebas de imagen: Eco abdominal, TAC, RM, CPRE, Eco-endoscopia, Laparoscopia.
- Anatomía patológica: fundamental para el diagnóstico histológico.

MANEJO TERAPÉUTICO

El tratamiento del adenocarcinoma de páncreas se concentra en tres puntos: cirugía (Qx), radioterapia (RT) y quimioterapia (QT). El único tratamiento potencialmente curativo corresponde a la resección completa del tumor. Sin embargo, sólo es posible la resección quirúrgica completa en el 15-20% de los pacientes. La inclusión en un ensayo clínico (EC) es una opción razonable de un paciente con un estado funcional satisfactorio.

En el manejo terapéutico de este tumor debemos diferenciar tres situaciones: enfermedad resecable (Estadíos I y II*), enfermedad localmente avanzada (Estadio III*) y enfermedad metastásica (Estadio IV*). Según el estadio de la enfermedad y el PS** del paciente se seleccionará el tratamiento a seguir (Figura 3 y Figura 4, página 472).

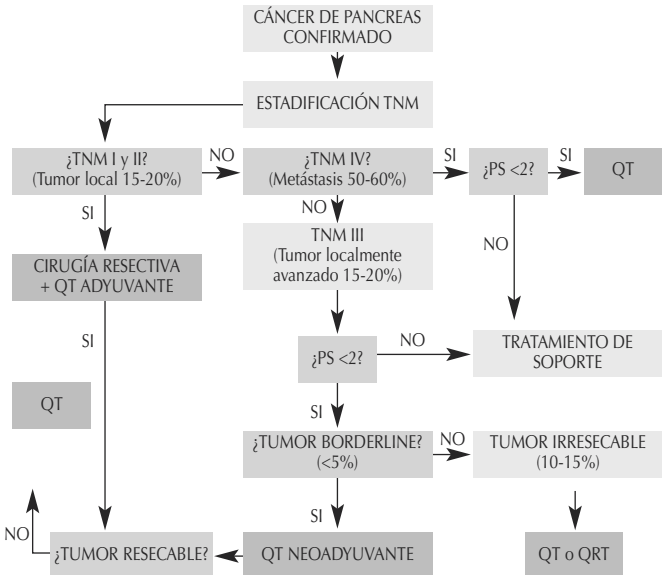
ENFERMEDAD RESECABLE: En los tumores en estadio precoz (I y II) puede procederse a la resección quirúrgica, aunque sigue existiendo una elevada tasa de recidivas. Por ello, en casi todos los candidatos a Qx se utiliza QT y RT tras la cirugía. La QT puede administrarse antes o simultáneamente con la RT (quimiorradiación o quimioradioterapia – QRT). **El tratamiento postquirúrgico con gemcitabina seguido de QRT con 5-FU se considera el patrón de referencia en pacientes con enfermedad resecable¹⁴.**

En estudios clínicos en fase II se está siguiendo una nueva estrategia de administración de QRT neoadyuvante. La QRT neoadyuvante puede disminuir la tasa de recidivas locorregionales y los márgenes positivos tras la resección así como convertir un tumor cuya resección es limítrofe (borderline) en resecable.

*Estadíos cáncer de páncreas: <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/pancreas/HealthProfessional/page3>

**PS: performance status. Escala utilizada para evaluar la enfermedad de un paciente está progresando, evaluar cómo la enfermedad afecta a las habilidades de la vida diaria del paciente y determinar el tratamiento adecuado y el pronóstico. (http://www.ecog.org/general/perf_stat.html)

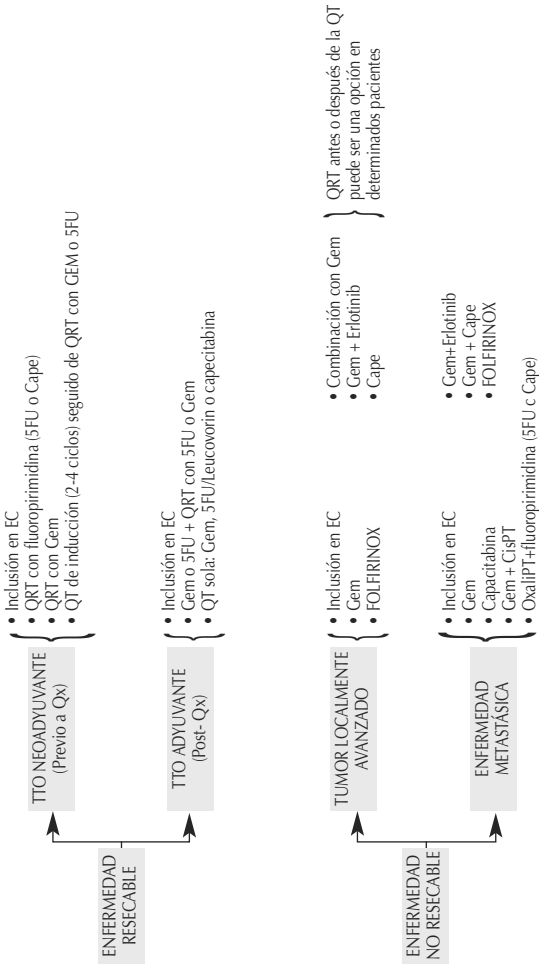
Figura 3. Diagrama del algoritmo de tratamiento del cáncer de páncreas



ENFERMEDAD NO RESECABLE: El objetivo del tratamiento es incrementar la supervivencia y controlar los síntomas. Se ha demostrado en diversos estudios que la QRT es superior a la QT sola en pacientes con enfermedad localmente avanzada, aunque con un mayor nº de efectos adversos. El uso de QRT en estos pacientes debe sopesarse frente a las posibles complicaciones y toxicidades.

El tratamiento sistémico exclusivo se utiliza tanto en enfermedad avanzada como en metastásica. Existen dos posibilidades de tratamiento, la monoterapia y la terapia combinada. **El tratamiento de referencia en monoterapia es la gemcitabina (Gem)**, superior al 5-Fluorouracilo (5FU) y capecitabina (Cape)¹⁵.

Figura 4. Alternativas terapéuticas del cáncer de páncreas en base a la situación de la enfermedad



El papel de la terapia combinada no está del todo definido. El tratamiento con FOLFIRINOX ha mostrado un aumento de la supervivencia global estadísticamente significativo frente a Gem en monoterapia, aunque con mayor número toxicidades¹⁶.

Esta combinación puede estar indicada en pacientes con un estado funcional favorable. **La asociación Gem-erlotinib ha mostrado también un aumento de la supervivencia global estadísticamente significativo frente a Gem en monoterapia y es una opción de primera línea en pacientes con enfermedad metastásica**¹⁷. Ensayos clínicos de otras combinaciones de Gem (Gem-5FU, Gem-capec, Gem-Oxaliplatino, Gem-cisplatino) han demostrado resultados similares a la monoterapia, aunque si se pueden considerar como alternativa a los tratamientos estándares.

En cuanto al **tratamiento de segunda línea** en pacientes con enfermedad refractaria no hay una elección clara. La recomendación es la inclusión en un ensayo clínico.

El 5FU/leucovorin, la capecitabina y el 5FU/leucovorin en combinación con oxaliplatino se han convertido en una pauta de segunda línea recomendada en pacientes refractarios a Gem.

El **tratamiento paliativo** y de soporte se orienta para prevenir y aliviar el sufrimiento al tiempo que garantiza una óptima calidad de vida. Las complicaciones del adenocarcinoma pancreático que requieren tratamiento corresponden a:

- Obstrucción de biliar → stent, drenaje percutáneo, derivación biliar.
- obstrucción gástrica → stent, gastroyeyunostomía, PEG.
- dolor → opioides, bloqueo del plexo celíaco, QRT paliativa.
- carencias nutricionales → estimulantes del apetito: megestrol, dronabinol, dexametasona
- insuficiencia pancreática → administración de enzimas pancreáticas riesgo de enfermedad tromboembólica → profilaxis con HBPM.

Información detallada de los distintos regímenes de quimioterapia en los que se incluyen el manejo y sus toxicidades se pueden consultar en: www.cancercare.on.ca/toolbox/drugs/drugformulary/

Tabla I. Pautas habituales de QT en adenocarcinoma pancreático

FÁRMACO	DOSIS	PAUTA
Gemcitabina	1.000 mg/m ² en 30 min	• 1^{er} Ciclo: Semanal x 7 semanas, 1 semana de descanso • Posteriores: Días 1,8 y 15 c/28 días
Gemcitabina en tasa de dosis fijas	1.500 mg/m ² en 150 min	Días 1,8 y 15 c/28 días
Gemcitabina + Erlotinib	1.000 mg/m ² en 30 min 100 mg v.o.	• 1^{er} Ciclo: Semanal x 7 semanas, 1 semana de descanso • Posteriores: Días 1,8 y 15 c/28 días Diario
Gemcitabina + Cisplatino	1.000 mg/m ² en 100 min 100 mg/m ² en 60 min	Días 1 y 15 c/28 días
Gemcitabina en tasa de dosis fija + Oxiliplatino	1.000 mg/m ² en 100 min 100 mg/m ² en 120 min	Cada 14 días
Capecitabina	1.000 mg/m ² BID v.o.	Días 1 al 14 cada 28 días
Gemcitabina + Capecitabina	1.000 mg/m ² en 30 min 650 mg/m ² BID v.o.	Días 1 y 8 c/21 días Días 1 a 14 c/21 días
Oxaliplatino+ 5FU+ Leucovorin	85 mg/m ² en 120 min 2.000 mg/m ² en 34 h 200 mg/m ² en 30 min	Días 8 y 22 c/42 días Días 1,8,15 y 22 c/42 días Días 1,8,15 y 22 c/42 días
Capecitabina + Oxaliplatino	1.000 mg/m ² BID v.o. 130 mg/m ² en 120 min	Días 1 a 14 cada 28 días Cada 21 días
5FU + Leucovorin	2.000 mg/m ² en 24 h 200 mg/m ² en 30 min	Días 1,8,15 y 22 cada 42 días Cada 42 días
Oxaliplatino+ Irinitocan+ Leucovorin+ 5FU FOLFIRINOX 5FU (Infusión continua-reservorio)	85 mg/m ² en 120 min 180 mg/m ² 30-90 min 400 mg/m ² 30-90 min 400 mg/m ² 30-90 min 1.200 mg/m ² en 24 h x 2 días	Cada 14 días Cada 14 días Cada 14 días Cada 14 días Cada 14 días

*RECURSOS ELECTRONICOS***1. Pancreatitis crónica y pancreatitis aguda**

- American Gastroenterological Association
<http://www.gastro.org/join-or-renew/join-aga/physician-scientists/international-physician-scientists>
- Asociación española de gastroenterología
<http://www.aegastro.es/biblioteca/libro-de-gastroenterolog%C3%ADa-y-hepatolog%C3%ADa.-problemas-comunes-en-la-pr%C3%A1ctica-cl%C3%ADnica.-2%C2%AA-edici%C3%B3n>

Otras fuentes:

- <http://www.clevelandclinicmeded.com/medicalpubs/diseasemanagement/gastroenterology/chronic-pancreatitis/>
- <http://www.uptodate.com/home> (Precisa clave)
- <http://www.medscape.com/pharmacists>

2. Cáncer de páncreas

- American cancer society
<http://www.cancer.org/cancer/pancreaticcancer/detailedguide/pancreatic-cancer-treating-by-stage>
- Sociedad Española de Oncología Médica:
<http://www.seom.org/>

Otras fuentes:

- <http://www.nccn.org/index.asp> (Guías NCCN).
También hay aplicación para Android e Iphone.
- <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/tratamiento/pancreas/HealthProfessional>
- <https://www.cancercare.on.ca/cms/one.aspx?objectId=10207&contextId=1377>
- <http://www.bccancer.bc.ca/default.htm>

BIBLIOGRAFIA

1. Carballo F, Domínguez E, Navarro S, Fernández-Cruz A, Farré A, De las Heras G. Enfermedades del páncreas. En: Farreras Rozman (eds). Medicina Interna. 15ª ed. Barcelona: Elsevier; 2004; p.265-68.
2. Carballo Álvarez F. Protocolo diagnóstico de complicaciones de la pancreatitis aguda y crónica. Medicine. 2004; 9(12): 749-51.

3. Brown A, Hughes M, Tenner S, Banks PA. Does pancreatic enzyme supplementation reduce pain in patients with chronic pancreatitis: a meta-analysis. *Am J Gastroenterol.* 1997; 92:2032-5.
4. Uptodate [base de datos en Internet]. Steven D Freedman, MD, PhD. Treatment of chronic pancreatitis [Acceso el 20 de enero de 2013]. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-chronic-pancreatitis?source=search_result&search=chronic+pancreatitis&selectedTitle=2~95.
5. Ferrándiz Santos J, Rodríguez Muñoz S. Pancreatitis aguda y crónica. *FMC.* 2002; 9(4): 253-64.
6. van Esch AAJ, Wilder-Smith OHG, Jansen JBMJ, van Goorc H, Drenth JPH. *Dig Liver Dis.* 2006; 38: 518–26.
7. Gianotti L, Meier R, Lobo DN, Bassi C, Dejong CH, Ockenga J, Irtun O, MacFie J. ESPEN Guidelines on Enteral Nutrition: Pancreas. *Clin Nutr.* 2009;28(4):428-33.
8. Uptodate [base de datos en Internet]. Swaroop Vege S. Treatment of acute pancreatitis [Acceso el 20 de enero de 2013]. http://www.uptodate.com/contents/treatment-of-acute-pancreatitis?source=search_result&search=acute+pancreatitis&selectedTitle=1~148.
9. Tenner S. Initial management of acute pancreatitis: critical issues during the first 72 hours. *Am J Gastroenterol.* 2004; 99(12):2489-94.
10. Manes G, Uomo I, Menchise A, Rabitti PG, Ferrara EC, Uomo G. Timing of antibiotic prophylaxis in acute pancreatitis: a controlled randomized study with meropenem. *Am J Gastroenterol.* 2006;101(6):1348-53.
11. Bai Y, Gao J, Zou DW, Li ZS. Prophylactic antibiotics cannot reduce infected pancreatic necrosis and mortality in acute necrotizing pancreatitis: evidence from a meta-analysis of randomized controlled trials. *Am J Gastroenterol.* 2008;103(1):104-10.
12. Uptodate [base de datos en Internet]. Brenner T, Shriner Duggal, Natale J, Wirth SM. Treatment protocols for pancreatic cancer [Acceso el 20 de enero de 2013]. http://www.uptodate.com/contents/treatment-protocols-for-pancreatic-cancer?source=search_result&search=pancreatic+cancer&selectedTitle=2~150.
13. National Comprehensive Cancer Network. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology: Pancreatic adenocarcinoma; v2.2012. Disponible en: www.nccn.org/professionals/physician_gsl/PDF/pancreatic.pdf. [Acceso 20/11/2012].

14. Regine WF, Winter KA, Abrams RA, Safran H, Hoffman JP, Konki A, et al. Fluorouracil vs gemcitabine chemotherapy before and after fluorouracil based chemoradiation following resection of pancreatic adenocarcinoma: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299:1019-26.
15. Burris HA, Moore MJ, Andersen J, Green MR, Rothenberg ML, Modiano MR, et al. Improvements in survival and clinical benefit with gemcitabine as first-line therapy for patients with advanced pancreas cancer: a randomized trial. *J Clin Oncol* 1997;15:2403-13.
16. Conroy T, Desseigne F, Ychou M, Ducreux M, Bouche O, Guimbaud R, et al. Randomized phase III trial comparing FOLFIRINOX (F: 5FU/leucovorin [LV], irinotecan [I], and oxaliplatin [O]) versus gemcitabine (G) as first-line treatment for metastatic pancreatic adenocarcinoma (MPA): Preplanned interim analysis results of the PRODIGE 4/ACCORD 11 trial. *J. Clin Oncol* 28: 303s.
17. Moore MJ, Goldstein D, Hamm J, Figer A, Hecht JR, Gallinger S, et al. Erlotinib plus gemcitabine compared with gemcitabine alone in patients with advanced pancreatic cancer: a phase III trial of the National Cancer Institute of Canada Clinical Trials Group. *J Clin Oncol*. 2007; 25:1960-6.

Capítulo 26

SÍNDROME DE INTESTINO CORTO

Residente: **Anna Fayet**
Tutor: **Carmen Pinto Nieto**

Hospital de Poniente

INTRODUCCIÓN

El *síndrome de intestino corto* (SIC) es la manifestación clínica producida por una pérdida anatómica (resección intestinal amplia) o funcional del intestino, que ocasiona un cuadro clínico de alteraciones metabólicas y nutricionales debido a la reducción de la superficie absorptiva intestinal. El *fallo intestinal* es la imposibilidad de mantener un estado nutricional normal y un balance positivo de fluidos y nutrientes. El pronóstico de los pacientes vendrá determinado por la longitud y el segmento de intestino remanente, la presencia de válvula ileocecal y/o del colon, así como por la enfermedad de base.

Se caracteriza principalmente por diarrea, esteatorrea, deshidratación y pérdida de peso, aunque estas alteraciones van a depender del segmento del intestino resecaado (debido a que las funciones del intestino son diferentes en los distintos segmentos que lo componen). El tratamiento ha de ir enfocado a resolver los trastornos asociados a dicha patología para asegurar un correcto balance hidroelectrolítico, energético-proteico y de micronutrientes.

Las principales causas del SIC en adultos son la isquemia mesentérica, resecciones importantes en pacientes con enfermedad de Crohn, enteritis rádica y, en menor grado, los tumores y traumatismos abdominales. En niños son la enterocolitis necrotizante y las enfermedades congénitas (atresia intestinal, vólvulo intestinal y gastrosquisis).

FISIOPATOLOGÍA

La longitud normal del intestino delgado (ID) son 300-800 cm. Los primeros 25-30 cm del ID forman parte del duodeno, seguido por el yeyuno con 160-200 cm. El resto de ID corresponde al íleon.

La absorción de los nutrientes se hace a lo largo de todo el intestino, aunque hay algunas sustancias que lo hacen predominantemente en zonas específicas.

Segmentos y Funciones

Segmento	Absorción	Funciones
Duodeno	Calcio, magnesio y hierro	Regulación del vaciado gástrico (VG) Secreción de enzimas pancreáticas
Yeyuno	En condiciones normales en los primeros 150 cm del yeyuno se produce el 90% de la digestión y absorción de nutrientes: • Hidratos de carbono (HC) • Vitaminas hidrosolubles • Péptidos	Regulación del VG Mayor actividad enzimática Hormonas: • Colecistokina (CCK): favorece la contracción de la vesícula biliar y la producción de enzimas pancreáticas • Secretina: favorece la secreción pancreática • GIP y VIP: inhiben la secreción de gastrina en el estómago
Íleon	Grasas y sales biliares Líquidos y electrolitos Vitaminas liposolubles Vitamina B12 unida al factor intrínseco (secretado por el estómago) en el íleon terminal	Enlentece del tránsito intestinal (TI) La mucosa tiene uniones intercelulares ajustadas, lo que hace que se concentren los contenidos luminales
Válvula ileocecal		Es la principal barrera al reflujo de material desde el colon al ID y ayuda a regular la salida de nutrientes del íleon al colon Enlentece el VG y el TI Previene el sobrecrecimiento bacteriano
Colon	Líquidos (1-6 L agua/día), sodio y potasio Oxalato y ácidos grasos de cadena corta	Enlentece el VG y el TI

Consecuencias de la resección

La absorción de los nutrientes, la adaptación intestinal y las manifestaciones clínicas que puedan aparecer dependerán en gran medida del segmento de intestino resecado.

Resección de duodeno y/o yeyuno:

En principio esta resección suele ser mejor tolerada que otro tipo de resecciones ya que el íleon puede adaptarse para adquirir las funciones absorptivas del segmento recortado.

- Se produce una pérdida de secreciones yeyunales (CCK, secretina, GIP y VIP). Disminuyen las secreciones pancreáticas y biliares debido al déficit de CCK y secretina, y se produce una hipersecreción gástrica debido al déficit de GIP y VIP con la consecuente disminución de la actividad de las enzimas pancreáticas, produciendo mala digestión y una disminución de la absorción de grasa.
- Se disminuye la absorción de vitaminas, electrolitos (calcio, hierro, magnesio) y macronutrientes. Si los nutrientes no absorbidos llegan al íleon y colon pueden producir diarrea osmótica por su elevada carga osmolar.
- Se acelera el vaciamiento gástrico.

Resección de íleon:

Cuando la resección afecta al íleon, el intestino remanente no puede asumir las funciones perdidas y se produce un aumento de las pérdidas de fluidos y electrolitos, además de una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles.

- **Si la resección es menor de 100 cm** se producirá diarrea secretora o colerética debido a la presencia de las sales biliares (reabsorción incompleta) en el colon produciendo irritación de la mucosa.
- **Si la resección es mayor de 100 cm** no se absorben las sales biliares (interrupción del ciclo enterohepático), y como consecuencia se produce una disminución de estas debido a que la síntesis de novo hepática de ácidos biliares no puede compensar las pérdidas. Esto conlleva una malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles, y se produce, además de diarrea secretora, esteatorrea por la presencia de ácidos grasos de cadena larga (AGCL) en el colon.
- **Si la resección afecta al íleo terminal** habrá deficiencia de vitamina B12.
- Aceleración del tránsito intestinal.

Resección de válvula ileocecal:

La resección de la válvula íleocecal aumenta el riesgo de sobrecrecimiento bacteriano en intestino delgado y favorece la aparición de diarrea.

Resección de colon:

- La pérdida del colon también favorece la aparición de diarrea debido al efecto acelerador que produce sobre el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.
- La preservación del colon aumenta la incidencia de litiasis renal por oxalato cálcico. En condiciones normales el calcio se quela con el oxalato en el intestino delgado siendo éste insoluble. En pacientes con una resección intestinal importante el calcio se une a los ácidos grasos permitiendo así la llegada de oxalato libre al colon donde es absorbido, produciendo hiperoxaluria con la consecuente formación de cálculos.

Además la presencia de colon puede producir acidosis láctica. Los microorganismos del colon fermentan los carbohidratos no absorbidos en el intestino produciendo D-lactato. Éste es absorbido produciendo síntomas neurológicos (letargia, confusión, convulsiones o coma).

TIPOS DE RESECCIÓN

En función de la localización de la resección existen distintos tipos de pacientes con SIC, según el tipo de anastomosis y la presencia o no de colon:

- **Enterostomía terminal:** el intestino corto termina en un estoma. En estos pacientes no se ha demostrada la adaptación intestinal. Dentro de estas la resección la más común es la yeyunostomía que afecta a parte del yeyuno, íleon y colon.
- **Anastomosis yeyunocólica:** resección ileal con afectación de la válvula ileocecal y parte del colon.
- **Anastomosis yeyunoileocólica:** presencia de más de 10 cm de íleon terminal, válvula ileocecal y colon remanente.

PRONÓSTICO

Hay determinados factores pronósticos en los pacientes con SIC que influyen en la gravedad de la malabsorción, así el pronóstico de los pacientes vendrá determinado por estos factores:

■ Zona del intestino reseado (tipo de intestino residual)

Los pacientes adultos con mayor riesgo de depender de una nutrición parenteral total domiciliaria (NPTD) son:

- Duodenostomía
- Menos de 35 cm de yeyuno residual en pacientes con anastomosis yeyuno-íleal
- Menos de 50 cm de intestino residual en pacientes con anastomosis yeyuno-cólica o yeyunoileocólica
- Menos de 100 cm de intestino remanente en pacientes con yeyunostomía terminal

■ Extensión de la resección:

- Menores del 50% suelen ser bien toleradas
- 50-70% provocan malabsorción y requieren modificaciones dietéticas y suplementos orales
- Mayor del 70% subsidiarios de NPTD

■ Estado del intestino remanente (presencia de la enfermedad de base)

■ Presencia de válvula ileocecal

■ Presencia de colon

La presencia de colon normal en continuidad con el intestino delgado remanente es un factor favorable

■ Tiempo transcurrido desde la resección intestinal (adaptación intestinal)

ADAPTACIÓN INTESTINAL

Mecanismos de adaptación intestinal

La adaptación intestinal es el proceso para restablecer la absorción intestinal y conseguir la autonomía digestiva. Empieza inmediatamente tras la resección intestinal y continua durante 2 años (en niños el tiempo necesario puede ser mayor). Los pacientes en los que la enfermedad de base persista tras la resección (enfermedad de Crohn, enteritis rádica, tumores, etc.) tendrán una menor respuesta adaptativa.

El mecanismo exacto de la adaptación intestinal se desconoce, aunque se produce una adaptación funcional y estructural:

■ Adaptación estructural (hipertrofia)

- Aumento de la altura y diámetro de las microvellosidades intestinales
- Aumento de la profundidad de las criptas

■ Adaptación funcional

- Aumento de la tasa de absorción de nutrientes
- Enlentecimiento del tránsito intestinal
- Inducción de transportadores y/o aumento de la actividad enzimática

La adaptación yeyunal es sólo funcional, mientras que la ileal es funcional y estructural. Como se ha comentado el íleon es capaz, tras una resección yeyunal, de adaptarse para adquirir las funciones absorptivas del yeyuno.

En pacientes de SIC con colon preservado la adaptación puede por una parte hacer que el colon se convierta en un importante órgano digestivo, conservando fluidos y electrolitos y obteniendo energía gracias a la fermentación bacteriana de los carbohidratos no absorbidos y a la formación de ácidos grasos de cadena corta (obteniendo hasta 500 kcal/día) y, por otra parte, enlentecer el vaciamiento gástrico y el tránsito intestinal.

Factores que influyen en la adaptación intestinal

Todo aquello que favorezca la **adaptación intestinal** será subsidiario de ser tenido en cuenta para perfilar un adecuado manejo de los pacientes con SIC.

- Presencia de **alimentos intraluminales**: es fundamental el estímulo enteral para favorecer la adaptación intestinal, por lo que debe de iniciarse la dieta oral o enteral tras la resección intestinal lo antes posible.
- **Ácidos grasos de cadena corta** (AGCC) como el butirato: ejercen efectos citoprotectores.
- **Dietas poliméricas**: las moléculas complejas tienen mayor poder de estimulación intestinal al requerir procesos más complejos en la digestión y absorción. Por ese motivo se recomienda el uso de dietas poliméricas en lugar de oligoméricas.
- **Glutamina**: es el principal sustrato energético de los enterocitos, aunque los beneficios de la suplementación nutricional con glutamina en estos pacientes está por demostrar, no recomendándose, por lo tanto, su uso rutinario.

- La **fibra soluble** enlentece el vaciado gástrico y el tránsito intestinal y su aporte aumenta la consistencia de las heces y del efluente por ostomía. La adicción de pectina a la dieta promueve la proliferación celular de la mucosa. Entre las fuentes de fibra soluble podemos destacar: legumbres, pectinas (manzana y peras asadas, zanahoria, membrillo), semillas de plantago ovata y almidones (patata, arroz, pasta)
- El **glucagon-like peptide 2 (GLP-2)** es un péptido importante para la adaptación intestinal por sus propiedades enterotróficas, antisecretoras y moduladoras del tránsito intestinal. Es secretado por las células L del íleon y colon ante la ingesta de alimentos.
- Las hormonas y factores de crecimiento (hormona de crecimiento, *insulin growth factor-I*, factores de crecimiento epidérmico, CCK, gastrina, insulina, péptido YY y enteroglucagón) han demostrado su función en la adaptación intestinal.
- **Hiperfagia:** este mecanismo de adaptación se produce en más del 80% de los pacientes.

MANIFESTACIONES CLÍNICAS Y TRATAMIENTO

Como se ha mencionado anteriormente, es importante señalar que el pronóstico y el manejo de esta patología estarán condicionados por las características del intestino remanente, la presencia de válvula ileocecal y la enfermedad de base, por lo que no todos los pacientes con SIC tendrán todas las manifestaciones que a continuación se detallan en la misma medida. Así cada paciente requerirá, como en cualquier otra área de la medicina, un tratamiento personalizado para cada caso, soliendo requerir terapias médicas, nutricionales y/o quirúrgicas, siendo por lo tanto importante conseguir un enfoque multidisciplinar, ya que se habrá de recurrir al trasplante si el manejo médico y/o quirúrgico fracasan.

Deshidratación por pérdidas de agua y alteraciones hidroelectrolíticas

Se ve disminuida la absorción de sodio, potasio, magnesio y calcio. Esta disminución en la absorción de sodio y magnesio se da sobretodo en el caso de yeyunostomía, de hecho en éstas normalmente se secreta más sodio y agua que la cantidad consumida, por lo que se aconseja dietas ricas en sodio, habiéndose visto que las soluciones glucosalinás son los líquidos que mejor se absorben. Pacientes con menos de 100 cm de yeyuno remanente suelen tener una respuesta secretora a la alimentación.

La disminución de absorción intestinal de magnesio es debido a que éste se quela con los ácidos grasos en la luz intestinal no pudiéndose absorber y debido también a pérdidas renales (hiperaldosterismo secundario que se corrige con una adecuada hidratación).

Para obtener una adecuada reposición de agua y electrolitos es necesario hacer un balance de ingresos y pérdidas en cada paciente.

Deficiencias nutricionales debido a una malabsorción, lo que conlleva una pérdida de peso y un déficit de macro y micronutrientes

Ambos puntos (1 y 2) hacen que parte del tratamiento de estos pacientes se centre fundamentalmente en la terapia nutricional, la cual nos ayudará a mantener el equilibrio hidroelectrolítico y a mejorar el estado nutricional del paciente. Recurriéndose en primer lugar a la nutrición parenteral total (NPT), pasando tan pronto sea posible a nutrición enteral y posteriormente a oral, todas ellas con unas características determinadas que ayudarán al proceso de adaptación intestinal.

Por lo tanto, sin olvidar que en función de los factores pronósticos cada paciente tendrá una evolución diferente, en líneas generales podemos decir que:

■ En el **postoperatorio inmediato** es fundamental la NPT debido a la gran pérdida de líquidos y electrolitos, puede durar de 7 días a un mes. El objetivo fundamental es asegurar la estabilidad hemodinámica.

La NPTD va a suponer la base del tratamiento de los pacientes con fallo intestinal ya que es la única forma de conseguir un aporte de macro y micronutrientes en la cantidad necesaria y suficiente. La administración será nocturna preferentemente para intentar mejorar la calidad de vida del paciente.

Las complicaciones más habituales son:

- Infecciones, siendo las más frecuentes las asociadas a catéter.
- Trombosis, que puede conllevar la pérdida de accesos venosos.
- Alteraciones hepatobiliares, que pueden manifestarse como esteatosis, colestasis y alteraciones biliares. Pudiendo incluso requerirse en casos graves trasplante hepático o hepatointestinal.
- Alteraciones óseas como osteomalacia, osteoporosis o aumento de incidencia de fracturas en estos pacientes.

La supervivencia de pacientes con NPTD va a depender de la enfermedad de base.

- En la **fase de estabilización** se intenta compensar la disminución de superficie absorbiva mediante la adaptación intestinal, esta fase se ve favorecida con el inicio precoz de nutrición enteral (NE), y suele durar de 1 a 3 meses. En este periodo se ha de compaginar ambos tipos de nutrición aumentándose paulatinamente la NE en detrimento de la NP. La NE ha de comenzarse con velocidades de infusión bajas y se irán aumentando según tolerancia del paciente y las pérdidas fecales.
- La última **fase de adaptación** puede prolongarse hasta 2 años. En ésta, la dieta oral será la más indicada, siempre y cuando el estado del paciente lo permita. Suele recomendarse fraccionar las comidas en 5 ó 6 tomas al día.

	Con colon (anastomosis yeyunocólica o yeyunoileocólica)	Sin colon (yeyunostomía)
Hidratos de carbono (HC)	Ricas en HC: 50-60% (fermentan en colon: aporte de energía) Complejos Limitar azúcares simples	Aporte normal de HC: 40-50% Complejos Restringir azúcares
Grasas	Restricción de grasas: 20-30% MCT(reabsorbidos en colon: aporte de energía)/LCT	Contenido grasas normal: 30-40% LCT
Proteínas	20% Alto valor biológico	20% Alto valor biológico
Oxalato	Restricción de oxalato	Libre
Fibra	Soluble	Soluble
Fluidos y electrolitos	Soluciones de rehidratación oral o hipotónicas	Soluciones de rehidratación oral Aporte de sodio y magnesio
Vitaminas y minerales	Vitamina A: 10.000-50.000 UI/día Vitamina B12: 300-1000 µg/mes IM si hay resección ileal >60cm Vitamina C: 200-500 mg/día Vitamina D: 1.500 U DHT/día Vitamina E: 30 UI/día Vitamina K: 10 mg/semana Bicarbonato: 8-12 g/día Calcio: 1-2 g/día Hierro: oral o IV Magnesio: suplementación oral difícil (efecto catártico) se administrará IV Selenio: 60-100 µg/día Zinc (sulfato): 220-440 mg/día	

La diarrea es una manifestación clínica provocada por una aceleración del tránsito intestinal, dándose fundamentalmente en los pacientes con resección del ileon, válvula ileocecal y colon.

Se da también una **aceleración del vaciado** gástrico tras la resección, la cual será menor cuando haya colon en continuidad y mayor cuando el yeyuno residual sea menor de 100 cm, afectando fundamentalmente a líquidos.

Tratamiento:

■ Antidiarreicos-enlentecedores de tránsito intestinal:

- Loperamida: 2-4 mg en desayuno, almuerzo, cena y al acostarse (hasta máximo 16 mg/día) (puede no ser efectiva en pacientes sin colon en continuidad)
- Codeína: de 10 a 60 mg cada 4 ó 6 horas, dosis máxima 120 mg al día (no en ficha técnica)

■ Somatostatina y análogos:

- Somatostatina: 3,5 µg/Kg/hora (un máximo de 120 horas) (no en ficha técnica)
- Octreótido: (inhibidor de hormona de crecimiento (GH)) reduce la motilidad e inhibe la secreción gastrointestinal. Octreótido 100 mcg/8 horas SC formas retardadas, 30 minutos antes de las comidas (no en ficha técnica). El inconveniente es que inhibe la regeneración intestinal, frena el proceso de adaptación y aumenta el riesgo de colestasis, por lo que no se recomienda el uso prolongado.

En los pacientes con yeyunostomía es importante la acción antisecretora gástrica del octreótido debido a que con la ingesta no son capaces de tomar todo el agua y sodio que pierden.

Recomendaciones

- Evitar el consumo de azúcares sencillos por su alta carga osmótica, que provoca un aumento del peristaltismo y de la diarrea.
- Suprimir alimentos estimulantes del peristaltismo: alcohol, café, chocolate, bebidas azucaradas.
- Evitar alimentos de efecto laxante.
- Es preferible consumir pequeñas cantidades de alimentos con mucha frecuencia.

Hipersecreción gástrica por la disminución de las enterohormonas GIP y VIP, con el consecuente riesgo de úlcera y diarrea.

Tratamiento:

- Antisecretores: Anti-H2 o IBPs los seis primeros meses tras resección
- Cimetidina oral o IV: 400 mg/6 h
- Ranitidina: oral 150 mg/12 h o 300 mg/24 h; IV 50 mg/8-6 h
- Omeprazol oral: 40 mg/12 h
- Octreótido (ver apartado 3)

Acidosis metabólica (disminuye bicarbonato, aumenta láctico). La acidosis láctica se presenta en los pacientes cuya resección preserva el colon debido a la fermentación bacteriana en el colon de los carbohidratos no absorbidos.

Recomendaciones:

- Restricción de carbohidratos de la dieta, especialmente mono y oligosacáridos.
- Suplementación con tiamina para evitar posibles alteraciones neurológicas secundarias a la acidosis.

Litiasis renal por reabsorción de oxalato en pacientes con preservación de colon.

Recomendaciones:

- Buena hidratación y reducir el oxalato en la dieta (te, chocolate, guisantes, fresas, espinacas, alcachofas, frutos secos).
- Aumentar el aporte de calcio por vía oral.
- Reducir el aporte de grasa en la dieta.

Alteraciones hepáticas y litiasis biliar (formación de cálculos de bilirrubinato cálcico).

Tratamiento

- Colestiramina: 4 g/6-8 h VO dosis máxima 32 g/día
- Ursodesoxicólico: 450-600 mg/día VO

Recomendaciones:

- Estimulación de la ingesta oral
- Colectomías profilácticas si la resección es extensa

Sobrecrecimiento bacteriano

Debido a:

- La resección de la válvula ileocecal que permite la entrada de bacterias colónicas al intestino delgado.
- La dilatación intestinal, las alteraciones en la motilidad y el enlentecimiento del tránsito, características de la propia adaptación intestinal.
- La presencia de asas ciegas y procesos como la pseudoobstrucción intestinal crónica.
- La utilización de antidiarreicos e inhibidores de la secreción gástrica.

Consecuencias:

El sobrecrecimiento bacteriano supone un factor limitante en la adaptación intestinal debido a que genera un impedimento para la digestión y absorción de nutrientes. Se produce también cambios inflamatorios en la mucosa intestinal, lo que aumenta su permeabilidad, el riesgo de traslocación bacteriana y puede producir úlceras con sangrado intestinal.

Tratamiento:

- Éste va enfocado tanto a modificar la flora bacteriana, reduciendo el número de bacterias patógenas, intentando preservar al máximo la flora normal, como a mejorar síntomas tales como diarrea, meteorismo y pérdida de peso.
- El tratamiento antibiótico inicial ha de ser empírico, con una duración de 7 a 14 días cubriéndose bacterias aerobias y anaerobias.
- Es preferible la vía enteral ya que se desea que el efecto sea localizado a nivel intestinal fundamentalmente.
- En caso de no responder a la antibioticoterapia empírica se puede recurrir a un cultivo con antibiograma.
- En determinados pacientes con dismotilidad crónica se puede recurrir a pautas donde haya un empleo periódico de antibióticos siendo aconsejable una rotación cíclica para evitar un posible sobrecrecimiento de bacterias resistentes.
- Hay controversia con respecto al uso de antibióticos ya que puede eliminar también las propias bacterias de la flora normal, dificultar el proceso de adaptación e incluso ocasionar una colitis pseudomembranosa por sobrecrecimiento de *C. difficile*.

- Puede resultar útil el uso de prebióticos y probióticos, que promueven el crecimiento y colonización por bacterias como lactobacilos y bifidobacterias, así como replantearse la necesidad o no de los medicamentos antisecretores y antimotilidad.
- Los antibióticos más usados son:
 - Metronidazol 250 mg/8 horas (la colestiramina y los antiácidos favorecen su uso local ya que disminuyen su absorción)
 - Ciprofloxacino 500 mg/12 horas
 - Amoxicilina/Clavulánico 500 mg/12 horas
 - Rifaximina 400 mg/12 horas
 - Tetraciclina 250-500 mg/6 horas
 - Doxiciclina 100 mg/12 horas

OTROS TRATAMIENTOS

Hormona del crecimiento

Varios autores afirman que la administración de somatropina humana (GH) en estos pacientes consigue una mejoría en la absorción de los nutrientes, un mayor aumento de peso y una reducción del requerimiento de nutrición parenteral. Pero se ha visto que estos efectos son transitorios, desapareciendo poco después de finalizar el tratamiento. Los efectos secundarios habituales del tratamiento son edema periférico y síndrome de túnel carpiano, por lo que con todo ello, no se dispone de pruebas definitivas para recomendar este tratamiento.

Aun existiendo una gran controversia al respecto, su uso fue aprobado por la Food and Drug Administration (FDA) en diciembre 2003 para el tratamiento de la malabsorción y malnutrición inducida por el SIC, a una dosis de 0,1 mg/Kg/día vía SC, durante un máximo de 4 semanas (pasados 6-12 meses de la resección intestinal). En España no aparece esta indicación en ficha técnica, por lo que ha de ser solicitado según marca la legislación actual vigente (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio, por el que se regula la disponibilidad de medicamentos en situaciones especiales).

Teduglutide (Revestive®)

En esta línea acaba de ser autorizado para su comercialización por parte de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y de la FDA la Teduglutide (Revestive®) (ensayo pivotal STEPS). Es un análogo del GLP-2 resistente a la dipeptidil-peptidasa IV indicado para el tratamiento de SIC en adultos dependientes de NPD estables tras periodo de adaptación intestinal. En la actualidad está comercializado y autorizado para esta indicación en varios países europeos pero en España ha de solicitarse según la normativa actual vigente (Real Decreto 1015/2009, de 19 de junio).

La Teduglutide interviene en el tropismo intestinal y ha demostrado mejorar la adaptación tanto funcional como estructural, consiguiéndose una disminución de la necesidad de NPD. La dosis recomendada es de 0,05 mg/Kg/día vía SC.

Técnicas quirúrgicas

Estas van dirigidas a aumentar la superficie absorbente del intestino y enlentecer el tránsito. De todas las técnicas quirúrgicas empleadas, el alargamiento intestinal es la más usada, concretamente la técnica Bianchi y el STEP (enteroplastia seriada transversal).

Trasplante intestinal

Es capaz de revertir el fallo intestinal. Hay varias modalidades: trasplante de intestino aislado, hepatointestinal y multivisceral. Debido a las complicaciones que un trasplante puede conllevar (complicaciones quirúrgicas, rechazo, infecciones, enfermedades linfoproliferativas, entre otras) esta opción ha de reservarse sólo para los pacientes que presentan complicaciones importantes asociadas a la NPD (sepsis frecuentes, fallo hepatobiliar, trombosis) o en los casos en los que el propio pronóstico del SIC sea malo.

CONCLUSIONES

El síndrome de intestino corto es la manifestación clínica producida por una pérdida anatómica o funcional del intestino, que ocasiona un cuadro clínico de alteraciones metabólicas y nutricionales. El pronóstico de los pacientes vendrá determinado por las características del intestino remanente, así como la presencia de la enfermedad de base. El tratamiento del SIC está encaminado a mantener los balances nutricionales y hidroelectrolíticos de forma individualizada. Así, cada paciente requerirá una terapia médica, nutricional y/o quirúrgica adaptada

a sus necesidades, siendo por lo tanto importante conseguir un enfoque multidisciplinar. La nutrición parenteral está indicada en los pacientes que la dieta oral o enteral no es capaz de cubrir las necesidades nutricionales, teniendo en cuenta que introducción de una nutrición enteral precoz es el estímulo principal para la adaptación intestinal.

Resumen de las principales características del Síndrome de Intestino Corto

Segmento	Funciones principales	Consecuencias de la resección	Manifestaciones y tratamiento
Duodeno	Absorción de calcio, magnesio y hierro Regulación del VG Secreción de enzimas pancreáticas	Pérdida de las secreciones yeyunales: hipersecreción gástrica, mala digestión y malabsorción Disminución de la absorción de nutrientes	Deshidratación por pérdidas de agua y alteraciones hidroelectrolíticas → reposición de agua y electrolitos de forma individualizada para cada paciente
Yeyuno	Absorción de la mayoría de nutrientes Regulación del VG Actividad enzimática y actividad de las hormonas	Diarrea osmótica Aceleración del VG El íleon puede adaptarse para adquirir las funciones absorptivas del yeyuno	Deficiencias nutricionales debido a una malabsorción → NPT, NE y dieta oral
Íleon	Absorción de grasas, sales biliares y vitaminas liposolubles Absorción vitamina B12 (íleon terminal) Enlentece el TI	Aumento de las pérdidas de fluidos y electrolitos, malabsorción de grasas y vitaminas liposolubles • Resección <100 cm: diarrea secretora • Resección >100 cm: diarrea secretora y esteatorrea • Resección íleon terminal: déficit de Vit B12 Aceleración del TI	Aceleración del VG y TI → antidiarreicos, somatostatina y análogos Hipersecreción gástrica → Anti-H2, IBPs, somatostatina y análogos Acidosis metabólica → restricción de HC de la dieta Litiasis renal → buena hidratación y reducir el oxalato de la dieta
Válvula ileocecal	Barrera reflujo material colónico Enlentece el VG y el TI	Riesgo de sobrecrecimiento bacteriano Diarrea	Litiasis biliar → colestiramina o ursodesoxicólico
Colon	Absorción de líquidos, sodio y potasio Enlentece el VG y el TI	Soluble-Presencia colon: diarrea • Ausencia colon: litiasis renal por oxalato cálcico y acidosis láctica	Sobrecrecimiento bacteriano → antibióticos, prebióticos y probióticos

RECURSOS ELECTRÓNICOS

1. Sociedad Española de Nutrición Parenteral y Enteral. www.senpe.com
2. American Society for Parenteral and Enteral Nutrition. www.nutritioncare.org
3. Up To Date: Short Bowel Syndrome. www.uptodate.com

BIBLIOGRAFÍA

1. Ballester Pomar MD, Vidal Casariego A. Síndrome de intestino corto: definición, causas, adaptación intestinal y sobrecrecimiento bacteriano. *Nutr Hosp.* 2007;22:74-8.5
2. Cuerda Compés MC, Velasco Gimeno C, Higuera Pulgar I. Síndrome de intestino corto. Soporte nutricional. *Nutr Clin Med.* 2009;3(2):53-66.
3. Grau Carmona T, Bonet Saris A, Fernández Ortega F. Nutrición artificial en la insuficiencia intestinal: síndrome de intestino corto. *Enfermedad inflamatoria intestinal.* *Nutr. Hosp.* 2005;20:31-33.
4. Olieman JF, Penning C, Ijsselstijn H, Escher JC, Joosten KF, Hulst JM, et al. Enteral Nutrition in Children with Short-Bowel Syndrome: Current Evidence and Recommendations for the Clinician. *J Am Diet Assoc.* 2010;110:420-426.
5. García Luna PP, López Gallardo G. Evaluación de la absorción y metabolismo intestinal. *Nutr Hosp.* 2007;22:5-1.3
6. Celaya Pérez S. Tratado de Nutrición Artificial. Tomo II. 1998.
7. Rombeau J. Nutrición Clínica. Alimentación Enteral. Interamericana. 1998
8. Seinder DL, Schwartz LK, Winkler MF, Jeejeebhoy K, Boullata JI, Tappenden KA. Increased intestinal absorption in the era of Teduglutide and its impact on management strategies in patients with short bowel syndrome–Associated intestinal failure. *J Parenter Enteral Nutr.* 2013 DOI:10.1177/0148607112472906
9. Guo MX, Li YS, Fan L, Li JS. Growth hormone for intestinal adaptation in patients with short bowel syndrome: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Current Therapeutic Research.* 2011;72(3):109-119.

Capítulo 27

PATOLOGÍA ENDOCRINA

Residente: **Ángel Albacete Ramírez y Rocio Jimenez Galan**

Tutor: **Ángel Albacete Ramírez**

HU Valme

PATOLOGÍA DE LAS GLÁNDULAS SUPRARRENALES

INTRODUCCIÓN

Las glándulas suprarrenales son dos estructuras situadas en la parte superior de los riñones. Sus funciones son regular la respuesta al estrés a través de la secreción de glucocorticoides (principalmente cortisol) y catecolaminas (adrenalina fundamentalmente) y el desarrollo de la función sexual y la libido a través de la secreción de hormonas sexuales (andrógenos y estrógenos). Las glándulas suprarrenales presentan dos zonas diferenciadas que son la corteza y la médula.

■ Hormonas producidas en **corteza suprarrenal o corteza adrenal**:

- Glucocorticoides (cortisol, hidrocortisona y cortisona). El 95% de la secreción es cortisol. Sus principales funciones son: aumentar la disponibilidad de energía y las concentraciones de glucosa en la sangre, efecto inmunosupresor a través de la inhibición de la secreción de citosinas proinflamatorias (IL-1, IL-6), prostaglandinas y linfocinas.
- Mineralocorticoides (Aldosterona principalmente y en menores cantidades desoxicorticosterona): favorece la excreción de potasio y la reabsorción de sodio actuando a nivel del túbulo contorneado distal de las nefronas y regulando así la presión osmótica del organismo.
- Hormonas sexuales: constituye una fuente secundaria en la producción de andrógenos (testorona, dihidrotestosterona (DHT), androstendiona y dehidroepiandrosterona (DHEA). Sus principales funciones son el crecimiento celular, aumento de la masa muscular y favorecer el desarrollo de los caracteres sexuales.

- **La médula suprarrenal** es encargada de la producción de catecolaminas (principalmente adrenalina y noradrenalina y dopamina en cantidades menores). Estas hormonas son liberadas en respuesta a una situación de estrés y sus principales funciones son aumento de la frecuencia cardíaca, broncodilatación y aumento del metabolismo.

La regulación de la secreción hormonal por las glándulas suprarrenales se hace a través del eje hipotálamo-hipófisis por un sistema de retroalimentación negativo o feed-back negativo, es decir las hormonas liberadas por las glándulas suprarrenales provocan la inhibición de la liberación de ACTH y CRH por la hipófisis y el hipotálamo, respectivamente, inhibiendo así su secreción. A su vez la secreción de ACTH presenta un ritmo circadiano, siendo la liberación de esta hormona mayor por la mañana y menor por la noche.

INSUFICIENCIA ADRENAL

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente)

Tabla I. Tipos de insuficiencia adrenal en función de su etiología.

Diagnóstico y manifestaciones clínicas.

	Insuficiencia adrenal primaria (Enfermedad de Addison)	Insuficiencia adrenal secundaria	Insuficiencia adrenal terciaria
Características generales	Causada por la destrucción de la glándulas suprarrenales (manifestación cuando se ha destruido aproximadamente el 90%)	Déficit en la secreción de ACTH (hormona corticotropa) por la hipófisis. Puede afectar sólo a la secreción de ACTH o a la secreción del resto de hormonas producidas por la hipófisis (panhipopituitarismo)	Déficit en la secreción de CRH por el hipotálamo
Causas	Autoinmune (70-90% de los casos) Por procesos infecciosos (tuberculosis, VIH, infecciones fúngicas) Fármacos: fenitoina, ketoconazol, fluconazol, rifampicina, megestrol y barbitúricos Tumoral: linfomas y cáncer metastásico Otras: infarto adrenal causado por una hemorragia o trombosis a nivel de la vena adrenal.	Suspensión brusca del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (causa más frecuente) Tumores metastásicos, quistes, hipofisitis (por infiltración de linfocitos o células plasmáticas, síndrome de sheehan (infarto de la hipófisis puede ocurrir en hemorragias postparto). Deficiencias congénitas de una o más hormonas de la glándula pituitaria Radioterapia, extirpación quirúrgica de adenoma hipofisario	Interrupción brusca del tratamiento con dosis altas de glucocorticoides (la más frecuente) Tumores, sarcoidosis, radiación craneal

	Insuficiencia adrenal primaria (Enfermedad de Addison)	Insuficiencia adrenal secundaria	Insuficiencia adrenal terciaria
Manifestaciones	Hiperpigmentación de la piel (acumulación de ACTH)*, síndrome constitucional (pérdida de peso debilidad, fatiga, anorexia, náuseas y vómitos), hipopotasemia, hipotensión e hipoglucemia.	Fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos NO hiperpigmentación de la piel (característica diferencial con la enfermedad de Addison)	Fatiga, debilidad, anorexia, náuseas, vómitos NO hiperpigmentación de la piel (característica diferencial con la enfermedad de Addison)
Diagnóstico	Niveles de ACTH en sangre elevados y bajos de cortisol Prueba de estimulación de ACTH**: niveles bajos de cortisol: valores <18-20 mcg/dL (ausencia de respuesta a estimulación) Datos de laboratorio: Anemia normocítica normocrómica Hiperpotasemia e hiponatremia	Niveles bajos de ACTH y cortisol en sangre Prueba de estimulación de ACTH: producción normal de cortisol	Niveles bajos de ACTH y cortisol en sangre Prueba de estimulación de ACTH: producción normal de cortisol

*Es característico de la insuficiencia primaria debido a la acumulación de ACTH

**La prueba de estimulación de la ACTH nos permite conocer si se trata de una insuficiencia adrenal primaria (enfermedad de Addison o no). Consiste en administrar 250 microgramos de ACTH (tetracosáctido) por vía IV o IM y se mide a los 60 minutos los niveles de cortisol para determinar la respuesta de las glándulas suprarrenales a la estimulación. Previamente a la prueba de estimulación se determinan los niveles de ACTH y cortisol.

Manejo farmacoterapéutico

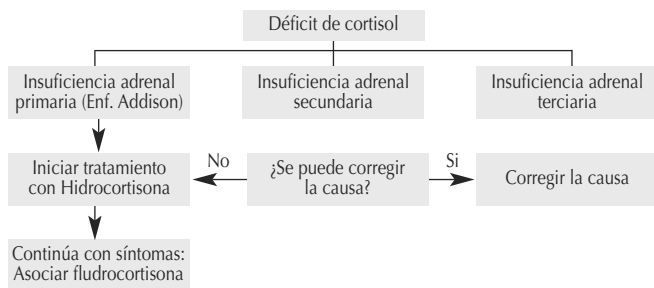
	Posología	Características	Monitorización del tratamiento
Reemplazamiento de glucocorticoide: HIDROCORTISONA	10-12 mg/m² (dividido en 2 o 3 dosis al día)* • En dos dosis: 2/3 dosis por la mañana y 1/3 dosis por la tarde (la más frecuente) • 3 dosis diarias: dosis decrecientes mañana-tarde-noche	Efecto dual glucocorticoide y mineralocorticoide • Corta duración de la acción, la posología recomendada pretende mimetizar el ritmo circadiano de secreción de cortisol	• Interacciones farmacológicas: inductores o inhibidores del CYP3A4 (ya que hidrocortisona es sustrato del CYP3A4) • Monitorizar reacciones adversas derivadas del exceso de acción glucocorticoide: (gastritis (mayor riesgo de úlceras cuando se asocian con AINES), HTA, edemas, hipopotasemia, hiperglucemia, inmunosupresión)
Reemplazamiento de mineralocorticoides: FLUDROCORTISONA	• Asociado a Hidrocortisona: 0,05 mg/24 horas • Asociado a dexametasona o prednisona: dosis >0,2 mg/24 horas (monitorizar según parámetros: niveles de sodio, de renina)	• Mineralocorticoide potente. Asociar con hidrocortisona cuando el control de la función mineralocorticoide no es suficiente. • Asociar cuando el paciente está en tratamiento con prednisona o dexametasona	• Ajuste de dosis en función de la respuesta mineralocorticoide: monitorizar tensión arterial, presencia de edemas, hipokalemia, medición de actividad de renina en plasma. • Interacciones farmacológicas: inductores o inhibidores del CYP3A4

Se ha estudiado la posibilidad de reposición de DHEA en mujeres (dihidroepiandrosterodiona): precursor estrógeno sintetizado por las glándulas suprarrenales. Sin embargo, actualmente no se recomienda su uso, y hay poca evidencia que apoye su uso.

Tratamiento de la crisis addisoniana: situación de extrema gravedad en la que el objetivo prioritario es la reposición hormonal. Suele aparecer en pacientes no diagnosticados previamente. El tratamiento consiste en administrar 100 mg de Hidrocortisona por vía intravenosa (IV) cada 8 horas hasta restablecer niveles de cortisol y la hidratación con 1-3 litros de suero salino fisiológico por vía IV en función de los requerimientos del paciente. Posteriormente se pasará al tratamiento hormonal de mantenimiento a la vía oral.

En cuanto a la monitorización de la terapia, el objetivo es reemplazar el cortisol que nos falta, por tanto debemos controlar que la dosis sea adecuada para evitar inducir un síndrome de Cushing, para ello es necesario determinar niveles de cortisol y vigilar la aparición de reacciones adversas indicativas de una situación de hipercortisolismo.

Figura 1. Algoritmo de manejo farmacoterapéutico de la insuficiencia adrenal.



HIPERFUNCIÓN ADRENAL: SÍNDROME DE CUSHING

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

El síndrome de Cushing abarca a un grupo de patologías que ocasionan un producción excesiva de cortisol (hipercortisolismo).

Nota importante: En la práctica clínica habitual una de las situaciones que nos vamos a encontrar con más frecuencia es el síndrome de Cushing iatrogénico debido al uso prolongado de glucocorticoides, por tanto cuando haya sospecha de ésta patología lo primero que hay que comprobar es que no sea debido al consumo de fármacos glucocorticoideos.

Tabla II. Clasificación etiológica del Síndrome de Cushing.

ACTH-Dependientes	ACTH-Independientes
• Adenoma hipofisario productores de ACTH (ENFERMEDAD DE CUSHING) • Tumores extrahipofisarios productores de ACTH o síndrome de ACTH ectópico (frecuente en CPM*)	• Tumores o adenomas adrenales • Hiperplasia adrenal macro o micronodular

*CPM: Cáncer de pulmón microcítico. Existen algunos tumores localizados a nivel extra adrenal que pueden producir elevadas cantidades de ACTH, este proceso se conoce con el nombre de síndrome paraneoplásico.

Manifestaciones clínicas: Cara de luna llena, obesidad en la zona del tronco, debilidad muscular, osteoporosis, HTA, intolerancia a la glucosa, acné e hirsutismo, estrías purpúreas, depresión, euforia e inmunosupresión (que se manifiesta con leucocitosis, linfopenia, eosinofilia).

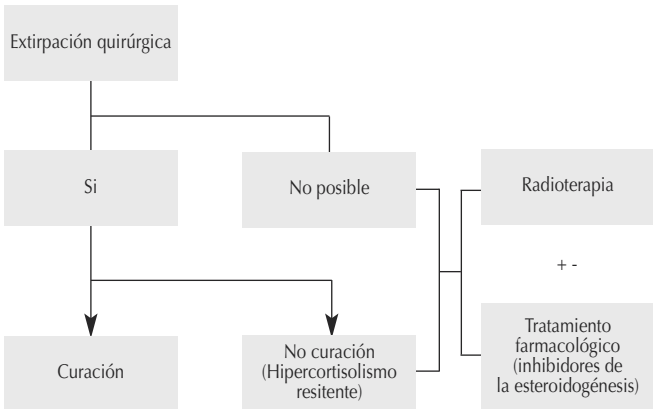
Diagnóstico: Antes de realizar las distintas pruebas para el diagnóstico debe descartarse que la causa sea farmacológica: uso de prednisona u otros fármacos que también presentan actividad glucocorticoide (megestrol). Pruebas de laboratorio:

- Determinación de niveles de cortisol en sangre y orina
- Test de supresión con bajas dosis de dexametasona: nos permite conocer si es dependiente o no de ACTH. Consiste en administrar 1mg de dexametasona a las 23:00 p.m y se medirán los niveles de cortisol en sangre a las 08:00 h de la mañana del día siguiente. Debido al elevado efecto glucocorticoide de la dexametasona, estas dosis son suficientes para inhibir la secreción de CRH y ACTH. De modo que si los niveles de cortisol son elevados indica que es dependiente de ACTH.
- Niveles de ACTH en plasma
- Pruebas de imagen:
 - TAC abdominal: cuando se sospecha de adenoma suprarrenal, es la mejor prueba de imagen para visualizar las glándulas suprarrenales.
 - Resonancia magnética nuclear de la silla turca para visualizar posibles adenomas o neoplasias hipofisarias.

Manejo farmacoterapéutico

La única opción curativa es la intervención quirúrgica, pero en algunos casos ésta no es curativa o bien no es posible debido a la edad del paciente o a la presencia de comorbilidades que imposibilitan esta medida de actuación.

Figura 2. Algoritmo de tratamiento del síndrome de Cushing



Un aspecto a considerar es que algunos pacientes que son intervenidos puede producirse una insuficiencia adrenal reversible (suele durar unos meses) y durante este período requieran ser tratados con glucocorticoides (ver apartado insuficiencia adrenal primaria). Por el contrario, los pacientes sometidos a hipofisectomía total generalmente sufren una insuficiencia adrenal mantenida por lo que requerirán tratamiento de forma crónica.

En cuanto al tratamiento farmacológico, tanto en el caso de recurrencias tras la intervención quirúrgica como en aquellos casos en los que no es posible intervenir suelen requerir el tratamiento con inhibidores de la esteroidogénesis. Además estos fármacos pueden ser usados de forma concomitante con radioterapia.

En España el fármaco más usado es el ketoconazol (no dispone indicación para su uso en el síndrome de Cushing) por la AEMPS. En pacientes que no respondan a la monoterapia puede valorarse la opción de combinación con metirapona e incluso la adición de mitotano en casos extremos. La experiencia que hay con estos fármacos no es muy elevada por lo que debe tenerse precaución con su uso.

Mifepristona, un antagonista del receptor glucocorticoide ha sido recientemente aprobado por la FDA para el tratamiento de la hiperglucemia asociada al síndrome de Cushing. También han sido estudiados otros fármacos como agonistas dopaminérgicos (cabergolina) y análogos de la somatostatina, sin embargo hasta el momento disponemos de poca experiencia.

Aspectos clave en la monitorización: Uno de los puntos clave es evitar la inducción iatrogénica de insuficiencia adrenal por lo que deben monitorizarse con frecuencia los niveles de cortisol (que deben oscilar en valores de 7-12 mcg/dL). Revisar la posibilidad de interacciones farmacológicas, especialmente en el caso concreto de ketoconazol que actúa como sustrato del CYP3A4. En cuanto a mitotano es importante saber que puede falsear los valores de cortisol determinados por inmunoensayo por lo que se recomienda hacerlo por espectrometría de masas.

ALTERACIONES EN LA SECRECIÓN DE ALDOSTERONA. HIPOALDOSTERONISMO

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

La aldosterona es el principal mineralocorticoide secretado por la corteza de las glándulas suprarrenales. El efecto de la aldosterona es a nivel renal, concretamente actúa a nivel del túbulo contorneado distal y en el túbulo colector y cuyas funciones son:

- Reabsorción de sodio y favorecer la secreción de potasio por la orina.
- Regula el equilibrio ácido-base a través de la estimulación de la secreción de H^+ regulando así los niveles plasmáticos de bicarbonato (HCO_3^-)

Tabla III. Principales causas de Hipoaldosteronismo

Disminución en la secreción de Aldosterona	Resistencia acción de Aldosterona
• Hipoaldosteronismo hiporenínico enfermedad renal, nefropatía diabética, AINES, inhibidores de calcineurina) • Inhibidores de renina, IECAS, ARA II, heparinas (incluidas las HBPM) • Insuficiencia adrenal primaria • Alteraciones genéticas: hipoaldosteronismo congénito, pseudohipoaldosteronismo tipo 2 (síndrome de Gordon)	• Inhibición de los canales epiteliales de sodio • Fármacos: diuréticos ahorradores de potasio. • pseudohipoaldosteronismo tipo 1

Diagnóstico:

■ Manifestaciones clínicas

Pruebas de laboratorio:

- Niveles de renina, aldosterona y cortisol en sangre.
- Niveles bajos de renina y aldosterona: hipoaldosteronismo hiporenínico (descartar causa farmacológica)
- Niveles bajos de cortisol y aldosterona en sangre y niveles altos de renina en sangre: insuficiencia adrenal primaria.

Manifestaciones clínicas:

Las manifestaciones clínicas son derivadas de las alteraciones hidroelectrolíticas que se producen. Generalmente, la más típica es la hiperpotasemia que puede ser asintomática o bien tener consecuencias graves a nivel cardíaco (arritmias). También suele aparecer acidosis metabólica y en algunos casos también aparece hiponatremia debido a la pérdida de sodio por la orina.

Manejo farmacoterapéutico

En función de la causa:

- Insuficiencia adrenal primaria: hidrocortisona con o sin fludrocortisona en función de la sintomatología.

- **Hipoaldosteronismo hiporenínico:** el objetivo fundamental es controlar los niveles de potasio, por lo que aunque se podrían tratar con fludrocortisona la cual es efectiva, se pueden producir efectos adversos derivado de la acción mineralocorticoide potente de la misma por lo que no se suele utilizar. El tratamiento consiste en dietas bajas en potasio y el uso de diuréticos del asa.

Aspectos claves en la monitorización del tratamiento:

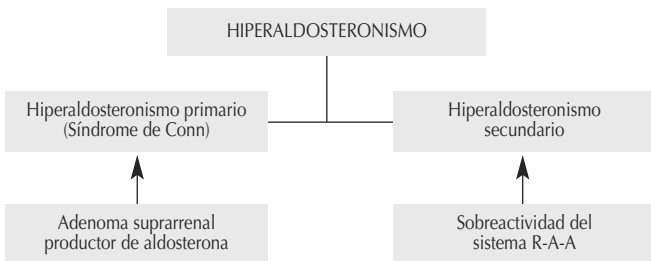
En el caso del tratamiento con glucocorticoides como ya hemos comentado previamente deben vigilarse los niveles de cortisol en sangre con el objetivo de mantener los niveles adecuados y no inducir un síndrome de Cushing. También deben monitorizarse los niveles de potasio, vigilar TA, niveles de glucemia y sintomatología del paciente en caso de que éste la presente.

En el caso del hipoaldosteronismo hiporenínico tratado con diuréticos del asa que favorecen la eliminación de potasio deben monitorizarse los niveles de potasio, así como la función renal (creatinina y urea) ya que el tratamiento prolongado con diuréticos puede ocasionar deterioro de la función renal. También debe vigilarse la prescripción concomitante con fármacos que puedan inducir nefrotoxicidad.

HIPERALDOSTERONISMO

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

Figura 3. Clasificación etiológica de hiperaldosteronismo



Las manifestaciones clínicas que pueden aparecer son hipokalemia, hipernatremia, alcalosis metabólica por pérdida de iones H^+ por la orina, Hipertensión arterial (HTA), debilidad muscular. No obstante, son pocos los pacientes que presentan hipokalemia e HTA en el momento del diagnóstico, ya que muchos pacientes se encuentran asintomáticos.

Diagnóstico:

Según la Joint National Commission (JNC) se recomienda descartar como causa de HTA a los siguientes subgrupos de pacientes:

- HTA de grado 2 (>160 - $179/100$ - 109 mm Hg o 3 ($>180/110$ mm Hg)
- HTA resistente a tratamiento farmacológico
- Hipokalemia espontánea o inducida por diuréticos

Pruebas de laboratorio:

- Hiperaldosteronismo primario (HP): Uno de los parámetros más recomendados es la determinación del cociente entre la concentración de aldosterona plasmática (CAP) y concentración de renina plasmática (CRP). En caso de HP el valor de este cociente es superior a 20 ng/dL (20-50 ng/dL).
- Hiperaldosteronismo secundario: el valor del cociente CAP/CRP será <10 ng/dL.

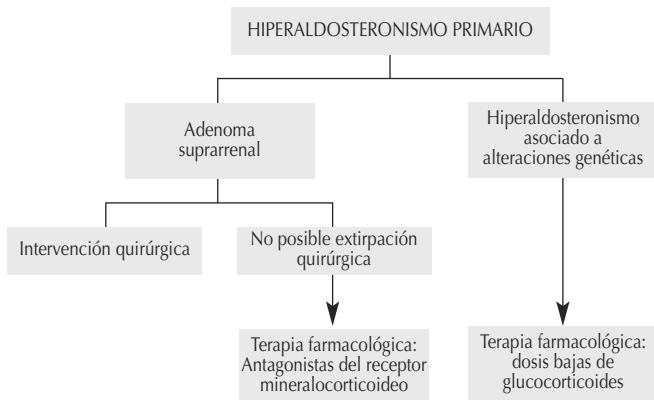
Pruebas de imagen: TAC abdominal para confirmar la presencia de adenoma suprarrenal y descartar neoplasia suprarrenal.

Manejo farmacoterapéutico

El fármaco de elección en aquellos casos en los que no es posible la intervención quirúrgica es la espironolactona a dosis de 25-50 mg/día y como alternativa eplerenona. En caso de HP asociado a alteraciones genéticas se recomienda dosis bajas de glucocorticoides que permitan mantener valores adecuados de tensión arterial (TA) y potasio.

Aspectos a monitorizar: como el objetivo fundamental es mantener valores de TA y potasio. Al igual que los diuréticos del asa, los ahorradores de potasio también pueden producir deterioro de la función renal por lo que habrá que controlar los niveles creatinina y urea, así como los niveles de potasio para mantener un adecuado ajuste de dosis.

Figura 4. Algoritmo de tratamiento del Hiperaldosteronismo primario



En general, espironolactona es un fármaco bien tolerado y seguro, pero es conveniente tener en cuenta los siguientes puntos:

- La reacción adversa más frecuente es la ginecomastia.
- El uso de aldosterona está contraindicado en insuficiencia renal,
- Debe tenerse en cuenta que el uso con concomitante con IECA, ARAII o AINES puede suponer una mayor incremento de los niveles de potasio.
- Contraindicaciones: hipersensibilidad a tiazidas u otros fármacos derivados de las sulfonamidas, enfermedad de Addison, antecedentes de lupus eritematoso, hiperpotasemia, hipercalcemia, insuficiencia renal aguda.

Hiperaldosteronismo secundario: generalmente está asociado a HTA. Los niveles elevados de aldosterona se deben a una hipersecreción de renina debido a una disminución del volumen plasmático o a un tumor secretor de renina. El tratamiento debe ir orientado a corregir la causa desencadenante del proceso. En los caso en los que cursa con HTA el tratamiento puede ser con IECAS o ARA II (pueden deteriorar la función renal), Beta-bloqueantes o antagonistas del calcio.

Tratamiento del hiperaldosteronismo secundario:

FEOCROMOCITOMA

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

Se trata de tumores productores de catecolaminas que suelen estar localizados a nivel de las glándulas suprarrenales, aunque pueden localizarse a nivel extra suprarrenal.

Manifestaciones: HTA en ocasiones dando lugar a crisis hipertensivas, también pueden aparecer otras alteraciones cardíacas como taquicardia sinusal, bradicardia sinusal, arritmias supraventriculares y extrasístoles ventriculares, intolerancia a los carbohidratos e hipercalcemia.

Diagnóstico: Test diagnóstico de elección es la determinación de metanefrinas y catecolaminas fraccionadas en orina de 24 horas. Si la sospecha es elevada se pueden determinar niveles de metanefrinas fraccionadas en plasma.

Manejo farmacoterapéutico

La extirpación quirúrgica es la única opción curativa. Sin embargo, se trata de una intervención de elevado riesgo, por lo que para ello es necesario una adecuada preparación preoperatoria para evitar complicaciones en el proceso quirúrgico.

- El tratamiento inicial debe ser con alfa bloqueantes siendo la fenoxibenzamina el fármaco de elección. La dosis inicial es de 10 mg una o dos veces al día. Se puede aumentar la dosis cada 2 ó 3 días hasta una dosis máxima de 100 mg/día. Monitorizar cifras de TA cuyos niveles óptimos serán por debajo de valores de 140/90 mmHg (principales reacciones adversas: ortostatismo, congestión nasal y fatiga). Este fármaco debe ser usado con precaución en pacientes con deterioro de la función renal.
- Posteriormente se introducirán los Beta-bloqueantes a dosis bajas, monitorizando cifras de TA y función cardíaca (estrecha monitorización en pacientes asmáticos o con insuficiencia cardíaca). El fármaco más usado suele ser propranolol a dosis de 10 mg cada 6 horas.

Los pacientes suelen estar preparados para ser intervenidos 10-14 días después de haber empezado el tratamiento con beta-bloqueantes.

En caso de feocromocitomas malignos no resecables y con sintomatología importante pueden someterse a regímenes de quimioterapia a base de vincristina, dacarbazina y ciclofosfamida, aunque hay pocos datos que confirmen una mejora de la calidad de vida en estos casos.

PATOLOGÍA TIROIDEA

INTRODUCCIÓN

La glándula tiroides se encarga de la producción de dos hormonas: tiroxina (T4) y triyodotironina (T3), éstas desempeñan una función de vital importancia en la diferenciación celular durante el desarrollo y ayudan a mantener la homeostasis termogénica y metabólica en el adulto.

La regulación de la secreción de éstas hormonas al torrente sanguíneo se realiza a través del eje hipotálamo-hipófisis a través de un sistema feed-back negativo, es decir en condiciones normales las hormonas tiroideas actúan inhibiendo la producción de TRH hipotalámica y de TSH hipofisaria.

HIPOTIROIDISMO

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

Es necesario mencionar el concepto de **hipotiroidismo subclínico** el cual representa a pacientes que presentan niveles de T4 libre dentro de los límites de normalidad y valores de TSH ligeramente elevados ($TSH < 10$). Por tanto el hipotiroidismo subclínico hace referencia únicamente a valores analíticos, es decir que los pacientes pueden o no presentar sintomatología asociada.

Diagnóstico:

Incluir el procedimiento de diagnóstico: analítica.

Pruebas de imagen: ecografía o gammagrafía tiroidea permite evaluar el tamaño del tiroides.

Manifestaciones clínicas: Cansancio, debilidad, intolerancia al frío, estreñimiento, aumento de peso y disminución del apetito, pérdida de memoria, parestesias, bradicardia, edema periférico.

Tabla IV. Tipos de hipotiroidismo en función de su etiología. Diagnóstico

TIPO DE HIPOTIROIDISMO	ETIOLOGÍA	PRINCIPALES CAUSAS	DIAGNÓSTICO
PRIMARIO	Producción insuficiente de TSH por las glándulas tiroideas.	Tiroiditis autoinmune (tiroiditis de Hashimoto y tiroiditis atrófica) Yatrógena (tiroidectomía y tratamiento con yodo radiactivo), Déficit de yodo Fármacos (amiodarona, litio, antitiroideos).	Niveles de TSH: elevados (<10 mIU/L) Niveles de T4 libres: bajos Anticuerpos antitiroideos (antiperoxidasa-TPO y antitiroglobulina): elevados en los pacientes con tiroiditis autoinmune Pruebas de imagen: ecografía o gammagrafía tiroidea
CENTRAL	Deficiencia de hormona tiroidea debida a un trastorno hipofisario o hipotalámico	Tumores cerebrales (meningiomas) o metastásicos Radiación a altas dosis de zonas cercanas a hipotálamo o glándula pituitaria Hipofisectomía	bajos o superar el límite normal (incluso >10mIU/L) Niveles de T4 libres: pueden ser bajos o ligeramente bajos

Manejo farmacoterapéutico

Diferenciamos entre hipotiroidismo clínico y subclínico debido a que la aproximación a este último se realiza de forma distinta y existe controversia acerca de su tratamiento.

El tratamiento se realiza con sustitución hormonal con levotiroxina. Ésta debe administrarse en ayunas, se recomienda que se tome en torno a 30 minutos antes del desayuno (mayor biodisponibilidad).

La dosis de levotiroxina recomendada es de 1,6 mcg/kg/día, aunque ésta se ajustará según la respuesta del paciente.

En el caso del hipotiroidismo subclínico sólo los siguientes subgrupos de pacientes está recomendado que inicien terapia con levotiroxina: pacientes con síntomas sugestivos de hipotiroidismo, anticuerpos antitiroideos, evidencia de enfermedad cardiovascular aterosclerótica, fallo cardíaco o factores de riesgo cardiovasculares.

Monitorización del tratamiento:

- En los pacientes con hipotiroidismo central se determinarán los niveles de T4 libres, no el valor de TSH.
- En el hipotiroidismo primario la monitorización se hará fundamentalmente con los niveles de TSH y T4 libres también. Se realizarán determinaciones a las 4-8 semanas del inicio de la terapia y cuando se realicen modificaciones en la posología, posteriormente se realizarán controles cada 6-12 meses.

HIPERTIROIDISMO

Resumen de la patología, determinar puntos clave para el manejo de la misma (clínica y analíticamente).

El hipertiroidismo se caracteriza por la elevación de los niveles de hormonas tiroideas en sangre (T3 y T4).

Causas de Hipertiroidismo:

- Autoinmune: Enfermedad de Graves-Basedow (forma más frecuente de hipertiroidismo). Aparece con bocio difuso.
- Tiroiditis: inflamación de la glándula tiroidea (múltiples causas, entre ellas la más frecuente es la de origen viral, fármacos entre ellos la amiodarona, litio e interferón alfa).
- Adenoma productor de TSH (muy poco frecuente)
- Hipertiroidismo subclínico: niveles de TSH bajos o indetectables con valores de T3 y T4 libres normales.
- Hipertiroidismo de causa ectópica: tumores metastásicos.

Diagnóstico

Clínico: bocio y sintomatología asociada.

Pruebas de laboratorio:

- Determinación de niveles de TSH (estarán bajos a excepción de los adenomas secretores de TSH) y T3 y T4 libres (niveles elevados) en sangre.
- Captación de yodo radiactivo: baja en enfermedad de Graves y elevados en tiroiditis.
- Determinación de anticuerpos antitiroglobulina y antimicrosomales: positivos en la enfermedad de Graves.
- Pruebas de imagen: gammagrafía tiroidea.

Manifestaciones clínicas:

Nerviosismo, irritabilidad, insomnio, intolerancia al calor, sudoración debilidad, fatiga, pérdida de peso con aumento de apetito, diarrea, pérdida de la libido, taquicardia, temblores, debilidad muscular, exoftalmos, bocio (en algunos casos).

Manejo farmacoterapéutico de la enfermedad de Graves

Figura 5. Algoritmo de tratamiento de la enfermedad de Graves.

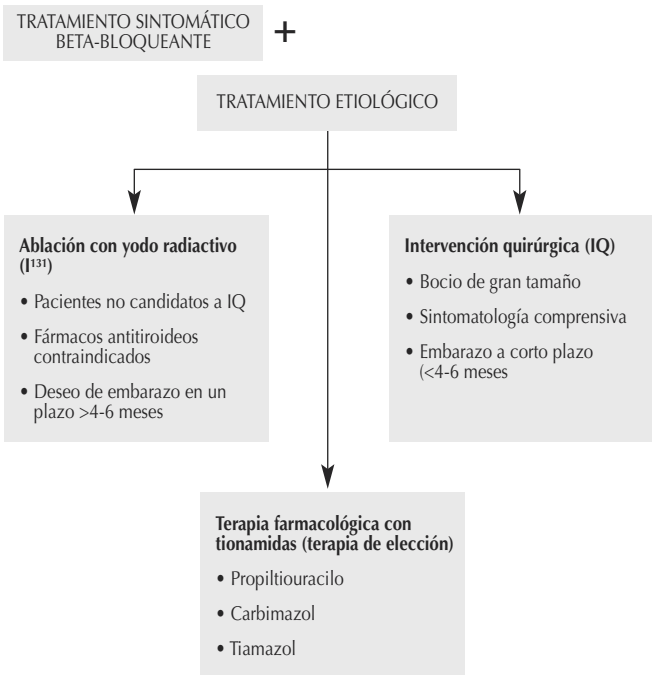


Tabla V. Características de los fármacos antitiroideos: posología, reacciones adversas, aspectos a monitorizar e interacciones farmacológicas.

	PROPILTIOURACILO	CARBIMAZOL	TIAMAZOL
Posología	Dosis inicial: 300-400 mg dividido en 3 Dosis Dosis mantenimiento: 100-150 mg/día (no comercializado en España)	Dosis inicial: 20-60 mg en 3-4 dosis Dosis mantenimiento: 5-20 mg/día	Dosis inicial: 10-40 mg dividido en 3-4 dosis Dosis mantenimiento: 5-15 mg/día
Reacciones adversas	Erupción exantémica, prurito, hiperpigmenta- ción de la piel, náuseas, edemas, hepatotoxicidad grave, encefalopatía, vasculitis, síndrome tipo lupus . Se han notificado casos de agranulocitosis	Erupción exantémica, prurito, hiperpigmenta- ción de la piel, náuseas, edemas. Se han notificado casos de agranulocitosis	Erupción exantémica, prurito, hiperpigmenta- ción de la piel, náuseas, edemas. Se han notificado casos de agranulocitosis
Contraindicaciones	Insuficiencia hepática	-	-
Interacciones farmacológicas (categorías D y X)*	Clozapina (aumento riesgo agranulocitosis) Puede disminuir efecto Antagonistas vitamina K	Clozapina (aumento riesgo agranulocitosis) Puede disminuir efecto Antagonistas vitamina K	Clozapina (aumento riesgo agranulocitosis) Puede disminuir efecto Antagonistas vitamina K
Monitorizar durante el tratamiento	Recuento sanguíneo periódico, hepatotoxicidad (vigilar función hepática: bilirrubina, ALT, AST) **Niveles de TSH, T3 y T4	Recuento sanguíneo El prurito puede ser resuelto con la administración de antihistamínicos Niveles de TSH, T3 y T4	Recuento sanguíneo El prurito puede ser resuelto con la administración de antihistamínicos Niveles de TSH, T3 y T4

*Se incluyen las interacciones clasificadas como clínicamente relevantes (categorías D y X, que implican recomendación de modificar la terapia y contraindicada la combinación, respectivamente). En cualquier caso, el tratamiento con propiltiouracilo es destinado para mujeres embarazadas durante el primer trimestre (ya que no atraviesa la barrera placentaria). En el resto de los casos los fármacos de elección son tiamazol y carbimazol.

En cuanto a la posología, la dosis inicial de fármaco antitiroideo suele ser elevada para restablecer lo antes posible la función tiroidea, pero una vez que esto se consigue (función eutiroidea) se deben disminuir la dosis.

**El uso de dosis elevadas de fármacos antitiroideos pueden inducir una situación de hipotiroidismo, por lo que debemos controlar los niveles de hormonas tiroideas y TSH de forma periódica para asegurar el éxito terapéutico y evitar iatrogenia. En cuanto al tratamiento sintomático con beta-bloqueantes, el más usado es el propranolol, siempre y cuando no haya contraindicaciones (EPOC o asma, diabetes, IC aguda). Debe controlarse la frecuencia cardíaca (puede producir bradicardia).

RECURSOS ELECTRÓNICOS

Sociedades científicas:

- Sociedad española de endocrinología. <http://www.seen.es>
- European Society of endocrinology: disponible en www.esa-hormones.org
- The Endocrine Society (EEUU)
- National Adrenal Diseases Foundation
- American Thyroid Association: disponible en: <http://www.thyroid.org/>
- Thyroid Foundation of Canada
- Thyroid Federation International
- European Thyroid Society
- American Association of clinical endocrinologist: disponible en <https://www.aace.com/college>

Bases de datos de consulta:

- <http://www.uptodate.com/>
- <http://www.micromedex.com/>
- <http://www.aemps.gob.es/>

- <http://www.fda.gov/>
- <http://www.ema.europa.eu/>
- www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed
- www.senefro.es : nos permite calcular el aclaramiento de creatinina, superficie corporal.
- www.nice.org.uk (National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE))

Aplicaciones móviles:

- App: epocrates
- App: calcumed: permite calcular IMC, aclaramiento de creatinina, dosis equivalentes de corticoides

BIBLIOGRAFÍA

1. Arlt W, Allolio B. Adrenal insufficiency. Lancet 2003; 361:1881.ç Arafah BM. Medical management of hypopituitarism in patients with pituitary adenomas. Pituitary 2002; 5:109.
2. Nieman LK, Biller BM, Findling JW, Newell-Price J, Savage MO, Stewert PM et al. The diagnosis of Cushing's syndrome: an Endocrine Society Clinical Practice Guideline. J Clin Endocrinol Metab 2008; 93:1526.
3. Garber JR, Cobin RH, Gharib H, Hennessey JV, Klein I, Mechanick JL, Pessah-Pollack R, Singer PA, Woeber KA. Clinical Practice Guidelines for Hypothyroidism in Adults: Co-sponsored by American Association of Clinical Endocrinologists and the American Thyroid Association. Endocr Pract. 2012 Sep 11:1-207
4. Candel González FJ, Matesanz DM, Candel Monserrate I. Insuficiencia corticosuprarrenal primaria. Enfermedad de Addison. An Med Interna. 2001 Sep;18(9):492-8.
5. Grupo de Trabajo de Neuroendocrinología de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Guía clínica del tratamiento hormonal sustitutivo de las deficiencias hormonales de la hipófisis anterior. Endocrinol Nutr. 2007;54(1):34-43.

6. Hyper- and hypoaldosteronism. Torpy DJ, Stratakis CA, Chrousos GP. *Vitam Horm.* 1999;57:177-216.
7. Mulatero P, Monticone S, Veglio F. Diagnosis and treatment of primary aldosteronism. *Rev Endocr Metab Disord.* 2011 Mar;12(1):3-9.
8. Corrales Hernández JJ, Alonso Pedrol N, Cantón Blanco A, Galofré Ferrater JC, Pérez Pérez A, Lajo Morales T et al. Guía clínica del diagnóstico y tratamiento de la disfunción tiroidea subclínica. *Endocrinol Nutr.* 2007;54(1): 44-52.
9. Persani L. Clinical review: Central hypothyroidism: pathogenic, diagnostic, and therapeutic challenges. *J Clin Endocrinol Metab* 2012; 97:3068.
10. Yamada M, Mori M. Mechanisms related to the pathophysiology and management of central hypothyroidism. *Nat Clin Pract Endocrinol Metab* 2008; 4:683.
11. Bahn RS, Burch HB, Cooper DS, Garber JR, Greenlee MC, Klein I et al. Hyperthyroidism and Other Causes of Thyrotoxicosis: Management Guidelines of the American Thyroid Association and American Association of Clinical Endocrinologists. *Endocr Pract.* 2011 May-Jun;17(3):456-520.
12. Törring O, Tallstedt L, Wallin G, Lundell G, Ljunggren JG, Taube A et al. Graves hyperthyroidism: treatment with antithyroid drugs, surgery, or radioiodine-a prospective, randomized study. *Thyroid Study Group. J Clin Endocrinol Metab* 1996; 81:2986.
13. Fauci A, Braunwald E, Kasper DL, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL et al. *Harrison Principios de Medicina Interna.* Mc Graw-Hill 16Ed.

Capítulo 28

DIABETES

Residente: **Ana Rodríguez Vázquez**

Tutor: **Juan Jesús Varela Correa**

CHU de Ourense

INTRODUCCIÓN

La diabetes es una enfermedad cada vez más prevalente, que afecta aproximadamente al 30% de todos los pacientes hospitalizados.

La hiperglucemia es considerada un marcador de gravedad y está relacionada con la aparición de efectos adversos y el incremento de las tasas de infección y de la mortalidad. Además también está directamente relacionada con un aumento en el consumo de recursos y en los días de estancia hospitalaria. Actualmente el estricto control de los niveles de glucosa ha adquirido una especial relevancia a nivel hospitalario, sin embargo sigue existiendo un bajo reconocimiento de la hiperglucemia, y en los pacientes en los que consta el diagnóstico de diabetes, el manejo de la misma es pobre.

PATOLOGÍA

Definición y diagnóstico

Se define diabetes mellitus (DM) como un trastorno metabólico cuyo denominador común es la hiperglucemia. Esta hiperglucemia puede ser debido a un déficit absoluto o relativo en la secreción de insulina, a la resistencia a la acción de la insulina o a ambas causas.

La asociación americana de diabetes (ADA) la clasifica en cuatro tipos:

- **DM tipo 1:** representa del 5-10% de los casos de DM. Resulta de la destrucción de células β pancreáticas, mediada por diversos anticuerpos, que suele provocar deficiencia absoluta de insulina. Los pacientes que sufren DM tipo 1 necesitan generalmente inyecciones de insulina para evitar cetoacidosis y sobrevivir. Es el tipo más común en niños y adultos jóvenes.

- **DM tipo 2:** representa el 90-95% de los casos de DM. Suele existir resistencia a la insulina. El tratamiento consiste en cambios en el estilo de vida (dieta y ejercicio físico), tratamiento con fármacos orales y/o insulina.
- **Diabetes gestacional:** es la diagnosticada durante el embarazo y que en la mayoría de los casos se resuelve tras el parto.
- **Otros tipos:** por defectos genéticos de función de las células β (diabetes tipo MODY), defectos genéticos de la acción de la insulina, debidos a enfermedades del páncreas exocrino (fibrosis quística, pancreatitis crónica...), endocrinopatías (Cushing, acromegalias, hipertiroidismo...), causada por enfermedades virales, fármacos (glucocorticoides, diuréticos tiazídicos, interferón, ciclosporina, tacrolimu,...) o mediadas por inmunidad (anticuerpos antirreceptores de insulina).

Existen varios criterios diagnósticos de DM:

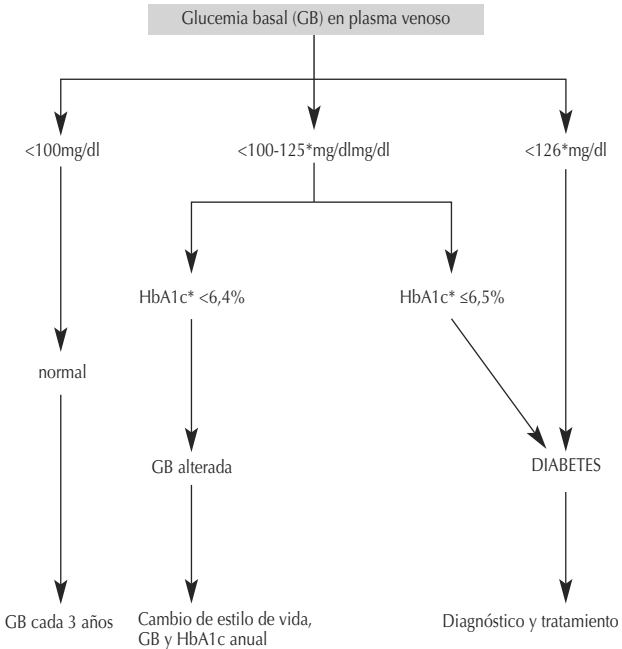
- Glucemia plasmática casual ≥ 200 mg/dl en presencia de síntomas de diabetes (poliuria, polidipsia o pérdida de peso inexplicable).
- Glucemia en ayunas (de al menos 8 horas) ≥ 126 mg/dl*.
- Glucosa plasmática ≥ 200 mg/dl a las dos horas post ingesta de 75 g de glucosa en 375 ml de agua (prueba de tolerancia a la glucosa o sobrecarga oral de glucosa)*.
- Hemoglobina glucosilada (HbA1c) $\geq 6,5\%$.*

Prediabetes: se considera **glucemia basal alterada (GBA)** cuando el nivel plasmático de glucosa en ayunas está entre 100-125 mg/dl, e **intolerancia a la glucosa (ITG)** un resultado de la prueba de tolerancia a la glucosa entre 140-199 mg/ml.

En el caso de pacientes hospitalizados se define **hiperglucemia** a una determinación de glucemia plasmática preprandrial mayor de 140 mg/dl e **hipoglucemia** a un valor menor de 70 mg/dl. Cuando el valor es inferior a 40 mg/dl se considera hipoglucemia severa.

* Es necesario confirmar el diagnóstico con una nueva determinación, preferiblemente con el mismo método que se realizó en la primera ocasión.

Figura 1. Algoritmo de diagnóstico de diabetes publicado por la ADA en 2013



Objetivos de control

Los pacientes diabéticos deben intentar conseguir unos niveles de HbA1c inferiores al 7% y además controlar los factores de riesgo de complicaciones macrovasculares (enfermedad cardiovascular, enfermedad vascular periférica y enfermedad cerebrovascular) y microvasculares (nefropatía, neuropatía y retinopatía).

El objetivo principal en pacientes hospitalizados es mantener una glucemia preprandrial menor de 140 mg/dl y una posprandrial menor de 180 mg/dl. En el enfermo crítico debemos ser más estrictos y el nivel de glucemia debe situarse en torno a 120-140mg/dl (nunca inferior a 110 mg/dl) (Tabla I). Asimismo en los pacientes con elevado riesgo de hipoglucemia, ancianos, baja expectativa de vida o cuando el tratamiento sintomático sea la única consideración, los objetivos serán menos estrictos.

Debido al riesgo de hipoglucemia estos objetivos deberán alcanzarse progresivamente, teniendo en cuenta siempre, la situación clínica individual de cada paciente.

Tabla I. Objetivos glucémicos en pacientes hospitalizados publicados por la ADA en 2013

Pacientes críticos	120-140 mg/dl
Pacientes no críticos Preprandrial Posprandrial	100-140 mg/dl <180 mg/dl

TRATAMIENTO FARMACOTERAPÉUTICO

El tratamiento de la hiperglucemia en el medio hospitalario incluye al paciente con diabetes previa al ingreso, diabetes no diagnosticada previamente e hiperglucemia secundaria a la propia hospitalización (estrés, tratamiento con corticoides...). Entre las causas más comunes de ingreso en pacientes diabéticos se encuentran, patologías médicas, quirúrgicas y complicaciones de la propia diabetes, y el tratamiento dependerá de la situación en la que se encuentren.

Los fármacos disponibles son antidiabéticos orales (ADOs), análogos de péptido similar a glucagón (análogos de GLP-1) e insulina subcutánea (SC) e intravenosa (IV).

Antidiabéticos orales y análogos de GLP-1

En las Tablas II, III y IV se resumen las principales características de estos fármacos.

Tabla II. Características de los ADOs y análogos de GLP-1

	Mecanismos de acción	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Biguanidas: Metformina	• Inhibe gluconeogénesis hepática, disminuye la absorción intestinal de glucosa y aumenta su utilización por los tejidos extrapancreáticos	• Amplia experiencia • No produce aumento de peso • Mejora perfil lipídico • Disminuye mortalidad y otras complicaciones macrovasculares • No riesgo de hipoglucemia	• Efectos adversos digestivos (diarrea dosis-dependiente) • Interfiere en la absorción de vitamina B12 • Acidosis láctica, sobre todo en ancianos	• IR • IC severa • I. Resp. • Cirugía mayor o enfermedad grave • Empleo de contrastes iodados • Alcoholismo • Embarazo o lactancia
Sulfonilureas: Gliquidona Glisentida Glibenclamida Glipizida Gliclazida Glimepirida	• Estimulan la secreción de insulina preformada en el páncreas, y potencian su acción en tejidos extrahepáticos (grasa, músculo)	• Amplia experiencia • Disminuyen las complicaciones microvasculares, y posiblemente también las macrovasculares	• Producen aumento de peso • Pueden producir hipoglucemia (<riesgo gliclazida y glimepirida de liberación retardada) • Administrar 30 min antes de la ingesta (excepto glimepirida)	• IR • IH grave • Cirugía mayor o enfermedad grave • Alergia a sulfamidas • Diabetes con déficit de insulina • Embarazo o lactancia
Tiazolidionas (glitazonas): Pioglitazona	• Se une al receptor de la transcripción nuclear PPARγ, aumenta la sensibilidad a la insulina en tejido muscular y adiposo	• No produce hipoglucemia • Tiene un efecto duradero • Disminuye los niveles de triglicéridos y aumenta el HDL	• Ganancia de peso, retención de líquidos, edema • Fracturas óseas • Puede estar relacionado con cáncer de vejiga • Mayor coste	• IC • IH, hepatopatía • Diabetes con déficit de insulina • Cáncer de vejiga • Embarazo o lactancia

(continúa)

Tabla II. (continuación).

	Mecanismos de acción	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Secretagogos de acción rápida (glinidas): Repaglinida Nateglinina	• Liberación posprandrial de insulina a través de un receptor distinto de sulfonilureas. Comparadas con sulfonilureas presentan mayor rapidez de acción y menor duración. No recomendado asociarlas.	• Buen control de hiperglucemias posprandiales • No contraindicadas en IR leve-moderada • Menor riesgo de hipoglucemias que sulfonilureas	• Carecen de estudios a largo plazo sobre reducción de complicaciones y mortalidad • Se debe omitir dosis en caso de saltarse una comida • Aumento de peso	• IH • Repaglinida no debe asociarse a gemfibrozilo • Diabetes con déficit de insulina • Embarazo o lactancia
Inhibidores de la α -glucosidasa: Acarbosa Miglitol	• Enlentecen la absorción de glucosa. Han de administrarse inmediatamente antes de la ingesta	• No producen hipoglucemia • No tienen efectos sistémicos • Disminuyen los niveles de glucosa posprandrial	• Flatulencia • Apenas disminuyen los niveles de HbA1c • La hipoglucemia debe tratarse con glucosa pura	• Síndrome de colon irritable, síndromes malabsortivos, enfermedad inflamatoria intestinal • IH e IR severa • Embarazo, lactancia
Inhibidores de la DPP 4 (dipeptidil peptidasa 4): Sitagliptina Vildagliptina Saxagliptina Linagliptina	• Impiden la hidrólisis de las incretinas, (GLP-1 y GIP), aumentando su nivel en sangre, lo que estimula la síntesis y liberación de insulina por las células β pancreáticas	• No producen hipoglucemia • No producen aumento de peso • Bien tolerados	• Disminuyen muy poco los niveles de HbA1c • Pueden producir urticaria, y se está estudiando su posible relación con la aparición de pancreatitis • Coste elevado	• IR grave • Vildagliptina: IH o elevación de transaminasas • Diabetes con déficit de insulina • Embarazo o lactancia

(continúa)

Tabla II. (continuación).

	Mecanismos de acción	Ventajas	Desventajas	Contraindicaciones
Análogos de GLP- 1: Exenátida, Liraglutida (Lixisenátida, pendiente de comercialización)	• Activan el receptor de GLP-1, aumentando la producción de insulina y disminuyendo la de glucagón. Disminuyen el vaciado gástrico y producen sensación de saciedad	• No riesgo de hipoglucemia • Producen pérdida de peso • Se está relacionando su efecto con una disminución de las complicaciones cardiovasculares	• Náuseas • Posiblemente relacionados con la aparición de pancreatitis • Cáncer medular en animales • Vía de administración subcutánea • Muy alto coste	• Pancreatitis aguda o crónica • Diabetes con déficit de insulina • Embarazo o lactancia

IR: insuficiencia renal IH: insuficiencia hepática IC: insuficiencia cardíaca

I.Resp: insuficiencia respiratoria min:minutos

Tabla III. Presentaciones comerciales de los ADOs y análogos de GLP-1

Grupo	Principio activo	Nombre comercial	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis habitual
Biguanidas	Metformina	Dianben® 850-1.000 mg Metformina® EFG 850 mg	500	3.000	850 mg/8-12 h
Sulfonilureas	Gliquidona	Glucenor® 30 mg	15	120	30-90 mg/24 h 30 min. antes de desayuno- comida-cena
	Glisentida	Staticum® 5 mg	2,5	20	5-10 mg 30 min antes de desayuno¹
	Glibenclamida	Daonil® Euglucon® Norglicem® Glucolon® 5 mg	2,5	20	5-10 mg 30 min antes de desayuno¹
	Gliclazida	Diamicron® Gliclazida® EFG 30 mg	30	120	30/120 mg antes del desayuno (DUD)

(continúa)

Tabla III. (continuación).

Grupo	Principio activo	Nombre comercial	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis habitual
Sulfonilureas	Glimepirida	Amaryl®, Roname®, Glimepirida® EFG 2-4 mg	1	6	4 mg/24 h
	Glipizida	Minodiab® 5 mg	5	40	5-15 mg 30 min antes del desayuno ²
Glitazonas	Pioglitazona	Glustin® Pioglitazona® EFG 15-30 mg	15	45	15-30 mg/24 h (DUD)
Glinidas	Nateglinida	Starlix® 60-120-180 mg	180	540	60-120 mg/8 h 30 min. antes de desayuno- comida-cena
	Repaglinida	Novonorm®, Prandin®, Repaglinida® EFG 0,5-1-2 mg	1,5	16	4 mg/día 15 min antes de desayuno- comida-cena
Inhibidores de la α -glucosidasa	Acarbosa	Glucobay®, Glumida®, Acarbosa® EFG 50-100 mg,	150	600	100 mg antes de desayuno- comida-cena
	Miglitol	Plumarol® Diastabol® 50-100 mg	150	300	50-100 mg antes de desayuno- comida-cena
Inhibidores de la DPP-4	Sitagliptina	Januvia® 25-50- 100 mg Tesavel® Xelevia® 100 mg	100	100	100 mg/24 h
	Vildagliptina	Galvus®, Jalra®, Xiliarx® 50 mg	50	100	50 mg/12-24 h
	Saxagliptina	Onglyza® 2,5- 5 mg	5	5	5 mg/24 h
	Linagliptina	Trajenta® 5 mg	5	5	5 mg/24 h

(continúa)

Tabla III. (continuación).

Grupo	Principio activo	Nombre comercial	Dosis inicial (mg)	Dosis máxima (mg/día)	Dosis habitual
Análogos de GLP-1*	Exenátida	Byetta® 5-10 mcg	5 µg 2v día	20 µg	5 µg antes de desayuno y cena
	Liraglutida	Victoza® 6 mg/ml	0,6	1,8	1,2 mg/24 h

µg: microgramos, min: minutos, * de administración subcutánea, DUD: dosis única diaria, v: veces, ¹ si la dosis de mayor de 10 mg/24 h se debe fraccionar en dos tomas (antes del desayuno y comida), ² si la dosis de mayor de 15 mg/24 h se debe fraccionar en dos tomas (antes del desayuno y comida)

Tabla IV. Combinaciones de ADOs comercializados en España.

Principios activos	Nombre comercial	Posología habitual
Pioglitazona+metformina	Glubrava® 15/850 mg	1 cp/12 h (desayuno-cena)
Pioglitazona+glimepirida	Tandemact® 30/2 mg 30/4 mg	1 cp/24 h
Sitagliptina+metformina	Efficib®, Janumet®, Ristfor®, Velmetia® 50/850 mg 50/1.000 mg	1 cp/12 h (desayuno-cena)
Vildagliptina+metformina	Eucreas®, Icandra® Zomarist® 50/850 mg 50/1.000 mg	1 cp/12 h (desayuno-cena)
Saxagliptina+metformina	Komboglyze® 2,5/850 mg 2,5/1.000 mg	1 cp/12 h (desayuno-cena)

cp: comprimido

A tener en cuenta...

El papel de los ADOs y análogos de GLP-1 en el paciente con DM tipo 2 hospitalizado es limitado por los potenciales efectos adversos, el inicio lento de acción y la larga duración del efecto.

- La metformina puede producir por acumulación acidosis láctica, una complicación metabólica rara pero grave (alta mortalidad en ausencia de un tratamiento precoz).

- En el paciente hospitalizado este riesgo es mayor, especialmente en caso de hipoxia tisular, hipoperfusión, insuficiencia cardíaca, enfermedad pulmonar crónica e insuficiencia renal y hepática grave.
- Las sulfonilureas y glinidas están relativamente contraindicadas durante la hospitalización, sobre todo en las situaciones en las que no se puede asegurar la ingesta y en las que los requerimientos de insulina varían a lo largo del día, debido al riesgo de hipoglucemia.
- La pioglitazona tampoco es útil en la hospitalización, ya que suele aumentar la retención de líquido y el edema, y puede inducir o agravar la insuficiencia cardíaca. Además por el inicio tardío de su efecto (2-4 semanas), no permite el ajuste a corto plazo necesario en el paciente hospitalizado.
- Los inhibidores de la α -glucosidasa, son fármacos poco potentes y tienen efectos adversos digestivos frecuentes, por este motivo también se deben interrumpir en el momento del ingreso hospitalario en la mayoría de los pacientes.
- No existe información sobre la utilización de los inhibidores de la DPP-4 y los análogos de GLP-1 en la hospitalización, pero por sus características, su eficacia probablemente sea limitada.

Por todo esto, los ADOs y análogos de GLP-1 no son útiles en situaciones clínicas en las que las necesidades de insulina y el aporte de glucosa varían rápidamente. Podrían usarse en pacientes hospitalizados con DM tipo 2, previamente controlados ($HbA1c < 7,5\%$), con ingesta oral aceptable y que no se encuentren en situaciones de estrés severo (cirugía mayor, infección...) ni exista otra contraindicación para su uso.

El tratamiento de la hiperglucemia en el paciente ingresado se debe llevar a cabo con insulina.

Insulinas

Actúan activando el receptor de insulina y aumentan la captación periférica de glucosa. Son universalmente efectivas, de eficacia ilimitada y además disminuyen el riesgo vascular. En contra pueden producir hipoglucemias y ganancia de peso.

Las Tablas V y VI muestran las insulinas comercializadas en España.

Tabla V. Insulinas comercializadas en España.

		Nombre comercial	Inicio	Pico (horas)	Duración (horas)	Administración
Ultrarrápida	Lispro¹	Humalog®	15 min*	1*	5*	Inmediatamente antes de la ingesta
	Aspart¹	Novorapid®				
	Glulisina¹	Apidra®				
Rápida	Regular²	Actrapid® Humulina regular®	30 min*	3*	8*	20-30 minutos antes de la ingesta
Intermedia	NPH¹	Humulina NPH® Insulatard®	1-2 h	6-10	18	20-30 minutos antes de la ingesta
	NPL²	Humalog basal®				
Prolongada (basal)	Glargina¹	Lantus®	2 h	No	24	A cualquier hora
	Detemir¹	Levemir®			20	

NPL: lispro-protamina ¹análogo de insulina ²insulina humana

* en caso de vía subcutánea, las insulinas de acción rápida y ultrarrápida se pueden administrar también vía iv

Tabla VI. Mezclas de insulinas comercializadas en España.

	Proporción	Nombre comercial	Inicio (min)	Pico (horas)	Duración (horas)	Administración
Regular + NPH	30+70	Humulina® 30/70 Mixtard® 30	30	1,5-3,5	18	20-30 minutos antes de la ingesta
Lispro + NPL	25+75 50+50	Humalog mix® 25 Humalog mix® 50	15	1-4	18	Inmediatamente antes de la ingesta
Aspart + NPA	30+70 50+50 70+30	Novomix® 30 Novomix® 50 Novomix® 70	15	0,5-1	18	Inmediatamente antes de la ingesta

NPA: aspart-protamina

Insulinas pendientes de comercialización:

- **Degludec (Tresiba®)**: insulina basal ultralenta que en los estudios presentó un menor riesgo de hipoglucemia nocturna que insulina glargina.
- **Degludec + Aspart (Rizodeg®)**.

Existen varios dispositivos para la administración de insulina (Tabla VII).

Tabla VII. Combinaciones de ADOs comercializados en España.

VIAL	INNOLET	PLUMA PRECARGADA
Humalog®	-	Humalog® kwikpen
-	-	Novorapid® flexpen
Apidra®	-	Apidra® solostar
Actrapid®	Actrapid®	-
Humulina regular®	-	-
Humulina® NPH	-	Humulina® NPH pen
Insulatard®	-	Insulatard® flexpen
-	-	Humalog basal® kwikpen
Lantus®	-	Lantus® solostar, optiset
-	Levemir®	Levemir® flexpen
Humulina® 30/70	-	Humulina® 30/70 kwikpen
Mixtard® 30	Mixtard® 30	-
-	-	Humalog mix® 25/50 kwikpen
-	-	Novomix® 30/50/70 flexpen

la concentración de todas las insulinas es de 100U/ml

La insulina se considera el tratamiento de elección para tratar la hiperglucemia en los pacientes hospitalizados. La administración será vía IV o SC dependiendo de la situación del paciente.

Insulina en infusión continua intravenosa

Las situaciones en las que está indicado el tratamiento con insulina intravenosa son:

- Cetoacidosis diabética y coma hiperglucémico hiperosmolar (ver página 534)
- Enfermo crítico (infarto agudo de miocardio, shock, ventilación mecánica, sepsis, accidente cerebro-vascular...)
- Perioperatorio en la cirugía mayor (sobre todo trasplante y cirugía cardíaca)
- Ayuno prolongado en pacientes con DM tipo 1 (y probablemente también en DM tipo 2)
- Hiperglucemia exacerbada debido al tratamiento con altas dosis de glucocorticoides
- Nutrición parenteral total
- Parto

En estas situaciones existe inestabilidad metabólica, tendencia a cambios bruscos en los requerimientos de insulina y riesgo de desarrollar hipoperfusión, por lo que el uso de insulina subcutánea está limitado.

Las únicas insulinas que se pueden administrar vía i.v. son la rápida y ultrarápidas.

La insulina regular (Actrapid®) es la más aconsejable para la administración i.v. por su rapidez de acción y corta vida media, así como por la predictibilidad del efecto hipoglucemiante. Dicha administración se puede realizar de dos formas:

- Combinación de insulina con glucosa y potasio (insulina regular, glucosa 10%, cloruro potásico): infusión a ritmo variable según la evolución de la glucemia, sistema más utilizado.
- Infusión de insulina mediante bomba de infusión intravenosa: sistema recomendado, por ser el más eficiente, seguro y fácil de manejar.

Existe una gran variedad de protocolos de administración de insulina i.v., sin embargo ciertas características deberían ser comunes a todos, como realizar suficientes controles de glucemia, incluir mecanismos para cambiar el ritmo de infusión ante cambios importantes de la glucemia, y administrar suficiente cantidad de glucosa (5-10 g/h) en caso de ayuno.

Las necesidades de insulina dependen de la situación en la que se encuentre el paciente y el nivel de glucemia (GB). En general, si existe la necesidad de administrar un bolo de insulina, este será de 0,1 UI/kg. Para la determinación de la dosis y la velocidad de la infusión existen diversas fórmulas y algoritmos ($0,02 \times (GB-100) = UI/h$, $GB/100 = UI/h, \dots$) y cada hospital debe aplicar su protocolo.

Una vez iniciada la infusión de IV se debe monitorizar la glucemia capilar, cada hora las 4 primeras horas, posteriormente cada 2 horas, y tras alcanzar objetivos cada 4-6 horas.

Se recomienda mantener la insulina intravenosa hasta que los pacientes se estabilicen y toleren nutrición oral. Durante la transición de insulina i.v. a SC es imprescindible mantener la i.v. al menos hasta 2 horas después de haber administrado la insulina SC de acción rápida o ultrarrápida, y hasta 2-4 horas después en caso de insulina intermedia o lenta. La dosis de inicio de insulina SC es aproximadamente el 80% del total de la dosis i.v..

Insulina subcutánea

En aquellos pacientes hospitalizados en los que la insulina intravenosa no esté indicada, el tratamiento con insulina subcutánea es la mejor opción para tratar la hiperglucemia.

Para iniciar un tratamiento con insulina subcutánea debemos tener en cuenta la glucemia, el tipo de diabetes y el tratamiento antidiabético previo. Existen dos pautas de insulina SC:

1) *Pauta de administración exclusiva de insulina rápida, pauta correctora (sliding scales).*

Consiste en la administración de insulina de acción rápida antes de las comidas (o cada 4-6 horas en caso de ayuno) tras la medición de la glucemia capilar.

La pauta de insulina rápida se inicia, generalmente, a partir de glucemias capilares mayores de 150 mg/ml y se aumenta 2U por cada 50 mg/ml.

Es una de las pautas más utilizadas, pero existe controversia en cuanto a su eficacia, ya que trata la hiperglucemia existente pero no la previene. En pacientes con déficit de insulina favorece la hipoglucemia e hiperglucemia, y no trata las necesidades basales.

Esta pauta no es aconsejable como tratamiento exclusivo y no debe mantenerse más de 48 horas, pero su uso en el momento del ingreso es una práctica habitual en aquellos pacientes diabéticos que ingresan por cualquier otra patología y en los que es preciso ajustar el tratamiento.

A partir de las necesidades de insulina rápida diaria que precisa un paciente se puede realizar la transición a insulina de acción intermedia o prolongada. La dosis total de insulina glargina o detemir corresponde al 50% del total de insulina rápida diaria requerida y se administra en una sola dosis, siempre a la misma hora. En caso de transición a NPH o NPL se calcula entre un 50 y 75% de la insulina rápida diaria requerida y se deben administrar dos tercios de la dosis total antes del desayuno y un tercio antes de la cena.

2) Pauta basal-bolo preprandial.

Es la pauta recomendada al ingreso para los pacientes diabéticos tipo 2 y la única posible para diabéticos tipo 1 no candidatos a insulina i.v..

Reproduce la secreción fisiológica de insulina, ya que permite diferenciar claramente los requerimientos basales y prandiales (nutricionales). Además de la pauta basal-bolo, los pacientes requieren a menudo dosis de corrección con insulina rápida o ultrarrápida para tratar las hiperglucemias inesperadas (Tabla IX, página 534).

La insulina basal sustituye la secreción de insulina en situación de ayuno, y la insulina prandial es la insulina necesaria para cubrir cualquier nutriente que el paciente esté recibiendo (glucosa i.v., alimentación oral o enteral,...) y así evitar las hiperglucemias posprandiales.

Las dosis iniciales de insulina SC se calcularán de manera individualizada en cada paciente teniendo en cuenta diversos factores, como los requerimientos previos ambulatorios, las dosis recibidas en infusión i.v., el aporte nutricional, la estabilidad clínica y el peso corporal.

Los requerimientos basales de insulina pueden cubrirse con una dosis de insulina de acción prolongada (glargina, detemir) o dos dosis de insulina intermedia (NPL, NPH). Para los requerimientos prandiales debe usarse insulina rápida (regular) o ultrarrápida (aspart, glulisina y lispro).

En el caso de diabetes tipo 1 de nuevo diagnóstico, o cuando se desconozca la dosis domiciliaria de insulina, iniciaríamos la administración con una dosis total de aproximadamente 0,6-0,7 U/kg/día.

Si se trata de un paciente con DM tipo 1 conocida se pautará la dosis habitual, y en diabetes tipo 2 0,3-0,4 U/kg/día (Figura 4, página 536). Posteriormente se ajustará en función de la respuesta (Tabla 8).

La dosis de insulina basal será el 50% de la dosis total y el otro 50% de la dosis se administrará como insulina prandial (repartida antes de cada comida). Si el paciente está en ayuno el 100% de la dosis será basal.

El manejo de insulinas de acción intermedia y mezclas fijas de intermedia y análogos de acción rápida es más problemático que el de insulinas de acción lenta debido a que cubren los requerimientos basales y, al menos en parte, los prandiales, lo que obliga a distribuir los hidratos de carbono de forma acorde al perfil de insulinemia y un aporte fijo de carbohidratos para evitar la hipoglucemia y la hiperglucemia (Figuras 2 y 3).

Figura 2. Pauta insulina basal-bolo

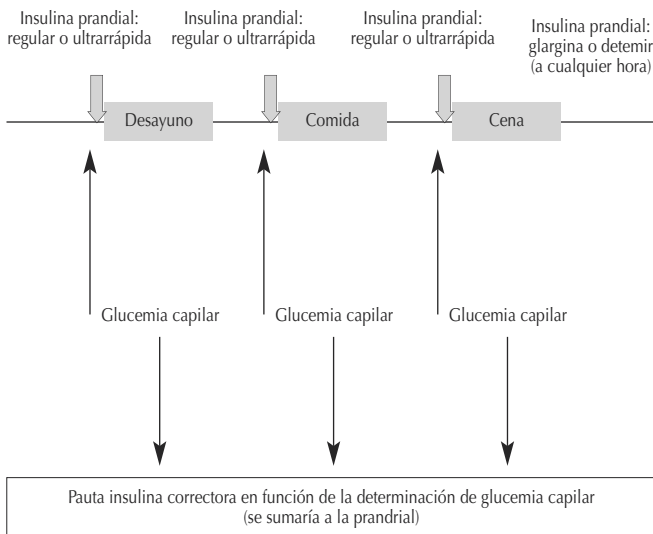
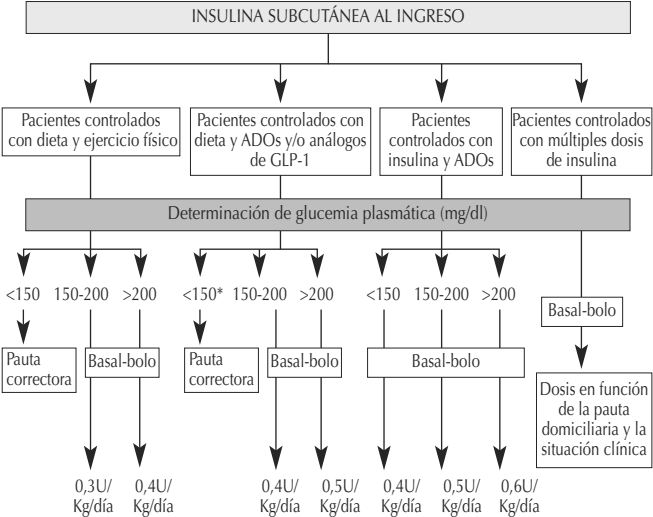


Figura 3. Posibles pautas de insulina en pacientes diabéticos al ingreso¹³



* Pacientes tratados con dos o más ADOs y dieta con glucemias al ingreso <150mg/dl y situación de estrés, tras suspensión de fármacos orales iniciarán pauta de insulina basal-bolo.

Tabla VIII. Ejemplo de ajuste de la pauta basal-bolo según glucemia¹⁴.

Situación			Actuación
HIPERGLUCEMIA (glucemia ≥180 mg/dl)	Basal, sin hipoglucemia nocturna		↑ 20% dosis insulina basal
	Preprandrial	Comida	↑ 10-20% dosis prandrial desayuno
		Cena	↑ 10-20% dosis prandrial comida
		Antes de acostarse	↑ 10-20% dosis prandrial cena
HIPOGLUCEMIA (glucemia ≤70 mg/dl)	Nocturna		↓ 20% dosis insulina basal
	Durante la mañana		↓ 10-20% dosis prandrial desayuno
	Durante la tarde		↓ 10-20% dosis prandrial comida
	Después de cenar		↓ 10-20% dosis prandrial cena

Tabla IX. Ejemplo de dosis insulina correctora en pauta basal-bolo¹³

Glucemia basal (mg/dl)	Resistencia baja a insulina	Resistencia normal a insulina	Resistencia alta a insulina
<141	0	0	0
141-180	1	2	4
181-220	2	4	6
221-260	4	6	8
261-300	6	8	10
301-350	8	10	12
351-400	10	12	14
>400	12	14	16

Tratamiento de las complicaciones agudas en los pacientes diabéticos**Cetoacidosis diabética**

Es una de las complicaciones agudas más serias. Las causas más frecuentes del desarrollo de cetoacidosis diabética (CAD) son la presencia de infección o el mal cumplimiento del tratamiento, como la omisión de la insulina.

Las manifestaciones clínicas más relevantes son: poliuria, polidipsia, anorexia, astenia, dolor abdominal, náuseas, vómitos y calambres. Entre los signos se encuentran aliento “afrutado”, respiraciones rápidas y profundas, deshidratación intensa con hipotensión postural y taquicardia, y alteración del nivel de conciencia.

Los pacientes tienen habitualmente hiperglucemias >300 mg/dl (aunque puede ser menor en caso de ayuno prolongado o ingesta de alcohol), glucosurias y cetonurias intensas, cetonemias (>5 mmol), pH arterial <7,3, bicarbonato disminuido (<15 mmol/l) fosfato y potasio sérico elevado (debido a una movilización desde el interior de las células) y sodio sérico generalmente disminuido.

El tratamiento consiste en monitorización intensiva hasta estabilización del paciente, reposición hídrica e insulino terapia (bolo de 0,15 UI/kg de insulina regular intravenosa, seguido de perfusión continua 0,1 UI/kg/h).

También se administrará bicarbonato en caso necesario y si el nivel de potasio es bajo se hará reposición una vez corregida la cetoacidosis.

Hiper glucemia no cetósica (coma hiper glucémico hiperosmolar.

En la situación hiperosmolar se alcanzan niveles plasmáticos de glucosa que pueden llegar a ser >600 mg/dl, lo que provoca osmolaridades >300 mOsm/kg y deshidratación. Suele presentarse de forma insidiosa y con frecuencia precedida durante algunos días de signos/síntomas de debilidad, poliuria, polidipsia y alteración del nivel de conciencia. El tratamiento en líneas generales es similar al de la CAD y debe ser individualizado a cada caso, teniendo en cuenta la edad y la patología subyacente.

Hipoglucemia severa

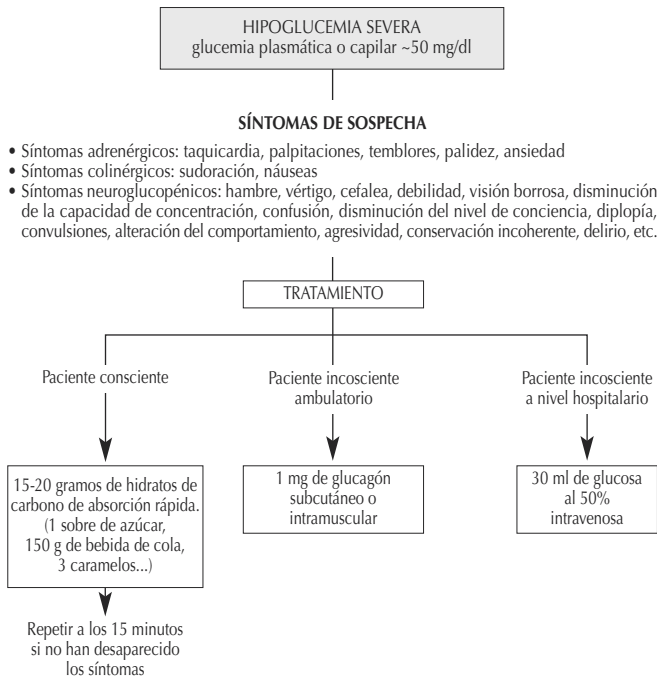
Se caracteriza por aparición de síntomas de hipoglucemia, (neuroglucopélicos por falta de glucosa a nivel del sistema nervioso central e hiperactividad autónoma, incluyendo, taquicardia, sudoración, temblores, náuseas o hambre) acompañado de niveles de glucosa habitualmente <50mg/dl, y desaparición de los síntomas tras recuperación de los niveles de glucosa.

El tratamiento consiste en la administración de 15-20 gramos de hidratos de carbono de absorción rápida (1 sobre de azúcar, 150 g de bebida de cola, 3 caramelos,...). Si tras 15-20 minutos persisten los síntomas debe repetirse la administración de hidratos de carbono. Posteriormente si la ingesta de alimentos se demora se añadirán otros hidratos de carbono más complejos.

En situación de inconsciencia se administrará glucosa intravenosa (30 ml de glucosa 50%) o glucagón 1mg subcutáneo o intramuscular (Figura 4, página siguiente).

Si el paciente está recibiendo insulina intravenosa y sufre hipoglucemia, el tratamiento de esta se hará en función del protocolo de insulina i.v..

Figura 4. Tratamiento de la hipoglucemia



RECURSOS ELECTRÓNICOS

Sociedades

- Sociedad americana de la diabetes (ADA): www.diabetes.org
- Sociedad europea para el estudio de la diabetes (EASD): www.easd.org
- Sociedad española de la diabetes (SED): www.sediabetes.org
- Sociedad española de endocrinología y nutrición (SEEN): www.seen.es

Guías

- Recomendaciones de la ADA:
disponible en www.care.diabetesjournals.org
- Guía de práctica clínica sobre diabetes tipo 2 del SNS:
disponible en www.guiasalud.es
- Guía de clínica DM 2 2005;de la IDF: disponible en www.idf.org
- Guía NICE para el manejo de la DM2: disponible en www.nice.org

Otros

Datos sobre prevalencia:

- International diabetes federation:
IDF Diabetes atlas: www.idf.org/diabetesatlas
- The di@bet.es study. Prevalencia DM en España:
www.ciberdem.org/estudiodiabetes

Publicaciones sobre control de glucemias en pacientes hospitalizados:

- Amir Qaseem et al. Use of Intensive Insulin Therapy for the Management of Glycemic Control in Hospitalized Patients: A Clinical Practice Guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154: 260-267. Texto completo disponible en PubMed PMID: 2132094.
- Finfer S et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360: 1283-1297. Texto completo disponible en PubMed: PMID:19318384.
- Moghissi et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association Consensus Statement on Inpatient Glycemic Control. *Diabetes Care*. 2009 June; 32(6): 1119-1131. Texto completo disponible en PubMed PMID: 19429873.
- Umpierrez GE et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 97(1):16-38. Texto completo disponible en PubMed PMID: 2223765.
- Umpierrez GE, et al. Randomized study of Basal-Bolus Insulin Therapy in the inpatient management of patients with type 2 Diabetes undergoing general surgery. *Diabetes Care* 2011; 34: 256-261. Texto completo disponible en PubMed: PMID: 21228246.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Diabetes Association. Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus. *Diabetes Care* 2010; 33 (suppl.1): S62-S69.
2. American Diabetes Association. Hyperglycemic Crises in Adult Patients With Diabetes. *Diabetes Care* 2009; 32(7): 1335-43.
4. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in Diabetes 2011. *Diabetes Care* 2011; 34, (suppl. 1): S1-S61.
5. American Diabetes Association. Standards of Medical Care in diabetes 2013. *Diabetes Care* 2013; 36 (suppl.1): S11-S66.
6. Agencia Española del Medicamento. Centro de información del medicamento. Disponible en www.agemed.es. Consultado en enero 2013.
7. Carreño Hernández MC, Bustamante Ferosel A, Fernández Ballesteros A, García Polo I, Guillén Camargo V, López Rodríguez M, Sabán Ruiz J, Sánchez Ramos JA. Manejo del paciente diabético hospitalizado. *An Med Interna (Madrid)* 2005; 22: 339-348.
8. Díaz-Cadorniga FJ, Delgado Álvarez, E. Algoritmo diagnóstico y terapéutico del coma hiperglucémico hiperosmolar. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53 (Supl 2):19-22.
9. Domínguez Escribano JR. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la hipoglucemia. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(Supl 2):17-8.
10. Estopiñán García V, Martínez Burgui JA. Algoritmo diagnóstico y terapéutico de la cetoacidosis diabética en el paciente adulto. *Endocrinol Nutr.* 2006; 53(Supl 2):14-6.
11. Hirsch IB, Farkas-Hirsch R. Sliding scale or sliding scare: it's all sliding nonsense. *Diabetes Spectrum* 2001; 14: 79-81.
12. Inzucchi SE. Clinical practice. Management of hyperglycemia in the hospital setting. *N Engl J Med.* 2006 Nov 2; 355(18):1903-11.
13. McDonnell ME, Umpierrez GE. Insulin therapy for the management of hyperglycemia in hospitalized patients. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2012 Mar; 41(1):175-201.
14. Pérez Pérez A, Conthe Gutierrez P et al. Tratamiento de la hiperglucemia en el hospital. *Endocrinol Nutr.* 2009; 56(6):303-16.

15. Rigla Cros M. Pautas de tratamiento insulínico en el paciente diabético hospitalizado, *Av Diabetol*. 2006; 22 (3): 200-206.
16. Umpierrez GE et al. Management of hyperglycemia in hospitalized patients in non-critical care setting: an endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012 Jan; 97(1):16-38.
17. W Donner T, M Flammer K, Tratamiento de la diabetes en el hospital, *Med Clin N Am* 92, 2008; 407-42.

Capítulo 29

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA PATOLOGÍA PSIQUIÁTRICA

Residentes: **Ana Isabel Cachafeiro Pin**

Tutor: **Pablo Nieto Guindo**

Hospital Torrecárdenas. Almería

ANSIEDAD

INTRODUCCIÓN

La ansiedad puede ser una emoción natural y un trastorno psiquiátrico, dependiendo de su intensidad y de su influencia en el comportamiento de la persona. Se considera patológica cuando en lugar de favorecer el comportamiento humano, interfiere en él y el individuo desplaza hacia ella toda su atención.

La ansiedad constituye el síntoma principal de una serie de cuadros patológicos entre los que distinguimos:

- Trastorno de ansiedad generalizada: excesiva preocupación o ansiedad durante 6 meses o más, por una causa no definida.
- Crisis de angustia (panic attacks), se caracteriza por una serie de periodos de pavor repentino, sensación de muerte inminente, etc.
- Trastorno obsesivo-compulsivo, caracterizada por pensamientos obsesivos que uno no puede controlar y por las compulsiones, conductas repetitivas, rituales y que se realizan siempre de la misma forma (peinarse el pelo, limpiar la casa, etc.)
- Trastornos por estrés
- Fobias de distinto tipo (agorafobia, fobia social, etc.)

FARMACOTERAPIA

1. Benzodiazepinas:

Se unen al receptor GABA (aumento de la frecuencia de apertura del canal Cl-) provocando efectos anticonvulsivantes y antiepilépticos, ansiolisis, miorelajación central, sedación, e hipnosis.

Metabolismo: Reacciones metabólicas de oxidación. Lorazepam, oxazepam, temazepam (hidroxiladas) se eliminan directamente por conjugación, y por lo tanto se recomienda su uso en pacientes geriátricos.

Clasificación de las benzodiazepinas según su vida media

- de acción corta(5-20 h): alprazolam, lorazepam, midazolam y triazolam
- de acción intermedia (20-40 h): clonazepam, bromazepam, flunitrazepam.
- de acción larga(40-200 h): clobazam, clorazepato y diazepam.

RAMS: sedación, somnolencia, ataxia, confusión, reducción del estado de alerta, mareos, embotamiento afectivo. Por vía IV rápida pueden provocar depresión respiratoria e hipotensión.

Neutralización del efecto sedante de benzodiazepinas (anestesia, sobredosis): flumazenilo IV (antagonista competitivo). Adultos: En la anestesia: 0,2 mg en 15 seg. En caso necesario esta dosis puede incrementarse en 0,1 mg c/60 seg, hasta una dosis total de 1 mg. Dosis habitual de 0,3-0,6 mg. En UCI: 0,3 mg. En caso necesario puede repetirse la administración al cabo de 60 seg, hasta una dosis total de 2 mg. En caso de reaparecer somnolencia puede utilizarse 0,1-0,4 mg/h en infusión IV.

Contraindicaciones: Miastenia gravis, insuficiencia respiratoria severa, apnea del sueño, insuficiencia hepática severa (por el riesgo asociado de encefalopatía).

Advertencias y precauciones: Se produce tolerancia a los efectos sedantes y anticonvulsivantes. Pueden provocar también dependencia psíquica y física, incluso a dosis bajas, con un síndrome de abstinencia que se instaura lentamente tras la supresión del fármaco. Se debe disminuir la dosis de forma gradual hasta su supresión definitiva. Duración del tratamiento: la más corta posible, pero no debe exceder las 8-12 semanas incluyendo el tiempo necesario para proceder a la retirada gradual de la medicación.

Las benzodiazepinas y análogos a las benzodiazepinas pueden inducir amnesia anterógrada.

Precaución ante la posible aparición de reacciones psiquiátricas y "paradójicas". Las benzodiazepinas no están recomendadas para el tratamiento de primera línea de la enfermedad psicótica.

Indicaciones generales comunes a todas las benzodiazepinas: tratamiento de la ansiedad, prevención de ataques de pánico, insomnio, crisis convulsivas y status epilepticus (diazepam IV), anestesia, distonías y discinesias. El perfil de utilización en la práctica clínica difiere de unas a otras:

Alprazolam (Trankimazin®, Trankimazin-Retard®): ansiedad generalizada y asociada a síntomas de depresión y en el tratamiento de trastornos por angustia con o sin agorafobia.

Bromazepam (Lexatin®): reacciones emocionales exageradas, estados de dificultad de contacto interpersonal, auxiliar en psicoterapia, organoneurosis y, en general, somatizaciones provocadas por la excitación psíquica.

Clonazepam (Rivotril®): epilepsia del lactante y del niño, epilepsias del adulto y las crisis focales, así como en el "status" epiléptico en todas sus manifestaciones clínicas.

Clobazam (Noiafren®): estados de ansiedad, tratamiento de la epilepsia, desintoxicación etílica.

Clorazepato dipotásico oral (Tranxilium®, Tranxilium-Pediátrico®): manifestaciones de ansiedad que puedan presentarse en la psicopatología cotidiana y cuya intensidad no alcance una dimensión psiquiátrica, como por ejemplo, síndrome secundario postraumático.

Clorazepato dipotásico parenteral (Tranxilium®):

- Estados agudos de agitación psicomotriz, confusión o agresividad.
- Anestesia y reanimación médico-quirúrgica.
- Alcoholismo (predelirio y delirium tremens).
 - Tratamiento coadyuvante del tétanos, a altas dosis.

Diazepam oral y parenteral: privación alcohólica, espasticidad coadyuvante de los trastornos convulsivos y fase aguda del vértigo de menière (*indicación no aprobada*).

Diazepam rectal (stesolid®) microenemas

- convulsiones febriles en niños y epilépticas. Estados de ansiedad en los que se precisa una acción rápida y la vía parenteral sea indeseable o impracticable. Sedante en cirugía menor.

Flunitrazepam (rohipnol®) **oral** tratamiento a corto plazo del insomnio. Vía parenteral: premedicación/inducción anestésica.

Ketazolam (marcen[®], sedotime[®])

- tratamiento de los estados de ansiedad patológicos que no puedan ser controlados por otros tratamientos no farmacológicos.
- por su acción relajante muscular, ketazolam está indicado en la espasticidad asociada a los accidentes vasculares cerebrales, traumatismos espinales, síndrome cervical, rigidez de la encefalitis, etc.

Lorazepam (idalprem[®], orfidal[®])

- alteraciones del comportamiento psíquico: inquietud, ansiedad, temor, nerviosismo, irritabilidad, etc.
- enfermedades psicosomáticas: causadas o influidas psíquicamente, tales como alteraciones de la regulación autónoma, distimias, trastornos circulatorios y del tracto digestivo de origen nervioso, etc.
- enfermedades orgánicas: relacionadas con el “stress” psíquico.
- trastornos del sueño: producidos por sobrecarga, fatiga, sobreexcitación o preocupaciones.

Lormetazepam (noctamid[®])

- tratamiento de corta duración del insomnio.
- inducción del sueño en periodos pre y postoperatorios.

Midazolam oral (dormicum[®]) tratamiento a corto plazo del insomnio.

Midazolam parenteral y rectal (dormicum[®]) parenteral: sedación procedimientos diagnósticos o terapéuticos.

Tetrazepam (myolastan[®]): afecciones vertebrales, traumatológicas, contracturas neurológicas con espasticidad, coadyuvante en rehabilitación o reeducación funcional.

2. Buspirona: agonista 5-HT_{1A}.

Carece de acción sedante-hipnótica, anticonvulsivante y miorrelajante. Su actividad ansiolítica es inferior a la de las benzodiazepinas. Está particularmente indicada en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol y en pacientes en los que la disminución de las habilidades psicomotoras puede suponer un riesgo (conductores profesionales, etc.)

3. Ansiolíticos bloqueantes del sistema autónomo.

- Antidepresivos cíclicos e IMAO. AT: trastornos ansiosos cuyo síntoma principal consiste en ataques de pánico o fobia. También se emplean en el trastorno de ansiedad generalizada, principalmente venlafaxina de liberación prolongada.
- Bloqueantes β -adrenérgicos: propranolol. AT: controlar las manifestaciones somáticas de carácter adrenérgico propias de la ansiedad (“pánico de escena”).

TERAPIA PARA LOS TRASTORNOS DE ANSIEDAD

1. Trastorno de ansiedad generalizada

- a) Benzodiazepinas: consiguen su efecto ansiolítico en un periodo de tiempo breve.
- b) Antidepresivos: el comienzo de su acción no es muy rápido, sin embargo su uso evita complicaciones que pueden aparecer a largo plazo con las benzodiazepinas.
- c) Buspirona: es una buena opción terapéutica cuando se quiere evitar el empleo de benzodiazepinas (historia previa de abuso de sustancias, etc). Tarda de dos a cuatro semanas en ser efectiva.
- d) Terapia cognitiva conductual junto a la farmacoterapia.

2. Crisis de angustia (panic attacks)

- a) Antidepresivos, aunque el comienzo de su acción tarda en aparecer son el tratamiento de primera línea.
- b) Benzodiazepinas de alta potencia (alprazolam, lorazepam) por su comienzo de acción rápido.
- c) La buspirona no es eficaz en las crisis de angustia.
- d) Terapia cognitiva conductual y otras psicoterapias.

3. Trastorno obsesivo-compulsivo

- a) Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): Citalopram, paroxetina, sertralina, etc. En ocasiones los ISRS no son eficaces en monoterapia, y aunque no hay mucha evidencia científica sobre el tema, parece que su combinación con antipsicóticos atípicos ha conseguido efectos beneficiosos.
- b) La terapia cognitiva conductual puede ser eficaz, pero siempre secundaria al tratamiento farmacológico.

4. Trastorno por estrés postraumático

- a) La sertralina constituye el tratamiento de primera línea.
- b) También puede ser necesario tratar los síntomas específicos que puedan aparecer, para lo que se emplearían los betabloqueantes.

5. Fobias específicas

- a) No se tratan con medicación.
- b) Las terapias conductuales suelen ser eficaces.

DEPRESIÓN

INTRODUCCIÓN

La depresión es una enfermedad mental, donde predominan una serie de síntomas como pérdida de interés por las actividades usuales, fatiga, sentimientos de inutilidad, falta de concentración, deseos de muerte, insomnio, agitación, etc. Algunos de estos síntomas pueden formar parte, de manera más o menos intensa, de las fluctuaciones de humor propias de cualquier individuo. Sin embargo, cuando varios de estos síntomas se mantienen presentes de forma constante, la depresión debe ser tratada.

FARMACOTERAPIA

1. Antidepresivos tricíclicos: Imipramina, Clomipramina, Amitriptilina. Están en desuso a causa de sus efectos adversos. Estos medicamentos deben usarse con precaución en pacientes con enfermedad cardíaca o trastornos convulsivos.

Cuando estos medicamentos se suspenden demasiado rápido puede aparecer un síndrome de abstinencia que incluye efectos adversos gastrointestinales, quejas, mareos, insomnio e inquietud. Se recomiendan reducciones graduales de dosis de 25-50 mg/día/semana para ayudar a reducir estos síntomas.

2. Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS): fluoxetina, sertralina, paroxetina, fluvoxamina, citalopram y escitalopram.

Características	Fluoxetina	Sertralina	Paroxetina	Fluvoxamina	Citalopram	Escitalopram
Vida media	1-4 días	26 horas	21 horas	15 horas	32 horas	27-32 horas
Metabolitos activos	Sí	No	No	No	No	No
Dosis usual	20-60 mg/día	50-200 mg/día	10-60 mg/día	50-300 mg/día	20-40 mg/día	10-20 mg/día

Aunque estos medicamentos bloquean de forma selectiva la recaptación de serotonina, tienen efectos en todos los subtipos de receptores 5-HT, por lo que aparecen efectos adversos tales como: insomnio, inquietud, quejas gastrointestinales.

Debido a su potente actividad serotoninérgica, en combinación con otros fármacos que afecten a los niveles de serotonina (IMAO, meperidina, dextro-metorfano y otros simpaticomiméticos), pueden precipitar el síndrome serotoninérgico, caracterizado por confusión, agitación, mioclonías, temblor, diarrea, etc. El tratamiento incluye suspender el fármaco implicado y medidas de soporte: tratamiento respiratorio, clonazepam para las mioclonías, anticonvulsivantes y nifedipino para la hipertensión.

3. Venlafaxina, inhibidor de la recaptación de serotonina y noradrenalina. Se ha sugerido que la venlafaxina es más eficaz que los ISRS para el tratamiento de la depresión severa, pero hace falta más estudios que confirmen esta apreciación. El perfil de efectos adversos es similar al de los ISRS, siendo los más comunes las complicaciones gastrointestinales. También hay que destacar que pueden aumentar la presión arterial, sin ninguna importancia clínica, salvo en el caso de pacientes hipertensos.

Dosis usual: 37,5-225 mg/día

4. Trazodona, a diferencia de los ATC no causa efectos anticolinérgicos ni cardiotóxicos. Si produce hipotensión ortostática. Tiene efecto sedante, por esta razón se utiliza en conjunto con los ISRS cuando el insomnio es un problema.

Dosis usual: 50-400 mg/día

5. Bupropion, parece actuar como un inhibidor de la recaptación presináptica de dopamina y de noradrenalina y, en mucha menor proporción, de la serotonina. Los efectos adversos más comunes son nerviosismo, dolor de cabeza, aumento del riesgo de convulsiones e insomnio. El fármaco también puede causar psicosis. Puede mejorar la función sexual, por lo tanto, puede ser útil en pacientes que no toleran otros agentes por esta razón.

Dosis usual: 150-300 mg/día

6. Mirtazapina, aunque el fármaco se tolera mejor que los antidepresivos tricíclicos, tiene un pronunciado efecto sedante y puede provocar aumento del apetito, aumento de peso, estreñimiento y astenia.

Dosis usual: 15-45 mg/día

7. Duloxetina, también se ha aprobado para el tratamiento de la neuropatía periférica diabética. Puede aumentar la presión arterial y provocar toxicidad hepática.

Dosis usual: 60 mg/día

MANEJO FARMACOTERAPÉUTICO

Algunas consideraciones que podemos tener en cuenta a la hora del manejo farmacoterapéutico de los antidepresivos son:

- El uso de combinaciones de fármacos antidepresivos con las dosis más bajas de cada uno, puede dar lugar a menos efectos adversos.
- El uso de un segundo antidepresivo puede contrarrestar el efecto adverso del otro (por ejemplo, utilizando trazodona para tratar el insomnio inducido por ISRS).
- La terapia de combinación con el bupropión es ahora una estrategia aceptada cuando los pacientes no logran la remisión o no toleran las dosis más altas de un medicamento.
- El litio consigue que un gran número de pacientes resistentes al tratamiento con antidepresivos consigan una respuesta positiva. Hay discrepancias en cuanto a la dosis, en algunos estudios se aconsejan las dosis empleadas en el trastorno bipolar y en otro dosis más bajas.
- Los fármacos antidepresivos requieren de 6 a 8 semanas, a veces incluso 12 semanas para ser efectivos. Cuando ha pasado este periodo, y no se ha conseguido la eficacia, se considera que el tratamiento ha fracasado. En este caso se debe considerar el cambio de tratamiento a otro antidepresivo de diferente familia. En el caso de los ISRS, se puede cambiar a otro de la misma familia.

ESQUIZOFRENIA

INTRODUCCIÓN

Los trastornos esquizofrénicos se caracterizan por presentar distorsiones fundamentales y típicas de la percepción, el pensamiento y de las emociones. Diferentes síntomas predominan en la esquizofrenia, y estos se pueden clasificar en positivos (pensamientos delirantes, alucinaciones, desorganización del lenguaje y de la conducta) y negativos (pobreza de expresión lingüística, pérdida de sociabilidad, etc.) La terapéutica se basa en una doble línea de acción: los fármacos neurolépticos y la terapia psicosocial.

Los principales neurotransmisores que se cree están implicados en la etiología de la esquizofrenia son la dopamina y serotonina. Se conoce que en algunas áreas del cerebro hay una hiperactividad de dopamina, responsable de algunos síntomas, mientras que en otros, lo que ocurre es una hipoactividad. En las imágenes del PET se ven áreas de hipermetabolismo e hipometabolismo.

Existen componentes genéticos en la transmisión de esta enfermedad. No obstante hay que señalar que otros factores externos, ambientales (sociales, familiares, laborales) o de otro tipo (tóxicos, infecciosos) pueden influir.

FARMACOTERAPIA

ANTIPSICÓTICOS TÍPICOS

MA: antagonistas de los receptores dopaminérgicos postsinápticos D2. También poseen efectos anticolinérgicos, antihistamínicos y bloquean los receptores alfa.

Fármaco	Dosis (mg)	Potencia	Anti-colinérgico	Sedación	↓ TA	SEP
Clorpromazina	100	Baja	4	5	5	2
Flufenazina	2	Alta	2	2	2	5
Haloperidol	2-3	Alta	2	2	1	5

Potencia: afinidad por los receptores D2; Escala 1-5: Baja-Alta

TA: Tensión arterial, SEP: Síndrome extrapiramidal

Respecto a los **efectos adversos**:

Sedación: si ocurre, generalmente es peor al principio y se mejora a lo largo del tiempo. Suele ser dosis-dependiente.

Efectos anticolinérgicos: sequedad de boca y estreñimiento son los más comunes.

Efectos antiadrenérgicos: el bloqueo de los receptores alfa ocasiona hipotensión ortostática. En pacientes ancianos, donde esto puede ser un inconveniente importante, se recomienda elegir neurolepticos de alta potencia ya que tienen mayor selectividad por los receptores D2.

Efectos neurológicos:

- Discinesia: espasmos en diferentes grupos musculares. Los ejemplos más comunes incluyen tortícolis y laringoespasmo. También se trata con anticolinérgicos.

- **Acatisia:** inquietud somática e incapacidad de permanecer quieto o calmado. Puede responder a los anticolinérgicos, pero suelen ser más eficaces los β -bloqueantes como propranolol.
- **Parkinsonismo:** Esto se manifiesta, por ejemplo, como bradicinesia, rigidez, temblor, o acinesia. Por lo general es sensible a agentes anticolinérgicos tales como difenhidramina.
- **Discinesia tardía:** es un efecto adverso que puede aparecer a largo plazo y se diagnostica sólo después de al menos 6 meses de exposición a los antipsicóticos. Por lo general, afecta a la mandíbula y/o musculatura oral, y puede ser debido, en parte, a la supersensibilidad del receptor de dopamina. Cuando se produce la discinesia tardía es difícil de tratar, y, en unos pocos pacientes (probablemente menos de la mitad) no se puede resolver por completo cuando el fármaco se interrumpe. La clozapina no se ha asociado con discinesia tardía, y el cambio de tratamiento a este fármaco es la intervención de elección.

Síndrome neuroléptico maligno: es una complicación grave. Es más frecuente que ocurra con los antipsicóticos atípicos de alta potencia (haloperidol). Se manifiesta por agitación, confusión, alteración en los niveles de conciencia, fiebre, taquicardia y sudoración. Su tasa de mortalidad es alta, y debe ser tomado en serio. Tratamiento de elección: dantroleno.

Otros efectos adversos: galactorrea, ganancia de peso y disfunción sexual.

ANTIPSICÓTICOS ATÍPICOS

Estos agentes se han desarrollado con el propósito de reducir los efectos adversos como el SEP y discinesia tardía, y mejorar la eficacia. Las características que definen los antipsicóticos atípicos son: 1) el riesgo de SEP es menor que con los antipsicóticos típicos en dosis clínicas habituales, 2) el riesgo de discinesia tardía se reduce, y 3) la capacidad de bloquear los receptores 5-HT₂ está presente. Esta propiedad puede mejorar la actividad para los síntomas negativos de la esquizofrenia y reducir el riesgo de SEP. Muchos médicos los consideran el tratamiento de primera línea, a pesar de tener costes más elevados.

- **Clozapina:** es un bloqueador de los receptores dopaminérgicos menos potente que los antipsicóticos típicos y es un antagonista de 5-HT₂. Es tan eficaz como los antipsicóticos típicos y no se asocia comúnmente con SEP o discinesia tardía. Además puede conducir a una mejora de los síntomas negativos mejor que los fármacos típicos. También es eficaz para muchos pacientes en los cuales los agentes típicos han fracasado. De hecho, la clozapina es el único de los antipsicóticos típicos con datos suficientes para apoyar esta afirmación.

Parece afectar selectivamente a las regiones del cerebro que controlan los estados cognitivos y afectivos, alterados en los esquizofrénicos.

Entre las reacciones adversas; agranulocitosis que se manifiesta como una reducción en el número de neutrófilos y que supone un mayor riesgo de infecciones graves. Está contraindicado el uso de clozapina cuando el recuento de neutrófilos es inferior a 3500/mm³. Otras reacciones adversas descritas son: fiebre, sedación, hipotensión ortostática, ganancia de peso y aumento de la frecuencia cardíaca.

- **Risperidona:** es un potente antagonista D2 y un antagonista 5-HT₂. A dosis de hasta 6 mg/día, la incidencia de SEP ha sido similar a placebo. Aunque este fenómeno es dosis dependiente, hay un pequeño número de casos en los que se ha producido a dosis habituales. Otras reacciones adversas: sedación, hipotensión ortostática, disfunción sexual y ganancia de peso. La paliperidona (Invega) es un metabolito activo de risperidona, pero con los datos hasta la fecha no se conoce si presenta ventajas respecto a eficacia y perfil de seguridad.
- **Olanzapina:** Este medicamento es estructural y farmacológicamente similar a la clozapina. A diferencia de ésta, no se ha asociado con agranulocitosis. En un estudio, los síntomas negativos respondieron mejor que con haloperidol. La incidencia de SEP no parece ser mayor que con placebo, aunque en dosis altas, esto puede no ser cierto. Los efectos adversos comunes incluyen sedación, hipotensión y aumento de peso.
- **Quetiapina:** al igual que los otros antipsicóticos, presenta baja incidencia de SEP y puede ser más efectivo para los síntomas negativos. La quetiapina es el tratamiento de elección si se produce la psicosis en un paciente con enfermedad de Parkinson.
- **Ziprasidona:** provoca menos aumento de peso que los otros antipsicóticos atípicos. Prolonga el intervalo QT, por lo que debe usarse con precaución en combinación con otros fármacos (antidepresivos tricíclicos, antiarrítmicos, etc.) que puedan tener este efecto.
- **Aripiprazol:** es el antipsicótico más nuevo, y su farmacología difiere del agente atípico. Es un agonista parcial D-2/5-HT₁ y un antagonista de 5-HT₂. Cuenta con un bajo riesgo de SEP y discinesia tardía. Los efectos adversos más frecuentes son dolor de cabeza, ansiedad, insomnio, molestias gastrointestinales, somnolencia, estreñimiento y aumento de peso.

Duración del tratamiento: La continuación del tratamiento durante la fase estable es un tema que preocupa, ya que constituye un riesgo por la posible aparición de efectos adversos, especialmente la discinesia tardía. Esta preocupación es menor con los antipsicóticos atípicos. Las tasas de recaída son superiores al 50% durante el primer año. Mantener de forma continua el antipsicótico en la dosis mínima efectiva puede ser la mejor opción para la mayoría de los pacientes. Dado que los agentes atípicos se asocian con menos riesgo a largo plazo, la terapia de mantenimiento se suele realizar con estos fármacos.

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- <http://www.emecum.com>
- <http://www.fisterra.com/univadis/interior.asp?ide=2218> guías de psiquiatría.
- <http://www.manualresidentepsiquiatría.es/>
- http://www.unioviedo.es/psiquiatría/doctorado/TOMO_I_Residente_en_Psiquiatría.pdf
- <http://www.unioviedo.es/psiquiatría/docencia/material/MIR/TOMO%20II%20Residente%20en%20Psiquiatría.pdf>

BIBLIOGRAFÍA BÁSICA

1. Kirkwood C, Melton S. Anxiety disorders I: generalized anxiety disorder, panic and social anxiety disorders. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al., eds. Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach,, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
2. Kirkwood C, Melton S. Anxiety disorders II: post-traumatic stress disorder and obsessive compulsive disorder. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al., eds. Pharmacotherapy: A Pathophysiologic Approach,, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.
3. Ballenger J, Davidson J, Lecrubier Y, et al. Consensus statement on generalized anxiety disorder from the International Consensus Group on Depression and Anxiety. J Clin Psychiatry 2001;62(suppl 11):53–8. A review of generalized anxiety disorder
4. American Psychiatric Association. Treatment recommendations for patients with major depressive disorder, 2000. Available at: www.psych.org.

5. Kando J, Wells B, Hayes P. Depressive disorders. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al., eds. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005
6. Freedman R. Schizophrenia. *N Engl J Med* 2003;349:1738–49
7. Crismon ML, Buckley P. Schizophrenia. In: DiPiro J, Talbert R, Yee G, et al., eds. *Pharmacotherapy. A Pathophysiologic Approach*, 6th ed. New York, NY: McGraw-Hill; 2005.

Capítulo 30

FARMACOLOGÍA DERMATOLÓGICA

Residentes: **Ana Cachafeiro y Pablo Nieto Guindo**

Tutor: **Paloma Sempere Serrano**

Hospital Lucus Augusti. Lugo

REACCIONES CUTÁNEAS DE LA PIEL

Incidencia y factores de riesgo

Los eventos cutáneos son comunes y pueden ser inducidos por alergias a medicamentos o no, como es el caso del acné. Muchos acontecimientos cutáneos se explican por reacciones inmunes como por ejemplo en el caso del prurito, urticaria, angioedema, rash maculopapular, síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y la necrosis tóxica epidérmica.

Las alergias cutáneas más comunes con los medicamentos ocurren con los antibióticos, como la amoxicilina (5,1%), ampicilina y cotrimoxazol. Otros medicamentos comúnmente implicados son los antiepilépticos y los del grupo de las sulfamidas.

Reacciones cutáneas específicas

Urticaria, que se caracteriza por prurito y pequeñas pápulas rojas. Generalmente es causada por los antibióticos (penicilinas, cefalosporinas, sulfonamidas, tetraciclinas y aminoglucósidos) u otros agentes (fenitoína, agentes de contraste y AINEs). Si se produce sin angioedema o anafilaxia, los antagonistas H1 de segunda generación son el tratamiento de elección.

Angioedema, donde las lesiones no sólo afectan a la capa más superficial de la piel (epidermis), sino que también comprometen a la dermis o dermis profunda, provocando un hinchazón de zonas laxas de la piel como labios o párpados. Podemos distinguir angioedema inducida por fármacos, angioedema adquirido y angioedema hereditario.

Los fármacos que inducen angioedema con más frecuencia son por un lado los IECAs, donde los síntomas aparecen al cabo del tiempo de estar tomando el fármaco, y por otro lado, los AINEs, agentes de contraste, etc. En estos casos, los síntomas aparecen al cabo de unos minutos u horas.

El tratamiento del angioedema requiere la retirada del agente causal, suplemento de oxígeno, administración de epinefrina intramuscular o subcutánea, antihistamínico del tipo dexclorfeniramina parenteral, con o sin ranitidina, e hidrocortisona intravenosa. Los antihistamínicos pueden ser ineficaces en pacientes con angioedema no alérgica, como en el caso de los IECAs, siendo los corticosteroides intravenosos u orales el tratamiento de elección.

Erupciones maculopapulares provocadas por medicamentos. Constituyen entre el 40% y el 90% de todas las reacciones cutáneas adversas que provocan los medicamentos. Máculas y pápulas eritematosas aparecen en el tronco y luego se extienden periféricamente y simétricamente. Suelen desaparecer cuando se retira el fármaco responsable. Muchos medicamentos pueden causar esta reacción cutánea: AINEs, barbitúricos, benzodiazepinas, carbamazepina, fenitoína, litio, captopril alopurinol, los diuréticos tiazídicos, diabéticos orales, y quinidina. Los antihistamínicos orales y los emolientes pueden aliviar el prurito. Los glucocorticoides tópicos se pueden usar temporalmente para disminuir la inflamación. Pocas veces están indicados los glucocorticoides sistémicos.

Síndrome de Stevens-Johnson Y Necrólisis Epidérmica tóxica (NET)

El Síndrome de Stevens-Johnson es una dermatosis potencialmente fatal caracterizada por una extensa necrosis epidérmica y de mucosas. Tanto el síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) como la Necrólisis Epidérmica tóxica (NET) son reacciones adversas cutáneas que suelen estar relacionados con varios medicamentos.

El porcentaje de superficie cutánea afectada es pronóstico y clasifica a ésta dermatosis en tres grupos:

- SSJ, cuando afecta menos del 10% de superficie corporal
- Superposición SSJ-NET del 10 a 30%
- NET, despegamiento cutáneo mayor al 30%.

Alrededor del 30% de los pacientes con NET mueren de infecciones o complicaciones pulmonares. La septicemia es generalmente causada por *Staphylococcus aureus* o *Pseudomonas* spp. Los principales factores pronósticos clínicos son la edad y la extensión del desprendimiento epidérmico. El SCORTEN, una medida validada de la gravedad de la enfermedad de la NET, predice la mortalidad utilizando una lista de verificación que incluye la edad, área de la superficie corporal afectada, frecuencia cardíaca, urea sérica elevada, bicarbonato, y las concentraciones de glucosa sanguínea. Cada parámetro recibe un punto si está presente, y una puntuación de 5 o más calculado en un plazo de 24 horas tras el ingreso, predice mortalidad superior al 90%.

Tanto el SJS como TEN suele ocurrir 1-3 semanas después de iniciar el fármaco responsable. El síndrome de Stevens-Johnson es más predominante en hombres, mientras que la NET se presenta con mayor frecuencia en las mujeres.

Los medicamentos que causan comúnmente el SJS incluyen carbamazepina, los medios de contraste, fenobarbital, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleósidos, salicilatos, penicilina, sulfonamidas y tetraciclinas. Los medicamentos que causan NET no son necesariamente los mismos que causan SJS, y destacamos: cotrimoxazol, sulfonamidas, tetraciclinas, nitrofurantoína, alopurinol, AINEs, los barbitúricos y carbamazepina. (Tabla I). La retirada del fármaco responsable es esencial, así como el tratamiento para las quemaduras, incluyendo cuidado de la piel, aporte de líquidos y electrolitos, apoyo nutricional y prevención de la infección.

Tabla I. Fármacos implicados en el Síndrome de Stevens-Johnson y Necrosis Epidérmica Tóxica

AINE	Aceclofenac, acetaminofeno, aspirina, diclofenac, diflunisal, etodolac, fenilbutazona, fenoprofeno, feprazona, ibuprofeno, indometacina, ketoprofeno, ketorolac, meclofenamato, momiflumato, nabumetona, naproxeno, ácido niflumico, oxaprozina, oxipirazona, piroxicam, proglumetacina, sulindac, tolmetin
ANTAGONISTAS DE METALES PESADOS	Aminopenicilinas
ANTIBIÓTICOS	Amoxicilina, anfotericina B, ampicilina, aztreonam, carbenicilina, cefixicima, cefotaxima, cefotetan, ceftixitin, ceftazidima, ceftibuteno, ceftizoxima, cefuroxima, cefalexina, defalotina, cefradina, clindamicina, dapsona, demeclociclina, dicloxacilina, doxiciclina, eritromicina, fluconazol, flucitocina, griseofulvina, itraconazol, lincomicina, loracarbef, meropenem, mezlocilina, minociclina, nafcilina, norfloxacin, ofloxacin, oxacilina, penicilina G, penicilina V, piperacilina, pirimetamina, rifampicina, sulfadiazina, sulfametoxazol, sulfasalazina, sulfisoxazol, terbinafina, tetraciclina, ticarcilina, trimetoprima

(continúa)

Tabla I. (continuación)

ANTI-CONVULSIONANTES	Carbamazepina, etotoina, etosuximida, felbamato, lamotrigina, metosuximida, fenobarbital, fenitoina, lamotrigina, metosuximida, primidona, oxcarbazepina
ANTINEOPLÁSICOS	Clorambucilo, ciclofosfamida, matotrexato, mitomicina, paclitaxel, anastrozol, docetaxel
ANTIVIRALES	Aciclovir, zidovudina, indinavir
BARBITÚRICOS	Amobarbital, mefobarbital, pentobarbital, secobarbital
DIURÉTICOS	Amilorida, meticlotiazida, metolazona
DROGAS CARDIOVASCULARES	Amiodarona, atenolol, benazepril, bisoprolol, bumetanida, captopril, digoxina, diltiazem, enalapril, fluvastatina, fosinopril, hidralazina, lovastatina, minoxidil, nifedipina, pravastatina, propanolol, ramipril, verapamilo
OTROS	Allopurinol, Amifostina, Topiramato, Valdecóxib, Vacuna Rec Hep B

Debido a la incidencia tan baja, 6 casos de SJS por cada millón de individuos y 2 casos de NET por cada millón de individuos, no existen ensayos clínicos controlados y aleatorizados que evalúen la eficacia de los tratamientos más utilizados en la actualidad, incluyendo los corticosteroides sistémicos, ciclosporina, y las inmunoglobulinas intravenosas (IVIG).

El uso de corticosteroides es muy controvertido, ya que el riesgo de infección, sangrado gastrointestinal y el potencial de enmascarar una posible sepsis, pueden ser más perjudiciales que el beneficio que aportan como antiinflamatorios.

Aunque la administración de IVIG para el tratamiento de la necrólisis epidérmica tóxica es controvertida, se puede considerar que la gammaglobulina humana se indique en pacientes con necrólisis epidérmica tóxica en la primeros diez días del inicio de la dermatosis, a dosis de 400 mg/kg/día durante cinco días; esto con base en que la mayor parte de los estudios publicados de 1998 a 2006 son reportes o series de casos y revelan que la dosis mencionada es adecuada. La única contraindicación absoluta para la administración de inmunoglobulina humana es la deficiencia de IgA con anticuerpos IgA comprobados.

ROSÁCEA

Definición y epidemiología

La rosácea se define como una dermatosis crónica que se presenta en el 10% de la población. Suele afectar a sujetos de piel clara. Se desarrolla principalmente entre los 30 y 50 años. En niños y adolescentes es una enfermedad rara, casi siempre de origen iatrogénico, causada por aplicación de corticoides.

Manifestaciones clínicas

Las manifestaciones de la rosácea son fundamentalmente faciales, de distribución simétrica, apareciendo en la zona central de frente, mejillas, mentón y nariz.

Los síntomas se dan en el siguiente orden:

Episodio 1: caracterizado por episodios de rubor o enrojecimiento súbito (flushing) provocado por estímulos (bebidas calientes, cambios de temperatura, comidas copiosas, picantes, ejercicio físico, etc.) Pueden aparecer telangiectasias moderadas y edema transitorio.

Estadio 2: al rubor o enrojecimientosúbito (flushing) se le unen las pápulas y pústulas sin comedones. El edema se vuelve persistente y aparecen las telangiectasias externas

Estadio 3: de carácter nodular, aparece en mejillas, mentón y frente. Aparecen los fimas, caracterizados por un incremento del tejido conectivo (fibrosis que a la palpación tiene consistencia gomosa), con hiperplasia e incremento del tamaño de las glándulas sebáceas.

Tratamiento

En la actualidad no se dispone de ningún tratamiento curativo para la rosácea, aunque sí disponemos de métodos para disminuir la sintomatología, aumentar los periodos entre crisis y mejorar el aspecto estético. El objetivo es identificar y evitar todos los desencadenantes y así reducir las reagudizaciones.

- Medidas generales:

Fotoprotección.

Control de los factores desencadenantes relacionados con la dieta: comidas muy calientes o abundantes, aliños, alcohol, picantes.

Evitar la ansiedad y el estrés ya que pueden ser perjudiciales.

Uso de productos de higiene no agresiva.

Evitar el uso de cremas o pomadas con corticoides tópicos, corticoides sistémicos y fármacos vasodilatadores pues pueden empeorar la rosácea.

- Control del enrojecimiento súbito (flushing)

Las medidas de control del enrojecimiento son fundamentales para poder enlentecer el desarrollo de la enfermedad, ya que gran parte de la patología viene desencadenada por la vasodilatación y la incompetencia linfática de las zonas afectadas por el enrojecimiento reiterado.

- a. Dry flushing o acaloramiento seco: controlado por antiinflamatorios no esteroideos (AINE).
- b. Flushing de origen simpático: beta bloqueantes o agonistas de receptores alfa adrenérgicos.
- c. Flushing menopáusico: terapia hormonal sustitutiva
- d. Flushing termorregulador: enfriamiento del cuello y la boca.
- e. Flushing emocional: tratamiento psicológico

- Tratamiento farmacológico de la rosácea

En la Figura 1 se muestra el algoritmo de tratamiento propuesto en el año 2012 por el Grupo de Expertos en Rosácea (ROSIE).

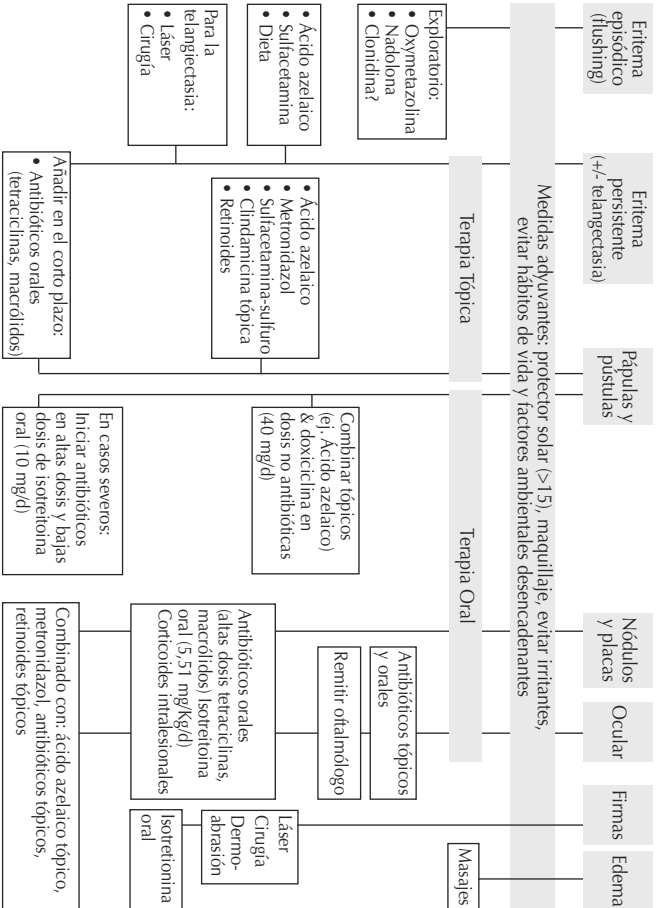
PSORIASIS

Definición

Es una enfermedad inflamatoria de etiología multifactorial (factores ambientales, genéticos e inmunológicos), no contagiosa, de curso crónico con exacerbaciones. Afectación predominantemente cutánea, aunque en ocasiones sistémica. Las lesiones más comunes son máculo-papulas y placas eritemato-escamosas rojo oscuras con escamas no adherentes blanco-nacaradas y con borde perfectamente delimitado, que descaman con el raspado.

La región de la piel afecta dependerá del tipo de psoriasis: psoriasis crónica estacionaria o psoriasis en placas (Psoriasis vulgaris), en gotas (Guttate), invertida, pustulosa, eritrodérmica, del cuero cabelludo, ungueal y artritis psoriásica. En ocasiones se produce afectación ocular.

Figura 1. Algoritmo de tratamiento de la rosácea. Adaptado de Consenso ROSIE 2011.



Tratamiento

1. Terapias tópicas:

- Emolientes y queratolíticos, contraindicados en la psoriasis invertida (en los pliegues corporales).

- Corticoterapia: según zona afectada será necesario escoger la potencia del corticoide: En la cara >baja potencia: hidrocortisona, fluocortina. Cuero cabelludo-canal auditivo >potencia intermedia: clobetasona, fluocinolona. Placas extensas >potencia alta: beclometasona, betametasona, metilprednisolona. Afectación muy intensa serán necesarios de potencia muy alta, clobetasol.

- Análogos de la Vitamina D Tópicos: (calcipotriol = Silkis®, calcitriol = Daivonex®, tacalcitol = Bonalfa®). Inhiben la proliferación de los queratinocitos. Cuando se combinan con corticoides tópicos son más efectivos que en monoterapia (ej: calcipotriol + betametasona).

- Breas/Alquitrán: efecto antiproliferativo Sus efectos antimitóticos, antiinflamatorios y antipruriginosos son eficaces, aunque no tanto como el ditranol o los corticoides. Fuerte olor. Incómodo en tratamiento (manchas en la ropa, etc.).

- Retinoides tópicos: derivados vitamina A >azaroteno (Zorac® gel 0,05-0,1%) un retinoide acetilénico de tercera generación Para el tratamiento tópico de la psoriasis en placas de leve a moderada, que afectan hasta un 10% de la superficie corporal.

2. Fototerapia: utilización de radiaciones ultravioleta B (UVB) y A (UVA).

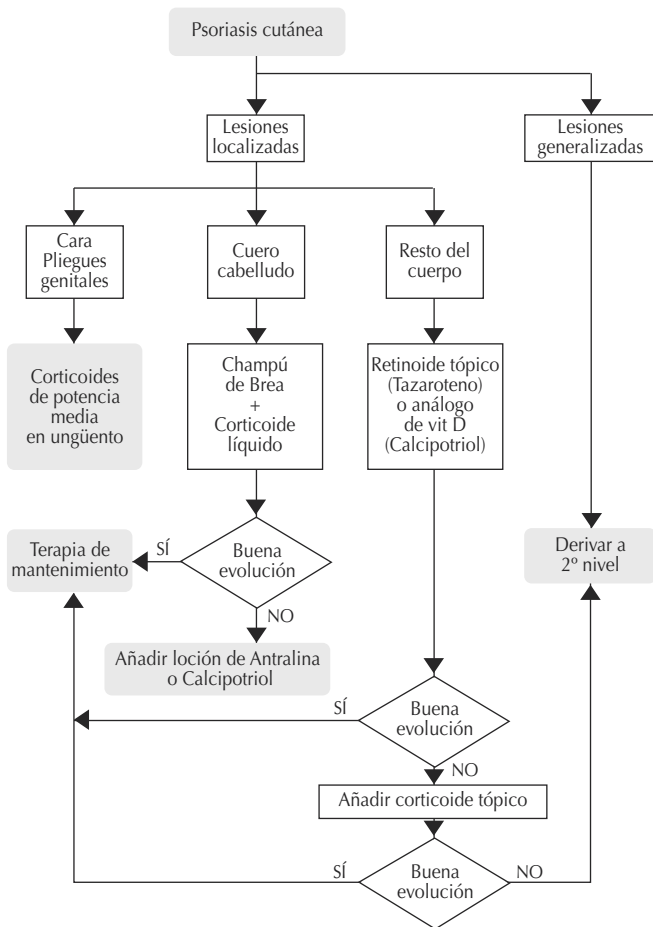
No efectivo en las formas pustulosas y eritrodermica. Precacución: cáncer de piel, el melanoma. Fotoquimioterapia: PUVA (psoralenos + UVA) o luz UVB con alquitrán o antralina.

3. Terapias sistémicas

Se utilizan en pacientes con más del 10% de la superficie corporal afectada o con enfermedad grave, independientemente del porcentaje de afectación.

- Metotrexato: muy efectivo en artritis psoriásica, pero sólo cuando la gravedad lo requiera y hayan fracasado otros tratamientos. Efectos adversos: toxicidad medular y hepática. Dosis inicial en adultos es de 7,5 mg /semana (dosis única o en 3 tomas de 2,5 mg cada 12 horas). Según evolución clínica, puede incrementarse 2,5 mg cada 4-6 semanas sin sobrepasar 25 mg/semanal.

Tratamiento de la psoriasis cutánea.



- Retinoides (acitretina): derivados de la vitamina A. Indicados en los casos graves, incluidas las formas eritodérmica, pustular y los pacientes con VIH. Cuando se asocia con PUVA los pacientes tienen una respuesta mayor y mejor. Dosis entre 25 mg cada dos días hasta 50 mg diarios. Es importante vigilar hipertrigliceridemia y hepatotoxicidad. Teratógeno, anticoncepción 3 años tras suspender el tratamiento. También se han descrito alteraciones oculares como ojo seco, blefaritis, opacidades corneales, cataratas y disminución en la agudeza visual nocturna. Inicialmente 25-30 mg/día durante 2-4 semanas. Dosis mantenimiento, 25-50 mg/día durante las 6-8 semanas siguientes. Dosis máxima, 75 mg/día

- Ciclosporina: supresor de las células T. Utilizado en los casos graves. Dosis entre 2,5-5 mg/Kg/día/vo. Mejoría de las lesiones a partir de las 4 semanas de uso. Vigilar la toxicidad renal e hipertensión arterial. Interacción con fármacos.

TERAPIAS BIOLÓGICAS:

Adalimumab, Etanercept, Infliximab, Ustekinumab:

Indicados en psoriasis crónica, de moderada a grave, en los que ha fracasado la respuesta, o tienen una contraindicación o intolerancia a otros tratamientos sistémicos que incluyen ciclosporina, metotrexato o fototerapia.

Tipo de enfermedad: psoriasis en placas, psoriasis pustulosa, psoriasis eritodérmica y psoriasis localizada grave (manos/pies, cuero cabelludo, cara). La psoriasis en placas moderada-grave se define como: PASI ≥ 10 , BSA $>10\%$ o DLQI >10 o PGA ≥ 3 (escala 0-5).

Antes de comenzar el tratamiento deben tenerse en cuenta: tratamientos sistémicos probados con anterioridad, PASI de inicio, DLQI de inicio, PGA de inicio, pruebas e historia clínica para descartar contraindicaciones (tuberculosis, VHB, VHC, VIH, embarazo, enfermedad neurológica desmielinizante, neoplasia maligna en los últimos 5 años, ICC grado III-IV).

Los pacientes continuarán con el tratamiento sólo cuando haya:

- Reducción del PASI en un 75% (PASI75) o reducción del 50% del PASI más una reducción en 5 puntos del DLQI de inicio o reducción del PGA en 2 puntos ó más (escala 0-5)

Si tras 12 semanas de tratamiento el paciente no ha respondido, se suspenderá el tratamiento en el caso de los fármacos: adalimumab, etanercept e infliximab. En el caso de ustekinumab han de pasar 28 semanas.

Posología :

Adalimumab (Humira®): inicialmente 80 mg vía subcutánea, seguida de 40 mg s.c. semanas alternas comenzando una semana después de la dosis inicial. La duración del tratamiento se realiza en función de la respuesta clínica. Readministración: sólo si respuesta al primer ciclo.

Etanercept (Enbrel®): 25 mg, 2 veces a la semana, o 50 mg una vez a la semana. En caso de ser necesario podría administrarse 50 mg, 2 veces a la semana durante un período máximo de 12 semanas, seguidos de 25 mg, 2 veces a la semana o 50 mg una vez a la semana si fuera preciso

Infliximab (Remicade®): inicialmente 5 mg/Kg perfusión intravenosa, seguida de dosis adicionales de 5 mg/Kg en perfusión a las 2 y 6 semanas siguientes a la primera y posteriormente 5mg/kg/ 8 semanas. Duración: según respuesta clínica. Readministración: Sin experiencia clínica.

Ustekinumab (Stelara®): inicialmente 45 mg vía subcutánea en la semana 0, seguida de 45 mg en la semana 4 y posteriormente 45 mg/12 semanas. Duración: en función de la respuesta clínica. Readministración: sin experiencia clínica

RECURSOS ELECTRÓNICOS

- Guías de la American Academy of Dermatology
<http://www.aad.org>
- Journal of the American Academy of Dermatology (JAAD)
<http://www.eblue.org>
- International Journal of Dermatology
<http://www.intsocderm.org/i4a/pages/index.cfm?pageid=3299>
- American Journal of Clinical Dermatology
<http://adisonline.com/dermatology>
- European Journal of Dermatology
<http://www.europeanjournalofdermatology.com/>
- Fistera
<http://www.fisterra.com/>

Terapias biológicas

Fármaco	AF	Indicaciones	CI
Adalimumab HUMIRA®, jeringa/pluma 40mg vía s.c.	Adalimumab se une específicamente al TNF y neutraliza su función biológica al bloquear su interacción con los receptores p55 y p75 del TNF en la superficie celular. Adalimumab también modula la respuesta biológica inducida o regulada por el TNF, incluyendo cambios en los niveles de las moléculas de adhesión responsables de la migración leucocitaria (ELAM-1, VCAM-1, e ICAM-1 con una CI50 de 1-2 X 10-10 M).	Psoriasis en placas crónica de moderada a grave Artritis reumatoide. Artritis psoriásica. Espondilitis anquilosante. Enfermedad de Crohn.	Alergia al principio activo o excipientes, TBC activa, infecciones graves, insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHAclases III/IV).
Etanercept ENBREL® 25 ó 50 mg vía s.c.	Etanercept es una proteína humana compuesta por el receptor p75 del factor de necrosis tumoral y la porción Fc de la IgG1 humana, producida por tecnología del ADN recombinante en un sistema de células de ovario de hámster chino (CHO).	Psoriasis pediátrica en placa. Psoriasis en placas. Artritis reumatoide. Artritis psoriásica. Espondilitis anquilosante. Artritis idiopática juvenil.	Alergia al principio activo o excipientes. Sepsis o riesgo de sepsis. Infecciones activas
Ustekinumab STELARA® vial 45 mg/0,5 ml	Ustekinumab es un anticuerpo monoclonal IgG1-kappa totalmente humano que se une con gran afinidad y especificidad a la subunidad proteica p40 de las citocinas humanas IL-12 e IL-23 inhibiendo su actividad pues impide la unión de estas citocinas a su proteína receptora IL-12Rβ1, expresada en la superficie de las células inmunitarias.	Tratamiento de la psoriasis en placa de moderada a grave en los adultos que no responden, tienen contraindicada o no toleran otras terapias sistémicas, incluyendo la ciclosporina, el metotrexato y PUVA.	Alergia al principio activo o excipientes. Infecciones activas o reactivación latentes (TBC). No vacunas de virus vivos o bacterias vivas (BCG), sí vacunas inactivadas o sin microbios vivos.
Infliximab REMICADE®, vial100mg vía i.v. p.	Infliximab es un anticuerpo monoclonal IgG1 quimérico humano que se une con alta afinidad tanto a la forma soluble como a la de membrana del TNF-alfa inhibiendo su actividad funcional.	Psoriasis. Artritis Reumatoide. Enfermedad de Crohn en adultos y en pediatría. Colitis ulcerosa. Espondilitis anquilosante. Artritis psoriásica.	Alergia al principio activo, excipientes u otras proteínas murinas. TBC activa, infecciones graves, insuficiencia cardíaca moderada a grave (NYHAclasesIII/IV).

Efectos adversos	Consideraciones
Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección (dolor, enrojecimiento). Frecuentes: cefalea, infección respiratoria/urinaria, herpes, diarrea. Poco frecuentes: LES, arritmia, TBC, sepsis, citopenia.	Antes del tratamiento: Descartar: infección activa (incluida TBC),cáncer ,insuficiencia cardiaca, citopenia,enfermedad desmielinizante, comorbilidad relevante, contactos recientes con pacientes con TBC. Pruebas complementarias: hemograma, marcadores VHB, serología VHC, Rx tórax, mantoux y booster, vacuna antineumocócica y antigripal. Valorar vacuna VHB. Evitar vacunas con gérmenes vivos o atenuados. Desaconsejar embarazo.
Muy frecuentes: reacción en el lugar de inyección, infección respiratoria, urinaria, cutánea. Frecuentes: alergia, autoanticuerpos. Poco frecuentes: infecciones graves, trombocitopenia. Raros: pancitopenia, TBC,LES.	Durante el tratamiento: Pruebas complementarias: Hemograma y bioquímica general (mensual durante los primeros 3 meses, luego cada 3-4 meses) en función de la evolución del paciente. Valorar continuación si embarazo lactancia. Suspensión temporal si infección o cirugía. Monitorizar la aparición (o empeoramiento) de insuficiencia cardiaca e infecciones (incluida TBC). Criterios de suspensión: citopenia grave, proceso desmielinizante, neuritis óptica, cáncer, otros eventos graves relacionados con el fármaco.
Muy frecuentes: Infección de las vías respiratorias altas. Frecuente: celulitis,faringolaringitis, congestión nasal, depresión, mareo, cefalea, diarrea, prurito, exantema, urticaria, desarrollo de anticuerpos frente a ustekinumab (títulos bajos), dolor de espalda, mialgias, cansancio, eritema en el lugar de inyección. Los inmunosupresores como ustekinumab pueden aumentar el riesgo de sufrir tumores malignos.	Recomendaciones generales al paciente: Fármacos administración subcutánea (adalimumab, etanercept, ustekinumab): Conserve el medicamento en la nevera. Es recomendable rotar el lugar de administración para evitar reacciones cutáneas en el punto de inyección. Consulte con su médico antes de vacunarse. Son posibles las infecciones en las vías respiratorias. Evite resfriados. En el caso de etanercept, el capuchón de la aguja de la jeringa contiene látex >puede causar reacciones de hipersensibilidad, prurito, eritema, picor, dolor o edema.
Muy frecuentes: reacción infusional* Frecuentes: cefalea, infección respiratoria, herpes, diarrea. Poco frecuentes: LES, TBC, sepsis, citopenia Raros: ICC, esclerosis múltiple, linfoma.	*Reacciones infusionales (agudas o reacciones anafilácticas). Si se producen >interrumpir inmediatamente. Disponible equipo de emergencia (adrenalina, antihistamínicos, corticosteroides y ventilación artificial). Todos los pacientes a los que se les administre infliximab >observación mín. 1-2 horas después de la perfusión. Prevención: tratamiento previo (antihistamínico, hidrocortisona y/o paracetamol) y se puede disminuir la velocidad de perfusión, especialmente si se han producido reacciones previas.

BIBLIOGRAFÍA

- Roujeau JC, Stern RS. Severe adverse cutaneous reactions to drugs. *N Engl J Med* 1994;331:1272–85.
- Ghislain PD, Roujeau JC. Treatment of severe drug reactions: Stevens-Johnson syndrome, toxic epidermal necrolysis and hypersensitivity syndrome. *Dermatol Online J* 2002;8:5.
- Bigby M. Rates of cutaneous reactions to drugs. *Arch Dermatol* 2001; 137: 765–70.
- Sicherer SH, Leung DYM. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2007. *J Allergy Clin Immunol* 2008;121:1351–8.
- Chave TA, Mortimer NJ, Sladden MJ, Hall AP Hutchinson PE. Toxic epidermal necrolysis: current evidence, practical management and future directions. *Br J Dermatol* 2005;153:241–53.
- French LE, Trent JT, Kerdell FA. Use of intravenous immunoglobulin in toxic epidermal necrolysis and Stevens-Johnson syndrome: our current understanding. *Int Immunopharmacol* 2006;6:543–9.
- Schneck J, Stat D, Fagot JP, Sekula P, Math D, Sassolas B, et al. Effects of treatments on the mortality of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis: a retrospective study on patients included in the prospective EuroSCAR study. *J Am Acad Dermatol* 2008;58:33–40.
- Del Rosso JQ, Baldwin H, Webster G. American Acne & Rosacea Society rosacea medical management guidelines. *J Drugs Dermatol* 2008;7:531–3.

Capítulo 31

PATOLOGÍA OCULAR

Residentes: **Anxo Fernández Ferreiro**

Tutor: **Miguel González Barcia**

*Complejo Hospitalario Universitario Santiago de Compostela
Servicio de Farmacia*

La farmacología ocular es compleja y en muchas ocasiones se hace complicado dar explicación científica a muchos de los sucesos que ocurren día a día, en la práctica clínica.

En la biblia de Jerusalén ya se describía el éxito terapéutico de un “remedio ocular” para el padre de Tobías “7. Rafael iba diciendo a Tobías tengo por seguro que se abrirán los ojos de tu padre 8. Untale los ojos con la hiel del pez, y el remedio hará que las manchas blancas se contraigan y se caerán como escamas de los ojos y así tu padre podrá mirar y ver la luz...11. Corrió hacia él Tobías ... Y le aplicó el remedio y esperó; 12. Y luego, con ambas manos le quitó las escamas de las comisuras de los ojos”.

Tobit padeció de queratopatía en banda (queratopatía de los climas áridos). Morton Grant describe en 1955 el tratamiento de la enfermedad con desbridamiento epitelial y aplicación de EDTA. La conservación de la vesícula del pez en la bolsa de Tobías concentró y acidificó la bilis, por un lado facilitó la abrasión química del epitelio corneal y por otro lado la acción surfactante y quelante de las sales biliares eliminó el calcio depositado.

En este capítulo describiremos tres patologías habituales, en el campo de la oftalmología: queratitis bacteriana, conjuntivitis y glaucoma. En ellas el tratamiento farmacológico juega un papel importante en la evolución de la enfermedad; nos centraremos principalmente en la farmacoterapia, sin tratar temas médico-quirúrgicos, por no ser el objetivo de este manual. Al final del capítulo se exponen los recursos de consulta sobre patología ocular, más interesantes hasta la fecha.

QUERATITIS BACTERIANA

El epitelio sano supone casi siempre una barrera infranqueable para cualquier microorganismo. Sin embargo un defecto epitelial puede ser sustrato para el desarrollo de una úlcera corneal infectada. Potencialmente es un proceso muy grave, que puede conducir a la pérdida de visión por cicatrización o perforación. Suele cursar con ojo rojo, dolor ocular, fotofobia, disminución de la visión, secreciones purulentas e intolerancia aguda a lentes de contacto. La opacidad blanca focal es característica de los infiltrados y si existe una úlcera (pérdida estromal con defecto epitelial suprayacente) se tiñe fácilmente con fluoresceína.

Las queratitis bacterianas suponen la causa más común de queratitis infecciosas. Los agentes causantes más frecuentes son los cocos Gram positivos (estafilococos epidermídis, estafilococos aureus, estreptococo pneumonie, otros estreptococos) sobre todo en caso de traumatismo, alteración de la superficie ocular y cirugía ocular previa. Los gram negativos son menos frecuentes pero son muy agresivos (pseudomona y enterobacterias) presentandose más en portadores de lentes de contacto e inmunodeprimidos.

La evaluación clínica de la gravedad debe ser realizada en su etapa inicial y es clave para decidir la agresividad de la terapia inicial así como su adecuación según evolución. La toma de medidas y documentación de los parámetros objetivos son fundamentales para la posterior comparación con medidas subsiguientes y poder evaluar el curso clínico y la respuesta al tratamiento. Como parámetros indicativos de severidad se toman el tamaño del defecto epitelial, dimensión del infiltrado subyacente, estimación del punto de máximo adelgazamiento estromal, existencia de hipopión y presencia de reacción en cámara anterior. Ante un cuadro sospechoso de queratitis infecciosa o queratitis que suponen una amenaza para la visión, lo primero que se debe hacer, es realizar un raspado corneal para obtener muestras para tinciones y cultivos con fines diagnósticos, e inmediatamente después iniciar tratamiento antibiótico.

Para el tratamiento de las queratitis bacterianas no hay consenso en el manejo inicial, por lo que a continuación se aportan las herramientas necesarias que puedan ayudar al clínico a tomar una decisión acertada.

A continuación se exponen aspectos importantes de la antibioterapia que puedan ayudar a decantarse por una u otra opción terapéutica en función de lo que busquemos. Se seleccionarán preferentemente, antibióticos de acción bactericida y de amplio espectro para garantizar un rápido control de la infección.

QUERATITIS BACTERIANA

Los hallazgos clínicos varían ampliamente dependiendo de la gravedad de la enfermedad y del organismo implicado. Las úlceras y los infiltrados se tratan como bacterianos a menos que haya un elevado índice de sospecha de otra forma de infección. Es preciso que el tratamiento inicial sea de amplio espectro.

1) Gotas de ciclopéjico para disminuir el dolor asociado:
Escopolamina 0,25% (3 veces/día) o Atropina 1% (2 veces/día).

2) Antibioterapia según gravedad de la infección.

RIESGO PARA LA VISIÓN	CARACTERÍSTICAS QUE LA DEFINEN	TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO
Bajo	Infiltrado periférico pequeño que no se tiñe, mínima reacción en cámara anterior y sin secreción	Fluorquinolona de tercera generación cada 2 horas. En portadores de lentes de contacto se debe añadir a mayores, pomada de tobramicina nocturna.
Moderado	Infiltrado periférico de 1 a 1,5 mm de diametro.	Fluorquinolona de tercera generación con dosis de carga cada cinco minutos (5 dosis), continuando cada 30 minutos hasta acostarse y luego cada hora, durante 24 horas.
Alto	Úlceras mayores a 1 a 2 mm en el eje visual o que no responden a tratamiento antibiótico inicial	OPCIÓN 1: Aminoglucósido reforzado+Cefalosporina* OPCIÓN 2: Fluoroquinolona+Cefalosporina* OPCIÓN 3: Fluoroquinolona ultima generación (moxifloxación) *Si el paciente es portador de lentes de contacto, se sustituye la cefazolina por ceftazidima. *Si el paciente es alérgico a cefazolina, sustituimos por Vancomicina.

GRUPO	ANTI-BIOTICO	PRESENTACIÓN	CARACTERÍSTICAS RESALTABLES
GLUCO-PEPTIDOS	Vancomicina	F.M. (50 mg/ml)	Antibiotico con gran utilidad en: 1) Queratitis por gram positivos resistentes a la terapia convencional (Enterococos, Staphylococos aureus meticilina-resistente). 2) Como alternativa a cefalosporinas en pacientes alérgicos. 3) Queratitis cristalinas por estreptococos. Destaca la toxicidad corneal y mala tolerabilidad tópica.
AMINO-GLUCOSIDOS	Tobramicina	(TOBRABACT®, TOBREX®). F.M. 15 mg/ml	El uso frecuente de aminoglicosidos ha resultado en la emergencia de cepas resistentes. Son activos frente a Pseudomona aureginosa. Poseen una relación térapéutica-tóxica baja en comparación con otros antibióticos.
	Gentamicina	(COLIRCUSI GENTAMICINA® OFTALMOLOSA CUSI GENTAMICINA®) F.M. 15 mg/ml	
	Amikacina	F.M. 25 mg/ml	
CEFALOS-PORINAS	Cefazolina	F.M. (50 mg/ml)	La cefazolina es muy activa frente a Gram positivos. Suelen asociarse a un aminoglicosido cubriéndose así los Gram negativos. La ceftazidima, es antipseudomonica. Suelen tener muy buena tolerancia tópica.
	Ceftazidima	F.M. (50 mg/ml)	
FLUOROQUI-NOLONAS	Cipro-floxacinó	OFTALXILOX®	Presentan buena penetración corneal, alcanzando concentraciones corneales que sobrepasan la CMI de la mayoría de los patógenos causales de queratitis bacterianas. La eficacia de estas en monoterapia es similar a la combinación de fortificados, como por ejemplo cefazolina/tobramicina. Son bien toleradas y no debe sorprender un precipitado blanquecino cristalino en el área de ulceración epitelial. (resolución tras el cese del tratamiento).
	Ofloxacinó	EXOCIN®	
	Norfloxacinó	CHIBROXIN®	
	Moxifloxacinó	VIGAMOX®	

La siguiente Tabla muestra los antibióticos tópicos más utilizados en queratitis bacterianas, con su espectro de acción.

		COLIRIOS "FORTIFICADOS"			QUINOLONAS			AMINO- GLUCOSIDOS	
Microorganismos		VANCOMICINA	CEFAZOLINA	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINO	OFLOXACINO	MOXIFLOXACINO	GENTAMICINA	TOBRAMICINA
GRAM POSITIVOS	<i>Streptococcus</i> sp. (Grupos A,B,C,G)	+	+	+	+-	+-	+		
	<i>Strept. pneumoniae</i>	+	+	+-	+-	+-	+		
	<i>Streptococcus viridans</i>	+	+	+-					
	<i>Enterococcus faecalis</i>	+-					+		
	<i>Enterococcus faecium</i>	+-					+-		
	<i>S. aureus</i> MSSA	+	+	+-	+	+	+	+	+
	<i>S.aureus</i> MRSA	+					+-		
	<i>S. epidermidis</i>	+	+-	+-				+-	+-
	<i>Corynebacterium jeikeium</i>	+			+	+	+		
	<i>Listeria monocytogenes</i>	+			+		+		

(+) Activo

(+-) Posiblemente activo

(-) No activo

(Continúa)

(Continuación)

		COLIRIOS "FORTIFICADOS"			QUINOLONAS			AMINO- GLUCOSIDOS	
Microorganismos		VANCOMICINA	CEFAZOLINA	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINO	OFLOXACINO	MOXIFLOXACINO	GENTAMICINA	TOBRAMICINA
GRAM NEGATIVOS	Neisseria gonorrhoeae		+	+-	+	+	+		
	Neisseria meningitidis			+-	+	+	+		
	Moraxella catarrhalis		+-	+	+	+	+	+	+
	Haemophilus influenzae		+	+	+	+	+	+	+
	E.Coli		+	+	+	+	+	+	+
	Klebsiella		+	+	+	+	+	+	+
	Enterobacter spp			+	+	+	+	+	+
	Serratia spp			+	+	+	+	+	+
	Salmonell spp			+	+	+	+		
	Shigella spp			+	+	+	+	+	+
	Proteus mirabilis		+	+	+	+	+	+	+
	Proteus vulgaris			+	+	+	+	+	+
	Providencia spp			+	+	+	+		
	Morganella spp			+	+	+	+		
	Pseudomona aeruginosa			+	+	+-	+-	+	+
	Legionella spp				+	+	+		

(+) Activo

(+-) Posiblemente activo

(-) No activo

(Continuación)

		COLIRIOS "FORTIFICADOS"			QUINOLONAS			AMINO GLUCOSIDOS	
		VANCOMICINA	CEFZOLINA	CEFTAZIDIMA	CIPROFLOXACINO	OFLOXACINO	MOXIFLOXACINO	GENTAMICINA	TOBRAMICINA
ANAEROBIOS	Actinomyces	+							
	Bacteroides fragilis						+		
	Clostridium difficile	+							
	Clostridium no difficile	+		+			+		
	Peptostreptococcus			+			+		

(+) Activo

(+-) Posiblemente activo

(-) No activo

Como herramienta final, se aporta una Tabla, con las posibilidades antiinfecciosas oculares no comercializadas y que se realizan en la Farmacia Hospitalaria como Formulación Magistral Esteril.

FÓRMULA	UTILIZACIÓN
Amikacina colirio 25 mg/ml	Conjuntivitis y queratitis por G-
Amikacina IV 0,4 mg/0,1 ml	Endoftalmitis por G-
Amikacina SC 100 mg/0,4 ml	Conjuntivitis y queratitis por G-
Cefazolina colirio 100 mg/ml	Conjuntivitis y queratitis por cocos G+
Cefazolina IV 2,27 mg/0,1 ml	Endoftalmitis y queratitis por cocos G+

(Continúa)

(Continuación)

FÓRMULA	UTILIZACIÓN
Cefazolina SC 100 mg/0,5 ml	Infecciones oculares y queratitis por G+
Cefotaxima colirio 50 mg/ml	Conjuntivitis por bacterias sensibles
Ceftazidima colirio 50 mg/ml	<i>Terapia empírica de conjuntivitis y queratitis por Pseudomonas</i>
Ceftazidima IV 2 mg/0,1 ml	<i>Infecciones oculares y queratitis por Pseudomonas</i>
Ceftazidima SC 200 mg/0,5 ml	Infecciones oculares graves por G-
Ceftriaxona colirio 50 mg/ml	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles
Ceftriaxona SC 125 mg/0,5 ml	Infecciones oculares por bacterias sensibles
Cefuroxima colirio 50 mg/ml	Conjuntivitis por bacterias sensibles Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Cefuroxima intracamerular 1 mg/0,1 ml	Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Cefuroxima SC 125 mg/ml	Profilaxis de endoftalmitis tras cirugía de cataratas
Clarithromicina colirio 10 mg/ml	Infecciones superficiales por micobacterias
Clindamicina colirio 50 mg/ml	Infecciones oculares por anaerobios y en pacientes alérgicos a betalactámicos
Clindamicina IV 1 mg/0,1 ml	Terapia empírica en infecciones con riesgo de anaerobios y tratamiento de toxoplasmosis
Clindamicina SC 50 mg/0,33 ml	Terapia empírica en infecciones con riesgo de anaerobios y en pacientes alérgicos a betalactámicos
Cloxacilina colirio 25 mg/ml	<i>Alternativa en infecciones oculares por S. pneumoniae</i>
Eritromicina IV 500 mcg/0,1 ml	Infecciones oculares severas por bacterias sensibles

(Continuación)

FÓRMULA	UTILIZACIÓN
Eritromicina SC 25 mg/0,5 ml	Infecciones oculares severas por bacterias sensibles
Gentamicina colirio 15 mg/ml	Terapia empírica en queratitis o infecciones oculares graves
Gentamicina IV 0,1 mg/0,1 ml	Endoftalmitis bacteriana, queratitis graves
Gentamicina SC 20 mg/0,5 ml	Terapia empírica en queratitis o infecciones oculares graves
Imipenem/cilastatina colirio 5 mg/ml	Infecciones oculares por bacterias sensibles
Penicilina G colirio 100.000 UI/ml	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles como Streptococcus, Staphylococcus y Neisseria spp.
Penicilina G subconjuntival 500.000 UI/ml	Infecciones oculares y queratitis por bacterias sensibles como Streptococcus, Staphylococcus y Neisseria spp.
Povidona iodada colirio 50 mg/ml	Preparación preoperatoria de cirugía ocular
Tobramicina colirio 15 mg/ml	Terapia empírica en queratitis e infecciones oculares graves
Tobramicina IV 400 mcg/0,1 ml	Endoftalmitis bacterianas graves
Tobramicina SC 40 mg/ml 1 ml	Endoftalmitis y queratitis bacterianas graves
Vancomicina colirio 50 mg/ml	Infecciones oculares por G+
Vancomicina IV 1 mg/0,1 ml	Endoftalmitis por bacterias sensibles
Vancomicina SC 25 mg/0,5 ml	Queratitis e infecciones oculares graves por bacterias sensibles

CONJUNTIVITIS

La conjuntivitis es la causa más frecuente de ojo rojo y puede ser de etiología vírica, bacteriana, por chlamydia, alérgica, irritativa o por ojo seco. Es evidente que para instaurar un tratamiento correcto la conjuntivitis debe ser filiada. A continuación se expone una tabla con las principales características de cada una:

SINTOMAS Y SIGNOS	Enrojecimiento del ojo (hiperemia conjuntival), secreción conjuntival, párpados pegados (empeora al levantarse), sensación de cuerpo extraño. Los síntomas duran menos de 4 semanas (si no es así, conjuntivitis crónica)						
AGENTE CAUSAL Y TIPO DE CONJUNTIVITIS	FOLICULOS ¿Ganglios linfáticos preauriculares?			PAPILAS ¿Tipo y cantidad de secreción?			
	SÍ		NO	Purulenta y grave	Purulenta y escasa	Acuosa	
	¿Signos de infección herpética?						
	SÍ	NO					
	Conjuntivitis por VHS	Conjuntivitis adenovírica		Conjuntivitis tóxica	Conjuntivitis gonocócica	Conjuntivitis bacteriana no gonococica	Conjuntivitis alérgica y atópica
				Molluscum contagiosum			
		Pediculosis					

A) Tratamiento de la Conjuntivitis adenovírica:

Es un proceso autolimitado que, por lo general empeora durante los primeros 4-7 días y puede no resolverse hasta pasadas 2 semanas cuando hay afectación corneal. Por ser muy contagiosa requiere unas medidas higiénico-sanitarias extraordinarias. Se recomienda utilizar lágrima artificial 6 veces/día y poner compresas frías sobre los ojos varias veces al día. Solo en caso de existir una pseudomembrana que pudiese provocar disminución de la visión, podría utilizarse un corticoesteroide tópico pero como norma general no se aconseja la utilización de corticoides y/o antivirales tópicos a menos que se observen lesiones o se trate de un caso grave.

B) Tratamiento de la Conjuntivitis por Virus Herpes Simple:

Para la afectación de la piel, se utiliza pomada tópica de aciclovir 5 veces/día + aplicación de compresas frías sobre la lesión cutánea 3 veces/día. Un 25-50% de los pacientes con blefaroconjuntivitis desarrollan queratitis. Suele ocurrir a la primera o segunda semana del inicio del cuadro en forma de queratopatía punteada, lesiones epiteliales focales, microdendritas, dendritas o úlceras serpiginosas. Todas ellas se deben tratar con antivíricos tópicos –ya sean en colirio o pomada–; el más utilizado es el aciclovir por su mayor especificidad y menor toxicidad y debe utilizarse al menos durante 8 semanas. La administración de antivirales por vía sistémica dependerá del grado de infección, por lo que cuanto más temprano se detecte una conjuntivitis herpética menos complicaciones existirán.

C) Tratamiento de la conjuntivitis alérgica

Es frecuente a cualquier edad y especialmente en niños. Con frecuencia se relaciona con rinitis y/o asma bronquial. Las formas infantiles suelen mejorar en la pubertad mientras que las del adulto tienden a cronificarse. El tratamiento general consistirá, en primer lugar, en evitar la exposición al alérgeno y aplicar compresas frías varias veces al día; a continuación se decidirá tratamiento farmacológico en función de la gravedad de la conjuntivitis.

La conjuntivitis primaveral/atópica se trata igual que la conjuntivitis alérgica, adicionando a esta terapia un estabilizador de mastocitos, como el nedocromilo 2% dos veces al día, por sus efectos profilácticos.



Los corticoides tópicos oculares utilizados, son los siguientes:

CORTICOIDES	PRINCIPIO ACTIVO	PRESENTACIÓN	OBSERVACIONES
POTENCIA INTERMEDIA	Fluorometalona	FML [®] , Isopto [®] Flucon [®]	Si se usa más de 7 días se precisa de una re-evaluación médica
	Hidrocortisona	Oftalmolosa Cusi Hidrocortisona [®]	
POTENCIA ELEVADA	Dexametasona	Colircusi Dexametasona [®] Dexafree [®] Maxidex [®] Oftalmolosa Cusi Dexametasona [®]	No utilizar en caso de coexistir infección no tratada Utilizar con precaución en pacientes con Glaucoma
	Prednisolona	Pred Forte [®]	
	Rimexolona	Vexol [®]	

D) Tratamiento de la conjuntivitis bacteriana no gonocócica

Previo instauración de tratamiento, se debe valorar la toma de muestra para la realización de cultivos y del antibiograma, en el caso de una conjuntivitis grave, recidivante o refractaria. El tratamiento se basa en la antibioterapia de uso tópico (trimetopim/polimixina B o fluoroquinolonas) 4 veces/día, durante 5-7 días. Las infecciones por *H.influenzae* debe tratarse con amoxicilina-clavulánico vía oral (20-40 mg/Kg/día en tres tomas) debido a que puede provocar afectación extraocular y si está asociada a dacriocistitis, es necesario administrar antibióticos sistémicos.

E) Tratamiento conjuntivitis gonocócica

Se iniciará el tratamiento de inmediato, si la tinción Gram, muestra diplococos intracelulares gramnegativos o existe sospecha elevada de conjuntivitis gonocócica. Tratamiento con ceftriaxona 1 gramo intramuscular (dosis única). Se debe irrigar el ojo con solución salina hasta que se resuelva la secreción e instaurar tratamiento tópico ocular con pomada de ciprofloxacino 4 veces al día o gotas cada 2 horas

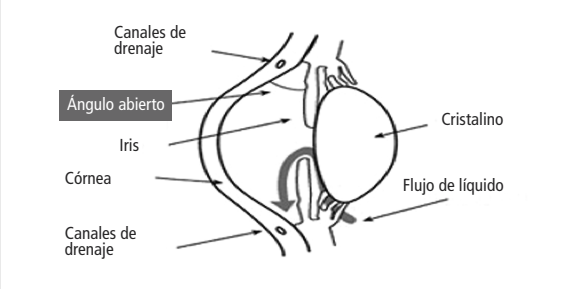
GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO Y GLAUCOMA AGUDO DE ANGULO CERRADO

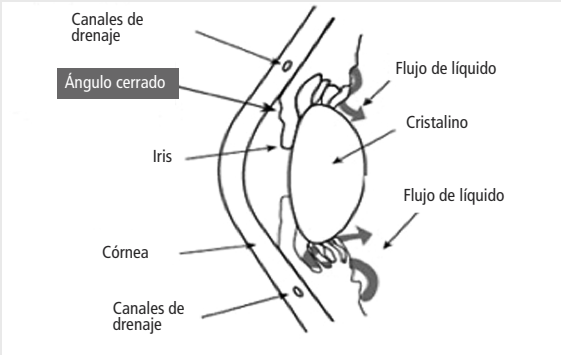
Enfermedad caracterizada por una neuropatía óptica y defectos del campo visual, generalmente progresivo. Se excluye en la definición la relación con la presión intraocular (PIO), puesto que tan solo existe una relación parcial con la PIO, pero esta representa el único factor de riesgo sobre el que podemos influir a la hora de instaurar un tratamiento. Hay dos formas principales de glaucoma: de ángulo abierto (la forma más común que afecta a aproximadamente el 95% de los individuos) y de ángulo cerrado. También hay otras formas de glaucoma, incluyendo la de tensión normal, congénita, juvenil y secundaria.

Por ser el glaucoma crónico simple o de ángulo abierto, la forma de presentación más habitual, y por ser las agudizaciones del glaucoma del angulo cerrado las más urgentes de tratar, serán las que trataemos en este capítulo.

La decisión de iniciar la terapia con medicamentos para reducir la PIO en el paciente con sospecha de glaucoma es compleja y depende de factores sistémicos, médicos y psicosociales. Se suele considerar el inicio cuando la presión intraocular (PIO) esta por encima de 24 mmHg, aunque el consenso no es pleno. Una vez iniciado el tratamiento para reducir la PIO, se debe definir una PIO objetivo a la cual se considera que se previene o retrasa el daño al nervio óptico. El valor máximo permitido se define como la PIO meta.

A continuación se exponen las características principales de los dos tipos de glaucoma previamente comentados y el tratamiento de cada uno de ellos:

	GLAUCOMA DE ANGULO ABIERTO
DESCRIPCIÓN PATOLÓGICA	Es causado por un bloqueo en la malla trabecular, causando una restricción del drenaje del humor acuoso. El daño generado al disco óptico, resulta principalmente del aumento de la presión intraocular. Generalmente es asintomático hasta estadios tardíos. 
PRONÓSTICO	En estos casos se produce una progresión lenta y cuando no es tratado, incrementa la pérdida visual. Debe implementarse un control adecuado y de largo tiempo de la presión intraocular para evitar su recurrencia.
TRATAMIENTO	Iniciar el tratamiento del glaucoma primario de ángulo abierto con un betabloqueante. Considerar el uso de Betaxolol en lugar de Timolol en los pacientes asmáticos con glaucoma primario de ángulo abierto. Agregar un inhibidor de la anhidrasa carbónica al tratamiento con betabloqueante si no se logra cumplir las metas de reducción de la PIO. Considerar el cambio de tratamiento por un análogo de prostaglandinas si no se logra un adecuado control y cumplimiento de las metas de reducción de la PIO con un betabloqueador + un inhibidor de la anhidrasa carbónica. Los betabloqueantes han sido tradicionalmente considerados terapia de primera línea, pero las publicaciones más recientes tienden a promover las prostaglandinas para la terapia inicial. No existe un consenso claramente establecido.

	GLAUCOMA AGUDO DE ANGULO CERRADO
DESCRIPCIÓN PATOLÓGICA	En los casos de glaucoma agudo de ángulo cerrado con bloqueo pupilar, se presenta un aumento rápido y severo de la PIO causada por una obstrucción física del ángulo de la cámara anterior.  Canales de drenaje Ángulo cerrado Iris Córnea Canales de drenaje Flujo de líquido Cristalino Flujo de líquido
PRONÓSTICO	Alto riesgo de desarrollar una ceguera de rápida evolución si no es tratado a tiempo; la presentación de esta patología constituye una emergencia médica. Aproximadamente un 50% de los casos no tratados desarrollarán un glaucoma de ángulo cerrado en los próximos 5 años y ceguera dolorosa bilateral.
TRATAMIENTO	El tratamiento de los cuadros agudos, intermitentes y crónicos de glaucoma de ángulo cerrado es quirúrgico. Sin embargo ante una crisis aguda, la terapia con medicamentos es necesaria, ya que la mayoría de los medicamentos para el tratamiento del glaucoma agudo de ángulo cerrado buscan disminuir la PIO lo máximo posible con los mínimos efectos adversos para estabilizar al paciente y proceder con un tratamiento quirúrgico. Como primera opción, ante un bloqueo pupilar del cristalino, se utiliza pilocarpina más un inhibidor de la anhidrasa carbónica como primera opción. Agregar un betabloqueante al tratamiento inicial si no se logra una reducción adecuada de la PIO en 2 horas. Con presiones intraoculares muy elevadas (PIO >50 mmHg) se requiere medicación sistémica: 500 mg de acetazolamida oral y utilización de osmóticos intravenosos.

El tratamiento farmacológico se basa en los siguientes grupos terapéuticos:

ANTIGLAUCOMATOSOS		MODO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
BETABLOQUEANTES		Disminuyen la formación del humor acuoso por el cuerpo ciliar.	Reducen la PIO en un 20-25% y sus efectos son aditivos con los de otros fármacos como mióticos o inhibidores de anhidrasa carbonica. No producen trastornos de acomodación.
Betaxolol	Betoptic®		
Carteolol	Arteoptic® Elebloc® Mikelan oftálmico®		
Levobunolol	Betagan®		
Timolol	Cusimolol® Timabak® Timoftol® Timogel®		
PROSTAGLANDINAS		Su eficacia está ligada a un efecto vasodilatador local, que mejora el drenaje uveo-escleral.	Disminuyen la PIO un 30-35%, manteniendo el efecto durante todo un día con una administración. Menos incidencia de efectos adversos que los betabloqueantes aunque los efectos locales son mayores (hiperemia, pigmentación del iris).
Bimatoprost	Lumigan®		
Latanoprost	Xalatan® Xelor®		
Tafluprost	Saflutan®		
Travaprost	Travatan®		
INHIBIDORES ANHIDRASA CARBÓNICA		La inhibición de la anhidrasa carbónica ocular (tipo II) disminuye la formación de humor acuoso.	Reducen la PIO en un 10-20%.
Brinzolamida	Azopt®		
Dorzolamida	Trusopt®		

ANTIGLAUCOMATOSOS		MODO DE ACCIÓN	OBSERVACIONES
ADRENÉRGICOS		No es bien conocido. Favorecen la eliminación del humor acuoso, pero también es posible que la vasoconstricción disminuya la producción de humor.	Solamente están autorizados para tratamientos cortos, pues tienen una alta incidencia de hipersensibilidad en uso crónico.
Fenilefrina	Mirazul® Colircusi Fenilefrina®		
Apraclonidina	Iopimax®		
COLINÉRGICOS		Aumenta la eliminación del humor acuoso. La contracción del músculo ciliar facilita el flujo del humor acuoso a través de la estructura trabecular y su eliminación por el conducto Schlemm.	Producen miosis.
Acetilcolina	Acetilcolina Cusi®		
Pilocarpina	Colircusi Pilocarpina®		

RECURSOS DE INFORMACIÓN EN FARMACOLOGÍA OCULAR

Formación continuada, vídeos e imágenes

- Medscape
www.medscape.com/ophthalmology
- Ophthalmic Hyperguide
www.ophthalmic.hyperguides.com
- Ophthalmic Pathology Collection
www.cogancollection.nei.nih.gov
- Digital Journal of Ophtalmology
www.Djo.harvard.edu

- Digital Reference of Ophtalmology
www.dro.hs.columbia.edu
- The Red Atlas
www.redatlas.com
- Atlas of Ophthalmology
www.atlasophthalmology.com
- Univadis
www.univadis.es
- American Academy of Ophthalmology (AAO)
www.one.aao.org/Educationalcontent/default.aspx
- Orbis
www.telemedicine.orbis.org/bins/content_page.asp?cid=1-178
- Ophthalmic Embriology
www.med.unc.edu/embryo_images/unit-eye/eye_htms/eyetoc.htm
- Dictionary of vision Research Terminology
www.liden.cc/visionary/
- The Eye Pathologist
www.eyepathologist.com
- Webvision
www.webvision.med.utah.edu
- Digital Atlas of Ophthalmology
www.nyee.edu/digital-atlas-of-ophtlamology.html
- Eyecancer Network
www.eyecancer.com
- Eyetext
www.eyetext.net
- Retina CME
www.retinacme.org
- Journal of Cataract and Refractive Surgery
www.cme4ophthalmology.com
- Sociedad Gallega de Oftalmología
www.sogalicia.com

- E-medicine
www.emedicine.com/ophtalmology
- Ocular web
www.ocularweb.com
- Ophthalmoweb
www.ophtalmoweb.com
- Eyerounds
www.eyerounds.org
- Root Atlas
www.rootatlas.com
- The Doctor's Channel
www.thedoctorschannel.com/channels/ophtahalmology
- Eye Tube
www.eyetube.net
- Journal of Pediatric Ophtalmology & Strabismus
www.journalofpediatricophthalmology.com
- Review of Ophthalmology
www.revophth.com
- Journal of AAPOS
www.journals.elsevierhealth.com/periodicals/ympa
- European Journal of Ophthalmology
www.eur-j-ophtalmol.com/ejo
- Biomedcentral. Ophtalmology
www.biomedcentral.com/1471-2415
- Ocular Surgery News
www.osnsupersite.com
- Molecular Vision
www.molvis.org/molvis
- Arquivos Brasileiros de Oftalmologia
www.abonet.com.br
- Annals d'Oftalmologia
www.nexusediciones.com/staff_ao1.htm
- Archivos de la Sociedad Canaria de Oftalmología
www.oftalmo.com/sco

Sociedades científicas

- American Academy of Ophthalmology (AAO)
www.aao.org
- American Society of Cataract & Refractive Surgery (ASCRS)
www.ascrs.org
- Sociedad Española de Oftalmología (SEO)
www.oftalmo.com
- International Society for Ocular Cell Biology (ISOCB)
www.isocb.org
- European Society of Cataract & Refractive Surgeons (ESCRS)
www.escrs.org
- The Society of Retina Specialists (EURETINA)
www.euretina.org
- European Vitreoretinal Society (EVS)
www.evrs.org
- International Society of Refractive Surgery (ISCR-AAO)
www.aao.org/isrs/
- American Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Society (ASOPRS)
www.asoprs.org
- European Society of Ophthalmic Plastic and Reconstructive Society (ASOPRS)
www.esoprs.org
- European Eye Bank Association (EEBA)
www.europeaneyebanks.org
- European Pediatric Ophthalmological Society (EPOS)
www.epos-focus.org
- International Society for Clinical Electrophysiology of Vision (ISCEV)
www.iscev.org
- North America Neuro-Ophthalmology Society (NANOS)
www.nanosweb.org
- Asian-Pacific Association of Cataract and Refractive Surgeons (APACRS)
www.apacrs.org

- Pan-American Association of Ophthalmology (PAAO)
www.pao.org
- Société Française d' Ophthalmology (SFO)
www.sfo.asso.fr
- Canadian Ophthalmological Society (COS)
www.eyesite.ca
- South East Asia Glaucoma Interest Group
www.seagig.org

Guías clínicas

- AAO-Practice Guidelines
www.one.aao.org/CE/PracticeGuideline/default.aspx
- European Glaucoma Society Guidelines
www.eugs.org/ebook.asp
- International Council of Ophthalmology Guidelines
www.icoph.org
- The Royal College of Ophthalmology Professional Standard Committee
www.rcophth.ac.uk/standards
- Base datos medicamentos
<http://www.drugbank.ca>
- Guías Clínicas Internacionales Oftalmología
http://www.icoph.org/enhancing_eyecare/international_clinical_guidelines.html
- Guías Clínicas Canadienses
http://www.cma.ca/index.php?ci_id=54344&la_id=1&categoryCode=OPHTHA&categoryName=Ophthalmology
- Guías Clínicas Fistera
<http://www.fistera.com/>

BIBLIOGRAFIA:

- González Barcia M.; Esteban Cartelle H. En: Piñeiro Guadalupe. Aspectos Prácticos de la Farmacotécnica en un Servicio de Farmacia. Primera Edición. España. Master Line. 2011.P. 245-76

Capítulo 32

ENFERMEDADES RARAS Y MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Residente: **Jesús Ruiz Ramos**

Tutor: **María Dolores Edo Solsona**

Hospital la Fe

INTRODUCCIÓN

Las enfermedades raras engloban a un conjunto de trastornos con escasa prevalencia en la población. Su definición varía de unos países a otros. En la Unión Europea se define enfermedad rara como aquella que tiene una prevalencia inferior a cinco casos por cada 10.000 habitantes, lo que equivale aproximadamente a una prevalencia inferior a 253.000 sujetos en la Unión Europea (UE) o inferior a 23.600 en España. No obstante, esta definición no es universal, sino que cambia en otros países. Así, en Estados Unidos se define como aquella enfermedad con una prevalencia menor a 6,6 casos por cada 10.000 habitantes. Además del criterio epidemiológico, una enfermedad, para ser considerada como enfermedad rara, debe poner en peligro la vida o conllevar una incapacidad crónica o grave.

La OMS estima que existen actualmente entre 5.000 y 8.000 enfermedades raras diferentes que se encuentran recogidas y clasificadas según su prevalencia en www.orpha.net, destacando como las más prevalentes (5/10.000 individuos): la agenesia bilateral de conductos deferentes, la espina bífida aislada, el lupus eritematoso cutáneo, la obesidad debida a deficiencia del receptor de melanocortina 4, el paladar hendido, la persistencia del conducto arterioso, el síndrome de Noonan, el síndrome de poliposis hiperplásica y la toxoplasmosis congénita.

A pesar de tratarse de enfermedades poco frecuentes de forma aislada, en su conjunto son importantes ya que afectan a un 6-8% de la población de la UE, es decir, entre 27 y 36 millones de personas. En total, se estima que en España existen más de 3 millones de personas con este tipo de enfermedades.

Se ha de tener en cuenta que una enfermedad puede ser considerada como rara en algunos países por su baja prevalencia pero no en otros como consecuencia de factores genéticos, ambientales, etc. Así, muchas enfermedades tropicales frecuentes en África son consideradas raras en la UE.

Cerca del 80% de estas enfermedades son de origen genético, seguidas de enfermedades de etiología infecciosa, inmunitaria y secundaria a intoxicaciones. No obstante, la causa sigue siendo desconocida para muchas de estas enfermedades. A pesar de que frecuentemente se asocia la idea de enfermedad rara con el de la infancia debido al origen mayoritariamente genético de estas enfermedades, en realidad más de la mitad de los casos comienza a manifestarse durante la vida adulta, apareciendo únicamente entre un 3-4% de los casos en recién nacidos. Se trata de enfermedades con una importante complejidad diagnóstica, debido a su carácter multiorgánico y al escaso conocimiento. Un tercio de los pacientes con enfermedades raras tardan de 1 a 5 años hasta llegar a un diagnóstico correcto y un 15% más de seis años. En su mayoría conducen a enfermos crónicos con lesiones invalidantes, lo que conlleva a una importante disminución de la calidad de vida y una dependencia funcional de sus familiares y del sistema sanitario.

Medicamento Huérfano

Asociado al concepto de enfermedades raras se encuentra el de medicamento huérfano que según el Reglamento 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de la Unión Europea, se define como aquel medicamento que:

- Se destina a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que no afecte a más de cinco personas por cada diez mil en la comunidad.
- Se destina al tratamiento de una enfermedad grave o incapacitante, cuando sea improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho medicamento genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria.

Se estima que el coste de desarrollo de un medicamento se sitúa entre 250 y 500 millones de dólares, y que el período medio de desarrollo de un medicamento es de entre 10 y 14 años. Obviamente recuperar esta inversión inicial en el caso de medicamentos huérfanos es complicado. La investigación de las enfermedades raras ha sido muy pobre hasta la última década ya que muy pocas compañías deciden apostar por el estudio de fármacos dirigidos a un mercado limitado. A esto se une el escaso interés que hasta hace relativamente poco tiempo han manifestado las autoridades sanitarias en potenciar esta necesaria investigación y en conducir políticas dirigidas a un mejor conocimiento de estas enfermedades.

En 1983, gracias en gran medida al esfuerzo de las asociaciones de pacientes, el congreso de Estados Unidos aprobó el Orphan Drug Act, una ley que tiene como objetivo fundamental incentivar la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos. Este documento impulsó en gran medida el desarrollo de medicamentos huérfanos y el desarrollo de la legislación en el resto del mundo.

POLÍTICA SANITARIA EUROPEA DE MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

La legislación que regula los medicamentos huérfanos en la UE se encuentra recogida en estos dos documentos:

- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (Diario oficial nº L 018 de 22/01/2000 p. 001-005).
- Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de “medicamento similar” y “superioridad clínica”. (Diario oficial nº L 103 de 28/04/2000 p.005).

Los pasos que siguen estos fármacos hasta conseguir la comercialización se enumeran a continuación.

Designación de Medicamento como Huérfano

A raíz del Reglamento (CE) nº 141/2000, se creó el Comité de Medicamentos Huérfanos de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (COMP), organismo responsable de revisar las solicitudes para la designación de medicamentos como huérfanos. Es el laboratorio farmacéutico el que solicita la designación huérfana al COMP y si se le concede disfrutará de una serie de incentivos entre los que destacan la exclusividad comercial durante 10 años, la asistencia en la elaboración de protocolos de acceso al procedimiento centralizado de la EMA para solicitar la comercialización, la exención de tasas y la investigación subvencionada por la UE. El medicamento designado como medicamento huérfano se inscribirá en el «Registro comunitario de medicamentos huérfanos».

La designación de un medicamento como huérfano es sólo un paso preliminar y no garantiza su uso en la condición designada ni implica necesariamente que el producto satisfaga los criterios de eficacia, y seguridad. Para la concesión de la autorización de comercialización deben realizarse los ensayos clínicos pertinentes, como en cualquier otro medicamento.

Realización de Ensayos Clínicos

La puesta en marcha de un ensayo clínico para la valoración de un fármaco huérfano presenta una complejidad añadida con respecto al resto de medicamentos. En primer lugar, el promotor debe hacer frente a los elevados costes de la investigación, puesta en marcha y obtención de autorizaciones para el desarrollo del estudio. Por otro lado, los estudios de enfermedades raras se diferencian sustancialmente del resto por el limitado número de pacientes al que va dirigidos; ello conlleva varias dificultades, como el reclutamiento de un número de individuos suficiente para realizar ensayos o la complicación para asegurar la protección de datos cuando se trata de estudios con escasos pacientes, necesaria para todo estudio de investigación tal como se recoge en la Ley. Este hecho diferenciador se ha recogido por la normativa de UE y la española, aceptando la autorización de fármacos huérfanos con reservas, aun con ensayos en un número reducido de pacientes, y pudiéndose adoptar medidas especiales en relación con su fabricación, régimen económico, fiscal, de distribución y dispensación.

En la evaluación que realiza la EMA diez años después de poner en marcha el COMP (03/05/2010), de las 1.113 solicitudes de designación de medicamentos huérfanos, el 68% recibieron una opinión favorable llegando a autorizarse oficialmente sólo 62 medicamentos huérfanos (sólo el 8%).

Actualmente, de acuerdo con el Registro de Ensayos Clínicos de la Unión Europea (EudraPharm Portal) de los 14.369 ensayos en marcha registrados en Marzo de 2013, el 5% (717) se corresponde a ensayos en enfermedades raras para fármacos con designación huérfana en la indicación. Restringiendo la búsqueda a aquellos ensayos activos en los que participa España del total de 4.325, el 7% (310) se corresponde a fármacos con designación huérfana.

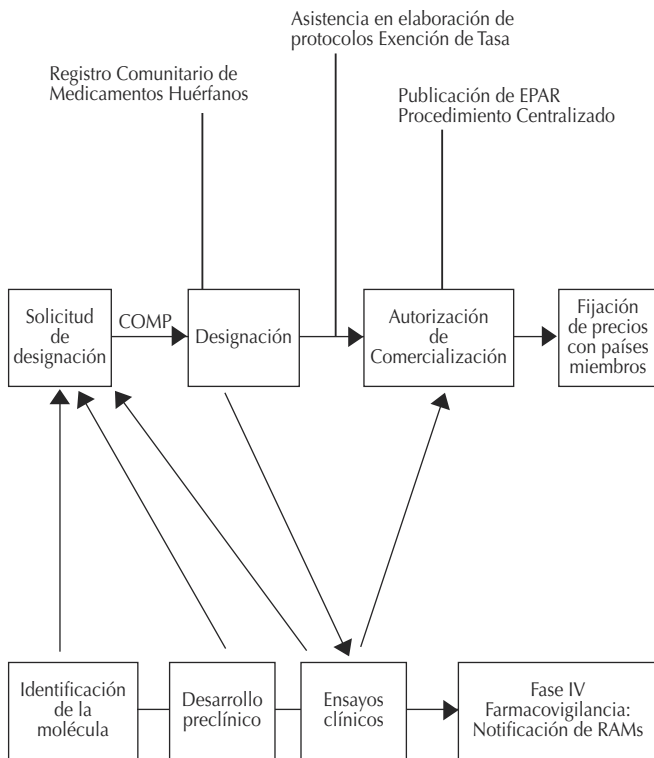
Autorización y Comercialización

Una vez completados los ensayos clínicos correspondientes, los medicamentos huérfanos tienen que someterse obligatoriamente al procedimiento centralizado de autorización de comercialización establecido en el Reglamento (CE) nº 726/2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de medicamentos de uso humano y veterinario.

No obstante, que un medicamento huérfano tenga la autorización comunitaria de comercialización no significa que esté ya a disposición de los pacientes. Después de este primer paso, el medicamento debe pasar por los organismos administrativos de cada Estado para gestionar su puesta en el mercado (condiciones de financiación y precio). Cada estado negocia el precio por separado con las compañías farmacéuticas.

Esto supone una gran variabilidad intercomunitaria, ya que las condiciones de comercialización de un mismo medicamento pueden ser muy diferentes en función del país en que nos encontremos.

Figura 1. Procedimiento de autorización y comercialización de Medicamentos Huérfanos en la UE.



ACCESO TEMPRANO A LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

En algunos casos, el acceso temprano a un medicamento es posible antes de que se conceda su autorización de comercialización. Esto es posible durante la tercera fase del ensayo clínico y siempre que el medicamento ha demostrado seguridad y eficacia. Esto puede suceder por dos procedimientos:

1. Que exista una solicitud de aprobación para la comercialización que haya sido enviada por la compañía farmacéutica encargada de desarrollar el medicamento en el país pertinente. En este caso o bien la compañía pediría una aprobación temporal de la autoridad administrativa para un grupo de pacientes concretos (TUA) como ocurre en Francia o Italia, o bien se tramitaría el uso compasivo de medicamentos en el resto de países europeos mostrados en la Tabla I (página 599). Esta autorización sólo tiene validez durante un periodo concreto.

2. Que el médico pida a las autoridades administrativas una aprobación reguladora temporal nominativa para pacientes concretos identificados con su nombre y para un periodo determinado.

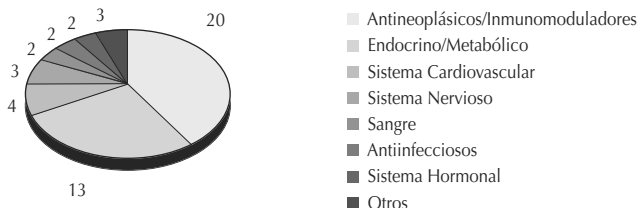
DISPONIBILIDAD DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS EN ESPAÑA

En el estudio ENSERio realizado por la Federación Española de Enfermedades Raras (FEDER) concluye que de éstos pacientes sólo el 6% de los pacientes con este tipo de enfermedades accede a medicamentos huérfanos, y de éstos, el 51% tiene muchas dificultades para acceder a su tratamiento. Como dicen las cifras, el acceso a estos medicamentos es realmente complicado. En primer lugar, porque sólo un reducido grupo de laboratorios enfocan su investigación y actividad hacia las enfermedades raras por su baja rentabilidad. Además, en el caso de medicamentos que finalmente son comercializados, su disponibilidad y financiación estará sujeta a la legislación sanitaria de cada país. Y en España a la de cada comunidad autónoma.

A fecha de Marzo de 2013 en España, de los **68 medicamentos huérfanos designados y aprobados** en Europa 19 todavía no están comercializados en España (28%) (Tabla I). De éstos, 11 tienen la autorización de comercialización pero no están todavía en el mercado y de los otros 8 no consta autorizada su comercialización en la AEMPS.

De los 49 medicamentos huérfanos comercializados en España, hay que destacar los antineoplásicos e inmunomoduladores (40,8%) y los destinados a patologías de endocrinología y metabolismo (26,5%) (Figura 2). En este último grupo cabe mencionar los tratamientos para las metabopatías congénitas, que son enfermedades raras de origen genético que carecían de tratamiento hasta la autorización y comercialización de este tipo de medicamentos, lo que supuso una innovación terapéutica de primer orden.

Figura 2. Medicamentos Huérfanos comercializados en España por Grupo Terapéutico.



IMPACTO PRESUPUESTARIO DE LOS MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Cuando se aprobó la legislación europea en el año 2000 el impacto presupuestario de los medicamentos huérfanos era muy pequeño. En la actualidad esto ha cambiado sustancialmente: el informe del Centre Fédéral d'Expertise des Soins de Santé de Bélgica estima que los fármacos consumían el 5% de todo el presupuesto hospitalario en 2008 y que esta cifra alcanzará el 10% antes del 2020.

El elevado coste tanto por año de vida ganado, como por años de vida ajustados por calidad que presentan muchos de estos medicamentos, junto con la alta incertidumbre sobre su eficacia derivada del reducido número de pacientes en los ensayos clínicos, ha desatado controversia sobre la disponibilidad a pagar por estos medicamentos.

Dadas las dimensiones de las cifras con las que nos encontramos y las características intrínsecas de este tipo de medicamentos (tecnologías de alto coste y pruebas científicas escasas de su eficacia, seguridad, efectividad o coste-efectividad) se han planteado diferentes estrategias para la adquisición de estos medicamentos. En este sentido, en los últimos años han irrumpido contratos de riesgo compartido con la industria, estableciendo un sistema de pago en función de los resultados clínicos obtenidos en los pacientes. Esta estrategia contribuye a fijar precios razonables, ajustados a la efectividad clínica de estos medicamentos y a reducir la incertidumbre y sus variadas consecuencias en pacientes, industria, financiadores y clínicos.

PAPEL DEL FARMACÉUTICO DE HOSPITAL

Los medicamentos huérfanos pertenecen al grupo de fármacos que deben estar sometidos a un especial control debiendo ser dispensados individualmente, de manera que sea posible su control con una información detallada del proceso de utilización.

Muchos de estos medicamentos se gestionan de forma especial:

- Medicamentos de uso hospitalario. Por sus características farmacológicas, su novedad o motivos de salud pública, se reservan para tratamientos que sólo puedan utilizarse o seguirse en medio hospitalario o centros asistenciales autorizados.
- Medicamentos de diagnóstico hospitalario de prescripción por médicos especialistas. Se utilizan en el tratamiento de enfermedades que deben ser diagnosticadas en el medio hospitalario, en establecimientos que dispongan de medios de diagnóstico adecuado por determinados médicos especialistas, aunque la administración y seguimiento pueda realizarse fuera del hospital.
- Medicamentos en situaciones especiales (uso compasivo de medicamentos en investigación o indicación diferente a la autorizada).
- Medicamentos extranjeros.
- Fórmulas magistrales. No debemos olvidar que una gran parte de estas enfermedades (alrededor del 50%) afecta a la población pediátrica, por lo que una vez solucionada la adquisición del medicamento es muy probable que se necesiten dosificaciones o formas farmacéuticas distintas de la original.

Así, dadas las características especiales de los medicamentos huérfanos, y cumpliendo la Ley 29/2006, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios que establece las funciones de los Servicios de Farmacia, el farmacéutico de hospital tienen un papel clave no sólo en términos burocráticos de gestión, sino también en la dispensación e información de medicamentos a todos los profesionales sanitarios. El desarrollo de estrategias de gestión en la adquisición de estos medicamentos que permitan el acceso a la innovación y la contención del gasto, la realización de trámites para su adquisición (extranjeros, uso compasivo de medicamentos en investigación o indicación diferente a la autorizada), la formulación magistral, el registro para un control detallado del proceso de utilización, la información al paciente y la notificación de posibles interacciones y efectos adversos son algunas de las intervenciones en las que participa activamente el farmacéutico de hospital.

En el proceso de atención farmacéutica es también imprescindible recopilar y procesar la información obtenida en el seguimiento de los pacientes que padecen estas enfermedades de baja prevalencia, de modo que sea posible determinar sus problemas y necesidades.

Tabla I. Medicamentos autorizados designados como huérfanos por la Unión Europea.

Nombre Comercial	Principio Activo	Indicación
Adcetris**	Brentuximab	Linfoma de Hodgkin CD30+ Linfoma anaplásico de células grandes
Aldurazyme	Laronidasa	Mucopolisacaridosis Tipo I
Arzerra**	Ofatumumab	Leucemia Linfocítica Crónica
Atriance	Nelarabine	Leucemia Linfoblástica Aguda de Celulas T, Linfoma Linfoblástico de Células T
Bronchitol*	Manitol	Fibrosis Quística
Busilvex	Busulfan	Acondicionamiento previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos
Carbaglu	Ácido carglúmico	Hipermammonemia
Cayston	Aztreonam	Infecciones pulmonares por Pseudomonas aeruginosa en pacientes con fibrosis quística
Ceplene**	Histamina	Leucemia Mieloide Aguda
Cystadane	Betaina	Homocisteinuria
Dacogen**	Decitabina	Leucemia Mieloide Aguda
Diacomit**	Stiripentol	Epilepsia Mioclónica en la Infancia
Elaprase	Idursulfasa	Síndrome de Hunter
Esbriet**	Pirfenidona	Fibrosis Pulmonar Idiopática
Evoltra	Clofarabina	Leucemia Linfoblástica Aguda
Exjade	Deferasirox	Beta Talasemia mayor Sobrecarga férrica crónica
Firazyr	Icatibant	Angioedema hereditario
Firdapse*	Amifampridina	Síndrome de Eaton-Lambert
Gliolan	Ácido 5-aminolevulinico	Glioma maligno

(Continúa)

Tabla I. (Continuación)

Nombre Comercial	Principio Activo	Indicación
Glybera*	Alipogén tiparovec	Deficiencia familiar de Lipoproteína Lipasa
Increlex	Mecasermin	Déficit primario de IGF grave
Inovelon	Rufinamida	Síndrome de Lennox-Gastaut
Jakavi**	Ruxolitinib	Mielofibrosis
Kalydeco*	Ivacaftor	Fibrosis quística
Kuvan	Sapropterina	Fenilcetonuria, Déficit de Tetrahidrobiopterina (BH4)
Litak	Cladribina	Leucemia de células pilosas
Lysodren	Mitotane	Carcinoma adrenocortical avanzado
Mepact	Mifamurtida	Osteosarcoma
Mozobil	Plerixafor	Mobilización de células hematopoyéticas previo a trasplante autólogo
Myozyme	Alglucosidasa alfa	Enfermedad de Pompe
Naglazyme	Galsulfasa	Mucopolisacaridosis VI
Nexavar	Sorafenib	Carcinoma hepatocelular Carcinoma de células renales
NexoBrid*	Concentrado de enzimas proteolíticas enriquecidas en bromelaína	Extracción de escaras en adultos con quemaduras térmicas
Nplate	Romiplostim	Purpura trombocitopénica inmune (Idiopática)
Orfadin	Nitisinona	Tirosinemia Hereditaria Tipo I
Pedea	Ibuprofén	Ductus arteriosus
Peyona	Cafeína citrato	Apnea primaria
Plenadren*	Hidrocortisona	Insuficiencia adrenal
Prialt	Ziconotida	Dolor crónico en pacientes con analgesia intratecal
Revatio	Sildenafil	Hipertensión Pulmonar
Revestive*	Teduglutide	Síndrome de Intestino Corto
Revlimid	Lenalidomide	Mieloma múltiple
Savene	Dexrazoxano	Extravasación por antraciclinas
Signifor**	Pasireotida	Enfermedad de Cushing

Tabla I. (Continuación)

Nombre Comercial	Principio Activo	Indicación
Siklos	Hidroxycarbamida	Anemia drepanocítica sintomática
Soliris	Eculizumab	Hemoglobinuria paroxística nocturna Síndrome urémico maligno
Sprycel	Dasatinib	Leucemia mieloide crónica (LMC)
		Leucemia linfoblástica aguda (LLA) Ph+
Tasigna	Nilotinib	Leucemia mieloide crónica (LMC) Ph+
Tepadina	Tiotepa	Acondicionamiento previo a trasplante de progenitores hematopoyéticos
Thalidomide * Celgene	Talidomida	Mieloma múltiple
Tobi Podhaler	Tobramicina	Infecciones pulmonares por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> en pacientes con fibrosis quística
Torisel	Temsirolmus	Carcinoma de células renales, Linfoma de células del manto
Tracleer	Bosentan	Hipertensión pulmonar, Esclerosis sistémica
Ventavis	Iloprost	Hipertensión pulmonar primaria
Vidaza	Azacitidine	Síndrome mielodisplásico, Leucemia mielocítica crónica, Leucemia mieloide aguda
Volibris	Ambrisentan	Hipertensión pulmonar arterial
Votubia**	Everolimus	Angiomiolipoma renal y Astrocitoma subependimario de células gigantes
Vpriv	Velaglucerasa alfa	Enfermedad de Gaucher
Vyndaqel**	Tafamidis	Amiloidosis transtiretina
Wilzin	Zinc acetato	Enfermedad de Wilson
Xagrid	Anagrelida	Trombocitopenia Esencial
Xaluprine **	6-Mercaptopurina	Leucemia linfoblástica aguda
Yondelis	Trabectedin	Sarcoma de tejidos blandos Cáncer de Ovario
Zavesca	Miglustat	Enfermedad de Gaucher I Enfermedad de Niemann-Pick

* No autorizado en España ** Autorizado pero no comercializado en España. Fecha de revisión: 28-03-13

RECURSOS ELECTRÓNICOS

La creciente investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos así el aumento de la demanda de información por parte de enfermos y sus familiares, obligan a los profesionales sanitarios a una actualización constante. En este sentido, dada la rapidez en la búsqueda de información actualizada y la fluidez en la comunicación, internet se convierte en una herramienta indispensable en el manejo de este tipo de patologías y medicamentos.

A continuación se detallan los recursos electrónicos más relevantes en el campo de enfermedades y medicamentos huérfanos, tanto de organismos nacionales como internacionales:

Fuentes españolas

1. <http://www.ciberer.es/>. Web del Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras (CIBER). Incluye información sobre los proyectos de investigación en marcha para el tratamiento de enfermedades raras.

2. http://www.creenfermedadesraras.es/creer_01/index.htm. Web del Centro de Referencia Estatal de Enfermedades Raras (Creer). Incluye información sobre servicios de atención y recursos disponibles al paciente con este tipo de enfermedades, así como noticias de actualidad.

3. www.cisat.isciii.es. Página presentada por el Centro de Investigación sobre el síndrome tóxico y enfermedades raras (CISATER) y el Instituto de Salud Carlos III. Presta información de acceso libre dirigida a investigadores e industria farmacéutica, personal sanitario, enfermos y cuidadores.

4. www.ub.es/legmh/erpreobj.htm. Página creada por la Universidad de Barcelona y el Instituto de Salud Carlos III para el desarrollo de uno de los objetivos del proyecto europeo Network of Public Health Institutions on rare diseases (NEPHID) en el que participa el Instituto Carlos III a través del CISAT.

5. <http://www.enfermedades-raras.org/>. Web de la Federación española de Enfermedades Raras (FEDER), formada por asociaciones sin ánimo de lucro ocupadas en la atención a este tipo de enfermedades y el Ministerio de Trabajo y Asuntos sociales en apoyo continuo y coordinación con el CISATER. Está dirigida a profesionales sanitarios, investigadores y personas afectadas y sus familias. Incluye información sobre eventos y actividades dirigidas a pacientes, noticias de actualidad, boletines, etc.

Fuentes internacionales

1. www.rarediseases.org. Web editada por la Organización Americana de Enfermedades Raras (National Organization for Rare Disorders: NORD) formada por una federación de voluntarios de organizaciones sanitarias. Incluye Base de datos de medicamentos huérfanos, su indicación, laboratorio fabricante e información sobre productos huérfanos en experimentación.

2. www.eurordis.org. Web editada por EURORDIS, alianza europea sobre enfermedades raras, creada por iniciativa de 4 asociaciones francesas y actualmente formada por más de 200 asociaciones de 16 países europeos, accesible en inglés.

3. www.emea.eu.int/hmts/human/comp/compsumop.htm. Web creada por la EMEA. Aporta direcciones y contactos con EMEA, e-mail para opiniones y comentarios y un tríptico en once idiomas sobre la designación de medicamento huérfano en la Unión Europea.

4. www.europarl.eu.int/stoa/publi/167780/info_en.htm. Página web del Parlamento europeo que presenta el documento de la oficina de evaluación tecnológica (Scientific and technological options assessment: STOA). Recoge el estudio del Parlamento Europeo sobre medicamentos huérfanos.

5. www.orpha.net. Web creada por el Instituto Nacional de Salud e Investigación Médica y el Departamento de Administración General de Sanidad del Gobierno francés.

6. www.orphan-europe.com. Página web presentada por Orphan Europe, empresa farmacéutica de cobertura en Europa y Oriente Medio, creada con el objetivo de proporcionar medicamentos huérfanos a pacientes con enfermedades raras.

7. http://www.hon.ch/HONselect/RareDiseases/index_sp.html. Base de datos de Orphanet donde se encuentran clasificadas y definidas las enfermedades catalogadas como raras.

BIBLIOGRAFÍA RECOMENDADA

- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999, DOCE L 18, de 22 de enero del 2000, sobre medicamentos huérfanos: Artículos 6 y 9.
- Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril, DOCE L 103, de 28 de abril del 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de "medicamento similar" y "superioridad clínica": Artículo 2.4

- List of medical products for rare disease in Europe. Grupo Orphanet. Disponible en: http://www.orpha.net/orphacom/cahiers/docs/GB/list_of_orphan_drugs_in_europe.pdf.
- Campos-Castelló J. Medicamentos huérfanos y enfermedades huérfanas. *Rev Neurol* 2001;33:216-20.
- Schieppati A, Remuzzi G, Garattini S. Modulating the profit motive to meet needs of the less-developed world. *Lancet* 2001; 358:1638-41.
- Watson R. EU provide incentives for orphan drugs. *BMJ* 2000; 320: 1294.
- Whyte B. EU adopts legislation to promote drug development for rare diseases. *Bulletin of the World Health Organisation* 2000, 78(5):711
- Campillo-Artero C, Del Llano J, Poveda JL. Risk sharing agreements: with orphan drugs?. *Farm Hosp*. 2012 Nov;36(6):455-63.
- Sanjurjo M. Uso de medicamentos huérfanos en el hospital. Curso de Formación Continuada para farmacéuticos de Hospital. 2012. Disponible en: http://www.sefh.es/bibliotecavirtual/Curso_actualizacion2/LIB.3_CAP.4.pdf
- Cost-effectiveness assessment of orphan drugs: a scientific and political conundrum. *Appl Health Econ Health Policy*. 2013 Feb 11(1):1-3.