

# Educación sanitaria e interrogantes en patologías para la Oficina de Farmacia



Coordinador:

**D. Alfonso Perote Alejandre**

*Director de Proyectos del Instituto Tomás Pascual Sanz*

# Educación sanitaria e interrogantes en patologías para la Oficina de Farmacia



REAL ACADEMIA  
NACIONAL DE  
FARMACIA

**INSTITUTO TOMÁS PASCUAL**  
para la nutrición y la salud



**COFM**  
COLEGIO OFICIAL DE  
FARMACÉUTICOS  
de MADRID

Coordinador:

**D. Alfonso Perote Alejandre**

*Director de Proyectos del Instituto Tomás Pascual Sanz*

© Fundación Tomás Pascual y Pilar Gómez-Cuétara  
INSTITUTO TOMÁS PASCUAL SANZ

Dirección postal y correspondencia: Pº de la Castellana 178, 3º Dcha. 28046 Madrid

Domicilio fiscal: c/ Orense, 70. Madrid 28020

Tel.: 91 703 04 97. Fax: 91 350 92 18

[www.institutotomaspascual.es](http://www.institutotomaspascual.es) • [webmasterinstituto@institutotomaspascual.es](mailto:webmasterinstituto@institutotomaspascual.es)

© Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid (COFM)

C/ Santa Engracia, 31. 28010 Madrid

Tel.: 91 406 84 00

[www.cofm.es](http://www.cofm.es) • [cofm@cofm.es](mailto:cofm@cofm.es)

© Real Academia Nacional de Farmacia (RANF)

C/ De la Farmacia, 9-11. 28004 Madrid

[www.ranf.com](http://www.ranf.com) • [secretaria@ranf.com](mailto:secretaria@ranf.com)

Coordinación editorial:



Alberto Alcocer, 13, 1.º D. 28036 Madrid

Tel.: 91 353 33 70. Fax: 91 353 33 73

[www.imc-sa.es](http://www.imc-sa.es) • [imc@imc-sa.es](mailto:imc@imc-sa.es)

Ni el propietario del copyright, ni los patrocinadores, ni las entidades que avalan esta obra, pueden ser considerados legalmente responsables de la aparición de información inexacta, errónea o difamatoria, siendo los autores los responsables de la misma.

Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida, transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias, grabaciones o cualquier sistema de recuperación de almacenaje de información, sin permiso escrito del titular del copyright.

ISBN: 978-84-7867-064-2

Depósito Legal: M-41114-2011

# Índice de autores

Coordinador:

**D. Alfonso Perote Alejandro.** *Director de Proyectos del Instituto Tomás Pascual Sanz.*

Autores:

**Dr. José Luis Calleja Panero.** *Profesor Titular de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología. Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.*

**Dra. M.<sup>a</sup> José Catalán Alonso.** *Jefa de la Unidad de Trastornos del Movimiento. Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos. Madrid. Profesora Asociada de Medicina. Universidad Complutense. Madrid.*

**Dr. Antonio del Arco Luengo.** *Médico responsable del Equipo de Soporte Domiciliario de Cuidados Paliativos del Complejo Asistencial de Ávila-Sacyl. Médico del Equipo de Cuidados Paliativos del HCP San Camilo. Tres Cantos. Madrid. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Máster Universitario en Tratamiento del Dolor. Máster Universitario en Cuidados Paliativos. Miembro de los grupos de Trabajo de Dolor y de Cuidados Paliativos de Semergen.*

**Dra. María Luz Diego Lourenço.** *Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Santibáñez de Vidriales. Zamora. Máster Universitario en Tratamiento del Dolor. Máster Universitario en Cuidados Paliativos. Miembro de los grupos de Trabajo de Dolor y de Cuidados Paliativos de Semergen.*

**Dr. Francisco José Esteban González.** *Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Licenciado en Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*

**Dr. Francisco García Río.** *Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid.*

**Dr. Fernando Gonçalves Estella.** *Médico rural. Doctor en Medicina y Cirugía. Coordinador del Grupo de Habilidades en Salud Mental. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).*

**Dra. Ana Belén Piteiro Bermejo.** *FEA de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.*

**Dr. José Polo García.** *Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Médico de Familia C.S. del Casar de Cáceres. Cáceres.*

**Dr. Enrique Rey Díaz-Rubio.** *Profesor Titular de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Jefe de Sección. Servicio de Aparato Digestivo. Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*

**Dra. Elena Rodilla Rodilla.** *Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca. Médico de Familia en Equipo de Atención Primaria José Marvá. Madrid.*

**Dra. Ana Rojo Sebastián.** *Unidad de Parkinson y Movimientos Anormales. Servicio de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares. Madrid.*

**Dr. Carlos Villasante Fernández-Montes.** *Jefe de Sección de Neumología del Hospital Universitario La Paz. Madrid.*



# Índice

---

<b>01</b>	<b>Dolor</b>	5
	Dolor. Conceptos generales. Fisiopatología. Tipos de dolor	7
	Abordaje farmacológico y no farmacológico del dolor	27
<b>02</b>	<b>La enfermedad de Parkinson</b>	51
	La enfermedad de Parkinson	53
	Enfermedad de Parkinson: medidas higiénico-sanitarias	111
<b>03</b>	<b>Terapia con antiagregantes y anticoagulantes</b>	125
	Generalidades	127
	Anticoagulantes y antiagregantes	141
<b>04</b>	<b>Los trastornos del sueño</b>	195
	Los trastornos del sueño. Generalidades	197
	Trastornos del sueño: evaluación y tratamiento	221
<b>05</b>	<b>Principales dermatosis en la práctica clínica</b>	247
	Principales dermatosis en la práctica clínica	249
	Medidas higiénico-sanitarias para el cuidado de la piel	281
<b>06</b>	<b>Enfermedades pulmonares</b>	299
	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apneas-hipopneas del sueño	301
	Asma y rinitis	327
<b>07</b>	<b>Trastornos funcionales en el tracto digestivo inferior y superior</b>	343
	Trastornos funcionales digestivos del tracto gastrointestinal alto: dispepsia funcional	345
	Trastornos funcionales del tracto digestivo bajo	355



# 01 Dolor

Dolor. Conceptos generales. Fisiopatología.  
Tipos de dolor\*

Abordaje farmacológico  
y no farmacológico del dolor\*\*

**\* Dr. Antonio del Arco Luengo**

*Médico responsable del Equipo de Soporte Domiciliario de Cuidados Paliativos del Complejo Asistencial de Ávila-Sacyl. Médico del Equipo de Cuidados Paliativos del HCP San Camilo. Tres Cantos. Madrid. Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Máster Universitario en Tratamiento del Dolor. Máster Universitario en Cuidados Paliativos. Miembro de los grupos de Trabajo de Dolor y de Cuidados Paliativos de Semergen.*

**\*\* Dra. María Luz Diego Lourenço**

*Especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Centro de Salud de Santibáñez de Vidriales. Zamora. Máster Universitario en Tratamiento del Dolor. Máster Universitario en Cuidados Paliativos. Miembro de los grupos de Trabajo de Dolor y de Cuidados Paliativos de Semergen.*





# Dolor. Conceptos generales. Fisiopatología.

## Tipos de dolor

### Definición de dolor

El Diccionario de la Real Academia de la Lengua define el dolor como “sensación molesta y aflictiva de una parte del cuerpo por causa interior o exterior”, y también dice: “sentimiento de pena o congoja”.

La palabra “dolor” proviene del latín *dolor* (del verbo *doleo*); el equivalente inglés, *pain*, proviene del latín *poena* y del griego *poíné*, y significa pena o castigo. Existen otros términos, como los griegos *algheo* y *algos* y los latinos *algeo* y *algus*, que han originado otras expresiones en castellano. Durante el siglo pasado se produjo un gran avance en el estudio y en el tratamiento del dolor; y esto obligó a unificar términos con el fin de posibilitar la comunicación y colaboración entre los distintos profesionales dedicados al manejo del dolor en todas sus dimensiones.

En 1964 aparece la primera definición de dolor, describiéndolo como **“experiencia desagradable que asociamos primariamente a una lesión tisular o descrita como tal”**. Años después, el subcomité de Taxonomía de la IASP modificó ligeramente esta definición para quedar así: **“experiencia sensorial y emocional desagradable asociada con una lesión histórica real o potencial, o que se describe como ocasionada por dicha lesión”**.

La subjetividad consustancial al dolor supone un obstáculo importante para una mayor comprensión de sus mecanismos y de su control. El lenguaje utilizado para describir su experiencia de dolor por cada una de las personas que lo sufre varía notablemente. Del mismo modo, los profesionales de la salud suelen utilizar varios términos con diferentes significados.

Cada individuo elabora el significado de la palabra a través de sus propias experiencias anteriores en relación con la lesión. El adjetivo “desagradable” engloba sentimientos como el sufrimiento, la ansiedad, la depresión e incluso la desesperación. Por ello, el dolor es mucho más que una simple experiencia nociceptiva, es una experiencia subjetiva integrada por pensamientos, sensaciones y conductas que modelan el síntoma dolor.

El significado y la connotación de los diferentes términos varían ampliamente. Algunos autores usan el término “dolor” para referirse a un estímulo, otros a una sensación especial y otros a una respuesta.

Sin embargo, esta definición no tiene en cuenta el dolor que sufren las personas que tienen dificultades para comunicar su dolor; como son los niños pequeños, los enfermos mentales graves o en coma. Por las limitaciones apuntadas, se hace imprescindible una definición que tenga en cuenta dos componentes:

- Componente nociceptivo o sensorial: es decir, la sensación dolorosa, consecuencia de la transmisión de los estímulos lesivos por las vías nerviosas hasta la corteza cerebral. Por estudios en modelos animales, se conocen bastante bien sus mecanismos fisiológicos. Además, constituye la diana de la mayoría de los analgésicos.

- Componente afectivo o reactivo: configura el sufrimiento asociado al dolor. Varía sobremanera dada su relación con numerosos factores psicológicos que pueden modificar la sensación dolorosa. La magnitud del dolor es sólo un factor en la angustia que causa. En una persona que ya sufre con dolor, el sufrimiento puede ser aliviado y puede incluso cesar si continúa el dolor. Por otra parte, las personas pueden sufrir por dolor incluso cuando no está presente (ej.: temor a que recurra).

La percepción final del dolor es consecuencia de la integración de ambos componentes. El dolor agudo presenta un componente nociceptivo dominante, mientras que en el crónico la base afectiva es más importante.

## Concepto de hiperalgesia y alodinia. Otros términos utilizados en dolor

La **hiperalgesia** se define como una *“respuesta aumentada a un estímulo que es normalmente doloroso”*. Supone un dolor aumentado por una estimulación por encima del umbral doloroso. Este término es más apropiado para describir las situaciones en las cuales hay una respuesta aumentada a un estímulo de umbral normal o a un umbral aumentado como, por ejemplo, en pacientes con neuropatía.

A diferencia de lo que ocurre en la alodinia, en la hiperalgesia, tanto el estímulo como la respuesta corresponden a la misma modalidad sensorial. Los datos actuales señalan que la hiperalgesia es consecuencia de una alteración del sistema nociceptivo con sensibilización central y/o periférica.

La **alodinia** se define como el *“dolor fruto de una estimulación que habitualmente no es dolorosa”*. Este término fue introducido originariamente para distinguir la hiperalgesia de la hiperestesia, dos situaciones que se observan en pacientes con lesiones nerviosas donde estímulos como el tacto, la presión ligera o el calor o el frío moderados causan dolor al ser aplicados sobre la piel aparentemente normal.

El concepto de alodinia se aplica a condiciones clínicas que pueden llevar a sensibilización cutánea como, por ejemplo, una quemadura solar; una inflamación o un traumatismo. Supone un cambio en la calidad de la sensación, sea táctil, térmica o de cualquier otro tipo, pues hay una pérdida de especificidad de la modalidad sensorial.

**Hiperestesia:** es una mayor sensibilidad frente a un estímulo, con exclusión de las sensaciones especiales. Por tanto, es una exageración de las diversas formas de la sensibilidad.

**Hiperpatía:** es un síndrome doloroso que se caracteriza por una reacción anormalmente exagerada a un estímulo, especialmente a un estímulo repetitivo.

**Disestesia:** es una sensación anormal desagradable, ya sea espontánea o evocada.

**Neuralgia:** dolor en la distribución de uno o más nervios.

**Neuropatía:** es una alteración de la función o cambio patológico en un nervio; se habla de moneuropatía si afecta un nervio; si son varios nervios los afectados hablamos de moneu-

ropatía múltiple o multineuropatía; si la afectación es difusa y bilateral estamos ante una polineuropatía.

**Dolor neurógeno:** es un dolor iniciado o causado por una lesión primaria, disfunción o perturbación transitoria en el sistema nervioso periférico o central.

**Dolor neuropático:** dolor que surgen como consecuencia directa de una lesión o enfermedad que afecta al sistema somato-sensorial.

**Parestesia:** sensación anormal de los sentidos o de la sensibilidad general. Es una sensación de hormigueo, adormecimiento, acorchamiento, etc., producida por una patología en cualquier sector de las estructuras del sistema nervioso central o periférico.

### Fisiopatología del dolor

Como en otras modalidades sensoriales, el sistema de transmisión nociceptivo comprende tres neuronas dispuestas escalonadamente, que se denominan neuronas de primer, segundo y tercer orden, las cuales transmiten la información sensorial nociceptiva desde la periferia (piel, articulaciones, músculos y vísceras) hasta las estructuras del sistema nervioso central encargadas de la discriminación, integración y procesamiento del dolor.

Las fibras aferentes primarias (fibras sensoriales) están constituidas por los axones de las **neuronas de primer orden**, cuyo cuerpo celular se encuentra en los ganglios de la raíz dorsal de la médula espinal (ganglios raquídeos) o en los ganglios sensoriales de los nervios craneales V, VII, IX y X. Del cuerpo celular de estas neuronas sale otra prolongación más corta, que se dirige al asta dorsal de la médula espinal, donde conecta con las neuronas de segundo orden.

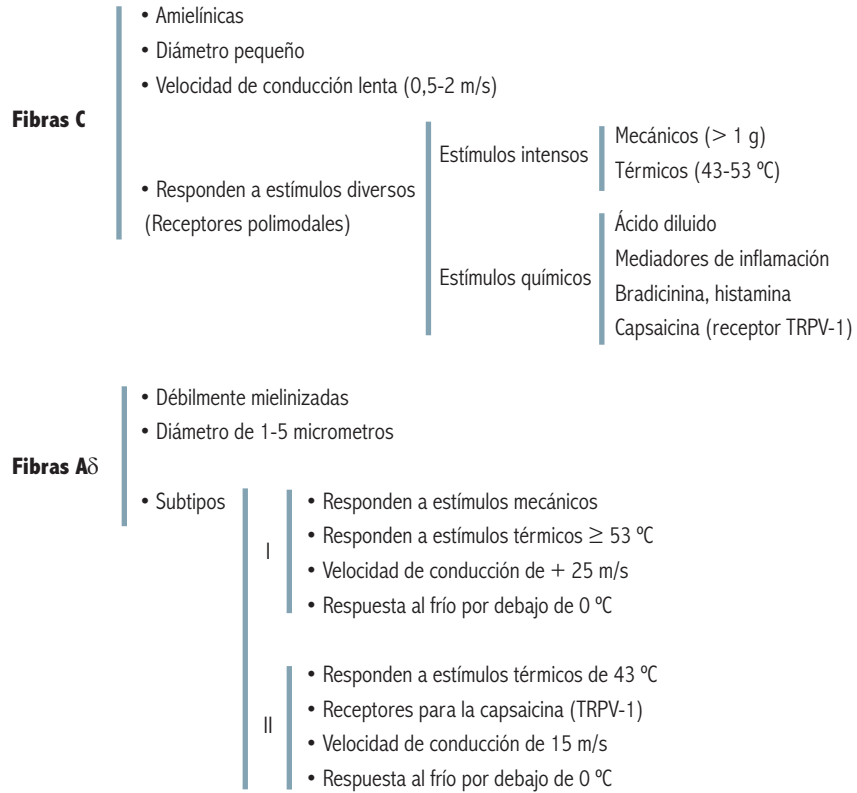
Las fibras sensoriales, también denominadas nociceptores, que participan en la transmisión nociceptiva son fibras C y A $\delta$ . Son terminaciones nerviosas libres en forma de ramificaciones. En la tabla 1 se exponen las características de ambos tipos de fibras sensoriales. La figura 1 define las características de las fibras sensoriales.

La disposición y características de las fibras sensoriales condicionan que el dolor se perciba de manera bifásica (figura 2).

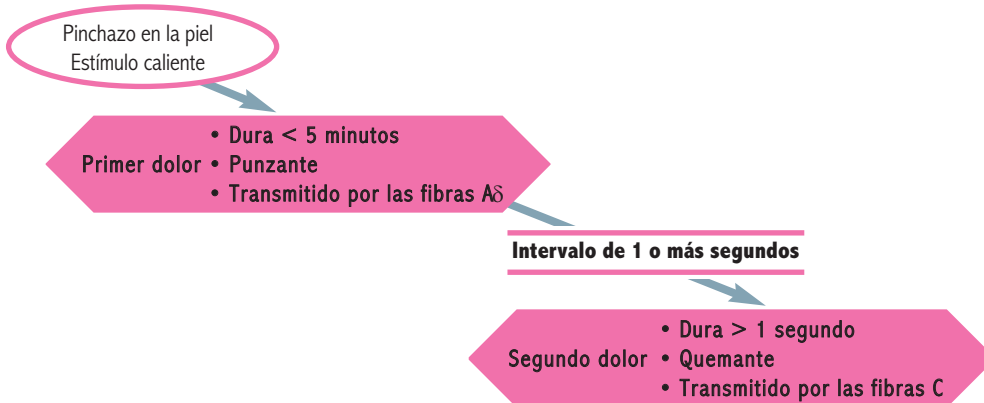
Las **neuronas secundarias o de segundo orden** se encuentran en el asta posterior de la médula espinal. Las terminales centrales de las fibras aferentes primarias entran en contacto, directa o indirectamente (a través de interneuronas espinales) con las neuronas espinales. Se distinguen dos clases de neuronas nociceptivas de segundo orden según la naturaleza de las aferencias que reciben (tabla 1).

Los axones de las neuronas de segundo orden constituyen las vías ascendentes de transmisión central del dolor (sistema espinotalámico anterolateral), las cuales se comunican, directa o indirectamente, con núcleos situados en el tálamo, donde están situadas las **neuronas de tercer orden**. Su información se dirige posteriormente a la corteza somatosensorial, donde se hace consciente.

**Figura 1. Características de las fibras de transmisión nociceptiva.**



**Figura 2. Percepción bifásica del dolor.**



**Tabla 1. Clases de neuronas nociceptivas.**

**Clase I:**

- Son neuronas **no nociceptivas**
- Solamente responden a estímulos inocuos

**Clase II:**

- De **rango dinámico** amplio o multirreceptoriales
- Responden a estímulos nocivos y a estímulos inocuos
- Intervienen en los procesos de sensibilización central que ocurre en el dolor neuropático
- Predominan en las capas profundas del asta posterior (IV, V y VI)

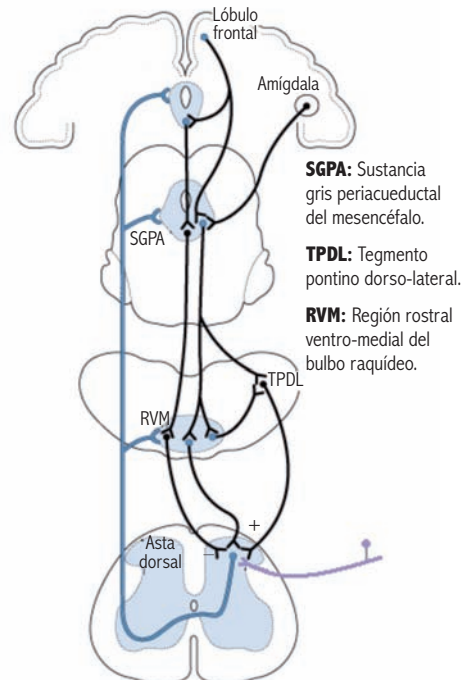
**Clase III:**

- Son neuronas **nociespecíficas**
- Responden exclusivamente a estímulos nocivos
- Localizan espacialmente los estímulos periféricos (campos receptivos pequeños)
- Se concentran en la lámina I del asta posterior de la médula espinal

Apuntar aquí la existencia de vías descendentes que modulan la transmisión dolorosa. Tienen su origen en la corteza, hipotálamo y estructuras del sistema límbico, y a través del mesencéfalo y bulbo terminan en la médula, donde ejercen dos tipos de modulación, excitadora e inhibitoria de la transmisión nociceptiva.

En 1976 se descubrió la “analgesia por estimulación”, realizando una estimulación eléctrica de la sustancia gris periacueductal del mesencéfalo (SGPA). Estas investigaciones, primero en animales y después en humanos, demostraron que la SGPA está integrada en un complejo circuito reticular del SNC que modula la transmisión nociceptiva en la médula espinal. Nos encontramos, por tanto, ante una aparente incongruencia de que “el dolor inhibe el dolor”; por otra parte, existen numerosas pruebas que confirman la contribución del citado complejo reticular al incremento de la respuesta dolorosa (hiperalgesia) asociada a situaciones de inflamación, lesión nerviosa y de dependencia a opioides (figura 3).

**Figura 3. Vías de modulación del dolor.**



Adaptada de Wall and Melzack, 2006.

## Clasificación del dolor

Existen multitud de clasificaciones:

- Según evolución: agudo y crónico.
- Según su etiología.
- Según los mecanismos fisiopatológicos.
- Según sintomatología.
- Según función biológica.
- Según intensidad.
- Según estrategia diagnóstica.
- Según estrategia terapéutica.

Mientras el dolor agudo constituye el síntoma de una determinada enfermedad, en dolor crónico constituye con frecuencia la propia enfermedad.

El dolor **agudo** se genera principalmente por estímulos nociceptivos, mientras que los factores psicológicos tienen un papel menos importante en su inicio. Constituye un mecanismo biológico de *alarma* de primera línea, sus mecanismos de producción son bien conocidos, el diagnóstico no es difícil, y, generalmente, el tratamiento médico o quirúrgico es eficaz. Quizá, lo más importante del dolor agudo sea que las sensaciones dolorosas asociadas a una determinada lesión se espera que desaparezcan en el momento en que se produce la curación. Sin embargo, su manejo inadecuado puede conducir a la persistencia de tal situación y la aparición de dolor crónico.

Los estados de dolor agudo pueden clasificarse por su duración, etiología, mecanismo, intensidad y cuadro sintomático. Sin duda, lo más elemental es subdividirlo en dolor agudo somático y dolor agudo visceral; más adelante se exponen las características diferenciales de cada uno.

Por otra parte, el dolor **crónico** no causa alteraciones notables de las respuestas simpáticas y neuroendocrinas. Puede deberse tanto a la cronificación de procesos patológicos agudos como a situaciones psicopatológicas o factores ambientales. El dolor crónico no posee función biológica alguna e impone con frecuencia alteraciones físicas, emocionales, sociales y económicas, que dificultan profundamente la vida del paciente.

De acuerdo con el pronóstico a corto plazo de las enfermedades a que se asocia, el dolor crónico lo dividimos en maligno y benigno. Por tanto, el concepto de dolor crónico maligno abarca el dolor neoplásico y el dolor de entidades clínicas que tienen una evolución rápida a la muerte, como el SIDA.

El término de dolor crónico benigno se emplea para referirse a todas aquellas situaciones que no se asocian a cáncer, aunque tal denominación tiene sus detractores.

Desde Cerveró y Laird, se aceptó la existencia de tres tipos de dolor desde el punto de vista fisiopatológico: dolor *fisiológico*, dolor *inflamatorio* y dolor *neuropático*. Más tarde, Woolf defendió la existencia de un cuarto tipo de dolor, que denominó *funcional*. Cada uno de ellos responde a mecanismos fisiopatológicos distintos.

**DOLOR NORMAL O FISIOLÓGICO** (situaciones que uno debe evitar). **Dolor de fase I.** Estímulos nocivos breves, buena correlación entre estímulo e intensidad del dolor. Ejemplos: dolor por pinchazos leves, estímulos térmicos sin lesión.

**DOLOR INFLAMATORIO** (consecuencia de un daño periférico). **Dolor de fase II.** Estímulos nocivos persistentes, poca correlación entre estímulo e intensidad del dolor. Ejemplos: dolor postoperatorio, dolor traumático, dolor reumático.

**DOLOR NEUROPÁTICO** (consecuencia de un daño del sistema nervioso). **Dolor de fase III.** Lesión nerviosa periférica o central, ausencia de correlación entre estímulo e intensidad del dolor. Ejemplos: periférico (neuropatía diabética, síndrome del túnel carpiano) y central (dolor talámico, distrofia simpática refleja).

**DOLOR FUNCIONAL.** Situación de hipersensibilidad al dolor que es consecuencia de un procesamiento anormal de los estímulos nociceptivos aferentes. Se podría interpretar como una situación en que la sensibilidad del dolor está amplificada. Algunas situaciones clínicas: fibromialgia, síndrome del colon irritable, cefalea tensional, algunos dolores torácicos no cardíacos.

### Tipos de dolor según su etiología

- **DOLOR NOCICEPTIVO:** también denominado dolor NORMAL o FISIOLÓGICO, es el mecanismo más frecuente en los dolores agudos y se produce por estimulación de los nociceptores periféricos o profundos, y se transmite por las vías nerviosas específicas del dolor, hasta alcanzar el tálamo y la corteza cerebral.

Dentro de este tipo de dolor, se incluyen:

- Dolor **SOMÁTICO**, transmitido por las fibras sensoriales y procede de la piel (somático superficial), músculos y articulaciones (somático profundo). Es la causa más común de consulta para todas las especialidades, siendo el síntoma principal por el cual los pacientes buscan ayuda (heridas, artritis, dolor postraumático, quemaduras, tendinitis, dolor muscular).
  - Dolor **VISCERAL**, producido por distensión de los órganos cavitarios, tracción del mesenterio, isquemia y los estímulos químicos endógenos, generalmente asociados con procesos inflamatorios. El dolor visceral está asociado con importantes respuestas emocionales y del sistema nervioso autónomo (apendicitis, cólico biliar, dolor canceroso pancreático, dolor pleural).
- **DOLOR NEUROPÁTICO** o NO NOCICEPTIVO: también se denomina ANORMAL o PATOLÓGICO, causado por una lesión o disfunción primaria del sistema nervioso



(central o periférico). El origen del dolor neuropático puede ser tan diferente como una infección, trauma, alteraciones metabólicas, quimioterapia, cirugía, compresión neuronal, etc.

**Tabla 2. Diferencias fundamentales entre dolor nociceptivo y dolor neuropático.**

	<b>Dolor nociceptivo</b>	<b>Dolor neuropático</b>
<b>Fisiopatología</b>	Estimulación receptores	Lesión nerviosa periférica o central
<b>Semiología</b>	Ritmo mecánico o inflamatorio	Componente continuo: quemazón Componente fulgurante, intermitente: "descargas eléctricas", disestesias (hormigueo)
<b>Distribución topográfica</b>	Regional, sin topografía neurológica	Compatible con origen neurológico Periférico (tronco, raíz) o central (dolor hemicorporal)
<b>Exploración neurológica</b>	Examen neurológico normal	Signos de hiposensibilidad (hipoestesia, anestesia) Signos de hipersensibilidad (alodinia)
	Respuesta y agresión se corresponden	Respuesta y agresión no se corresponden

## Dolor somático superficial

Los nociceptores cutáneos (piel y mucosas) pueden responder a estímulos lesivos mecánicos, térmicos, químicos y mecanotérmicos, pudiendo ser polimodales y más selectivos a alguno de los estímulos enunciados. En muchas ocasiones, la sensación de dolor se transmite simultáneamente por fibras A $\delta$  y C, lo que determina una doble sensación de dolor, agudo y crónico.

## Dolor somático profundo

La principal sensación procedente de los tejidos profundos, como son las articulaciones y los músculos, es el dolor. Las articulaciones y los músculos están inervados por nociceptores que en condiciones normales, se activan exclusiva o predominantemente por estímulos dolorosos no fisiológicos que lesionan las estructuras profundas (sobrecarga, torcedura, compresión intensa, contracción en isquemia).

Durante la inflamación o después de un traumatismo, los nociceptores de las articulaciones y músculos son muy sensibles, sobre todo a los estímulos mecánicos.

La mayoría de los receptores del dolor son quimiosensibles a los mediadores de la inflamación, como la bradicinina, las prostaglandinas y otros. Según las características de la respuesta a los estímulos mecánicos, en la médula espinal se distinguen dos tipos de

neuronas que procesan la información nociceptiva procedentes de las articulaciones y músculos:

- Neuronas que reciben aferencias convergentes de la piel y del tejido profundo.
- Neuronas que se activan exclusivamente por los estímulos mecánicos aplicados sobre el tejido profundo. Muchas neuronas de este último grupo son específicamente nociceptivas.

### Estados clínicos de dolor somático profundo

#### *Dolor postoperatorio*

El dolor posquirúrgico es un tipo de dolor agudo causado por un traumatismo quirúrgico que desencadena una reacción inflamatoria y una descarga neuronal aferente. En algunos pacientes puede cronificarse.

El dolor posquirúrgico engloba experiencias de diversa índole (mentales, emocionales y sensitivas desagradables), provocadas por el propio traumatismo quirúrgico; además, van acompañadas de respuestas autónomas, endocrino-metabólicas, fisiológicas y conductuales.

La lesión tisular producida en cualquier acto quirúrgico provoca alteraciones reversibles en la excitabilidad, tanto de los nociceptores periféricos como de las vías centrales del dolor. Estas alteraciones provocan dolor y sensibilidad anormal durante el postoperatorio. Por otra parte, se puede producir una "reorganización sináptica" entre mecanorreceptores de umbral bajo y neuronas del asta posterior que, si se hace irreversible, conduce a un dolor crónico.

#### *Artrosis y artritis reumatoide*

La **artrosis**, también denominada "artropatía degenerativa", afecta al cartílago articular y al hueso subcondral. Clínicamente se caracteriza por dolor; rigidez, limitaciones funcionales y disminución de la calidad de vida. Aunque su causa es fundamentalmente mecánica, parece ser que, en su desarrollo, influyen sustancias químicas, las cuales intervienen en un defectuoso intento de reparación del cartílago.

Es el dolor lo que produce más limitación funcional y el motivo principal para acudir a la consulta médica.

La **artritis reumatoide (AR)** es una poliartritis inflamatoria, crónica y medada inmunológicamente, potencialmente incapacitante. Compromete muchos sistemas pero afecta principalmente a las articulaciones, especialmente de las manos y de los pies; sin embargo, puede afectar todo tipo de articulaciones (muñecas, codos, hombros, cuello, rodillas, etc.), habitualmente en forma simétrica. Su curso clínico suele ser prolongado con exacerbaciones y remisiones.

Para hacer el diagnóstico de artritis reumatoide, se precisa que se cumplan cuatro de los siete criterios (tabla 3). Además, los cuatro primeros deben haber estado presentes en algún momento por lo menos seis semanas.

**Tabla 3. Criterios de diagnóstico de AR (American College of Rheumatology).**

1. Rigidez matutina de más de 1 hora de duración
2. Artritis que afecta a tres o más áreas articulares
3. Artritis de las articulaciones de las manos
4. Artritis simétrica
5. Nódulos reumatoideos
6. Factor reumatoide positivo en suero
7. Signos radiológicos de artritis reumatoide

### *Dolor de partes blandas (tabla 4)*

**Tabla 4. Algunos síndromes dolorosos de partes blandas.**

Local	Regional	Generalizado
• Bursitis	• Síndrome de dolor miofascial (SDMF)	• Síndrome de fibromialgia
• Tenosinovitis	• Síndrome de dolor regional complejo (tipos I y II)	• Síndrome de fatiga crónica
• Entesopatías		• Síndrome de hipermovilidad

### *Lumbalgia*

Se define como dolor, tensión o contractura muscular, localizados por debajo del reborde costal y por encima del pliegue glúteo, con o sin dolor en las piernas (ciática).

Hasta el 90% de los pacientes con lumbalgia carecen de causa claramente definida; hablamos, por tanto, de lumbalgia de “origen desconocido”, inespecífica” o “benigna”. Solamente en un 10% podemos encontrar una patología subyacente que desencadena la lumbalgia, y hablamos entonces de lumbalgia “específica”, causada por mecanismos fisiopatológicos concretos (infección, inflamación, osteoporosis, artritis reumatoide, hernia discal lumbar, fractura, tumor, etc.).

Cabe aquí la siguiente observación: no podemos relacionar con la lumbalgia inespecífica cualquier cambio vertebral que encontremos en exámenes radiológicos o en RMN, puesto que estas alteraciones se detectan en muchas personas que carecen de clínica de lumbalgia.

Según el tiempo de duración, las lumbalgias inespecíficas se clasifican en:

- Agudas, menos de 6 semanas; la mayoría son de este tipo y se recuperan en unas 2-3 semanas.
- Subagudas, entre 6 semanas y tres meses.
- Crónicas, más de 3 meses.

### Dolor visceral

El **dolor** procedente de cualquier víscera torácica o abdominal **es uno de los escasos criterios clínicos que conducen al diagnóstico de una inflamación visceral, enfermedad infecciosa o cualquier otro padecimiento a estos niveles**; aseveración fácilmente comprensible si se tiene en cuenta que, muchas veces, los únicos receptores sensitivos presentes en las vísceras son para el dolor; es decir son nociceptores.

Un detalle importante es que **los daños muy localizados en las vísceras no suelen producir dolor importante**, puesto que se precisa una estimulación difusa de las terminaciones nerviosas nociceptoras en las vísceras para desencadenar un dolor intenso.

A diferencia del dolor somático, el dolor visceral es **difuso y mal localizado**. Además, se **irradia** a estructuras no viscerales (músculo, piel), y está asociado con **reacciones emocionales** y del sistema nervioso autónomo más intensas.

Es importante tener en cuenta que la lesión a los tejidos o el riesgo de que se produzca una lesión (estímulos necesarios para que aparezca el dolor somático) no tienen necesariamente que estar presentes para que tenga lugar la activación de los nociceptores viscerales.

Hay varios factores que contribuyen al carácter difuso y mal localizado del dolor visceral:

- La inervación visceral aferente es escasa comparada con la inervación somática.
- A nivel de la médula espinal, las terminaciones de los aferentes viscerales en las neuronas de las láminas I, II, V y X se extienden a lo largo de varios segmentos que pueden incluir la médula espinal contralateral.
- Estas neuronas medulares pueden recibir impulsos de entrada convergentes procedentes de estructuras somáticas que constituyen la base estructural del dolor referido. La convergencia víscero-visceral también es frecuente.
- Las vísceras están situadas únicamente en las cavidades torácica, abdominal y pélvica, y reciben una inervación extrínseca doble (es decir, aferentes medulares y vagales), y la evidencia de la que disponemos actualmente indica que existen diferencias significativas en la función que desempeñan los diferentes nervios que inervan un mismo órgano. Si bien la contribución del nervio vago al dolor visceral no se conoce bien, este nervio desempeña sin lugar a dudas un papel importante en las reacciones emocionales y del sistema nervioso autónomo a los estímulos viscerales.

## Estados clínicos de dolor visceral

### *Dolor torácico de origen cardiaco*

Es necesario descartar lo antes posible una causa cardiaca o de los grandes vasos que pongan en peligro la vida del paciente. Por lo cual, este tipo de dolor no es objeto de esta exposición.

### *Dolor torácico de origen no cardiaco*

Aproximadamente el 70% de los cuadros de dolor torácico vistos en los servicios de urgencia son de origen no cardiovascular.

Cabe citar aquí el dolor esofágico, a veces difícil de distinguir del dolor isquémico miocárdico, y el dolor originado en los pulmones, la mayor parte de las veces de causa pleural. El *dolor esofágico* suele ser un dolor retroesternal, irradiado a la pared anterior del tórax y ocasionalmente a la espalda; en ocasiones se acompaña cuadro vegetativo con sudación y náuseas. El *dolor pleural* se caracteriza por ser continuo, agravándose con tos, inspiración profunda y con los movimientos torácicos.

### *Dolor abdominal*

Es un síntoma muy frecuente tanto en niños como en adultos, y es uno de los principales motivos de consulta. El dolor abdominal *nociceptivo visceral* representa la mayoría de las presentaciones clínicas de dolor abdominal y es secundario a una lesión en los órganos situados en la cavidad abdominal.

Por otra parte, el dolor abdominal puede ser síntoma de una lesión tisular, crónica o aguda, tratándose en este caso de un dolor *nociceptivo somático*. Aún más, puede indicar la existencia de una alteración crónica recidivante, sin alteración anatómica demostrable, dolor catalogado como dolor *funcional o neuropático*.

### *Dolor urogenital*

**Tabla 5. Causas de dolor urogenital agudo.**

Procesos inflamatorios o infecciosos	Cáncer	Nefrolitiasis	Lesión genital externa	Derivado del parto
• Uretritis, epididimitis, prostatitis	• Riñón, vejiga			
• Enfermedad inflamatoria pélvica (EPI)	• Próstata, testículos			
• Salpingitis, salpingoovaritis	• Ovario, útero, vagina			
• Cistitis bacteriana, vírica y micótica	• Metástasis			
• Herpes genital				
• Enfermedades de transmisión sexual (ETS)				

Las enfermedades urogenitales pueden dividirse en dos grupos: aguda y recidivante, con curso autolimitado, y crónica, de curso prolongado. Además, el dolor crónico se puede dividir en dos grupos: el dolor que afecta al aparato urinario (en ambos sexos) y el dolor que afecta al aparato genital, específico de cada sexo.

El dolor localizado en el abdomen inferior, en la pelvis y en el periné puede ser causado por diversas causas, desde una deformación de estructuras urogenitales (por ejemplo, por cáncer) hasta un proceso inflamatorio local o una enfermedad sistémica. En consecuencia, es un tipo de dolor objeto de estudio tanto por ginecólogos, gastroenterólogos y urólogos, y es motivo de consulta frecuente en atención primaria.

**Tabla 6. Causas de dolor urogenital crónico.**

Urológicos	Aparato reproductor masculino	Aparato reproductor femenino
• Cálculos	• Prostatitis crónica, prostatodinia	• <i>Cíclico:</i>
• Riñón poliquístico	• Síndrome pélvico doloroso crónico	– Dismenorrea primaria y secundaria
• Disinergia del detrusor	• Dolor en el pene	– Dolor pélvico intermenstrual
• Cistitis intersticial		• <i>No cíclico:</i>
		– Endometriosis
		– Vulvodinia
		– Dispareunia
		– Congestión pélvica
		– Adherencias

**Tabla 7. Causas no urogenitales de dolor localizado en estructuras urogenitales.**

Origen neurológico	Origen gastrointestinal	Origen musculoesquelético	Otras causas
• Hernia discal	• Enfermedad inflamatoria intestinal (Crohn y colitis ulcerosa)	• Fibromialgia	• Dolor psicógeno
• Neuralgia postherpética	• Diverticulitis en colon	• Coccigodinia	• Lupus eritematoso sistémico (LES)
• Neuropatía periférica	• Colon irritable	• Espasmo del suelo pélvico	• Porfiria aguda intermitente
• Cicatriz dolorosa	• Impactación fecal		• Poliserositis familiar recurrente
	• Proctalgia		
	• Diarrea infecciosa		
	• Enterocolitis por radiación		

## Dolor neuropático

Una de las manifestaciones sensitivas positivas de las lesiones o enfermedades de los nervios es el dolor neuropático.

El dolor neuropático es persistente, aún cuando la lesión que lo originó haya desaparecido, se acompaña de manifestaciones dolorosas características, como la alodinia (aparición de dolor ante estímulos no nocivos), y, además, pueden coexistir en el mismo paciente manifestaciones de hiperalgesia y alteraciones sensoriales: disestesias, parestesias, hipostesias.

## Situaciones clínicas de dolor neuropático

### *Miembro fantasma*

Tras la amputación de un miembro, en la mayoría de los pacientes se producen sensaciones fantasma, dolorosas o no. Este fenómeno también puede suceder en amputaciones de otras partes del cuerpo distintas de las extremidades.

Dentro de este síndrome del miembro fantasma podemos diferenciar varios componentes que, dentro del mismo paciente, van a coexistir y solaparse muy frecuentemente; a saber:

- *Dolor fantasma*: sensación dolorosa referida a la extremidad ausente. El 60-80% de los pacientes lo experimentan tras la amputación.
- *Sensación fantasma*: cualquier sensación, excepto dolor; en la extremidad ausente.
- *Dolor del muñón*: dolor referido al muñón de la amputación.
- *Contracciones del muñón*: movimientos espontáneos del muñón, desde pequeñas sacudidas hasta auténticas contracciones.

El dolor fantasma suele ser intermitente, y la intensidad y la frecuencia de las crisis dolorosas disminuye con el tiempo. Se localiza casi siempre en las partes distales del miembro perdido (dedos y palma de la mano en amputados de miembros superiores, y en dedos de los pies, pie y tobillo en amputados de miembros inferiores). Los pacientes lo describen como punzante, quemante, en pinchazos, en puñalada, en agujas, hormiguelo, vibrante, calambres, opresión, etc.

El dolor previo a la amputación aumenta el riesgo de dolor tras la misma, posiblemente por sensibilización del sistema nervioso. De cualquier manera, esta asociación no es constante, y cabe la posibilidad de que, en muchos pacientes, simplemente se trate del recuerdo retrospectivo del dolor preamputación, que perdure más allá del hecho traumático.

Últimos estudios al respecto indican que los dolores fantasma se generan por diversos mecanismos, en los que intervienen el sistema nervioso periférico, la médula espinal, el tronco del encéfalo, el tálamo, y la corteza cerebral, iniciándose en la periferia y conformándose finalmente en el córtex, responsable en último término de todas las sensaciones

que caracterizan los miembros fantasma. Este síndrome postamputación es un buen ejemplo de dolor neuropático, dolor que no parece tener origen físico, y es desencadenado por un mal funcionamiento del sistema nervioso.

### ***Neuropatías periféricas dolorosas***

Es un fenómeno positivo anormal, secundario a una lesión o disfunción neurológica de los nervios periféricos.

Existen distintas clasificaciones de neuropatías dolorosas. Una muy útil, sobre todo para realizar el diagnóstico diferencial etiológico, es la basada en la distribución anatómica de los nervios afectados, agrupándolas en:

- Polineuropatías simétricas (en guante o en calcetín).
- Neuropatías asimétricas, únicas o múltiples.
- Plexopatías, braquiales o lumbosacros.

Clínicamente, la neuropatía periférica dolorosa puede cursar también con debilidad o atrofia de los músculos implicados, hipoestesia, disminución o abolición de los reflejos tendinosos y alteraciones funcionales en el sistema nervioso autónomo, aunque ninguno de estos hallazgos neurológicos son suficientes para definir la enfermedad causante de la neuropatía periférica. Es, por tanto, imprescindible realizar estudios específicos para confirmar el diagnóstico etiológico.

Existen multitud de neuropatías que suelen cursar con dolor; aunque sin duda los cuadros clínicos más relevantes son la polineuropatía diabética dolorosa, la neuralgia postherpética y la neuralgia del trigémino.

### ***Síndromes de dolor regional complejo***

Cursan con dolor; regulación anómala del flujo sanguíneo y sudación, edema de la piel y tejidos subcutáneos, alteraciones del movimiento activo y pasivo, cambios tróficos de la piel, anejos de la piel y tejidos subcutáneos. Se clasifican en:

- Tipo I: también conocido como “distrofia simpático-refleja”.
- Tipo II: también llamado “*causalgia*”.

La única diferencia entre ambos tipos es la presencia de lesión nerviosa estructural en la *causalgia* o tipo II.

### ***Dolor central***

Es consecuencia del daño del sistema nervioso central, tanto a nivel medular como cerebral. Es un cuadro grave de dolor crónico que puede tener múltiples causas, aunque las más frecuentes son las lesiones vasculo-cerebrales, la esclerosis múltiple y las lesiones traumáticas de la médula espinal. Todas las lesiones que causan dolor central afectan las vías somatosensoriales, y pueden estar localizadas a cualquier nivel del neuroraje.



El dolor central puede tener cualquier cualidad, y la variación entre pacientes es grande, aunque algunas cualidades son más frecuentes: urente, lancinante, punzante, lacerante, opresivo, etc.

En cuanto a su **localización**, aunque la mayoría son dolores extensos, existen unas localizaciones más frecuentes de cada tipo etiológico:

- Accidente vascular cerebral:
  - Todo un lado.
  - Todo un lado, excepto la cara.
  - Brazo y/o pierna de un lado.
  - Cara de un lado, extremidades del otro lado.
  - La cara.
- Esclerosis múltiple:
  - Mitad inferior del cuerpo.
  - Una o ambas piernas.
  - Brazo y pierna de un lado.
  - Neuralgia del trigémino.
- Lesión de la médula espinal:
  - Todo el cuerpo por debajo del cuello.
  - Mitad inferior del cuerpo.
  - Una pierna.
  - Al nivel de la lesión.

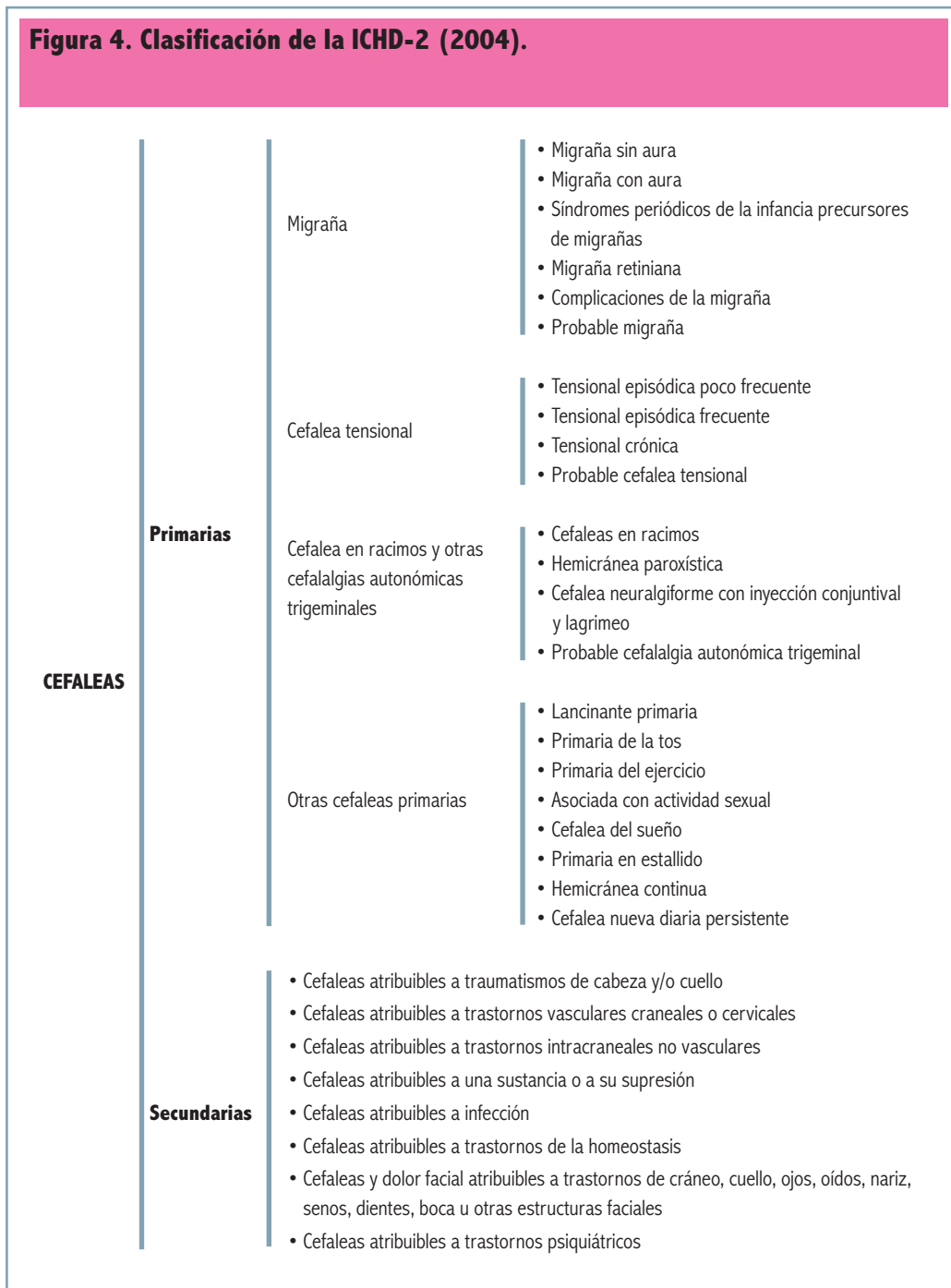
## Cefaleas

Existen numerosos trastornos capaces de producir cefaleas. Es por ello necesario sistematizar una clasificación de las mismas.

La segunda edición de la clasificación internacional de las cefaleas (ICHD-2) (*International Classification of Headache Disorders*), realizada por la Sociedad Internacional para el Estudio de las Cefaleas, divide las cefaleas en primarias y secundarias. Dentro de las primarias establece cuatro categorías, y las secundarias las parcela en otras ocho categorías (figura 4).

En Atención Primaria, el 25% de las consultas de causa neurológica son debidas a cefalea. La más prevalente es la cefalea tensional, que afecta al 30-80% de la población (de forma crónica en el 10%) y es tres veces más frecuente en mujeres. La migraña también predomina en mujeres, en proporción de 2-3/1 y afecta al 15% de la población.

**Figura 4. Clasificación de la ICHD-2 (2004).**

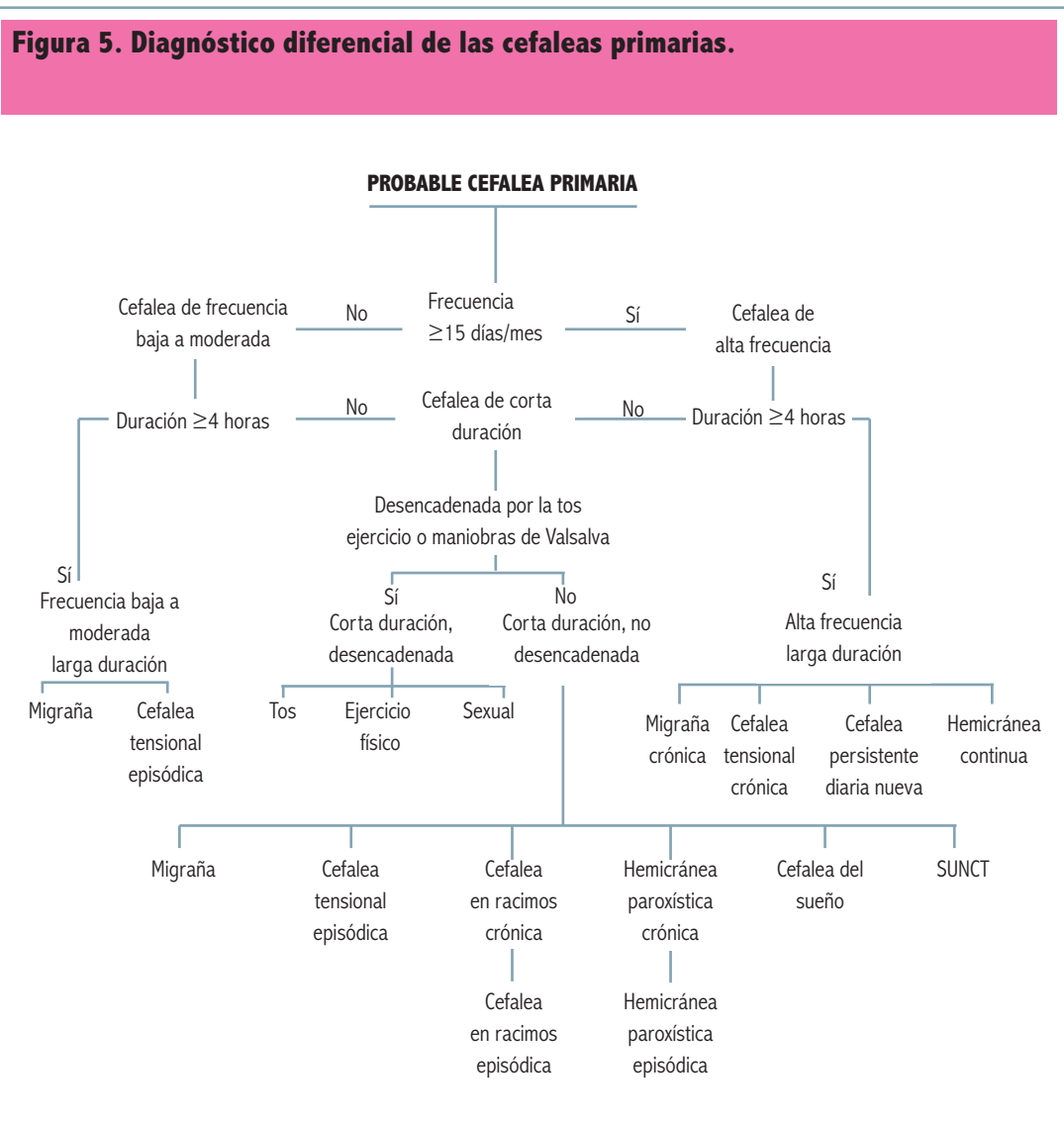


### Crterios a utilizar en la práctica clínica

Fundamentalmente, debemos identificar señales de alarma que sugieran la posibilidad de una cefalea secundaria, la cual sería objeto de estudios más profundos especializados. Estos **signos de alarma** son los siguientes:

- Cefalea de comienzo brusco.
- Empeoramiento del patrón de cefalea.
- Cefaleas con enfermedades sistémicas (fiebre, rigidez de cuello, eritema cutáneo).
- Mayor cantidad de signos focales neurológicos que las auras típicas visuales o sensitivas.
- Edema papilar.

Tras descartar cefaleas secundaria, se debe intentar hacer un diagnóstico concreto de la cefalea primaria. Un método de diagnóstico efectivo es el reflejado en el siguiente cuadro:



## Bibliografía recomendada

- Bonica's *Management of Pain*. 4<sup>th</sup> Ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.
- Bruera E, Kim HN. *Cancer Pain*. *JAMA* 2003; 290:2.476-9.
- Cerveró F. *Sensory innervation of the viscera: peripheral basis of visceral pain*. *Physiol Rev*, 1994; 74:95-138.
- Comité ad Hoc del Grupo de Estudio de la Cefalea. *Guía para el diagnóstico y tratamiento de las cefaleas*. Mateos V, ed. Barcelona: Sociedad Española de Neurología, 2006.
- Ferrer Lozano Y, et al. *Dolor nociceptivo. Conceptos actuales*. <http://www.portalesmedicos.com/publicaciones/articulos/824/1>. 2007.
- Gormsen L. *Depression, anxiety, health-related quality of life and pain in patients with chronic fibromyalgia and neuropathic pain*. *European Journal of Pain* 14, 2010; 127.e1-8.
- Guyton and Hall. *Tratado de fisiología médica*. 11.ª edición.
- Hulse R, Wynick D, Donaldson LF. *Intact cutaneous C fibre afferent properties in mechanical and cold neuropathic allodynia*. *European Journal of Pain* 14, 2010; 565.e1-10.
- Kidd BL, Urban LA. *Mechanisms of inflammatory pain*. *British Journal of Anesthesia*, 2001; 87:3-11.
- Loeser JD, Bonica JJ. *Terapéutica del dolor*. Philadelphia: edit. McGraw-Hill interamericana 2003.
- Perena MJ. *Neuroanatomía del dolor*. *Rev Soc Esp Dolor*, 2000; 7(supl. II):5-10.
- Robaina Padrón FJ. *Lumbalgia y ciática crónicas. ¿Usamos adecuadamente los opiáceos? ¿Cirugía de raquis o morfina en el paciente mayor? Revisión*. *Rev Soc Esp Dolor*, 2009; 16(1):46-56.
- Tsao H. *Driving plasticity in the motor cortex in recurrent low back pain*. *European Journal of Pain* 14, 2010; 832-9.
- Verdú E, Navarro X, Baños JE. *Neuroquímica funcional del dolor*. En: Aliaga L, Baños JE, Barutell C, Molet J: *Tratamiento del dolor. Teoría y práctica*. 2.ª edición. Barcelona, 2002; 27-41.
- Villar J. *Cómo investigar en algo tan subjetivo como el dolor*. *Rev Soc Esp Dolor*, 2006; 4:250-3.
- Wall and Melzack. *Textbook of Pain*. 5<sup>th</sup> edition.



# Abordaje farmacológico y no farmacológico del dolor

## Introducción

El objetivo básico del tratamiento del dolor es actuar sobre los mecanismos que generan el dolor tanto a nivel central como periférico. Cualquier planteamiento farmacológico sobre los síndromes dolorosos debe integrar todos y cada uno de los factores que intervienen en el dolor: la percepción del dolor, el miedo, el estrés, la depresión, el medio social en que se desenvuelve el paciente, el sueño nocturno, etc. Se pueden apuntar unos conceptos claves que ayudarán a crear un buen proyecto terapéutico:

- Prevención: es decir, administrar el fármaco antes de que el dolor aparezca o aumente, lógicamente ello implica “ir por delante del dolor”.
- Conocimientos básicos de la farmacología: nos harán conducir de forma más correcta el tratamiento en el dolor.
- Individualizar la medicación y permitir al paciente que controle sus cuidados.
- Ajustar las dosis y los intervalos entre ellas para lograr mayor eficacia (p. ej.: intensidad y sincronización) en el alivio del dolor con mínimos efectos secundarios.

## Abordaje farmacológico del dolor

El decálogo en la administración de fármacos para el tratamiento del dolor se sintetiza en lo siguiente:

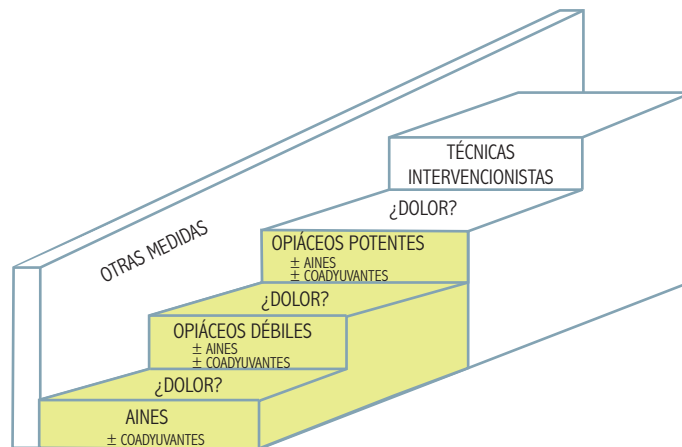
1. Elegir un fármaco específico para un tipo específico de dolor; identificar el origen del dolor.
2. Conocer la farmacología del medicamento prescrito.
3. Elegir una vía para lograr el máximo efecto analgésico y reducir efectos secundarios.
4. Administrar el analgésico en forma regular; después de la titulación inicial de la dosis, iniciando el tratamiento con el fármaco más débil al que pueda responder el dolor.
5. Utilizar combinaciones de fármacos para proporcionar analgesia aditiva y reducir efectos secundarios.
6. Evitar combinaciones de fármacos que aumentan la sedación sin incrementar la analgesia.
7. Anticipar y tratar los efectos secundarios.
8. Reevaluar la naturaleza del dolor.
9. Prevenir y tratar la supresión aguda.
10. Respetar las diferencias individuales en el dolor y la reacción al tratamiento.

## Escalera analgésica de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

En 1984, en Ginebra, fue “construida” la escalera analgésica por un Comité de expertos internacionales de la OMS. Posteriormente, fue publicada en 1986, dentro de un documento titulado “Alivio del dolor en el cáncer”. Con esta herramienta, intentaban introducir en los países subdesarrollados, y por extensión a los demás, unas pautas de actuación encaminadas al control del dolor por cáncer.

En todos estos años, la escalera, que en su nacimiento estaba diseñada para el dolor oncológico y se limitaba a unos pocos fármacos, ha ido creciendo, se ha extendido a todos los países y ha pretendido abarcar otros tipos de dolor; como el agudo, postoperatorio, irruptivo y el no oncológico. Incluso, se le ha añadido un 4.º escalón para el dolor intenso, tratándolo con técnicas intervencionistas; también se le ha acoplado una barandilla donde apoyarse, que corresponde a un soporte emocional y de comunicación, como ha sucedido en el marco de los cuidados paliativos. A esto, tenemos que sumar la aparición de múltiples fármacos analgésicos que presentan distintas formas de actuación, un mayor conocimiento de los mecanismos etiopatogénicos del dolor y una mayor formación en dolor de los profesionales sanitarios; así mismo, los médicos de Atención Primaria abordan el dolor de una forma cada vez más efectiva. En vista de lo cual, no cabe duda de que esta escalera necesita continuos remodelados y modificaciones en el transcurrir del tiempo.

**Figura 1. Escalera analgésica de la OMS modificada.**



A la hora de clasificar los analgésicos, nos encontramos con multitud de clasificaciones, con sus ventajas e inconvenientes en todas ellas. Algunos organismos profesionales crean sus propias clasificaciones de acuerdo a sus necesidades; en España, de gran interés es la que utiliza el Colegio Oficial de Farmacéuticos en su Catálogo General.

Una clasificación sencilla es la que divide los analgésicos en primarios y secundarios, en función de su primera indicación terapéutica (tabla 1).

**Tabla 1. Clasificación de los analgésicos según su indicación principal.**

<b>Analgésicos primarios</b>	<b>Analgésicos secundarios</b>
Antitérmicos (paracetamol, propacetamol)	Psicofármacos (benzodiazepinas y antidepresivos)
AINEs. Metamizol	Antiepilépticos
Inhibidores selectivos de la COX-2	Vasodilatadores y vasoconstrictores
Analgésicos opioides	Glucocorticoides
Otros (capsaicina)	Anestésicos locales
	Otros (cafeína, guanetidina, antihormonas)

Los analgésicos primarios, por tanto, son todos los fármacos que actúan sobre la ciclooxigenasa (COX) y los agonistas de los receptores opioides (tabla 2). Por otra parte, los analgésicos secundarios tienen unas indicaciones primarias distintas de la analgesia, pero también se utilizan en determinadas situaciones clínicas que generan dolor. Estos últimos se nombran en muchas ocasiones *coadyuvantes*, aunque esta denominación sólo es cierta en los fármacos que *ayudan* a la acción analgésica de otros.

**Tabla 2. Analgésicos primarios según selectividad sobre isoformas de la COX.**

<b>Fármacos relativamente selectivos para COX-1</b>	<b>Fármacos indiferentes para COX-1 y COX-2</b>
• Piroxicam	• Ibuprofeno
• Tolmetina	• Paracetamol
• Ácido acetilsalicílico	• Flurbiprofeno
• Sulindaco	• Diclofenaco
• Indometacina	• Naproxeno
<b>Fármacos relativamente selectivos para COX-2</b>	<b>Fármacos selectivos para la COX-2</b>
• Meloxicam	• Celecoxib
	• Etoricoxib
	• Parecoxib

### Paracetamol

Forma parte de numerosos productos disponibles sin receta médica. No se conoce con exactitud dónde ejerce su efecto el paracetamol. La explicación habitual es que actúa



como un inhibidor de la COX en el cerebro, lo que explica sus acciones antipiréticas y analgésicas. La ausencia de actividad antiinflamatoria puede deberse a que no es activo en la COX periférica. Sabemos que se metaboliza en el hígado y tiene una semivida de 2-4 horas. En resumen, sus características fundamentales son:

- Importante actividad analgésica y antipirética.
- Actividad antiinflamatoria débil.
- Buena tolerabilidad.
- No produce efectos adversos cardiovasculares, gastrointestinales, depresión respiratoria ni sedación.
- Las dosis tóxicas (>8 g en adultos) provocan náuseas y vómitos, y posteriormente, tras 24-48 horas, una lesión hepática potencialmente mortal por saturación de las enzimas de conjugación.
- Los fármacos que aumentan el glutatión (acetilcisteína i.v. o metionina v.o.) pueden prevenir la lesión hepática si se administran precozmente.

El paracetamol es el analgésico de referencia en pacientes polimedicados, ancianos, embarazadas y lactancia. Las indicaciones se exponen en la tabla siguiente:

**Tabla 3. Indicaciones de uso del paracetamol.**

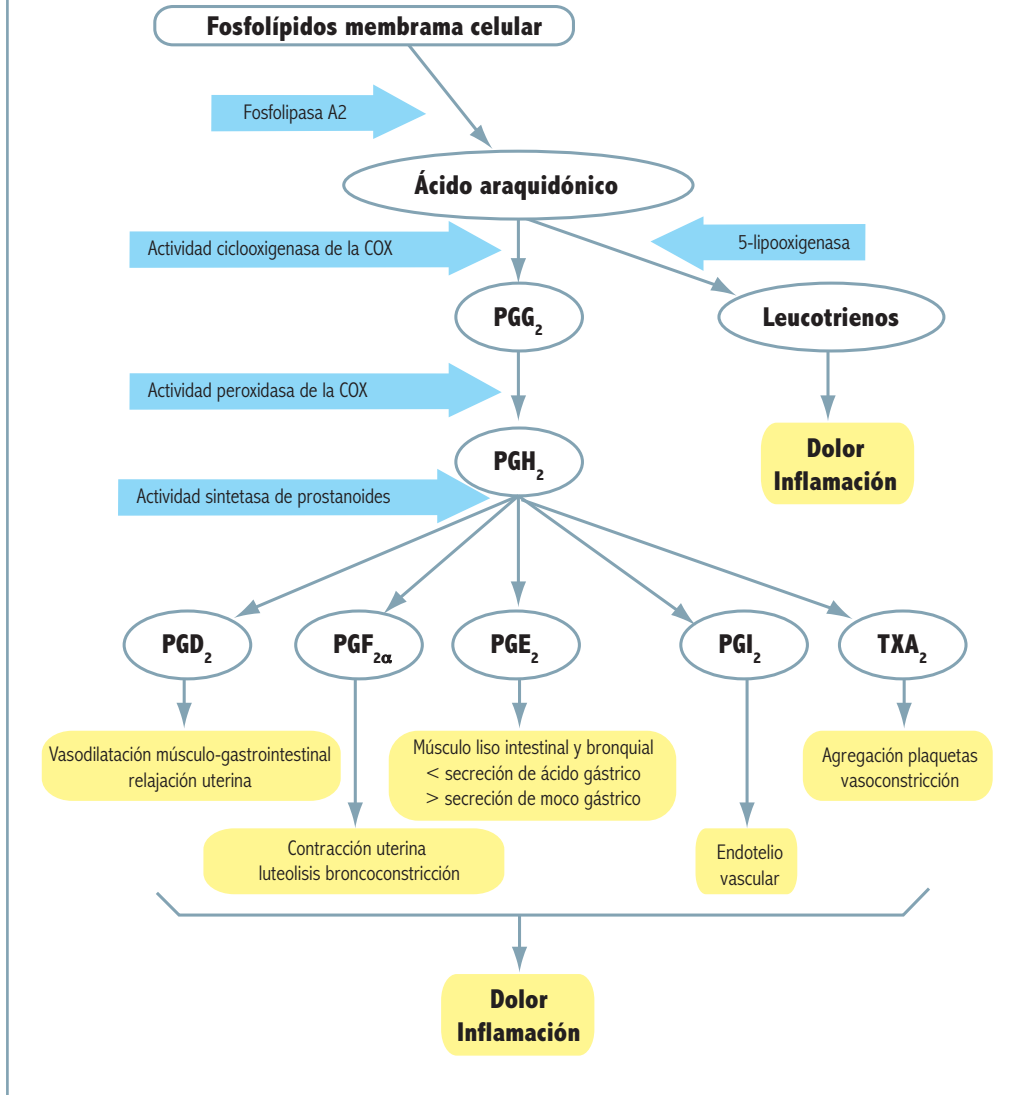
Fiebre
Dolor leve-moderado, sin componente inflamatorio
Dolor postoperatorio
Dolor neoplásico, en el primer escalón de la OMS

La dosis óptima de paracetamol depende de la intensidad del dolor y de las características del paciente. En dolor agudo, en adultos, una buena opción es 500-650 mg/4-6 horas v.o., o 1 gramo/6-8 horas. En artrosis se dan 3-4 g/día al inicio del tratamiento y se reduce durante el tratamiento de mantenimiento. En niños, la dosis es de 10-15 mg/kg/6-8 horas.

## Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)

Los antiinflamatorios no esteroideos se encuentran entre los fármacos más utilizados. Actualmente, se comercializan más de cincuenta AINE diferentes. Actúan inhibiendo las ciclooxigenasas (COX-1 y COX-2) que convierten el ácido araquidónico de las membranas celulares en prostaglandinas (PG) y tromboxano (TX) (figura 2).

**Figura 2. Formación de prostaglandinas, tromboxanos y leucotrienos a partir del ácido araquidónico.**



La COX-1 se expresa principalmente de forma constitucional y produce prostaglandinas que intervienen en los procesos celulares normales, encontrándose en la mayoría de los tipos celulares; la COX-2 es una enzima inducible por inflamación y se estimula para sintetizar más prostanoideos, aunque se expresa constitucionalmente en varios tejidos, como cerebro, testículos y riñón.

Por tanto, la inhibición de la producción de PG y de TX por los AINE, además de sus efectos terapéuticos, puede impedir el funcionamiento normal de distintos sistemas, como son el tracto gastrointestinal, sistema renal y cardiovascular, entre otros efectos adversos (tabla 4).

**Tabla 4. Principales efectos de los AINE.**

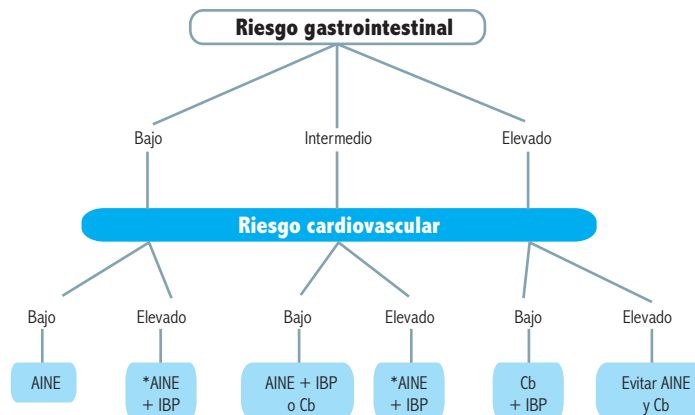
Beneficiosos	Adversos
Analgésico	Toxicidad gastrointestinal
Antipirético	Problemas cardiovasculares
Antiinflamatorio	Disfunción renal
Antiagregante plaquetario	Otros

Los grupos de riesgo en cuanto a efectos adversos gastrointestinales (GI), y, por tanto, de extremar la vigilancia son los siguientes:

- Mayores de 65 años.
- Historia previa de úlceras, perforaciones o hemorragias GI.
- Uso simultáneo de esteroides o anticoagulantes.
- Uso de dosis elevadas de AINE no selectivos.
- Inhibición no deseable de la agregación plaquetaria.
- Comorbilidad importante [cardiovascular; renal, hepática, diabetes mellitus (DM), hipertensión arterial (HTA)].

Dependiendo del riesgo gastrointestinal y cardiovascular del paciente, debe seleccionarse el AINE, según el diagrama siguiente:

**Figura 3. Elección de AINE en función del riesgo gastrointestinal y cardiovascular.**



*Cb: inhibidor de la COX-2; IBP: inhibidor de la bomba de protones.*

### Ácido acetilsalicílico (AAS)

- Es el fármaco antiinflamatorio no esteroideo más antiguo. Inactiva de forma irreversible las ciclooxigenasas 1 y 2 (COX-1 y COX-2), característica que lo diferencia de los demás AINE.
- Además, inhibe la agregación plaquetaria.
- Se administra por vía oral y se absorbe rápidamente; el 75% se metaboliza en el hígado.
- Los efectos adversos dependen en gran medida de las dosis (tabla 5).
- Destacar que, además de su acción antiinflamatoria, tiene *efectos beneficiosos en otros trastornos*, como son:
  - Cardiovasculares: acción como antiagregante plaquetario, a dosis bajas.
  - Cáncer de colon y recto: puede reducir el cáncer colorrectal.
  - Enfermedad de Alzheimer.
  - Diarrea inducida por radioterapia.

**Tabla 5. Efectos adversos de AAS según dosificación.**

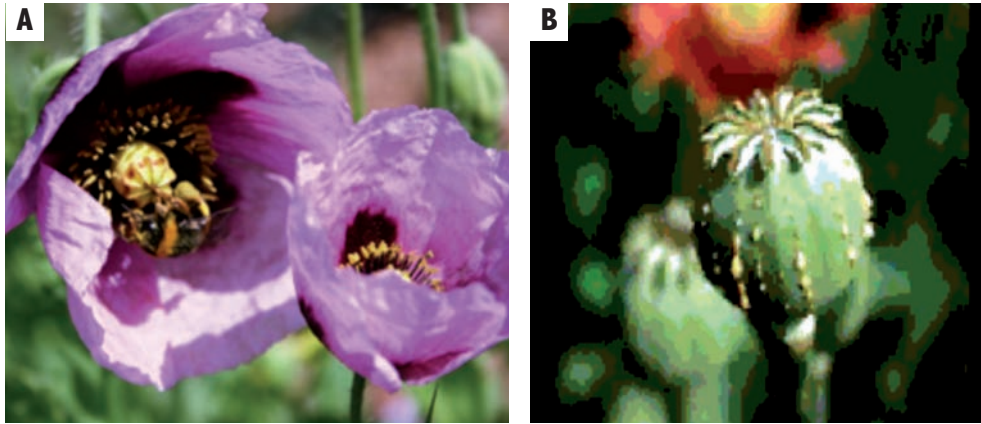
<b>Dosis terapéuticas</b>	→	Hemorragia gástrica
<b>Dosis altas</b>	→	Mareos, acúfenos y sordera y, a veces, alcalosis respiratoria compensada
<b>Dosis tóxicas</b>	→	Acidosis respiratoria no compensada con acidosis metabólica (niños)

### Opioides

El opio (imagen 1 B) es un líquido lechoso que se extrae de la adormidera o *Papaver somniferum* (imagen 1 A). De cada cápsula se pueden extraer hasta 100 mg de opio, el cual contiene más de veinte alcaloides activos, entre los que destacan la morfina, codeína, noscapina, papaverina y tebaína (tabla 6).

Debemos distinguir **opiáceo**, es decir, sustancia derivada del opio (p. ej.: morfina, papaverina), de **opioides**, que es cualquier sustancia, endógena o exógena, capaz de acoplarse con los receptores opioides (p. ej.: fentanilo).

**Imagen 1. A. Adormidera o *Papaver somniferum*. B. Líquido lechoso (opio) drenando por incisiones realizadas en la cápsula madura de la adormidera.**



**Tabla 6. Opioides según su origen.**

Opioides naturales	Opioides semisintéticos	Opioides sintéticos
Codeína	Buprenorfina	Dextropropoxifeno
Morfina	Heroína	Fentanilo
	Hidromorfona	Petidina
	Oxicodona	Metadona
	Tramadol	Pentazocina
		Alfentanilo
		Remifentanilo
		Naloxona
		Naltrexona

La clasificación que adquiere mayor trascendencia está fundamentada en la actividad intrínseca para estimular al receptor y en la afinidad del fármaco por unirse a cada receptor opioide. Dependiendo de estas dos variables, los opioides se clasifican en (tabla 8):

- Opioides agonistas puros: con una actividad intrínseca máxima sobre el receptor  $\mu$  ( $\mu$ ).
- Opioides agonistas-antagonistas: actúan sobre varios receptores, pero sobre el receptor  $\mu$  sólo lo harán como agonistas parciales o incluso como antagonistas, pero nunca como agonistas puros.

- Opioides agonistas parciales, que poseen afinidad por los receptores  $\mu$ , pero su actividad intrínseca es menor que la de los puros.
- Opioides antagonistas, con afinidad por los receptores  $\mu$ , pero están desprovistos de actividad intrínseca.

**Tabla 7. Potencia analgésica de los opioides.**

Opioides débiles	Opioides mayores o potentes
Codeína	Buprenorfina
Dextropropoxifeno	Fentanilo
Tramadol	Petidina
	Metadona
	Morfina
	Oxicodona
	Hidromorfona
	Pentazocina
	Alfentanilo
	Naloxona
	Naltrexona

**Tabla 8. Clasificación de los opioides según afinidad por receptor.**

Agonistas puros	Agonistas-antagonistas	Agonistas parciales	Antagonistas
Codeína	Pentazocina	Buprenorfina	Naloxona
Dextropropoxifeno			Naltrexona
Fentanilo			
Hidromorfona			
Petidina			
Metadona			
Morfina			
Oxicodona			
Tramadol			

## Efectos de los opioides (figura 4)

**Figura 4. Efecto de los opioides.**

Efectos de los opioides		
Efectos de los opioides	<b>Centrales</b>	<p><b>ANALGESIA</b>  <b>Antitusígeno</b>                      Depresión respiratoria                      Rigidez muscular                      Náuseas-vómitos                      Alteraciones de la conducta</p> <p>Neuroendocrinos</p> <p>Otros efectos</p>
	<b>Periféricos</b>	<p>Cardiovasculares</p> <p>Estreñimiento</p> <p>Genito-urinaros</p> <p>Inmunológicos. Variables y discutidos</p> <p>Dermatológicos</p>
		<p>Euforia, sedación                      Disforia, sedación</p> <p>↑ PRL, GH (no con morfina)                      ↓ TSH, FSH, LH, β-endorfina                      Efecto ADH variable</p> <p>Nistagmo                      Miosis</p> <p>Vasodilatación venosa y/o arterial                      Bradicardia, hipotensión                      (Pentazocina, efecto contrario)</p> <p>Retención urinaria                      Prolongación trabajo del parto                      Trastornos de la eyaculación</p> <p>Prurito                      Rash                      Urticaria</p>

## Indicaciones de los opioides

- Dolor agudo: la morfina es el agente ideal para controlar el dolor postoperatorio o postraumático (barata, eficaz, sin techo terapéutico y vía parenteral). También es útil en el dolor isquémico agudo o en quemados, incluyendo la isquemia coronaria.
- Dolor oncológico: el uso de los opioides en estos pacientes es indiscutible.
- Dolor crónico no oncológico (DCNO): la Sociedad Española del Dolor (SED) editó en el 2007 una guía clínica para la utilización de los opioides en este tipo de dolor, cuyos objetivos fundamentales son:
  - Optimizar las tasas de alivio del dolor y mejorar la calidad de vida.
  - Mostrar la evidencia científica de la eficacia de los opioides en las distintas patologías.
  - Establecer las indicaciones a partir de las experiencias publicadas.
  - Incidir en la efectividad individual.
  - Racionalizar los efectos indeseables del uso crónico de opioides.
  - Mejorar las normativas de acceso a estos fármacos.

### Rotación de opioides

Consiste en el cambio de un opioide a otro, con la finalidad de aumentar el control del dolor y/o reducir la aparición de efectos secundarios.

Existe una variabilidad biológica individual en la sensibilidad a un determinado opioide y también en la aparición de efectos secundarios; el cambio a otro opioide ha demostrado ser beneficioso y eficaz en el control del dolor.

Desde hace poco tiempo se han comenzado a utilizar dos opioides simultáneamente, procedimiento que apoyan algunos autores por la posibilidad de disminuir las dosis de ambos opiáceos y, por ende, minimizar los efectos secundarios, manteniendo la eficacia analgésica. Para cambiar de un opiáceo a otro se utilizan las tablas de conversión o de bioequivalencia (tabla 9).

**Tabla 9. Dosis orientativas equianalgésicas de opioides.**

Opioide	mg/24 h			
Morfina oral	30-60 mg	90 mg	120-150 mg	200 mg
Morfina parenteral	10-20 mg	30 mg	40 mg	80 mg
Fentanilo transdérmico	25 mcg/h	50 mcg/h	75 mcg/h	100 mcg/h
Oxicodona	20 mg	60 mg	80 mg	160 mg
Hidromorfona oral	7,5-15 mg	22,5 mg	30-37,5 mg	50 mg
Buprenorfina transdérmica	35 mcg/h	52,5 mcg/h	70 mcg/h	2 x 70 mcg/h
Buprenorfina sublingual	0,4-0,8 mg	1,2 mg	1,6 mg	3,2 mg
Tramadol oral	150-300 mg	450 mg	600 mg	
Tramadol parenteral	100-200 mg	300 mg	400 mg	

### Psicofármacos en el tratamiento del dolor

#### Benzodiazepinas

Las indicaciones en el manejo del dolor son las siguientes:

- Disminuir la ansiedad: para lo cual se utilizan casi todas las benzodiazepinas.
- Como relajante muscular: indicado el diazepam y el tetrazepam (Myolastán®).
- Mejora el dolor neuropático: el clonazepam es la única benzodiazepina que ha demostrado mejorarlo.



Las benzodiazepinas actúan estimulando la liberación de ácido gamma-aminobutírico (GABA) y, a la vez, el efecto inhibitor de la misma sobre la transmisión del estímulo doloroso.

Sólo en tratamientos prolongados pueden producir efectos adversos, que abarcan sedación diurna, trastornos cognitivos y alteraciones de la coordinación motora. En casos de abuso de grandes dosis pueden producirse cuadros de dependencia física y el consecuente síndrome de abstinencia.

## Antidepresivos

Existen gran número de evidencias en cuanto a la acción analgésica de los antidepresivos en el dolor crónico no oncológico, pero se disponen de pocos datos en lo referente al dolor agudo y al dolor oncológico.

Los distintos *ensayos aleatorios controlados* realizados hasta la fecha han demostrado que los fármacos selectivos (S) no son efectivos o son menos efectivos que los no selectivos (N) y que los fármacos con actividad mixta (N y S). Parece que, en dolor crónico, los más efectivos son la amitriptilina y su metabolito, la nortriptilina.

### a) Dolor agudo

La amitriptilina se ha mostrado más efectiva que el paracetamol en el dolor agudo lumbar (lumbalgia aguda). En el resto de los ensayos no se encontraron efectos favorables de los antidepresivos en los dolores agudos.

### b) Dolor oncológico

La amitriptilina redujo el dolor neuropático (DN) en el cáncer de mama. La venlafaxina demostró un efecto favorable en el DN en el cáncer de mama.

### c) Dolor crónico no oncológico ni neuropático

- *Artritis*: mostraron resultados favorables: imipramina, trimipramina, amitriptilina, dosulepina (dotiepina).
- *Fibromialgia*: resultados favorables con amitriptilina (sólo o con naproxeno), fluoxetina (o ambos a la vez).
- *Cefalea*: mejoría con amitriptilina (75, 40, 25 o 10 mg), fluoxetina (40 mg), mianserina (30 mg).
- *Dolor lumbar*: mejoría con fluoxetina (20 mg), amitriptilina (25 mg), nortriptilina (100 mg).
- *Otros*: dolor torácico de origen no cardiaco (sertralina, 50-200 mg), prostadina (fluvoxamina, 150 mg), dolor facial crónico (amitriptilina, 30-150 mg).

### d) Dolor neuropático

El tratamiento con antidepresivos es el más antiguo de los tratamientos científicos probados para el DN.

- *Neuralgia postherpética*: mostraron beneficios amitriptilina, nortriptilina (89 mg).
- *Neuropatía diabética*: mejoría con imipramina (50-100 mg), nortriptilina, amitriptilina, paroxetina (40 mg), clomipramina (50-75 mg) y duloxetina.

Otros dolores neuropáticos, como:

- Dolor central, con efecto favorable de la amitriptilina (75 mg), clomipramina (25-100 mg), nortriptilina (25-100 mg).
- “Dolor neuropático”, con efecto beneficioso de doxepina, capsaicina, tópicas (separadas o juntas), bupropion SR (*sustained-release*) (150-300 mg).
- Neuropatía dolorosa, con efecto beneficioso de venlafaxina (225 mg), imipramina (150 mg) y duloxetina (30-60 mg).

**Tabla 10. Antidepresivos en tratamiento del dolor. Dosificación y efectos secundarios.**

Fármacos antidepresivos	Escala de dosificación oral (mg/día)	Potencia anticolinérgica	Hipotensión ortostática	Sedación
<b>ATC</b>				
Amitriptilina	10-300	Alta	Moderada	Alta
Clomipramina	20-300	Moderada	Moderada	Moderada
Desipramina	25-300	Baja	Baja	Baja
Doxepina	30-300	Moderada	Moderada	Alta
Imipramina	20-300	Alta	Alta	Moderada
Maprotilina	50-300	Baja	Baja	Alta
Nortriptilina	50-150	Moderada	Baja	Moderada
Trazodona	50-600	Baja	Moderada	Alta
Trimipramina	50-300	Moderada	Moderada	Alta
<b>ISRS</b>				
Fluoxetina	5-40	Nula	Nula	Nula
Paroxetina	20-40	Baja	Nula	Nula
Citalopram	10-60	Nula	Nula	Nula
Fluosamina	50-250	Nula	Nula	Moderada
Sertralina	50-200	Nula	Nula	Baja
<b>IRSN</b>				
Venlafaxina	37,5-300	Nula	Nula	Baja
Duloxetina	30-60-90	Nula	Nula	Baja

## Antiepilépticos en el tratamiento del dolor

La epilepsia y el dolor neuropático se asocian con un exceso de la actividad neuronal; por tanto, ambos procesos pueden tratarse con anticonvulsivos, con el objeto de bloquear la excitabilidad o aumentar los mecanismos inhibitorios. Aunque no se conocen todos los mecanismos por los que actúan los anticonvulsivos, se sabe de tres mecanismos fundamentales:

- Reducción de la excitabilidad eléctrica de las membranas celulares, mediante el bloqueo de los canales de sodio. De esta forma ceden las descargas repetitivas en la membrana axonal.
- Potenciación de la inhibición sináptica mediada por GABA. La gabapentina eleva los niveles de GABA y disminuye los niveles del aminoácido excitador glutamato.
- Inhibición de los canales de calcio de tipo T.

## Utilidad de los fármacos anticonvulsivos en el dolor neuropático

1) *Anticonvulsivos que involucran los canales del sodio dependientes del voltaje:*

- Fenitoína, útil en:
  - Neuropatía diabética.
  - Dolor neuropático mixto.
- Carbamazepina, en:
  - Neuropatía diabética.
  - Neuralgia del trigémino.
  - Neuralgia postherpética.
  - Dolor central postembólico.
- Lamotrigina, en:
  - Neuralgia del trigémino.
  - Polineuropatía por VIH.
  - Dolor central postembólico.
- Oxcarbazepina, en:
  - Neuralgia del trigémino.
- Topiramato, en:
  - Neuropatía diabética.

2) *Anticonvulsivos que no involucran los canales del sodio voltaje-dependientes:*

- Gabapentina, útil en:
  - Neuralgia postherpética.

- Neuropatía diabética.
- Dolor por lesión de la médula espinal.
- Dolor neuropático mixto.
- Dolor de miembro fantasma.
- Pregabalina, en:
  - Neuropatía diabética.
  - Neuralgia postherpética.
- Ácido valproico, en:
  - Dolor neuropático mixto.

**Tabla 11. Dosis y efectos secundarios de los antiepilépticos.**

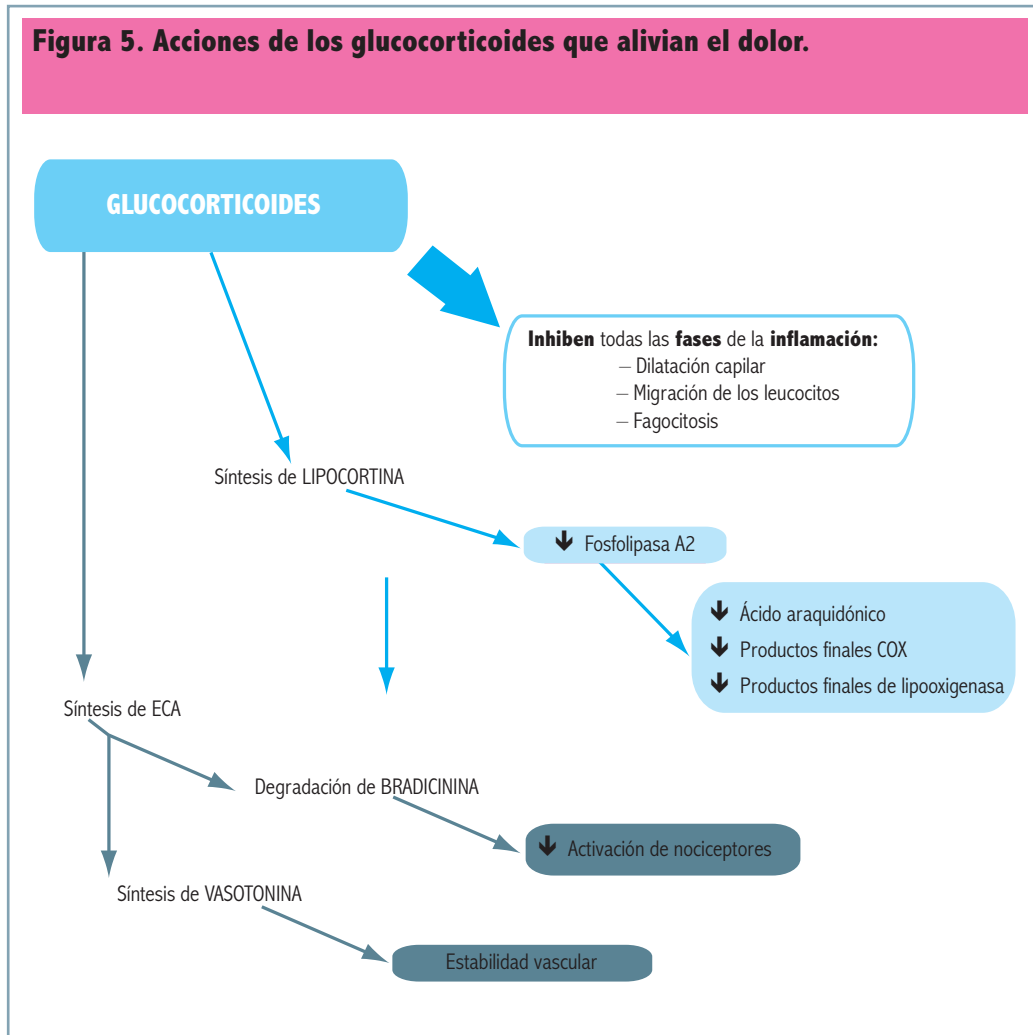
Fármaco	Dosis inicial	Dosis mantenimiento	Efectos secundarios
Fenitoína	300 mg/24 h	100-150 mg/8 h	<b>Todos:</b> somnolencia, ataxia, mareo, cefalea, temblor, alteraciones del humor
Carbamazepina	100-200 mg/12-24 h	300-800 mg/200 h	
Lamotrigina	25 mg/24 h	100-200 mg/12 h	
Oxcarbazepina	200-800 mg/24 h	600-1.800 mg/24 h	<b>Carbamazepina:</b> rash, hemopatías
Topiramato	25 mg/24 h	100-200 mg/12 h	<b>Gabapentina:</b> diplopía, nistagmus
Gabapentina	100-30 mg/24 h	300-1.200 mg/8 h	<b>Pregabalina:</b> boca seca
Pregabalina	150 mg/24 h	300-600 mg/12 h	<b>Topiramato:</b> psicosis, glaucoma, alt. memoria
Ácido valproico	250 mg/8 h	500-1.000 mg/8 h	<b>Valproato:</b> alopecia, hepatotoxicidad

Nuevos estudios sobre estas drogas han apoyado los efectos beneficiosos de la gabapentina/pregabalina en el dolor neuropático (Finnerup *et al.*, 2010). Por otra parte, los últimos estudios con lamotrigina y oxcarbazepina han sido poco prometedores.

### Corticoides en el manejo del dolor

Son potentes antiinflamatorios. Los corticoides empleados en el tratamiento del dolor son derivados sintéticos del cortisol. En la figura 5 se muestran los mecanismos por los que alivia el dolor:

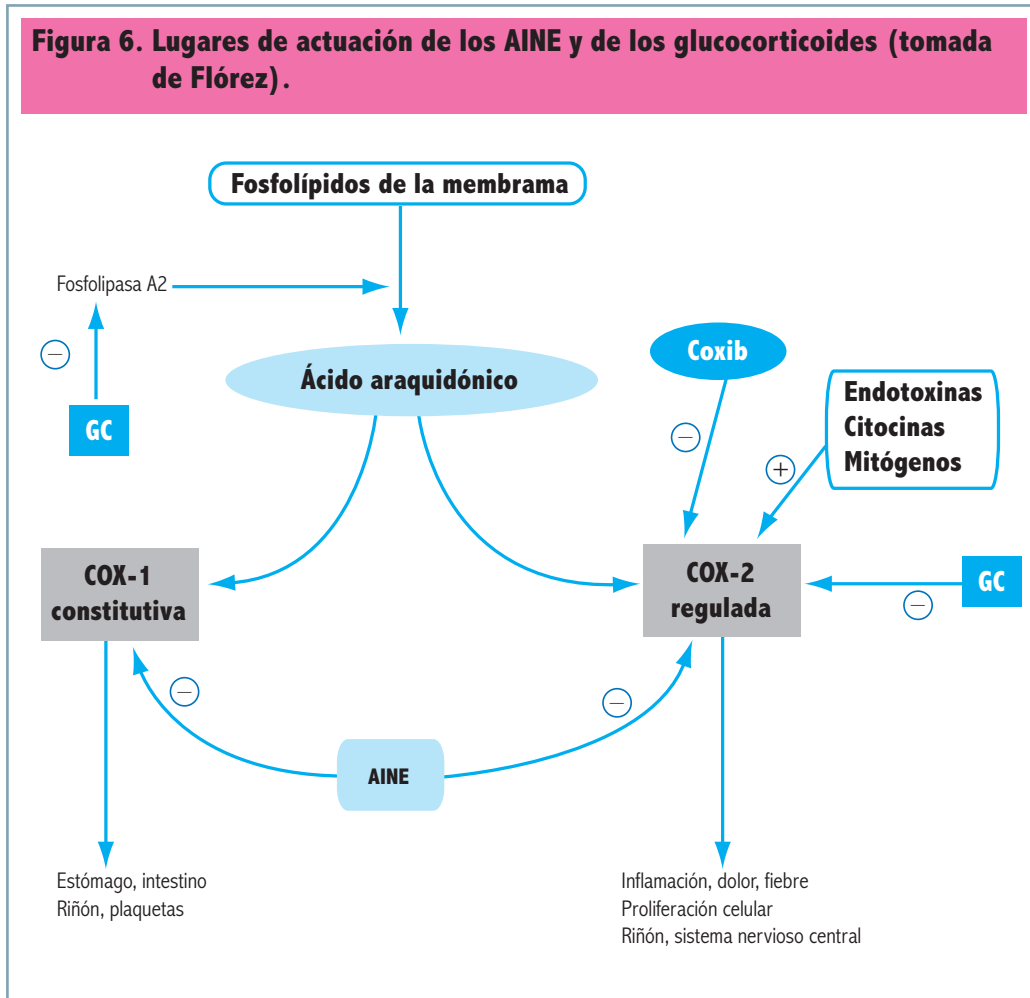
**Figura 5. Acciones de los glucocorticoides que alivian el dolor.**



## Usos clínicos de los glucocorticoides

- Patología articular.
- Reumatismos de partes blandas, sobre todo con preparados “depot” mediante infiltraciones locales.
- Lumbociatalgias.
- Neuralgia postherpética.
- Dolor oncológico; en síndrome de vena cava superior; compresión medular; metástasis cerebrales.
- Compresión neoplásica de plexos nerviosos:
  - El más utilizado es la dexametasona, con dosis de 4-24 mg/día. También se utiliza la metil-prednisolona, con dosis entre 16 y 40 mg/día.

Los lugares de actuación de los AINE y glucocorticoides, inhibiendo los efectos de las COX-1 y COX-2, se exponen en la figura 6.



### Otros fármacos utilizados en el manejo del dolor

- *Bifosfonatos*: aportan beneficios en pacientes con metástasis óseas, disminuyendo la frecuencia de aplastamientos vertebrales y de fracturas patológicas. El más usado es el *ácido zoledrónico* a dosis de 4 mg i.v. cada 4 semanas en infusión durante 15 minutos.
- *Anticolinérgicos*: utilizados para el dolor cólico, aunque pueden precipitar delirium. Se utiliza la *hioscina* y la *escopolamina*, y se pueden administrar por vía oral, s.c., i.v. o i.m.
- *Miorrelajantes*: se utilizan por vía oral en pacientes que presentan espasticidad de origen espinal, como son las enfermedades de la médula espinal, la esclerosis múltiple y

las lesiones medulares. Se usa el *baclofeno* vía oral, a dosis inicial de 10-15 mg, hasta alcanzar 30-100 mg; también se puede usar en infusión medular en bomba implantable en procesos rebeldes.

- *Simpaticolíticos*: como la *guanetidina*, empleada en el dolor neuropático y en el dolor isquémico.
- *Otros fármacos*:
  - *Capsaicina*: alcaloide natural derivado de la guindilla. Útil en el dolor neuropático (postherpético, diabético y posmastectomía), y en la osteoartritis. Alivia el dolor por disminuir la sustancia P de las fibras C de las terminaciones nerviosas periféricas. Se puede aplicar 3-4 veces al día. Produce ardor local que va cediendo con las administraciones repetidas. Una nueva presentación en parche de capsaicina al 8% ha demostrado efectos beneficiosos frente al dolor neuropático localizado; este parche fue autorizado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) en mayo de 2009.
  - *Crema EMLA*: consiste en una mezcla de los anestésicos locales lidocaína y prilocaína. Produce anestesia cutánea, actuando sobre los receptores nociceptivos de las fibras Aδ (mielínicas) y C (amielínicas). Útil en neuralgias postherpéticas, cicatrices dolorosas y de forma preventiva en maniobras (limpiezas de heridas, canalizaciones de vías) que producen dolor. Muy útil en pediatría.
  - *Toxina botulínica A*: en inyección intradérmica, ha demostrado efectos favorables en la polineuropatía y en el dolor neuropático localizado.

## Tratamiento no farmacológico del dolor

El dolor crónico es con frecuencia muy incapacitante para la persona que lo sufre. En multitud de ocasiones no responde completamente a las terapias convencionales. La importancia de los factores psicosociales, biológicos, incluso ocupacionales, determinan la presentación de dolor; es en estas circunstancias en las que la experiencia dolorosa invade todas o varias áreas de la persona cuando hablamos de “dolor total”, denominación frecuentemente utilizada en los pacientes oncológicos. ¡Cuidado!, dolor total no quiere decir dolor múltiple (diferentes dolores simultáneos).

Las fronteras entre los tratamientos convencionales y los complementarios y alternativos son cada vez más difusas, considerando éstos parte del abordaje holístico del paciente con dolor. Se citan aquí las terapias complementarias más al uso:

- **Acupuntura**: como tratamiento alternativo para el tratamiento del dolor es cada vez más popular. La principal razón es la creciente evidencia sobre la eficacia de la acupuntura, a pesar de que los estudios sobre su eficacia han demostrado resultados contradictorios.

Por otra parte, la acupuntura puede ser una alternativa razonable en pacientes con contraindicaciones a los distintos fármacos o que no toleran los efectos secundarios,

o en situaciones donde se carece de medicamentos. No debe ser usada tras un diagnóstico adecuado médico occidental, como método exclusivo del tratamiento, ya que podría evitar que pacientes, como por ejemplo los pacientes con cáncer, no se beneficien de otros tratamientos efectivos. Es necesario realizar estudios más amplios para concretar cuáles son las patologías en las que se debería considerar la acupuntura como de primera elección.

Los síndromes dolorosos donde la acupuntura se ha utilizado con efectividad son los siguientes:

- Cefaleas: migrañas, cefalea tensional, etc.
- Dolor lumbar.
- Dolor cervical.

Otras indicaciones con efectividad menos demostrada son:

- Osteoartritis.
- Síndromes dolorosos viscerales.
- Dolor isquémico vascular.
- Dolor postamputación y causalgia.
- Dolor posquirúrgico y postraumático.

Por último, existe fuerte evidencia, por estudios y metaanálisis, que la acupuntura tiene un papel en la disminución de efectos secundarios por la administración de opioides, tales como náuseas, vómitos y sedación.

- **Hierbas y otros suplementos para el dolor:** se citan a continuación distintos productos naturales o derivados que, en distintos trabajos publicados (p. ej.: IASP), han mostrado cierta eficacia en algunas situaciones de dolor:

### a. Dolor agudo:

En cirugía: para cicatrización y disminución del dolor de las heridas operatorias. *Árnica* y *Hypericum*. Dosificación de 200C de potencia, cada 4 horas, en el día previo a la cirugía y posteriormente hasta que cicatrice la incisión.

En traumatismos de tendones, músculos y ligamentos: *Harpagophytum procumbens*, *Capsicum frutescens* y *Árnica*, en ungüentos o cremas, 3-4 veces por día.

### b. Dolor crónico:

Dolor de espalda inespecífico: *harpagophytum procumbens*, corteza de sauce, por vía oral. Crema de *Capsicum*.

En Dismenorrea: Calcio oral, a 1.000-1.500 mg/día. *Magnesium*, 300-400 mg/día. Vitamina B6, 100-200 mg/día. Vitamina E, 400-800 UI/día.



Migrañas: Vitamina B2, 400 mg/día. *Tanacetum parthenium*, 100 mg/día. *Magnesium*, 500 mg/día. *Petasides hybridus*, 150 mg/día.

Osteoartritis: Glucosamina sulfato, 1.500 mg/día. Condroitín sulfato, 800-1.200 mg/día. *Harpagophytum procumbens*, unos 2.400 mg/día. Cremas con alcanfor, glucosamina sulfato y condroitín sulfato.

Artritis reumatoide: Aceite de semilla de borraja, oral, 1-1,5 g/día. Vitamina E, en torno a 800 UI/día. Aceite de pescado, con ácido eicosapentanoico. *Trypterygium wilfordii*, a 200-600 mg/día, oral.

- Reiki, tacto terapéutico, aromaterapia, terapias mente-cuerpo (hipnosis, relajación, meditación).
- Educación sanitaria: para que el paciente comprenda su problema, sus tratamientos y los cuidados que precisa.
- Estimulación eléctrica (TENS): en dolores agudos y crónicos localizados. Está indicado en lumbalgias y cervicalgias (TENS de frecuencia elevada) y en tendinitis, neuralgias, radiculopatías y fibromialgias (TENS de frecuencia baja).
- Rehabilitación:
  - Cinesiterapia: para recuperar el tono muscular. En algias vertebrales y hombros dolorosos. En cualquier hiperlaxitud ligamentosa y en alteraciones músculo-tendinosas.
  - Hidroterapia: para mejorar la circulación periférica, además de los efectos a nivel respiratorio.
  - Termoterapia: superficial (relajación) y profunda (ultrasonidos).
  - Crioterapia: muy asequible y económico, como antiinflamatorio y antiedematoso.
  - Fototerapia: láser; analgesia, antiedema, cicatrizante.
  - Magnetoterapia: relajación muscular; vasodilatación local, aumento de aporte de oxígeno.
- Otros procedimientos: bloqueos nerviosos, artrodesis, prótesis, láser, ortesis.

## Manejo de las cefaleas

Se impone una referencia especial al abordaje de las principales formas de cefaleas primarias, como son las migrañas, las cefaleas tensionales y las cefalalgias autonómicas trigeminales.

### Migraña

Se debe informar al paciente de que la migraña es una tendencia hereditaria a la cefalea y no tiene curación, aunque puede modificarse y controlarse; no supone una amenaza vital

ni asocia enfermedades importantes, salvo en las mujeres fumadoras o en las que toman anticonceptivos orales con estrógenos. Los pacientes deben saber que la sensibilidad cerebral migrañosa es variable y, por tanto, los desencadenantes también varían.

### Manejo no farmacológico de la migraña

- La paciente debe identificar las cosas que empeoran su problema y debe modificarlas.
- Estilo de vida regular: dieta sana, ejercicio regular; sueño regular; evitar cafeína y alcohol.
- Modificar o minimizar los acontecimientos estresantes.

**Tabla 12. Tratamiento preventivo de la migraña.**

Grupo	Dosis diaria	Contraindicaciones
<b>β-Bloqueantes</b>		
Propranolol	40-160 mg	Depresión, bradicardia, asma
Nadolol	40-120 mg	
Metoprolol	100-200 mg	
Atenolol	50-10 mg	
<b>Antagonistas del calcio</b>		
Flunaricina	2,5-10 mg	Depresión, parkinsonismo
<b>Antidepresivos</b>		
Amitriptilina	10-75 mg	Retención urinaria, glaucoma
<b>Antiepilépticos</b>		
Ácido valproico	300-1.500 mg	Hepatopatía
Topiramato	50-200 mg	Litiasis renal, glaucoma, depresión

**Tabla 13. Tratamiento agudo de la migraña.**

Fármaco	Dosis, formulación
AAS	500-1.000 mg, v.o.
Naproxeno sódico	550-1.100 mg, v.o.
Ibuprofeno	600-1.200 mg, v.o.

**Tabla 13. Tratamiento agudo de la migraña (continuación).**

Fármaco	Dosis, formulación
Diclofenaco sódico	50-100 mg, v.o.; 100 mg, rectal; 75 mg, i.m.
Dexketoprofeno	25-50 mg, v.o.; 50 mg, i.m.
<b>Triptanes</b>	
Sumatriptan	6 mg s.c.; 20-10 mg, nasal; 50 mg, v.o.
Zolmitriptan	2,5-5 mg, v.o.; 5 mg, nasal
Naratriptan	2,5 mg, v.o.
Rizatriptan	10 mg, v.o.
Almotriptan	12,5 mg, v.o.
Eletriptan	20-40 mg, v.o.
Frovatriptan	2,5 mg, v.o.

### Cefalea tensional

Suele ser episódica y puede durar horas o varios días. El tratamiento consiste en la administración de analgésicos menores o AINE. En los cuadros crónicos se utilizan antidepresivos a dosis bajas, siendo el más útil la amitriptilina a dosis de 10-25 mg por la noche, y aumentando mensualmente hasta 50-75 mg/día. Como alternativa a la amitriptilina se utilizan los ISRS.

### Cefaleas autonómicas trigeminales

Tienen menor incidencia que las anteriores, pero su clínica aparatosa obliga al paciente a consultar.

### Ante la sospecha de hemicránea paroxística

Debe iniciarse tratamiento con indometacina, 25 mg, 3 veces al día durante 3 días, y luego aumentar a 50 mg, 3 veces al día durante 10 días; en casos de muy alta sospecha, se puede aumentar la dosis a 75 mg, 3 veces al día durante 14 días. La resolución completa de la cefalea es rápida, en los primeros días de iniciar el tratamiento. También existe indometacina intramuscular en dosis de 50-100 mg.

### La cefalea en racimos

Es una de las enfermedades más dolorosas que existen. Las medidas generales consisten en:

- Abstención de alcohol durante el ataque de la cefalea. La dieta no tiene mucha influencia en esta cefalea.

- Evitar exposición a sustancias volátiles.
- Las siestas pueden precipitar ataques en algunos pacientes.

En la crisis aguda, se deben administrar fármacos por vía parenteral o inhalatoria. Se utilizan triptanes, oxígeno (fundamental) y lidocaína.

Como tratamiento preventivo se utilizan:

- Prednisona 1-2 mg/kg/día, 1 semana, con descenso paulatino en semanas.
- Verapamilo, carbonato de litio, topiramato.

### El síndrome SUNCT (cefalea neuralgiforme unilateral de corta duración con inyección conjuntival y lagrimeo)

Se localiza casi siempre por la rama oftálmica del trigémino. La lamotrigina ha demostrado ser muy eficaz como tratamiento preventivo, pero no existe ningún tratamiento para las crisis agudas, las cuales duran entre 5 y 250 segundos.

## Tratamiento farmacológico de las neuralgias craneales

**Tabla 14. Fármacos empleados en las neuralgias craneales.**

Fármaco	Dosis (mg/día)	Efectos adversos
Carbamazepina	400-1.200	Sedación, vértigo, ataxia, hiponatremia, leucopenia
Oxcarbazepina	600-180	Sedación, vértigo, ataxia, hiponatremia
Gabapentina	600-2.400	Sedación
Difenilhidantoína	200-400	Sedación, ataxia, linfadenopatías, hipertrofia gingival, déficit de folato
Lamotrigina	200-400	Sedación, ataxia
Pregabalina	150-300	Sedación, ataxia
Baclofeno	30-75	Sedación, náuseas, debilidad muscular

## Bibliografía recomendada

Alonso-Ruiz A y col. *Fundamentos y evidencias de los antidepresivos y anticonvulsivos en el dolor reumático. Reumatol Clin, 2006; 2(supl. 1):S18-22.*

*Bonica's Management of Pain. 4<sup>th</sup> edition. Wolters Kluwer/Lippincott Williams and Wilkins.*

Collazo Chao E. Efectividad de la acupuntura en el alivio del dolor refractario al tratamiento farmacológico convencional. *Rev Soc Esp Dolor*, 2009; 16(2):79-86.

Crucian RA, Nieto MJ. Fisiopatología y tratamiento del dolor neuropático: avances recientes. *Rev Soc Esp Dolor*, 2006; 5:312-27.

Feria M. Fármacos analgésicos-antitérmicos y antiinflamatorios. En: Flórez J, dir. *El tratamiento farmacológico del dolor*. Barcelona. Ars Medica, 2007.

Flórez, J. *Farmacología humana*. 5ª edición. Elsevier. 2008.

Franklin Ruiz MD MSc. *Guías para el diagnóstico y el manejo del dolor neuropático. Consenso de un grupo de expertos latinoamericanos*. 2009.

Gilron I, Bailey JM, Tu D, Holden RR, Jackson AC, Houlden RL. Nortriptyline and gabapentin, alone and in combination for neuropathic pain: a double-blind, randomised controlled crossover trial. *Lancet*, 2009; 374:1.252-61.

González-Escalada JR, et al. Creencias, actitudes y percepciones de médicos, farmacéuticos y pacientes acerca de la evaluación y el tratamiento del dolor crónico no oncológico. *Rev Soc Esp Dolor*, 2009; 16(1):7-20.

González-Escalada JR, Rodríguez MJ, Camba MA, Portolés A, López R. Recomendaciones para el tratamiento del dolor neuropático. *Rev Soc Esp Dolor*, 2009; 16(8):445-67.

Jon Russell I, et al. Efficacy and safety of duloxetine for treatment of fibromyalgia patients with or without major depressive disorder: results from a 6-month, randomized, double-blind, placebo-controlled, fixed-dose trial. *Pain*, 136, 2008; 432-44.

Kalso E. *Pharmacological management of pain: anticonvulsants, antidepressants, and adjuvant analgesics*. En: Justins DM. dir. *Pain*, 2005. An update review: refresher course syllabus Seattle: IASP Press; 2005.

Kopf A, MD and Nilesh B. Patel, PhD. *Guide to pain management in low-resource settings*. 2010 IASP (International Association for the Study of Pain).

Laínez JM, Castillo J, et al. Guía de recomendaciones para el tratamiento de la migraña en la práctica clínica. *Rev Clin Esp*, 2007; 207:190-3.

The nervous system, en Rang & Dale's *Pharmacology*, 6<sup>th</sup> edition.

Torrente Castells E, Vázquez Delgado E, Gay Escoda C. Use of amitriptyline for the treatment of chronic tension-type headache. Review of the literatura. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*, 2008; (supl. 1):13(9): E567-72.

Wall and Melzack's. *Textbook of Pain*. 5<sup>th</sup> edition. Elsevier.

# 02 La enfermedad de Parkinson

La enfermedad de Parkinson\*

Enfermedad de Parkinson: medidas higiénico-sanitarias\*\*

\* **Dra. M.<sup>a</sup> José Catalán Alonso**

*Jefa de la Unidad de Trastornos del Movimiento.  
Servicio de Neurología. Hospital Clínico San Carlos, Madrid.  
Profesora Asociada de Medicina. Universidad Complutense, Madrid.*

\*\* **Dra. Ana Rojo Sebastián**

*Unidad de Parkinson y Movimientos Anormales.  
Servicio de Neurología. Hospital Príncipe de Asturias. Alcalá de Henares, Madrid.*



# La enfermedad de Parkinson

## Introducción

La enfermedad de Parkinson (EP) es un proceso degenerativo del sistema nervioso central, es decir, un trastorno neurológico **crónico** (persiste durante un extenso período de tiempo) y **progresivo** (sus síntomas empeoran en el tiempo). Está causado por la muerte o pérdida de las neuronas en diferentes áreas del sistema nervioso; lo que condiciona el consecuente menoscabo funcional. Afecta entre 100 y 200 personas por cada 100.000 habitantes. Constituye la causa más común de parkinsonismo y es un síndrome manifestado por **temblor** (más frecuente en manos, pero puede afectar también a brazos, piernas y mandíbula o cabeza), **bradicinesia** (o lentitud en los movimientos), **rigidez** (o agarrotamiento de las extremidades y el tronco) e **inestabilidad postural** (o deterioro del equilibrio). Estos síntomas generalmente comienzan gradualmente y empeoran con el tiempo. A medida que se vuelven más pronunciados, los pacientes pueden tener dificultad para caminar, hablar o realizar otras tareas sencillas. Aunque algunos casos de EP parecen ser hereditarios y otros se deben a mutaciones genéticas específicas, la mayoría de los casos son esporádicos. Muchos investigadores ahora creen que la enfermedad ocurre como consecuencia de una combinación entre susceptibilidad genética y exposición a uno o más factores ambientales.

Fue descrita por primera vez por James Parkinson en 1817, un médico británico que publicó un artículo sobre lo que llamó “la parálisis temblorosa”. En este artículo, expuso los síntomas principales de la enfermedad que posteriormente llevaría su nombre.

Aunque se ha propuesto que la enfermedad de Parkinson ha surgido como resultado de la revolución industrial, hay evidencia de una enfermedad conocida como “kampa-vata”, consistente en temblor (kampa) y ausencia de movimiento (vata), existente en un sistema médico antiguo llamado Ayurveda, hace 4.500 años. Para tratar estos síndromes se utilizaba la planta *mucura pruriens*, que más tarde se descubrió que contenía levodopa.

La afectación de la sustancia negra es conocida desde principios del siglo XX, y es responsable de la reducción de dopamina en los ganglios basales. Hoy día se sabe que el proceso degenerativo es más extenso en el sistema nervioso, condicionando así los diferentes síntomas y problemas no-motores, más allá de los trastornos motores clásicos. Comienza típicamente en la década 50-60 años, y la probabilidad de padecer Parkinson aumenta con la edad. El comienzo antes de los 30 años es raro, pero un 10% de casos comienzan alrededor de los 40 años.

La frecuencia precisa de personas afectadas en distintos países no está clara, por un lado por la dificultad de realizar estudios epidemiológicos extensos, pero también porque el error diagnóstico no es infrecuente, y el número de pacientes no diagnosticados correctamente no es pequeño. Esto es debido a que los síntomas de presentación son muy variables, y la sospecha diagnóstica en muchos casos requiere estar familiarizado con las diversas formas de manifestarse la enfermedad.



La sociedad paga un precio enorme por la enfermedad. Se calcula que el costo total para EE UU excede los \$ 6.000 millones anualmente. El riesgo de la enfermedad aumenta con la edad, por ello los analistas esperan que el impacto económico y la salud pública de esta enfermedad aumente a medida que la población envejezca.

### Epidemiología

En líneas generales, la EP comienza típicamente entre los 50 y los 60 años, y la frecuencia va en aumento en personas por encima de estas edades. La edad promedio de comienzo es de 62,4 años. El comienzo antes de los 30 años es raro (Parkinson juvenil), pero al menos un 10% de casos comienza en torno a los 40 años (Parkinson de aparición precoz).

Es difícil conocer con precisión la cantidad de personas afectas (prevalencia), así como el número de personas que desarrollan la enfermedad cada año (incidencia). Esto es debido a diferencias metodológicas y de criterios diagnósticos en los diferentes estudios. Estudios de búsqueda de casos (puerta a puerta) identifican un 40% más de casos que los que contabilizan sólo casos previamente diagnosticados.

Las cifras de prevalencia ajustadas por la edad oscilan entre 56 y 261 casos por 100.000 habitantes y año. En España, utilizando la metodología puerta a puerta se ha estimado una prevalencia de 1,7% en la población mayor de 67 años. En cifras absolutas, el número de enfermos en España se puede estimar cercano a 70.000 personas. La enfermedad de comienzo antes de los 40 tiene una prevalencia inferior a 1/100.000.

La incidencia en todos los países donde se llevan estadísticas demográficas es similar; empieza a aumentar a partir de los 50 años y crece hasta estabilizarse en torno a los 80. A partir de los 50 años la incidencia aumenta con la edad, con francos incrementos en cada década.

La incidencia y prevalencia son mayores en el varón que en la mujer; pero no hay diferencias raciales ni geográficas, aunque en algunos estudios se han encontrado más pacientes en medio rural.

En Norteamérica la incidencia y prevalencia de la EP están creciendo a medida que envejece la población, y se ha estimado una incidencia aproximada de un 1% en población mayor de 65 años, una incidencia anual de 20 personas por cada 100.000 habitantes, con una prevalencia de alrededor de 160 personas por cada 100.000 habitantes. El número de casos en los EE UU se estimó en 340.000 en 2005, y estará a 610.000 en 2030.

Los errores diagnósticos en la EP son comunes, por lo tanto las cifras de su prevalencia e incidencia deben tomarse con precaución. Además, hay un creciente reconocimiento de que en la EP se incluyen una serie de trastornos etiológicamente distintos, incluyendo formas de enfermedad de origen puramente genético a algunas formas puramente medioambientales. El término "parkinsonismo" hace referencia a la forma idiopática (típica) de EP, formas genéticas, casos con causas conocidas medioambientales (como toxinas o fármacos), y las otras formas atípicas de Parkinson ("Parkinson-Plus") que incluyen la parálisis supranuclear progresiva (PSP), la atrofia multisistémica (AMS), y la degeneración cortico-

basal (DCB). En la tabla 1 se muestra una clasificación de los síndromes parkinsonianos. La EP idiopática es con mucho la más común, e incluye las formas genéticas causadas por mutaciones en los genes de *LRRK2*, la alfa-sinucleína, Parkina y otros. Causas ambientales conocidas incluyen la intoxicación por MPTP (muy raro), monóxido de carbono y manganeso, así como traumatismos craneales recurrentes. La exposición a los neurolepticos es, por el contrario, una causa relativamente común de parkinsonismo inducido por drogas, y es reversible. No se han documentado nuevos casos de parkinsonismo postencefalítico desde la década de 1960.

**Tabla 1. Clasificación y frecuencia relativa de los síndromes parkinsonianos.**

<b>Distribución de los Síndromes parkinsonianos</b>	
<b>Tipo de parkinsonismo</b>	<b>% de casos</b>
EP idiopática	85%
Inducido por neurolepticos	7%-9%
AMS	~ 2,5%
PSP	~ 1,5%
Vascular	~ 3%
Toxinas conocidas	Muy raras
Traumatismos craneales recurrentes	Muy raras

*De Hughes et al. Neurology. 2001 Nov; 57 (10 Suppl 3): S34-8.*

## Etiología

### Factores de riesgo y factores protectores

El mayor factor de riesgo para padecer la EP es la edad avanzada. Los hombres tienen un riesgo ligeramente más elevado que las mujeres. La historia familiar es otro factor también importante: se estima que los individuos con un familiar de primer grado afecto (padre o hermano) tienen alrededor del doble de riesgo para desarrollar Parkinson. Este mayor riesgo no puede explicarse por ninguna de las causas genéticas conocidas de la EP, que en conjunto representan sólo una minoría de casos familiares, y es más probablemente debido a una combinación de factores genéticos y ambientales.

El único factor que ha sido mostrado en diferentes estudios, asociado a un reducido riesgo de padecer Parkinson es el fumar cigarrillos. Es desconocido si el tabaco proporciona un efecto protector o si los individuos propensos a desarrollar Parkinson, por otras razones son con mayor frecuencia no fumadores. No obstante, el impacto negativo sobre la

salud en general que tiene el tabaco, es claramente mayor que cualquier ligera reducción en el riesgo de padecer Parkinson. No obstante, por los riesgos de salud que conlleva, el fumar no se puede recomendar como una estrategia para evitar la enfermedad de Parkinson.

Se ha asociado también el consumo de cafeína con una incidencia reducida de padecer Parkinson, tanto en hombres como mujeres. En mujeres el tratamiento hormonal sustitutivo parece asociarse con menor incidencia, en aquellas que consumen pequeñas cantidades de cafeína; si el consumo de cafeína es mayor de 5 tazas/día, esto se convierte en un factor de riesgo.

### Causas ambientales

La gran mayoría de casos de EP se cree que son debidos a la interacción potencial de causas genéticas y medioambientales. Se sospecha que estas causas ambientales son toxinas presentes de forma habitual en diferentes medios. Los efectos de estas toxinas en el tiempo podrían eventualmente inducir la enfermedad en personas genéticamente predispuestas. Es desconocida la identidad de estas toxinas, aunque han sido identificados varios factores de riesgo medioambientales en diferentes estudios epidemiológicos.

Un dato frecuente y consistente relacionado con el riesgo de padecer Parkinson, ha sido el vivir en medio rural, exposición a agua de pozos y trabajar en la agricultura; sugiriendo que los pesticidas, herbicidas y probablemente toxinas desconocidas, puedan causar o contribuir al Parkinson. Hay que resaltar que la exposición a estos factores no asegura que se vaya a desarrollar una EP y su ausencia no constituye una protección contra ella.

La influencia de causas medioambientales se ve reforzada por el conocimiento de varias toxinas que inducen parkinsonismo identificado en modelos animales, e incluso en los seres humanos. El agente más conocido es el MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina), originalmente identificado como un contaminante en un lote de "heroína sintética" en Berkeley, California en la década de 1980. Los adictos que se inyectaban este tóxico desarrollaron un síndrome clínico casi idéntico a la enfermedad de Parkinson. Sin embargo, numerosos estudios toxicológicos han demostrado que el MPTP en sí es extremadamente raro en el medioambiente, y por lo tanto no es un contribuyente significativo a la EP idiopática.

La identificación de MPTP y su implicación en la patogénesis del parkinsonismo, facilitó el reconocimiento de que la inhibición del complejo I mitocondrial puede conducir a la muerte celular de la sustancia negra. Varias líneas de investigación sugieren que las mitocondrias pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Las mitocondrias son los componentes productores de energía de la célula y son fuentes principales de radicales libres, las moléculas que dañan las membranas, las proteínas, el ADN y otras partes de la célula. Este daño se conoce como estrés oxidativo. Se han detectado cambios relacionados con el estrés oxidativo, incluido el daño de radicales libres al ADN, las proteínas y las grasas en los cerebros de pacientes con enfermedad de Parkinson.

Otra investigación sugiere que el sistema de eliminación celular de proteínas puede fallar en las personas con Parkinson, haciendo que las proteínas se acumulen en niveles perjudi-

ciales y que desencadenen la muerte celular. Estudios adicionales han encontrado indicios de que, agregados de proteínas que se desarrollan dentro de las células cerebrales de personas con la enfermedad, pueden contribuir a la muerte neuronal; y que la inflamación o la sobreestimulación de las células (debido a toxinas u otros factores) pueden jugar un papel en el desarrollo de la enfermedad. Sin embargo, el papel preciso de los acúmulos de proteínas sigue siendo desconocido. Algunos investigadores especulan que estos acúmulos constituyen parte de un intento fallido de proteger a la célula. Aunque la disfunción mitocondrial, el estrés oxidativo, la inflamación y muchos otros procesos celulares puedan contribuir a la enfermedad de Parkinson, aún no se ha determinado la causa real de la muerte celular en la sustancia negra.

Por último, la rotenona, un insecticida de jardín común, se ha demostrado que causa , pero también se ha descartado como una causa frecuente de EP.

### Factores genéticos

Hay evidencias convincentes de un riesgo genético 2 veces más alto que lo normal entre los familiares de primer grado de los probados con EP. Este hecho es más llamativo en personas con Parkinson juvenil, donde 5 de cada 10 personas investigadas tienen antecedentes familiares de EP entre sus parientes de primer grado.

Se han identificado varias mutaciones genéticas asociadas con la enfermedad y se han ligado provisionalmente muchos más genes al trastorno. Aunque hoy día se sabe que son responsables de sólo una minoría de casos, su conocimiento ha proporcionado una visión extraordinaria en la patología molecular de la enfermedad.

Varios genes han sido ligados definitivamente a la enfermedad de Parkinson (tabla 2). El primero en ser identificado fue la alfa-sinucleína. En la década de 1990, los investigadores de NIH (Nacional Institutes of Health) y de otras instituciones estudiaron los perfiles genéticos de una extensa familia italiana y de tres familias griegas con enfermedad de Parkinson familiar y encontraron que su enfermedad estaba relacionada con una mutación en este gen. Encontraron una segunda mutación de la alfa-sinucleína en una familia alemana con Parkinson. Estos hallazgos impulsaron estudios sobre el papel de la alfa-sinucleína en la enfermedad, lo que llevó al descubrimiento de que cuerpos de Lewy de personas con la forma esporádica de la enfermedad contenían agregados de la proteína alfa-sinucleína. Su descubrimiento reveló un enlace potencial entre las formas hereditaria y esporádica de la enfermedad.

En 2003, investigadores que estudiaban la enfermedad de Parkinson heredada descubrieron que la enfermedad, en una larga familia, estaba causada por la triplicación del gen de alfa-sinucleína normal en una copia del cromosoma 4. Esta triplicación causó que personas de la familia afectada produjeran demasiada alfa-sinucleína normal. Este estudio mostró que un exceso de la forma normal de la proteína podría producir la enfermedad, igual que lo hace la forma anormal.

El más importante, por su frecuencia dentro del Parkinson juvenil, es el gen de la parkina. Este gen crea una proteína llamada también parkina, cuya función es ayudar a romper proteínas defectuosas dentro de las neuronas. Cuando este gen está alterado o mutado, no

cumple adecuadamente su función. Se supone que el acumulo de proteínas defectuosas contribuye a la muerte neuronal. Dos copias mutadas del gen son necesarias para que se desarrolle la enfermedad, debido al patrón de herencia autosómico recesivo. Las mutaciones del gen de la parkina causan EP juvenil, la clínica se inicia alrededor de los 40 años. Aunque esta mutación es la más común dentro de todas las causas genéticas, es responsable de menos del 1% de los casos.

**Tabla 2. Formas genéticas de parkinsonismo ESTABLECIDAS.**

PARK	Locus gen	Proteína	Herencia	Edad/Clinica	Progresión	Neuropatología
Park-1	4q21	SNCA	AD (missense)	45 (20-85) EP+Demencia	Rápida	Deg. SN + C. Lewy
Park-4			(multiplicaciones)	33	Rápida	
Park-2	6q25.2-q27	Parkina	AR	3-64 / Distonía, discinesia, beneficio sueño, autonómico	Muy lenta	Deg. SN NO C. Lewy
Park-6	1p35-36	PINK 1	AR	40 (30-68) Juvenil	Lenta	Deg. SN + C. Lewy en tronco y N. Meynert
Park-7	1p36	DJ-1	AR	33 (27-40) Juvenil ~parkina+problem conducta y distonía focal	Lenta	No descrita
Park-8	LRRK2 12q12	Dardarina	AD	Edad media (51) tardío ~EPI/Respuesta LD+/ penetrancia	Regular	Deg. SN con patología $\alpha$ -sinucleína y tau variables
Park-9	1p36	ATP13A2	AR	12-16 PK, resp. LD transitoria, signos piramidales, demencia	Rápida	No descrita • S. Kufor-Raqueb • PK Plus

Otros genes conocidos incluyen: DJ-1, PINK-1 y LRRK-2. DJ-1 normalmente ayuda a regular la actividad del gen y a proteger las células del estrés oxidativo. PINK-1 codifica a una proteína activa en las mitocondrias. Las mutaciones de este gen parecen aumentar la susceptibilidad al estrés celular. LRRK2, que se expresa como una proteína llamada dardarina, identificada originalmente en varias familias inglesas y vascas. Causa una forma de inicio tardío de la enfermedad. Estudios subsiguientes han identificado este gen en otras familias con Parkinson al igual que en un pequeño porcentaje de personas que aparentemente tenía la enfermedad esporádica.

En conjunto todas las mutaciones genéticas representan una minoría de casos de EP, inferior al 20%. La mutación del gen de la parkina tiene una evolución especialmente benigna, mientras que otras formas de EP genética son menos prometedoras.

La investigación genética en la enfermedad de Parkinson es especialmente importante porque está ayudando a encontrar pistas sobre la fisiopatología de la enfermedad. Además de

las alteraciones genéticas establecidas de las que hemos hablado, también se han identificado un número de otros genes y regiones cromosómicas que pueden jugar un papel en la enfermedad, pero aún no está suficientemente clara su implicación con la enfermedad de Parkinson (tabla 3).

**Tabla 3. Formas genéticas de parkinsonismo TENTATIVAS.**

PARK	Locus gen	Proteína	Herencia	Edad/Clínica	Neuropatología
Park-3	2p13 Susceptibilidad	?	AD	59(37-89) Demencia	Deg. SN + C. Lewy Placas y tangles en algunos
Park-5	4p14	UCHL1	AD?	50/Información limitada. No clara relevancia en EP	No reportada
Park-10	1p32 Susceptibilidad	?	AD?	Inicio tardío	No reportada
Park-11	2q34 Susceptibilidad	?	AD?	Inicio tardío	No reportada
Park-12	Xq21-q25 Susceptibilidad	?	Ligado a X	Inicio tardío	No reportada
Park-13	2p12	HTRA2	AD?	Inicio tardío	No reportada
Nombre no asignado	5q23.1-q23.3	SNCAIP (Synphylin-1)	?	Inicio tardío	No reportada
Nombre no asignado	2q22-q23	NR4A2 (Nurr1)	?	Inicio tardío	No reportada
Nombre no asignado	15q25	POLG (DNA) polimerasa ganma	?	Inicio joven, PK atípico, PNP axonal S-M	No reportada

## Patogenia/fisiopatología

Clásicamente, la alteración patológica más importante y constante en los sujetos con EP es la degeneración de la sustancia negra compacta. Sus células producen y liberan dopamina que actúa como neurotransmisor, mensajero químico responsable de transmitir señales entre la sustancia negra y el *cuerpo estriado*, controlando sus actividades de descarga y regulando de esta forma el movimiento. Las dianas directas de la sustancia negra y su información mediada por la dopamina, son el putamen y el caudado; llamados en conjunto cuerpo estriado. La sustancia negra junto con el cuerpo estriado, son componentes esenciales de un complejo circuito cerebral que finalmente informa a la corteza cerebral para ejecutar y modular los actos motores voluntarios y automáticos.

La pérdida de dopamina produce patrones anormales de activación nerviosa dentro del cerebro que causan deterioro del movimiento. Los estudios demuestran que la mayoría de

los pacientes con Parkinson ha perdido 60 a 80 por ciento o más de células productoras de dopamina en la sustancia negra en el momento de la aparición de los síntomas. Estudios recientes han mostrado que las personas con Parkinson también tienen pérdida de las terminaciones nerviosas que producen norepinefrina. La norepinefrina, estrechamente relacionada con la dopamina, es el mensajero químico principal del sistema nervioso simpático, que es la parte del sistema nervioso que controla funciones autonómicas, como el pulso y la presión arterial. La pérdida de norepinefrina puede ayudar a explicar varios de los problemas clínicos no motores que aparecen en la EP.

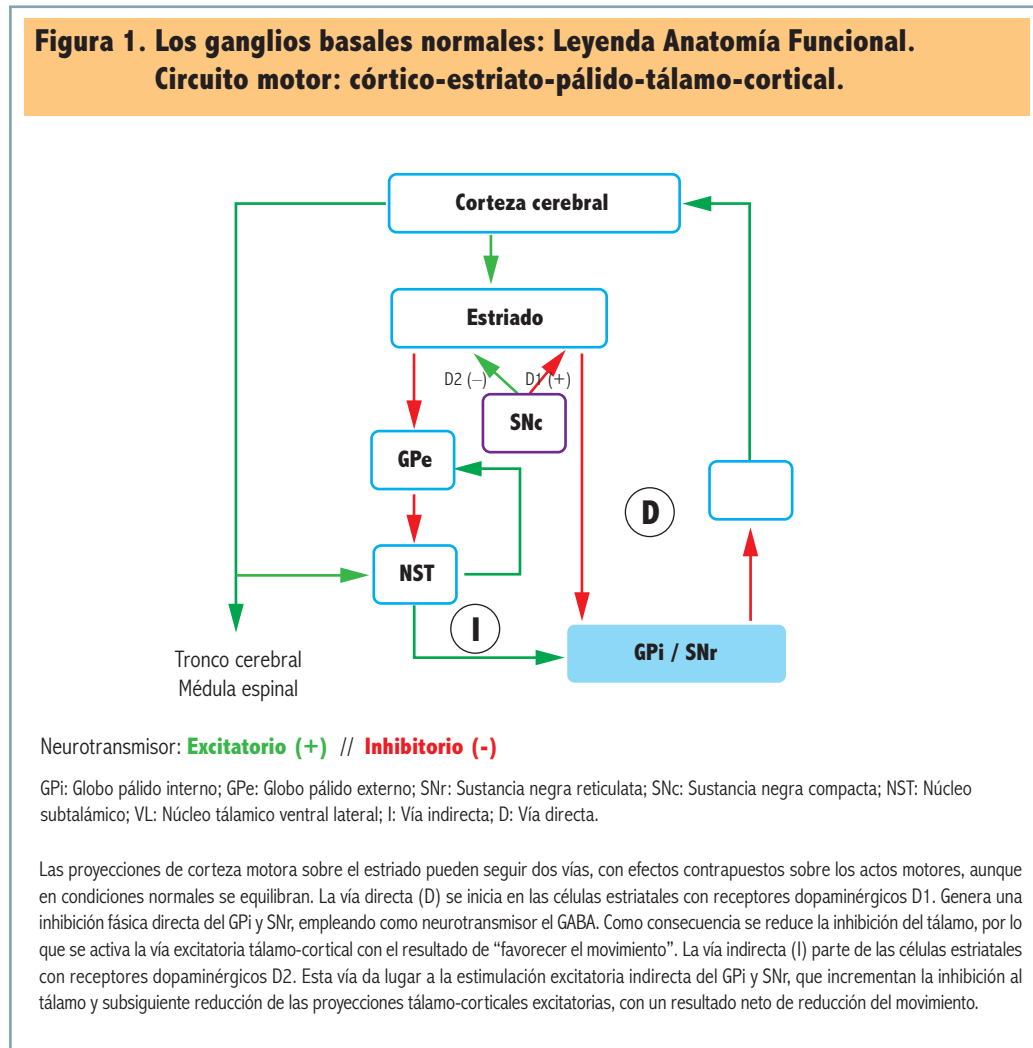
### Anatomía funcional

Los ganglios basales (GB) son un grupo de núcleos grises situados en el diencefalo y mesencefalo, anatómicamente independientes, pero fisiológicamente relacionados. Las estructuras anatómicas que constituyen los GB son el estriado (caudado, putamen, *accumbens* y tubérculo olfatorio), el globo pálido, con su porción interna (GPi) y externa (GPe), el núcleo subtalámico (NST) y la sustancia negra, con su *pars reticulata* (SNr) y su *pars compacta* (SNc). La sustancia negra *reticulata* y el núcleo pálido interno son morfológica y químicamente similares, y por ello, van funcionalmente unidos. Los GB parecen funcionar como componentes de una familia de circuitos anatómicamente segregados que tienen origen en áreas corticales específicas.

El circuito motor parte de diferentes partes de la corteza cerebral: área motora suplementaria, corteza motora y premotora, áreas prefrontales y ciertas áreas corticales somatosensitivas; y pasa a través de las regiones motoras de los diferentes núcleos de los GB y del complejo ventrolateral del tálamo. Las proyecciones desde las áreas de la corteza cerebral que originan el circuito motor se dirigen al putamen, que es la parte del estriado implicada en el control motor. Esta vía corticoestriatal utiliza el ácido glutámico como neurotransmisor y es excitadora.

Desde el putamen parten eferencias que terminan en ambos segmentos del globo pálido y en la sustancia negra *reticulata*, y que utilizan el ácido gamma-aminobutírico (GABA) como neurotransmisor inhibitorio. La desigual distribución de péptidos en estas vías eferentes ha permitido definir la existencia de dos vías estriopalidales diferentes. Una de ellas proyecta en el GPe y contiene GABA como neurotransmisor y encefalina como neuromodulador, y es conocida como **vía indirecta**. La otra, una vía monosináptica llamada **vía directa**, proyecta en el complejo GPi/SNr, y utiliza GABA como neurotransmisor, y la sustancia P y dinorfina como neuromoduladores. Ambas vías confluyen finalmente y regulan la actividad del GPi/SNr, que constituye la principal eferencia del complejo estriato-palidal. La **vía directa** ejerce una acción inhibitoria sobre el complejo GPi/SNr, y utiliza el GABA como neurotransmisor. Como consecuencia se reduce la inhibición del tálamo, por lo que se activa la vía excitatoria tálamo-cortical con el resultado de **“favorecer el movimiento”**. En la **vía indirecta**, el estriado se proyecta sobre el GPe y este sobre el NST, que finalmente actúa sobre el complejo GPi/SNr. Esta vía da lugar a la estimulación excitatoria indirecta del GPi y SNr. Las proyecciones del pálido interno sobre el tálamo ejercen una función inhibitoria con la consecuente reducción funcional de las proyecciones tálamo-corticales excitatorias, impidiendo por tanto la activación cortical. El resultado neto es la **“reducción del movimiento”**.

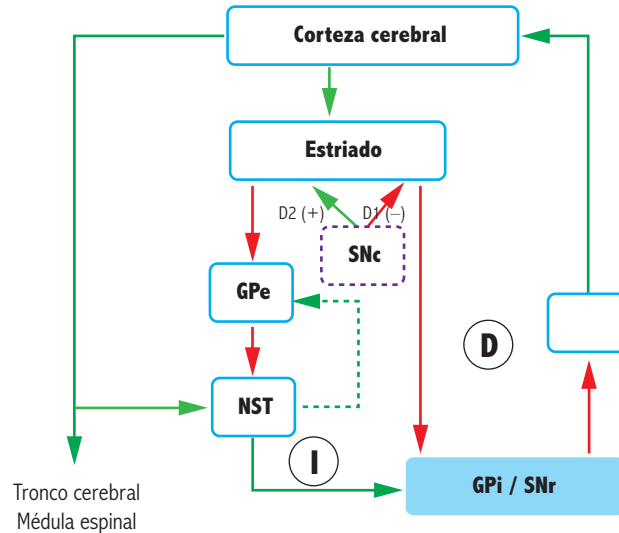
En sujetos sanos, la liberación de dopamina sobre el estriado, provoca la activación de la vía directa, que inhibe el complejo GPi/SNr y por tanto activa la corteza premotora al desinhibir al tálamo. Por otra parte, la activación dopaminérgica de la vía indirecta reduce la actividad inhibitoria del GPi/SNr; con lo que se facilita la realización del movimiento. Este sistema actúa de manera paralela sobre las proyecciones tálamo-corticales que en definitiva modulan la excitabilidad de las áreas motoras corticales (figura 1).



En el parkinsonismo, al existir un déficit de dopamina, la vía directa no se activa, con lo cual no se produce la inhibición fisiológica del pálido interno. Además, tampoco se inhibe la vía indirecta, existiendo por ello una activación excesiva del NST y por tanto del GPi/SNr. El resultado neto en el parkinsonismo es la producción de una hiperactividad patológica del pálido interno, un aumento de la inhibición talámica y en definitiva una falta de activación de la corteza premotora, que produce los síntomas de la enfermedad. Este modelo funcional del sistema motor de los GB se acepta de manera generalizada aunque deja algunos hechos sin explicación (figura 2).



**Figura 2. Fisiopatología de los trastornos del movimiento hipocinéticos.**



Neurotransmisor: **Excitatorio (+)** // **Inhibitorio (-)**

GPi: Globo pálido interno; GPe: Globo pálido externo; SNr: Sustancia negra reticulata; SNc: Sustancia negra compacta; NST: Núcleo subtalámico; VL: Núcleo talámico ventral lateral; I: Vía indirecta; D: Vía directa.

La depleción de dopamina induce modificaciones que conducen a una hiperactividad del NST. El resultado es un incremento en la actividad de GPi y SNr con la consecuente inhibición anormal de la corteza motora.

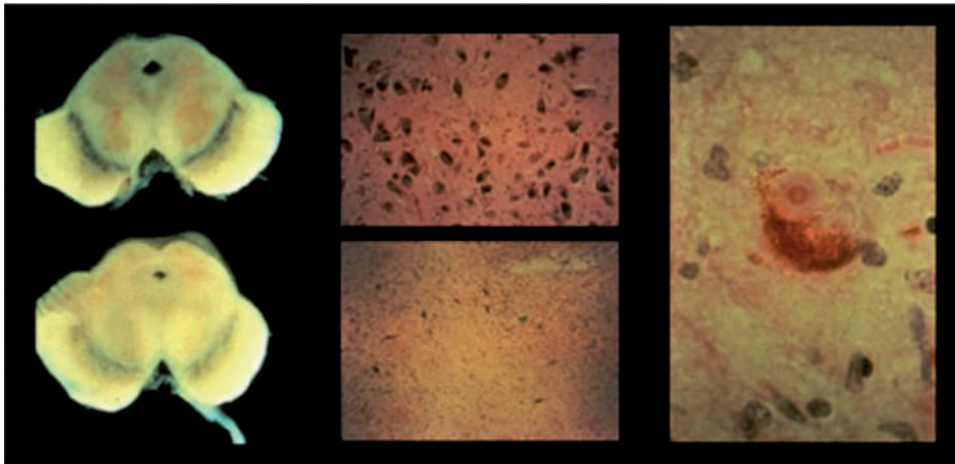
## Anatomía Patológica

A nivel macroscópico, el cerebro parkinsoniano muestra principalmente despigmentación de la sustancia negra compacta y del *locus coeruleus* (imagen 1). No existen anomalías llamativas a nivel cortical, en la sustancia blanca ni en los ganglios basales. A nivel microscópico, la pérdida en la SNc es de al menos un 50% con respecto al cerebro normal. Aunque la EP tiene un inicio focal y conserva cierta asimetría clínica a lo largo de la evolución, el recuento celular no suele mostrar asimetría significativa en el número de neuronas entre ambas sustancias negras.

Histológicamente, la marca que aparece en las células alertando su degeneración, son los cuerpos de Lewy; inclusiones dentro del citoplasma de la neurona, compuestos por un elevado número de proteínas, entre las que destaca principalmente la alfa-sinucleína. En la EP, estos aparecen en otras áreas cerebrales además de en la sustancia negra. El hecho de que la mayor parte de las proteínas que forman los cuerpos de Lewy se encuentren fosforiladas y que la enzima superóxido dismutasa se encuentre presente dentro de los cuerpos sugiere la implicación de mecanismos oxidativos en su formación. La ausencia de la proteína tau en los cuerpos de Lewy aumenta la especificidad de estas inclusiones en relación con el origen de la EP, dada la importancia de la proteína tau en otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer, demencia frontotemporal o

degeneración corticobasal. Sin embargo, al igual que ocurre con el resto de inclusiones intraneuronales en las enfermedades neurodegenerativas, la importancia etiopatogénica de los cuerpos de Lewy no está aclarada, es decir, no se conoce aún con precisión por qué se forman los cuerpos de Lewy o qué papel juegan en el desarrollo de la enfermedad. En concreto, no se ha definido si representan neuronas en proceso de degeneración o se trata de una respuesta reactiva a un proceso tóxico, siendo por tanto un mecanismo de defensa intracelular, retardando de algún modo la muerte celular.

### Imagen 1. Cambios patológicos en pars compacta de la sustancia negra y micrografía de cuerpos de Lewy.



En la parte izquierda se muestra pérdida severa de neuromelanina en la pars compacta de la sustancia negra (SNc) en un paciente con EP (abajo), comparado con un sujeto normal (arriba). En las fotos del medio aparece marcada reducción de neuronas dopaminérgicas en SNc, en paciente con EP (abajo) comparado con un individuo normal (arriba). En la parte derecha se muestra una neurona aun viva conteniendo un cuerpo de Lewy. Tinción: hematoxilina & Eosina. El cuerpo de Lewy aparece con una porción central densa (que contiene material proteínaceo) rodeado por un halo pálido (que contiene sinucleína y neurofilamentos).

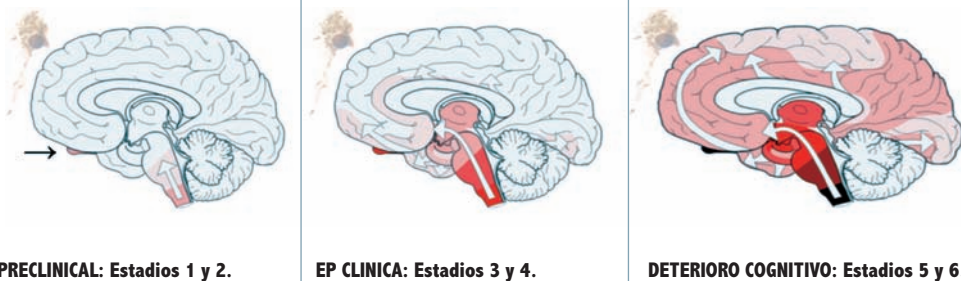
Los cuerpos de Lewy en la sustancia negra también suelen estar en el cerebro de personas sin EP aparente. Además, se ha observado la pérdida de aproximadamente 50% de las células pigmentadas en la sustancia negra del cerebro de personas que tienen 80 años y no tienen EP, mientras en el cerebro de las personas de la misma edad con EP se ha perdido aproximadamente el 85% de estas células. Por lo tanto, se ha sugerido que las personas con EP experimentan un proceso acelerado de envejecimiento. Los patrones de pérdida neuronal también muestran diferencias en su localización anatómica dentro de la sustancia negra, entre el envejecimiento del cerebro normal y el cerebro con EP: en la EP, la pérdida neuronal es preponderante a nivel de la región lateral y ventral de la SNc, mientras que durante el envejecimiento se aprecia una pérdida preferente de la población de neuronas situadas en la zona medial. Por tanto, el proceso de muerte neuronal en la EP no puede considerarse simplemente una acentuación de la pérdida neuronal asociada al envejecimiento normal.

Aunque es innegable que el riesgo de EP aumenta con la edad, parece improbable que la EP sea simplemente una aceleración del envejecimiento normal, ya que la ubicación y velocidad de pérdida neuronal difieren entre el envejecimiento del cerebro normal y el cerebro con EP.

Por otro lado, se desconoce la duración de la EP presintomática, aunque estimaciones extrapoladas de estudios de imágenes cerebrales sugieren 3-5 años. Suelen detectarse antes en el tiempo las formas temblorosas que las rígido-acinéticas; estas últimas al evolucionar lentamente pasan inadvertidas con frecuencia hasta condicionar franca limitación funcional. Se ha estimado que cuando el paciente muestra sus primeros síntomas, en sustancia negra hay una pérdida del 60-70% de neuronas dopaminérgicas. Braak y col. han estudiado la evolución de la patología por cuerpos de Lewy en cerebros de sujetos con y sin EP clínica. Estos autores proponen que los cuerpos de Lewy comienzan a acumularse antes del diagnóstico, y en regiones del sistema nervioso fuera de la sustancia negra, afectando a otros sistemas de neurotransmisores diferentes de la dopamina (figura 3). Describen el proceso patológico en seis estadios, definidos por las regiones nerviosas donde se acumulan los cuerpos de Lewy:

- Estadio 1: núcleo motor dorsal del vago; estructuras olfatorias anteriores.
- Estadio 2: núcleos de la porción inferior del raphe; *locus coeruleus*.
- Estadio 3: sustancia negra; amígdala; núcleo basal de Meynert (Es en esta fase cuando es posible hacer el diagnóstico clínico por la presencia de los síntomas y signos motores).
- Estadio 4: mesocortex temporal.
- Estadio 5: neocortex temporal; áreas corticales de asociación sensitiva y áreas promotoras.
- Estadio 6: neocortex; áreas sensitiva y motora primarias.

**Figura 3. Estadios de Braak, de depósito de sinucleína que se piensa están relacionados con la evolución de la enfermedad de Parkinson.**



Los depósitos patológicos (neuritas de Lewy) aparecen primero en bulbo raquídeo y estructuras olfativas (estadio 1), se diseminan más rostralmente al tronco cerebral afectando a protuberancia y *locus coeruleus* (estadio 2) y a mesencéfalo y sustancia negra (estadio 3). En estadios 4 a 6 la extensión es más rostral del tálamo al mesocórtex y neocórtex.

Braak H, et al. *J Neurology*. 2002; 249(suppl. 3):1.432-59.

El proceso patológico de depósito de alfa-sinucleína, parece comenzar en dos localizaciones y extenderse secuencialmente de forma predecible y topográfica en seis estadios durante los cuales diferentes estructuras del sistema nervioso van afectándose. En cada estadio se añaden alteraciones en nuevas localizaciones, aumentando la severidad de las afectadas en los estadios previos.

Todo este último aspecto tiene especial interés, ya que supone un dato demostrativo de la múltiple y variada afectación que tiene la EP en el sistema nervioso, a la vez que justifica toda la clínica no motora que pueden manifestar estos pacientes, y que claramente no está vinculada a la disfunción dopaminérgica ni de la sustancia negra exclusivamente.

### Alteraciones bioquímicas y apoptosis

El proceso degenerativo de la EP se inicia aparentemente por la pérdida neuronal en la SNc y la consecuente reducción en la concentración dopaminérgica en la región dorsolateral del putamen. A medida que la enfermedad progresa, el déficit dopaminérgico abarca el estriado y la degeneración neuronal se extiende a otros núcleos y áreas cerebrales. Un aspecto fundamental en la perspectiva terapéutica de la EP consiste en elucidar las causas y mecanismos implicados en el origen de la pérdida selectiva y focal de neuronas dopaminérgicas de la SNc. El déficit inicial de dopamina conduce a un aumento compensatorio en la síntesis dopaminérgica en las neuronas remanentes, reflejado en el incremento del cociente ácido homovanílico/dopamina. Paralelamente, el metabolismo de la dopamina genera radicales libres y especies reactivas oxigenadas (ROS), lo cual, unido a la reducción en la SNc de varias enzimas peroxidativas, provoca un aumento en el estrés oxidativo y un exceso en la producción de radicales libres. En este sentido, cabe destacar la marcada reducción en los niveles de expresión de las enzimas glutatión y superóxido dismutasa, así como un aumento en la concentración de hierro y de la peroxidación lipídica. Estos hallazgos pueden tener mayor importancia en el contexto de la probable existencia de un déficit mitocondrial en la EP. Así, se ha constatado una reducción media del 37% en la actividad del complejo I de la cadena respiratoria mitocondrial en la SNc, alteración relativamente específica y no presente en otros procesos neurodegenerativos frecuentes. Una de las alteraciones principales en la puesta en marcha de la apoptosis durante la fase efectiva es la reducción del potencial de membrana mitocondrial, fenómeno que ocurre unas 3-6 horas antes de la fragmentación de DNA nuclear y en paralelo con un aumento en la concentración de calcio intramitocondrial.

El potencial de membrana mitocondrial ( $-150$  mV) se mantiene dentro del rango normal gracias a la actividad de los complejos I, III y IV de la cadena mitocondrial que activan la bomba de protones hacia el citoplasma generando un gradiente iónico. Un defecto en la producción energética conduce secundariamente a una caída del potencial de membrana que, cuando alcanza valores de aproximadamente  $-60$  mV, provoca la apertura del "poro de permeabilidad transicional" (PTP) y, en consecuencia, la liberación hacia el citoplasma de un alto número de moléculas de pequeño tamaño que actúan como señales proapoptóticas. Paralelamente, dicho aumento en la permeabilidad de la membrana o apertura del poro mitocondrial da lugar a la salida al citoplasma de agentes oxidativos (ROS), que ace-

leran la generación de radicales libres y la peroxidación lipídica, provocando finalmente la condensación cromatínica y el arrugamiento celular. El problema principal con la apoptosis y el proceso neurodegenerativo de la EP es que no parece probable que este sea el principal mecanismo de muerte neuronal, por lo que su papel sería secundario.

### Cambios metabólicos y excitotoxicidad

El déficit dopaminérgico provoca una serie de modificaciones en los procesos de excitación-inhibición de los GB que producen un aumento excesivo en la actividad del NST y su proyección glutamatérgica excitadora, principalmente al GPe, GPi, SNr y SNc. La hiperactividad del núcleo subtalámico y el consecuente aumento en la actividad inhibitoria eferente desde el GPi/SNr, que provoca una hipoactividad de las proyecciones motoras tálamo-cortical y del tronco encefálico, es la característica fisiopatológica principal del estado parkinsoniano. Sin embargo, los mecanismos intermedios que median el aumento en la actividad neuronal del núcleo subtalámico como consecuencia del déficit dopaminérgico no están del todo aclarados.

El modelo original de la organización funcional y fisiopatología de los ganglios basales sugirió que la pérdida del tono dopaminérgico sobre el estriado provocaba un estado de hipoactividad del globo pálido externo que, a su vez, conllevaba a la desinhibición del núcleo subtalámico. Recientemente, sin embargo, se ha mostrado que la hiperactividad del núcleo subtalámico precede la pérdida de terminales dopaminérgicas en el estriado y, sobre todo, a los cambios en la actividad neuronal del globo pálido externo. Por ello, está cobrando creciente interés el estudio del control dopaminérgico directo del globo pálido y del núcleo subtalámico, así como otras fuentes de excitación al núcleo subtalámico, tales como el complejo parafascicular-centro mediano del tálamo o el núcleo pedúnculo pontino del tronco encefálico.

La importancia del estado de hiperactividad del núcleo subtalámico radica principalmente en la presencia de una proyección glutamatérgica a la SNc, así como al área ventro tegmental que podría contribuir o de hecho jugar un importante papel en el proceso neurodegenerativo de la EP. A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, tales como la enfermedad de Alzheimer o la esclerosis lateral amiotrófica, en las que también se ha sugerido la participación del ácido glutámico en el origen del proceso neurodegenerativo a través de un mecanismo de excitotoxicidad, la EP es la única entidad en la cual existe de hecho una hiperactividad glutamatérgica y una base anatomofuncional que sustenta la alta posibilidad de un papel etiopatogénico de este mecanismo. Si así fuese, sería posible reducir la evolución progresiva de la EP bloqueando el exceso de actividad glutamatérgica del NST, bien por métodos farmacológicos o quirúrgicos.

### Clínica

El proceso neurodegenerativo es lento y por tanto suele llevar varios años de evolución antes de que el paciente sea consciente de los problemas que le produce. Este retardo en identificar los síntomas es variable según la clínica de inicio, menor si comienza con tem-

bor; signo estéticamente manifiesto; y mayor si es con bradicinesia, sobre todo si el inicio es en extremidades izquierdas en personas diestras.

Los síntomas cardinales de la EP, típicamente asimétricos desde el inicio y durante toda la evolución, son: brandicinesia/acinesia, temblor en reposo de 4-6Hz, rigidez e inestabilidad postural (rara en la EP temprana). Constituyen el apoyo diagnóstico fundamental, y en mayor o menor grado responden a tratamiento con levodopa.

Pero en la EP son muchos más los síntomas que presenta en paciente y es de gran importancia estar familiarizados con ellos, ya que en ocasiones son incluso más marcados, o a veces más limitantes/invalidantes que los síntomas motores clásicos. Aunque constituyen grupos de síntomas bien definidos, de forma general nos referimos a ellos como síntomas no-motores, para diferenciarlos de los clásicos y bien conocidos síntomas motores. El tipo y cantidad de síntomas, así como su severidad, varía de unos pacientes a otros. Algunos de estos síntomas son mas frecuentes al inicio, incluso son manifiestos antes del diagnóstico, otros, en cambio, aparecen a lo largo de la evolución. En ocasiones, sólo son evidentes para el paciente fluctuante (respuesta intermitente a los fármacos; ver mas adelante en apartado de tratamiento); y se resuelven con el efecto de los fármacos dopaminérgicos. Por último, algunos aparecerán antes o después con los años de evolución de la enfermedad. No obstante, es difícil predecir en un paciente concreto, que conjunto de síntomas va a presentar y como va a progresar su evolución clínica, por lo que es imprescindible estar muy alerta y realizar interrogatorios muy completos que permitan definir todo el espectro sintomático en cada paciente. El espectro de síntomas en la EP se describe en la tabla 4.

**Tabla 4. Espectro de síntomas en la enfermedad de Parkinson.**

**A. Síntomas motores cardinales**

- Temblor
- Bradicinesia: lentitud
- Rigidez
- Marcha: lenta, torpe, congelación, dificultad mayor en espacios estrechos, arrastre de pies, dificultad para el inicio. Reducción o ausencia de braceo al andar
- Inestabilidad postural (nunca precoz en la EP)

**B. Otros síntomas motores**

1. Craneofaciales

- Ausencia de expresión facial
- Reducción de la frecuencia del parpadeo
- Trastornos del habla: reducción del volumen de la voz, entonación y vocalización (hipofonía, disartria hipocinética, palilalia –repetición de frase o palabra con rapidez en aumento–)
- Dificultad para tragar (disfagia)
- Aumento de salivación/babeo (sialorrea)

**Tabla 4. Espectro de síntomas en la enfermedad de Parkinson (continuación).**

2. Visuales

- Visión borrosa
- Sensibilidad a contrastes alterada
- Sacadas hipométricas
- Reflejo oculovestibular alterado
- Limitación de mirada hacia arriba y convergencia
- Apraxia de la apertura de párpados

3. Musculoesqueléticos

- Micrografía
- Distonía
- Mioclonus
- Cifosis
- Escoliosis
- Camptocormia
- Dificultad para levantarse de una silla
- Dificultad para moverse/dar la vuelta en la cama
- Enlentecimiento de todas las actividades diarias
- Debilidad
- Cansancio, fatiga

**C. Síntomas no-motores**

1. Sensitivos

- Disminución del sentido del olfato (identificación, discriminación y detección)
- Calambres dolorosos en piernas
- Acorchamiento en extremidades
- Dolor de diferentes características y localización
- Molestias torácicas
- Inquietud

2. Cognitivos/Psiquiátricos

- Depresión
- Ansiedad
- Abulia o apatía
- Cambios de humor
- Ataques de pánico
- Cansancio, astenia
- Confusión
- Lentitud del pensamiento
- Alteración cognitiva, demencia subcortical

**Tabla 4. Espectro de síntomas en la enfermedad de Parkinson (continuación).**

• Alucinaciones (visuales > auditivas)
• Delirios
• Psicosis
• Trastorno de control de impulsos
3. Autonómicos
• Sensación de frío/calor
• Aumento de sudoración
• Hipotensión al cambiar de postura (ortostatismo)
• Molestias abdominales
• Disfagia
• Aumento de salivación/babeo (sialorrea)
• Estreñimiento
• Aumento de frecuencia/urgencia urinaria
• Disfunción erectil/impotencia, en el hombre
• Sequedad, tirantez vaginal e incapacidad para alcanzar el orgasmo en mujeres
4. Trastornos del sueño
• Dificultad para conciliarlo
• Fragmentación
• Despertar precoz
• Síndrome de piernas inquietas
• Movimientos periódicos de extremidades durante el sueño
• Trastorno del sueño de fase REM (movimientos intensos relacionados con un aumento de tono muscular durante la fase REM. Actúan sus sueños o realizan vocalizaciones)
• Excesiva somnolencia diurna
• Ataques de sueño

El perfil clínico de la EP ha cambiado en las últimas décadas con la introducción de la levodopa y otros fármacos de acción dopaminérgica, mejorando los signos cardinales de la enfermedad y la esperanza de vida. Sin embargo, la progresión de la enfermedad acaba provocando una respuesta farmacológica insatisfactoria y un deterioro del estado físico y mental en una elevada proporción de pacientes. El carácter progresivo del proceso neurodegenerativo es el principal factor asociado con este patrón evolutivo.

Merece una consideración especial la enfermedad de Parkinson de inicio joven, definida como aquella cuyos síntomas comienzan antes de los 45 años. Esta subpoblación tiene ciertas peculiaridades clínicas, farmacológicas y evolutivas respecto a la enfermedad de Parkinson de comienzo tardío. Entre las más relevantes: predomina el síndrome rígido-acinético con baja frecuencia de temblor como síntoma inicial, los síntomas sensitivos tempranos en miem-



bros o en la espalda y los síntomas autonómicos son frecuentes, así como la distonía focal de inicio (aunque también se presenta sobre todo en los períodos “off” en la enfermedad avanzada), y la difusión de los síntomas de un hemicuerpo al otro es más rápida, por lo que la asimetría de los signos motores es menor al cabo de pocos años. La incidencia de deterioro cognitivo es menor y la demencia sólo se observa en etapas muy tardías de la enfermedad. Por otra parte, el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias es más frecuente y precoz tras el inicio del tratamiento con levodopa. El mismo planteamiento se puede hacer para la forma dominante asociada al gen de la alfa sinucleína, cuya edad media de comienzo (46 años), también claramente por debajo de la media de EP esporádica. Por tanto, la edad de comienzo de la enfermedad de Parkinson se convierte así en una variable de capital importancia en la aparición y evolución del proceso degenerativo.

### Síntomas motores cardinales

Las características de estos son cruciales en el diagnóstico clínico de la EP y parkinsonismos. Es por ello importante detenerse en su descripción más precisa.

El **temblor parkinsoniano** se define como el temblor que se encuentra presente en un paciente con el diagnóstico de enfermedad de Parkinson. Tiene una apariencia característica, típicamente, se manifiesta como un movimiento rítmico hacia adelante y atrás a una velocidad de 4-6 latidos por segundo. Se produce por contracción alternante de músculos antagonistas. Puede involucrar el pulgar y el índice y parecer un temblor como “rodar píldoras”. A menudo comienza en una mano, aunque a veces se afecta primero un pie o la mandíbula. La forma más común es el temblor de reposo, aunque no es infrecuente que se acompañe de diversos grados de temblor postural o cinético. Es característico que el temblor aparezca más pronunciado unos segundos después de que las manos descansan sobre una mesa (temblor re-emergente). Desaparece generalmente durante el sueño o mejora con el movimiento intencional.

La **rigidez**, o resistencia al movimiento, consiste en el incremento del tono durante el movimiento pasivo de una extremidad. Afecta a la mayoría de las personas con enfermedad de Parkinson. Puede ser constante durante todo el desplazamiento de la extremidad o durante la excursión completa del movimiento (llamada rigidez en tubo de plomo), pero también se puede percibir en la exploración una rigidez entrecortada en diente de sierra (“rueda dentada”) y que no es sino manifestación clínica del temblor frecuentemente asociado a los síndromes parkinsonianos. Esta rigidez es generalmente más evidente en los segmentos distales de las extremidades, en las articulaciones de la muñeca y el tobillo, aunque es también reconocible en segmentos intermedios como el codo o la rodilla. Para evaluar la rigidez en la exploración es imprescindible que el paciente esté en completa relajación. Tras valorar la existencia o no de rigidez con el paciente totalmente relajado (tono muscular basal), debe volverse a evaluar en la misma extremidad, mientras el paciente ejecuta movimientos de activación con otra extremidad (abrir y cerrar la mano o dibujar círculos en el aire), o tareas que cambian su atención (sustracciones desde 100 de 7 en 7, u otras tareas) para detectar aumento en el tono muscular. Estas maniobras de activación permiten la detección de alteraciones sutiles del tono que hubieran pasado desapercibidas en reposo, y detectan un incremento en el tono muscular mayor con distracción o cambio de atención, que en situación basal; condición típica en la EP.

La **bradicinesia** o el retardo y pérdida del movimiento espontáneo y automático, es particularmente frustrante debido a que puede hacer que las tareas simples sean más difíciles y costosas. La persona no puede realizar rápidamente movimientos rutinarios. Las actividades, antes realizadas rápida y fácilmente, como asearse y vestirse, pueden tomar varias horas. Se define como la lentitud en la ejecución del movimiento con reducción progresiva de la velocidad y amplitud de los movimientos repetitivos. Se asocia frecuentemente con rigidez. Otras expresiones de la bradicinesia son la disminución del volumen de la voz, que se hace monótona; la inexpresividad facial y la reducción de la frecuencia del parpadeo. También, la reducción en la amplitud y tamaño de la escritura o micrografía, y la reducción de los movimientos de braceo durante la marcha. Para explorar la bradicinesia hay que visualizar la ejecución de movimientos concretos con determinadas partes del cuerpo y es importante explicar al paciente que debe realizarlas con la mayor amplitud y velocidad posibles, para evaluar de forma objetiva la reducción en ambas, amplitud y velocidad, a medida que se mantiene el acto motor requerido. La exploración debe efectuarse estando enfrente del paciente, al paciente sentado confortablemente en una silla sin reposabrazos y con una altura adecuada a su estatura que le permita una completa relajación de las piernas. Las maniobras que se utilizan con más frecuencia comprenden: apertura y cierre del puño, prono-supinación de la muñeca, golpeteo con los dedos de la mano en una superficie, contar los dedos oponiendo el pulgar al resto de dedos de la mano y el tapping que consiste en, de forma repetida, oponer y separar el pulpejo del dedo pulgar al del dedo índice consiguiendo una máxima amplitud del movimiento. Todas estas maniobras examinan la bradicinesia en extremidades superiores a nivel distal. En extremidades inferiores se solicita al paciente que golpee el suelo con la planta del pie intentando levantarlo al menos un palmo. Más distalmente se examina la capacidad de golpeteo en el suelo con la punta de los dedos o con el talón dejando la parte opuesta del pie fija. En todas estas maniobras debe evaluarse no sólo la rapidez de ejecución del movimiento, sino también la amplitud y la ritmicidad de este. En ocasiones el único signo sugestivo de bradicinesia es la pérdida precoz del ritmo del movimiento y la fatiga temprana.

Aunque no se tiene en cuenta en la práctica clínica, conceptualmente hay que distinguir entre la *bradicinesia* o lentitud en la ejecución del movimiento y la *acinesia* o dificultad para iniciar un movimiento determinado.

La **estabilidad postural** o deterioro del equilibrio, hace que los pacientes se caigan fácilmente. Se encuentra afectada en la mayoría de pacientes parkinsonianos tras varios años de evolución de la enfermedad. Las personas afectadas pueden desarrollar una postura encorvada en la cual la cabeza está inclinada y los hombros caídos.

La forma más habitual de explorar los reflejos posturales consiste en colocar al paciente en bipedestación delante del explorador, instruyéndole para que se mantenga firme y manteniendo el equilibrio con las piernas discretamente separadas. El explorador desde detrás del paciente le empuja hacia atrás de forma brusca. El paciente se mantiene estable si no hay alteración de los reflejos posturales, o efectúa corrección postural dando algunos pasos hacia atrás si hay discreta alteración. En el caso de que los reflejos posturales se encuentren muy afectados o ausentes el paciente caerá hacia atrás por lo que debemos estar bien dispuestos para sostenerle. En la exploración del equilibrio se deben observar también las reacciones de sostén, es decir, los mecanismos por los cuales el paciente es capaz de man-

tener la postura de bipedestación y cómo el paciente se levanta de la silla. Ello nos da idea de la activación de la musculatura antigravitatoria. Estas reacciones suponen ajustes del posicionamiento del centro de gravedad y de la contracción de músculos agonistas y antagonistas necesarios para mantener la postura en bipedestación. Estos reflejos sostén no se alteran hasta fases tardías de la EP, pero pueden estar muy afectadas en fases iniciales de otros parkinsonismos.

También es de utilidad la observación de la existencia de reacciones anticipatorias y de rescate: estas reacciones posturales que se dan en múltiples situaciones de la vida normal, consisten en los ajustes de la fuerza de contracción muscular y del centro de gravedad que tienen lugar en previsión de una acción que se va a ejecutar de inmediato como, por ejemplo, coger un peso importante. Gracias a estos reflejos, el organismo se reequilibra y se previene la caída. Las reacciones de rescate se producen cuando irremediablemente se ha perdido la estabilidad y el paciente cae como consecuencia de ello. En ese caso, de forma refleja, se adoptan posturas que permitan proteger áreas importantes del cuerpo o se disponen elementos de protección como, por ejemplo, cubrir la cara con las manos. En muchos pacientes con enfermedades que cursan con parkinsonismo, se han perdido incluso las respuestas de rescate, por lo que, en caso de llegarse a producir una caída, el paciente cae sin que siquiera presente las reacciones de protección de zonas corporales que albergan órganos vitales como la cara o la cabeza. En estos pacientes es característica la forma de sentarse en una silla dejándose caer a peso, sin ningún control de la distribución de fuerzas del organismo y con evidente pérdida del control sobre el centro de gravedad. Por este motivo, resultan muy frecuentes no sólo las caídas, sino los traumatismos craneales y faciales en pacientes con parkinsonismos como la parálisis supranuclear progresiva o la atrofia multisistémica, en fases avanzadas.

Como veremos más adelante, en la evolución de la enfermedad, los cambios en la respuesta al tratamiento dopaminérgico complican esto de forma importante. Los pacientes fluctuantes tiene más síntomas además de los motores clásicos, capaces de responder y mejorar con un adecuado ajuste de fármacos. Coincidente con este aspecto positivo, hay ocasiones con presencia de los mismos u otros síntomas que no se modifican con el tratamiento dopaminérgico, y esto no permite excluir que formen parte de la clínica parkinsoniana, pero la incertidumbre dificulta el manejo terapéutico.

### Otros síntomas frecuentes

**Depresión.** Es un problema común y puede aparecer precozmente en el curso de la enfermedad, aún antes de que se noten otros síntomas motores. Afortunadamente, la depresión generalmente puede ser tratada con éxito con fármacos antidepresivos.

**Cambios emocionales.** Algunas personas con enfermedad de Parkinson se vuelven miedosas e inseguras. Tal vez, teman no poder sobrellevar nuevas situaciones. Es posible que no deseen viajar, ir a fiestas o socializar con amigos. Algunas pierden su motivación y se vuelven más dependientes de sus familiares. Otras pueden volverse irritables o atípicamente pesimistas.

**Dificultad para deglución y masticación.** Los músculos usados para deglutir pueden funcionar con menor eficiencia en las etapas tardías de la enfermedad. En estos casos, los ali-

mentos y la saliva pueden acumularse en la boca, lo que puede ocasionar ahogos o babeo. Estos problemas también pueden dificultar la nutrición adecuada. El manejo terapéutico esencial de estos problemas es por medio de logopedia y terapia ocupacional.

**Cambios en el habla.** Cerca de la mitad de los pacientes con la enfermedad tiene problemas con el habla. Pueden hablar con bajo tono o voz monótona, vacilar antes de hablar, arrastrar o repetir las palabras, o hablar demasiado rápido.

**Problemas urinarios o estreñimiento.** En algunos pacientes, pueden producirse problemas con la vejiga y el intestino debido al funcionamiento incorrecto del sistema nervioso autónomo, responsable de la regulación de la actividad del músculo liso. Algunas personas pueden volverse incontinentes, mientras que otras tienen dificultad para orinar. Es frecuente el estreñimiento debido a que el tracto intestinal funciona con mayor lentitud. El estreñimiento también puede estar causado por la inactividad física, comer una dieta inadecuada o beber pocos líquidos. Los fármacos antiparkinsonianos que se usan habitualmente, también contribuyen al estreñimiento. Puede ser un problema persistente y en casos raros, suficientemente serio como para requerir la hospitalización.

**Problemas de la piel.** En la enfermedad de Parkinson, es habitual la dermatitis seborreica en la piel de la cara, particularmente en la frente y en los lados de la nariz, así como en el cuero cabelludo causando caspa. En otros casos, la piel puede volverse muy seca. Estos problemas también son el resultado de la disfunción del sistema nervioso autónomo. La sudoración excesiva, otro síntoma habitual, es en ocasiones controlable con fármacos antiparkinsonianos, aunque no siempre.

**Problemas para dormir.** Los problemas para dormir habituales en la enfermedad de Parkinson comprenden la dificultad para iniciar el sueño, permanecer dormido por la noche por fragmentación, sueño intranquilo, pesadillas y sueños vívidos y somnolencia o inicio súbito del sueño durante el día.

**Demencia u otros problemas cognitivos.** A lo largo de la evolución de la enfermedad, no es infrecuente la aparición de problemas de memoria y pensamiento lento. En algunos casos, los problemas cognitivos se agravan, hasta la demencia, de aparición tardía en el curso de la enfermedad. Esta demencia puede afectar la memoria, la planificación, la orientación visuoespacial, el juicio social, el lenguaje, el razonamiento, u otras habilidades mentales. Actualmente no hay manera de detener esta demencia, aunque la rivastigmina y el donepezilo pueden reducir levemente la velocidad de progresión de los síntomas.

**Hipotensión ortostática.** La hipotensión ortostática es una caída súbita de la presión arterial que se produce cuando una persona se pone de pie desde una posición acostada. Puede causar vahídos, mareos y en casos extremos, pérdida del equilibrio o síncope. En la enfermedad de Parkinson, este problema se produce por una pérdida de terminaciones nerviosas en el sistema nervioso simpático que controlan la frecuencia cardíaca y otras funciones automáticas del cuerpo. Los medicamentos usados para tratar la enfermedad también pueden contribuir a este síntoma.

**Calambres musculares y distonía.** La rigidez y falta de movimiento normal asociados con la enfermedad de Parkinson a menudo causan calambres musculares, especialmente en las piernas y dedos de los pies. Los masajes, las elongaciones y aplicar calor pueden ayudar a

mejorar estos calambres. La enfermedad también puede asociarse con distonía, contracciones musculares sostenidas que causan posturas forzadas o retorcidas. La distonía en la enfermedad de Parkinson a menudo está causada por fluctuaciones en el nivel de dopamina en cerebro.

**Dolor.** Muchas personas con enfermedad de Parkinson tienen músculos y articulaciones doloridos debido a la rigidez y a posturas anormales a menudo asociadas con la enfermedad. El tratamiento con levodopa y otros medicamentos dopaminérgicos a menudo alivia estos dolores hasta cierto punto. También pueden ayudar ciertos ejercicios. Las personas con Parkinson también pueden tener dolor debido a la compresión de las raíces nerviosas o los espasmos musculares relacionados con la distonía. En casos raros, las personas con Parkinson pueden tener sensaciones punzantes y quemantes inexplicables. Este tipo de dolor, llamado “dolor central”, se origina en el cerebro. Para tratar este tipo de dolor, pueden usarse medicamentos dopaminérgicos, opiáceos, antidepresivos y otros tipos de medicamentos.

**Fatiga y pérdida de la energía.** Las demandas inusuales de vivir con la enfermedad de Parkinson a menudo llevan a problemas de fatiga, especialmente al final del día. La fatiga puede estar asociada con depresión o trastornos del sueño, pero también puede deberse a estrés muscular o hacer demasiada actividad cuando la persona se siente bien. La fatiga también puede deberse a la *acinesia*, los problemas para iniciar o realizar un movimiento. El ejercicio, buenos hábitos del sueño, estar mentalmente activo y no forzar demasiadas actividades en poco tiempo pueden ayudar a aliviar la fatiga.

**Disfunción sexual.** La enfermedad de Parkinson a menudo causa disfunción eréctil por la alteración del sistema nervioso autónomo. La depresión relacionada con Parkinson o el uso de antidepresivos también pueden causar deseo sexual disminuido y otros problemas.

## Diagnóstico

A pesar de todos los avances tecnológicos, actualmente no existen pruebas radiológicas o de laboratorio que ayuden a diagnosticar la enfermedad de Parkinson esporádica, y el diagnóstico de la EP sigue siendo a día de hoy clínico, es decir basado en los síntomas que aqueja el paciente y los signos evidentes en la exploración que le realiza el neurólogo. La experiencia del neurólogo es importante, ya que en ocasiones los síntomas o signos son sutiles, y la interpretación de la respuesta terapéutica no es fácil.

La enfermedad puede ser difícil de diagnosticar con precisión y el neurólogo tal vez necesite evaluar al paciente en el tiempo hasta que sea evidente que los síntomas están presentes consistentemente. Con frecuencia el diagnóstico surge por exclusión de otras posibles causas de los signos y síntomas existentes, respuesta al tratamiento y progresión de la enfermedad.

La EP es la más frecuente de todas las enfermedades que cursan con parkinsonismo. En ella se observa de forma característica un inicio asimétrico de los síntomas motores cardinales antes descritos, con una progresión en el transcurso de los primeros años de la enfermedad a ambos lados del cuerpo, manteniéndose con afectación más severa en el lado de

inicio, a lo largo de toda la evolución. El diagnóstico depende de la presencia de al menos dos de los tres signos motores cardinales: temblor en reposo, rigidez y la bradicinesia y la ausencia de una causa secundaria, tales como exposición a los neurolépticos. Para el diagnóstico de la enfermedad es indispensable la existencia de una buena respuesta clínica al tratamiento con levodopa, precursor de la dopamina, neurotransmisor deficitario en esta enfermedad.

La presencia de parkinsonismo no es exclusiva de una enfermedad concreta. Aunque la EP es la más prevalente, existen otros síndromes neurológicos en los que la manifestación clínica más notable es el parkinsonismo. Estas enfermedades tienen una respuesta poco satisfactoria, al tratamiento y un curso clínico más rápidamente progresivo. Por lo tanto, un correcto diagnóstico clínico resulta trascendental para el paciente y sus familiares, ya que de él se deriva la correcta aplicación de los recursos terapéuticos y una información precisa sobre el pronóstico de la enfermedad. No existen marcadores biológicos que aseguren el diagnóstico de estas enfermedades ni exploraciones complementarias lo suficientemente fiables para establecer un diagnóstico diferencial inequívoco.

En los últimos años se han efectuado esfuerzos encaminados a conseguir métodos diagnósticos objetivos, pero el diagnóstico sigue basándose en aspectos puramente clínicos ya que no se dispone de técnicas biológicas o de imagen de aplicación universal y con especificidad y sensibilidad suficientes. No obstante, la evaluación clínica de los pacientes con parkinsonismo no siempre concluye en un diagnóstico preciso. Por otro lado, la enfermedad de Parkinson presenta una importante heterogeneidad en las manifestaciones clínicas que sugiere la existencia de diferentes subgrupos. El temblor y la alteración de la marcha y la inestabilidad postural podrían ser los extremos de un espectro de signos y síntomas en la enfermedad. La presencia de inestabilidad postural y alteración precoz de la marcha se ha asociado con un declive funcional y mental más pronunciado, con un inicio del parkinsonismo en edades avanzadas, con la presencia de disartria y disfagia y con una más rápida progresión que en los casos en los que el temblor es predominante. Dado que el diagnóstico clínico sigue siendo fundamental, cabe recordar algunos aspectos semiológicos diferenciales con otras enfermedades que frecuentemente cursan con parkinsonismo, pero en las que existen signos asociados que hacen poner en duda el diagnóstico de EP.

Se han propuesto varios conjuntos de criterios clínicos, pero el más difundido sigue los criterios diagnósticos clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB) (tabla 5).

Como ya se ha comentado, no hay ningún marcador biológico específico de EP, lo que conduce a errores de diagnóstico en muchos casos, especialmente en la fase temprana de la enfermedad. La confirmación de EP es posible solamente en la autopsia, y las tasas de falsos positivos y falsos negativos en el diagnóstico de EP son con frecuencia bastante altas, incluso entre los especialistas en trastornos del movimiento. Las dificultades en el diagnóstico de la EP derivan parcialmente de la variabilidad y sutileza de los síntomas en la fase temprana de la enfermedad.

Usando los criterios de UK PDSB, Hughes y col. revisaron a 100 personas con EP probable. Encontraron que entre las personas que tenían síntomas coherentes con EP, solamente el 82% tuvo diagnóstico de EP confirmado en la autopsia. Tras una revisión más amplia,

se encontró que solamente el 65% de los pacientes, a quienes se realizó autopsia, tenían los tres signos fundamentales de la enfermedad.

Sin embargo, en otra revisión de las características clínicas y patológicas de 143 personas con parkinsonismo, los especialistas lograron un valor predictivo positivo del 98,6% para el diagnóstico clínico de la EP, que les permitió demostrar que la precisión diagnóstica puede mejorarse mediante la aplicación estricta de criterios bien definidos.

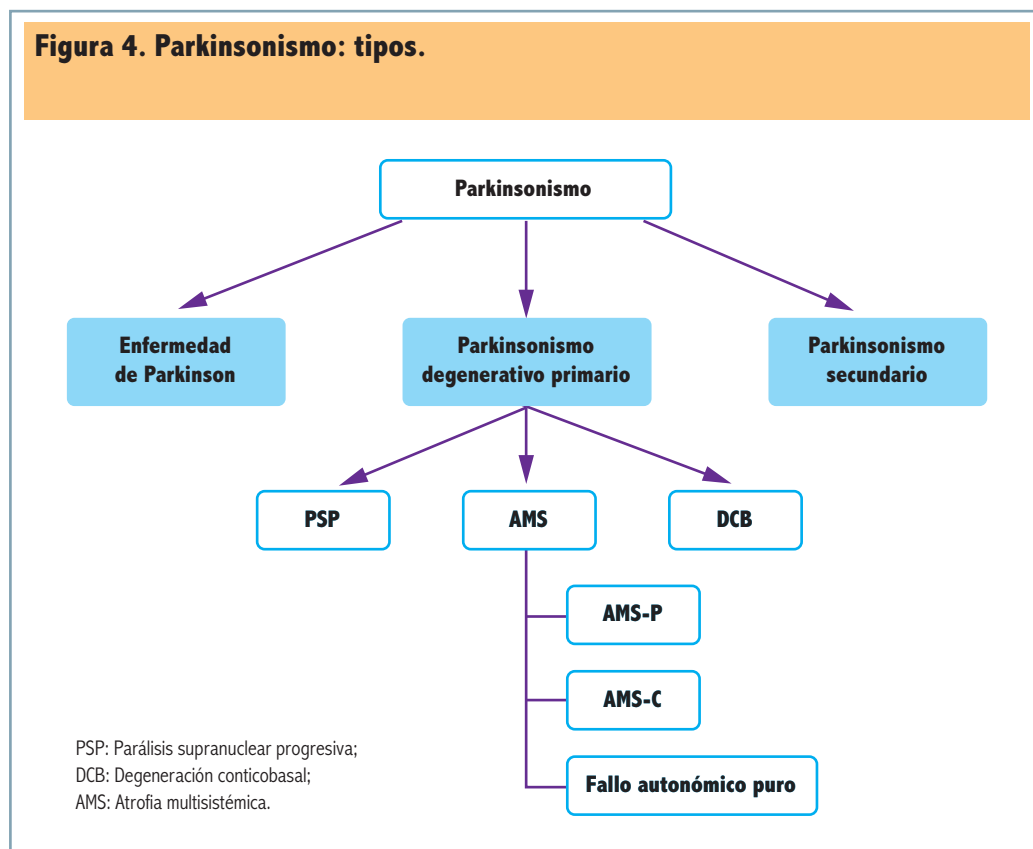
**Tabla 5. Criterios diagnósticos clínicos del Banco de Cerebros de la Sociedad de la Enfermedad de Parkinson del Reino Unido (UK PDSBB).**

1. Presencia de bradicinesia y al menos uno de los siguientes:
  - Rigidez muscular
  - Temblor de reposo de 4-6 Hz
  - Inestabilidad postural no causada por disfunción visual, vestibular o cerebelosa, y de aparición no precoz en la evolución.
2. Signos que apoyan el diagnóstico de EP (se requieren 3 o más para el diagnóstico preciso)
  - Comienzo unilateral
  - Presencia de temblor de reposo
  - Enfermedad progresiva
  - Asimetría que persiste con mayor afectación del lado por el que empezó
  - Respuesta a levodopa excelente (70-100%)
  - Corea inducida por levodopa severa
  - Respuesta a levodopa  $\geq 5$  años
  - Curso clínico  $\geq 10$  años
3. Hay que excluir en la historia clínica del paciente problemas previos como:
  - Enfermedad vascular cerebral de repetición
  - Traumatismos craneales frecuentes
  - Historia previa de encefalitis
  - Tratamiento con neurolépticos al inicio de los síntomas
  - Más de 1 familiar de primer grado afecto
  - Remisión mantenida
  - Clínica estrictamente unilateral después de tres años
  - Parálisis supranuclear de la mirada
  - Signos cerebelosos
  - Afectación autonómica severa precoz
  - Deterioro cognitivo precoz con signos de afectación cortical (memoria, lenguaje y praxias)
  - Reflejos cutáneo-plantares extensores
  - Presencia de tumor cerebral o hidrocefalia comunicante en la TAC craneal.
  - No respuesta a dosis altas de levodopa (descartada malabsorción)
  - Exposición a MPTP

## Diagnóstico diferencial

Aunque hasta ahora nos hemos referido a la enfermedad de Parkinson, es importante en este punto de la descripción clínica, clarificar otros términos que se usan con frecuencia. El más común es el de “parkinsonismo”, que engloba una variedad de síndromes y trastornos de etiologías variables y se divide en tres grandes categorías (figura 4):

- Enfermedad de Parkinson (EP).
- Trastornos de Parkinson-Plus (EP-Plus) o enfermedad de Parkinson atípica.
- Parkinsonismo secundario.



Los trastornos de Parkinson-Plus se corresponden con síndromes neurológicos específicos. En otras ocasiones, el parkinsonismo es secundario a otras alteraciones, como la existencia de lesiones vasculares en los GB, lesiones tumorales o efectos secundarios de fármacos (tabla 6).

El Parkinson-Plus engloba a un grupo de enfermedades degenerativas que se manifiestan con síntomas y signos parkinsonianos, aunque su combinación no encaja totalmente con la EP. Esta discrepancia clínica, a veces difícil de discernir, se puede detectar por varios detalles clínicos: carecer de algún síntoma/signo cardinal, tener más precozmente en la evolu-



ción algunos trastornos que en la EP aparecen típicamente de forma tardía, o mostrar una insuficiente o nula respuesta a la estimulación dopaminérgica provocada por el tratamiento farmacológico.

**Tabla 6. Diagnóstico diferencial de la EP.**

<b>Errores diagnósticos comunes</b>	<b>Características particulares</b>
Tembler esencial (TE)	Tembler (acción/postural) es la característica o predominante, sin respuesta a fármacos dopaminérgicos
Parálisis supranuclear progresiva (PSP)	Parálisis supranuclear mirada hacia abajo, postura erguida, afectación pseudobulbar, disfagia, inestabilidad de la marcha y alteración precoz de reflejos posturales
Atrofia multisistémica (MSA)	Alteración autonómica prominente, signos cerebelosos, signos piramidales, relativa ausencia de temblor, ansiedad, inestabilidad en la marcha temprana
Degeneración corticobasal (CDB)	Apraxia de extremidad, alteraciones sensoriales corticales, temblor secundario unilateral, demencia temprana
Demencia con cuerpos de Lewy difusos (DCL)	Inicio con demencia, psicosis, agitación, caídas. La fluctuación de los síntomas es típica
Enfermedad de Alzheimer	La demencia es el síntoma principal, con características de disfunción de corteza cerebral
Parkinsonismo inducido por medicamentos	Historia de exposición a medicamentos que bloquean la dopamina, falta de temblor de reposo y asimetría, afectación más simétrica
Parkinsonismo vascular	Historia de hipertensión arterial de larga evolución u otros factores de riesgo vascular, no respuesta a fármacos antiparkinsonianos, lesiones vasculares en pruebas de imagen. Descartadas otras causas

Algunos de los signos clínicos más frecuentemente encontrados en estos síndromes son: el fenómeno de la extremidad ajena, inestabilidad postural inicial con caídas, signos piramidales o cerebelosos, incontinencia urinaria o impotencia tempranas, demencia con signos corticales, síndrome frontal precoz, disfagia, disartria, disfonía de aparición temprana, palilalia, estridor inspiratorio nocturno o diurno, parálisis supranuclear de los movimientos oculares, necesidad de silla de ruedas en menos de 4 años de evolución de la enfermedad, apraxia, síndrome confusional fluctuante no relacionado con fármacos, progresión rápida de la enfermedad, ausencia de discinesias o presencia de discinesias atípicas en paciente con levodopa, parkinsonismo aislado de la mitad inferior del cuerpo, mioclonias, incontinencia emocional, signos corticales sensitivos, sialorrea severa temprana, blefaroespasmos no asociados a discinesia, inhibición de la apertura o cierre palpebral, parpadeo muy disminuido, anquilosis articular secundaria a la enfermedad, presencia de distonía no asociada a levodopa, anterocolli o retrocolli desproporcionados, manos excesivamente frías, etc. La presencia de alguno de estos síntomas constituye una auténtica señal de alarma que debe hacer pensar en la posibilidad de que no exista una enfermedad de Parkinson, sino un trastorno de Parkinson-Plus.

Además de los datos expuestos, uno de los indicios principales proviene de la respuesta del paciente a la levodopa, principal tratamiento de la enfermedad de Parkinson, ya que en el resto de enfermedades suele ser pobre, incompleta, o transitoria. Este hecho proviene de que las estructuras de los GB sobre las que actúa la dopamina no se encuentran dañadas en la enfermedad de Parkinson pero sí lo están en otras enfermedades de este grupo. Esta situación marca la calidad de vida de los pacientes dado que no se les puede ofrecer tratamiento alguno que alivie sus síntomas.

Las dos enfermedades más prevalentes pertenecientes al grupo “Parkinson-Plus” son la parálisis supranuclear progresiva y la atrofia multisistémica.

El parkinsonismo en la parálisis supranuclear progresiva (PSP) tiene un inicio simétrico, la marcha y los reflejos posturales se alteran de manera precoz, el tronco adopta frecuentemente una postura en extensión, la frecuencia de parpadeo se halla más disminuida y la expresión facial no es hipomímica sino de “sorpresa”. Uno de los signos más distintivos de la enfermedad es la existencia de una marcada inestabilidad postural de aparición muy temprana en el curso de la misma y que provoca caídas frecuentes. El síndrome parkinsoniano es simétrico, pero la rigidez afecta más a la musculatura axial que a la de las extremidades. En ocasiones puede observarse una postura distónica de la cabeza en dorsiflexión o en hiperextensión. El dato clínico distintivo de esta enfermedad es la alteración supranuclear de la mirada. Pueden existir diversas anomalías de la mirada que preceden a la parálisis de la mirada conjugada vertical característica. Algunos de estos signos premonitorios son la supresión defectuosa del reflejo vestíbulo-ocular, la pérdida del componente rápido del nistagmo optocinético, sacadas lentas o hipométricas, fijación ocular defectuosa con aparición de ondas cuadradas en el electrooculograma, impersistencia de la mirada, y la dubitación ante el inicio de la mirada vertical hacia abajo. Una vez instaurada la paresia de la mirada, esta afecta mucho más y más precozmente a los movimientos sacádicos que a los de seguimiento, y a la mirada inferior más que a la superior. Los movimientos oculocefálicos se hallan preservados. La convergencia se encuentra limitada o ausente. En fases avanzadas, se puede observar una oftalmoplejia supranuclear global. También son frecuentes las alteraciones de la motilidad palpebral, tales como retracción palpebral, blefarospasmo, apraxia de apertura o de cierre palpebral, ptosis palpebral y disminución de la frecuencia de parpadeo. Es habitual la aparición de síntomas pseudobulbares como disfagia, disartria, llanto o risa explosivos, y de un síndrome frontal, con presencia de reflejos de prensión y de succión, perseveración motora, apatía y bradifrenia. Otros síntomas menos típicos son la distonía focal o segmentaria, trastornos del sueño e incontinencia urinaria. Los aspectos semiológicos de esta enfermedad son distintivos aunque en estadios iniciales o en formas clínicas especiales puede ser difícil reconocerla. La parálisis de la mirada vertical suele aparecer a los 2-4 años de evolución. En el inicio son frecuentes síntomas inespecíficos como cansancio, inestabilidad, mareos, cambios sutiles de la personalidad, depresión mental, etc. En algunos casos, considerados como variantes clínicas, los síntomas predominantes no son motores sino mentales, con demencia y síndrome frontal como elemento más importante en la evolución de la enfermedad. El síndrome frontal suele ser de tipo dorsolateral-prefrontal, con alteraciones de las funciones ejecutivas, conservación de la capacidad de reconocimiento y escasa capacidad de evocación, disminución de la fluencia verbal, de la capacidad constructiva, en contraste con el síndrome frontal medial con gran apatía, pérdida de iniciativa y reducción del interés general por las actividades.

En algunos casos los pacientes presentan un síndrome rígido-acinético indistinguible de otros síndromes parkinsonianos. La llamada "acinesia pura" es un síndrome en el que los pacientes sufren una alteración de los reflejos posturales, fallo aislado del inicio de la marcha y micrografía sin otros signos parkinsonianos adicionales ni otras alteraciones neurológicas.

La atrofia multisistémica (AMS) se refiere a un grupo de trastornos progresivos lentos que afectan los sistemas nerviosos central y autónomo. Se distinguen diversas formas de presentación clínica, según predominen los síntomas cerebelosos, los síntomas parkinsonianos o los síntomas disautonómicos.

La AMS de predominio parkinsoniano se caracteriza clínicamente por la aparición de una acinesia progresiva con inestabilidad postural, y alteraciones de la marcha que pueden ser indistinguibles de las observadas en la enfermedad de Parkinson. El temblor, aunque puede estar presente, es menos frecuente y generalmente no es exclusivamente de reposo, sino de predominio postural. En algunos casos pueden existir mioclonias reflejas o mioclonias posturales y de acción en músculos distales de las manos, de baja amplitud, rápidas e irregulares. El inicio de los síntomas suele ser bilateral aunque en algunos casos es marcadamente asimétrico. Una proporción de los pacientes pueden presentar algún tipo de respuesta al tratamiento con fármacos dopaminérgicos, si bien esta es incompleta, transitoria o poco satisfactoria por término general. Son frecuentes las discinesias como efecto secundario del tratamiento con levodopa si bien estas predominan en la zona orofacial y adoptan una forma predominantemente distónica. Los trastornos disautonómicos se presentan en una alta proporción de pacientes durante el curso de la enfermedad, siendo el más frecuente la hipotensión ortostática que puede empeorar por la permanencia prolongada en posición en decúbito, por el calor, el ejercicio o tras la ingesta copiosa de alimentos. Los síntomas asociados a la hipotensión ortostática son muy variables, desde el estado letárgico, el mareo y la debilidad hasta el síncope. La urgencia miccional o incontinencia urinaria, y la impotencia sexual en los hombres se observan en muchos casos. La electromiografía del esfínter anal externo muestra la existencia de fenómenos sugestivos de denervación y reinervación aunque esta circunstancia también puede encontrarse en otras enfermedades similares clínicamente como la PSP. Es frecuente la aparición de erecciones repetidas precediendo al período en el que se inicia la impotencia; también los trastornos de la termorregulación y los desarreglos gastrointestinales, como el estreñimiento. Es frecuente el trastorno del comportamiento durante la fase REM ("*rapid eye movements*") del sueño que puede preceder a la aparición de síntomas parkinsonianos. En fases avanzadas, puede aparecer el estridor nocturno por paresia en abducción de las cuerdas vocales y alteración de la arquitectura del sueño. Los reflejos osteotendinosos vivos y las respuestas plantares extensoras son habituales, sugerentes de disfunción de la vía corticoespinal.

Mientras que en algunos pacientes predomina el cuadro parkinsoniano, otros sufren una forma de la enfermedad en la que predominan las manifestaciones cerebelosas, entre las que suele ser predominante la ataxia de la marcha, la disartria y el habla monótona, escandida o bulbar. Puede existir hipotonía con fenómeno de rebote exagerado, temblor, disimetría y mioclono. Se observan trastornos oculomotores, como movimientos de seguimiento entrecortados, disimetría ocular, inestabilidad de la fijación, entecimiento de las sacadas, nistagmo y discreta paresia de la movilidad ocular de tipo supranuclear, que en ningún

caso es completa tal como ocurre en la parálisis supranuclear progresiva. Las alteraciones oculomotoras también pueden verse en las formas clínicas en las que predomina la sintomatología parkinsoniana.

La degeneración corticobasal (DCB) se presenta en la sexta o séptima década de la vida como un síndrome parkinsoniano lentamente progresivo y marcadamente unilateral al inicio. Se debe a la atrofia de áreas cerebrales múltiples, incluidos la corteza cerebral y los ganglios basales. Las extremidades afectadas muestran diversas combinaciones de rigidez, bradicinesia, temblor mioclónico, apraxia, distonía, síndrome de la extremidad ajena, etc. Las manifestaciones clínicas pueden ser, en ocasiones, predominantemente cognitivas, presentando los pacientes alteraciones del comportamiento de tipo frontal, y alteraciones del lenguaje de origen cortical. El espectro clínico también puede incluir mioclonos sensibles a estímulos, signos de disfunción de la vía corticoespinal, alteraciones corticales de la sensibilidad, inestabilidad, trastorno de la marcha, parálisis pseudobulbar y alteraciones supranucleares de la mirada. Por tanto, es evidente que esta dolencia comparte muchos síntomas de los observados en otras enfermedades neurodegenerativas como la parálisis supranuclear progresiva, la enfermedad de Parkinson, la atrofia multisistémica, la enfermedad de Pick, la demencia fronto-temporal y la afasia primaria progresiva; por lo que el diagnóstico clínico es, en general, poco preciso, generalmente difícil y en ocasiones imposible en vida.

Hasta donde conocemos y podemos identificar con los medios disponibles, aproximadamente el 80% del parkinsonismo es debido a la EP.

En el aspecto de la patología, en la EP hay una pérdida progresiva de dopaminérgicas de la sustancia negra y pérdida progresiva, por tanto, de sus proyecciones al cuerpo estriado. Las células del estriado no se pierden ni dañan. En los trastornos de EP-Plus, las células del cuerpo estriado se ven también afectadas, y existe también degeneración en otras áreas cerebrales que varían de una enfermedad degenerativa a otra. No obstante el daño neurológico preciso en la EP y los trastornos de EP-Plus, es solamente aparente postmortem. Sin embargo, los avances tecnológicos en tomografía computarizada por emisión de fotón único (SPECT) y en tomografía por emisión de positrones (PET), combinados con la elección correcta de los isótopos y la experiencia interpretativa, ayudan a identificar cada vez más la actividad dopaminérgica in vivo en el cuerpo estriado y pueden contribuir a distinguir entre EP y trastornos de EP-Plus. Aunque estos medios no están disponibles en todos los sitios, su importancia para el manejo clínico no es vital; no es infrecuente que, aunque ayuden a completar el estudio de un paciente, no contribuyan en la toma de decisiones clínicas y/o terapéuticas. El diagnóstico preciso sólo se realiza en el examen post mortem.

En la práctica clínica no es infrecuente el paciente con un conjunto de síntomas que no ayudan a encajarle en un grupo u otro de parkinsonismo. En estos casos es crucial definir la respuesta o no de los síntomas motores a la levodopa. La mayoría de las personas con EP responden de forma moderada a excelente, mientras que probablemente menos de una tercera parte de personas con el trastorno de EP-Plus responden de manera incompleta y transitoria, aunque en algún caso la respuesta es moderada pero constante en el tiempo. Este aspecto diferencial entre los dos procesos no siempre es fácil de clarificar en la práctica clínica. Ante la duda de eficacia, y sin efectos colaterales se mantiene un tratamiento dopaminérgico hasta que la ineficacia es clara o aparecen efectos secundarios.

Un apartado muy importante en el diagnóstico diferencial lo constituye el parkinsonismo inducido por fármacos. Los síntomas y signos motores de la enfermedad de Parkinson, pueden ser reproducidos en personas sin la enfermedad, o empeorados en pacientes ya diagnosticados de enfermedad de Parkinson, por un gran número de fármacos, de estructura química y actividad farmacológica diversa. La importancia de conocer esto radica en varios aspectos:

- Algunos son de uso común, y no está muy divulgado el sospechar en este efecto secundario.
- Un grupo de ellos, los neurolépticos, pueden ser usados para trastornos psiquiátricos que a veces ocurren en pacientes avanzados con enfermedad de Parkinson o demencia.
- Varios de ellos pueden provocar parkinsonismo o empeorarlo, pero no en todas las personas, de modo que si hubiera necesidad de prescribirlos, habrá que estar bien alerta para retirarlos si se aprecian efectos secundarios de tipo parkinsoniano.

Un factor común a todos ellos es que los síntomas y signos parkinsonianos que provocan son siempre y totalmente reversibles al retirarlos, aunque no de forma rápida o inmediata, a veces pueden tomarse varias semanas e incluso varios meses.

El cuadro clínico que provocan suele consistir en temblor, lentitud de movimientos y rigidez. En ocasiones, puede existir cierta inestabilidad. El temblor suele ser diferente del clásico de la enfermedad de Parkinson, con más frecuencia bilateral y simétrico, de actitud y en las manos, aparece al mantener una postura y es de frecuencia rápida. No suele ser de reposo, aunque en pacientes que tenían temblor de reposo suele agravarlo. En pacientes con enfermedad de Parkinson se apreciara un empeoramiento de los síntomas preexistentes rápido y coincidente con el inicio de la medicación desencadenante.

El diagnóstico de parkinsonismo inducido por fármacos no puede hacerse hasta que se suspenda la medicación y se compruebe que el paciente queda asintomático, ya que en la fase inicial no se puede saber si se trata de parkinsonismo inducido por fármacos o enfermedad de Parkinson agravada por la medicación.

Existen una serie de factores de riesgo, de importancia variable, para sufrir un parkinsonismo inducido por fármacos, como son:

- Edad: más susceptibles las personas más ancianas.
- Sexo: más susceptibilidad en mujeres. Es posible que esto sea debido a mejor cumplimiento terapéutico, dosis relativa mayor o mayor número de pacientes tratados.
- Fármaco: la mayor potencia anti-dopamina tiene relación directa con la capacidad de provocar parkinsonismo.
- Dosis y tiempo de exposición mayores, por efecto acumulativo.

Los fármacos causantes pueden ser subdivididos en 3 grupos (tabla 7):

**Tabla 7. Fármacos con riesgo de producir o agravar el parkinsonismo.****I. Fármacos con clara actividad antidopaminérgica manifiesta:****A. NEUROLÉPTICOS CLÁSICOS**

- Fenotiacinas: Clorpromacina, Levomepromacina, Prometacina, Tioridacina, Periciacina, Metopimacina, Pipotiacina, Trifluorpromacina, Mesoridacina, Piperacetacina, Acetofenacina, Flufenacina, Perfenacina, Trimepracina, Tietiperacina, Dixiracina, Tioproperacina
- Butirofenonas: Haloperidol, Droperidol, Triperidol
- Fenilbutilpiperidinas: Pimocida, Fluopirideno, Penfluridol
- Molindone
- Benzamidas sustituidas: Sulpiride, Alizapride, Remoxipride, Tiapride, Velapride, Metoclopramida, Clebopride (1)
- Benzoquinolizinas: Tetrabenacina
- Derivados de La Rauwolfia: Reserpina
- Tioxanteno: Flupentixol
- Dibenzotiacina: Clotiapina
- Dibenzoxacepina: Loxapina
- Azafenotiacina: Isopitendilo

**B. NEUROLÉPTICOS ATÍPICOS: Risperidona, Remoxiprida, Olanzapina****C. BLOQUEANTES DE LA ENTRADA DEL CALCIO: Flunaricina, Cinaricina****D. HIPOTENSORES: Metidopa****II. Fármacos antidopaminérgica escasa o no demostrada:****A. CALCIOANTAGONISTAS: Diltiazem, Nifedipina, Perhexilina****B. ANTIEPILÉPTICOS: Ácido valproico, Fenitoina****C. FÁRMACOS ANTIARRÍTMICOS: Amiodarona, Aprindina, Mexiletina, Procaína****D. OPÍACEOS: Petidina****E. HIPOTENSORES: Captopril, Metildopa****F. TRANQUILIZANTES Y ANTIDEPRESIVOS: Amoxapina, Loracepam, Diazepan, Pirlindone, Buspirona****G. OTROS: Buformina, Cimetidina, Sales de Litio****III. Interacción con levodopa:**

5-hidroxitriptamina (serotonina), Papaverina, Disulfiram, Sulindac

(1) El Clebopride es un compuesto de los medicamentos Clanzoflat® y Flatoril® que se emplean con frecuencia para problemas de aerofagia.

## I. Fármacos con clara actividad antidopaminérgica que regularmente producen parkinsonismo inducido por fármacos.

Su uso condiciona una alta posibilidad de desarrollar parkinsonismo, y el paciente con enfermedad de Parkinson invariablemente empeora. El Parkinsonismo es, en general, reversible tras la supresión del fármaco que lo origina. Su efecto está mediado en algunos por el bloqueo de los receptores dopaminérgicos postsinápticos estriatales, otros vacían la neurona dopaminérgica presináptica de dopamina. Fármacos incluidos en este grupo son los neurolépticos, reserpina, y tetrabenacina, la mayoría de ellos utilizados para tratar síntomas

psiquiátricos, pero algunos tienen un efecto digestivo de prevenir vómitos. Una mención especial merecen los neurolépticos atípicos, entre los cuales sólo la quetiapina y la clozapina pueden administrarse con escaso riesgo de empeoramiento del parkinsonismo. La cinaricina y flunaricina, antagonistas del calcio, han sido causa de parkinsonismo frecuente en los últimos años.

### **II. Fármacos que en algunos individuos pueden producir parkinsonismo.**

En este grupo están comprendidos fármacos con posibilidad de producir parkinsonismo en personas susceptibles o con vulnerabilidad especial. Se contemplan diferentes grupos: antagonistas del calcio (diltiacem, verapamilo), antiepilépticos (ácido valproico), antiarrítmicos (amiodarona, aprindina, mexiletine), opiáceos (meperidina), hipotensores (captopril), tranquilizantes y antidepresivos (buspirona, amoxapina, inhibidores de recaptación de serotonina), y otros fármacos como el litio.

### **III. Fármacos que agravan el parkinsonismo en pacientes con enfermedad de Parkinson tratados con levodopa.**

En este grupo se conocen el triptófano y la papaverina, que interaccionan con la levodopa. Se han descrito interacciones también con antiinflamatorios no esteroideos.

Como prevención de estos problemas se recomienda prescribir neurolépticos y otros fármacos capaces de producir parkinsonismo sólo en casos muy necesarios, utilizar dosis mínimas y durante períodos de tiempo cortos, vigilando especialmente pacientes mayores de 50 años, ya que el diagnóstico precoz aumenta las posibilidades de supresión.

Es muy importante, antes de hacer el diagnóstico de enfermedad de Parkinson, que el médico pregunte al paciente por todos los fármacos que está tomando o ha tomado en los últimos meses. Algunas personas consideran que una medicación para ayudar a dormir; para calmar molestias digestivas, para el mareo o la tensión arterial no está relacionada con los síntomas parkinsonianos, pudiendo ser en realidad la causa. En caso de duda, es imprescindible suspender la medicación sospechosa y evaluar al paciente durante varios meses, antes de prescribir fármacos antiparkinsonianos. Si el enfermo mejora tras la supresión del fármaco sospechoso se puede atribuir parte o toda la sintomatología a dicho fármaco.

En general, el parkinsonismo debido a fármacos es reversible tras la supresión de los mismos; pero si no desaparecen del todo los síntomas se asume que el paciente padecía una enfermedad de Parkinson latente, cuyas manifestaciones se han precipitado por el medicamento.

## **Pruebas complementarias en el estudio de un parkinsonismo**

La alta tasa de errores de diagnóstico en EP refleja el hecho de que todavía no hay una prueba fiable para diagnosticar la enfermedad con precisión. Se han probado varias técnicas de estudios de imagen, incluidos:

- RMN: Resonancia magnética nuclear
- PET: Tomografía por emisión de positrones
- SPECT: Tomografía computerizada por emisión de fotón único.

La PET y SPECT con marcadores específicos de la dopamina pueden detectar cambios característicos de EP, incluso en la fase preclínica de la enfermedad, pero son caras y no están disponibles en muchos centros. Actualmente se utilizan con frecuencia en los estudios clínicos de investigación de nuevos fármacos, aunque en ocasiones su interpretación precisa en cuanto a la evolución de la enfermedad es incierta. Ni la PET ni el SPECT pueden distinguir entre las causas de deficiencia de dopamina. Cualquier lesión en el sistema estrionigro puede causar la disminución de las señales en la PET y SPECT y la técnica del marcador sólo no es suficiente para un diagnóstico.

En muchos casos es imposible hacer un diagnóstico de certeza en las primeras etapas de EP y en otros parkinsonismos, es necesario revisar cada caso a intervalos regulares. A largo plazo, durante la evolución, en la mayoría de los casos se podrá hacer un diagnóstico definitivo.

El diagnóstico de la enfermedad de Parkinson y su diferenciación de otros parkinsonismos sigue realizándose hoy día por la identificación de criterios clínicos y la respuesta al tratamiento farmacológico. No obstante, se ha demostrado incorrecto en un 10-20% de pacientes, aún realizado por neurólogos especializados. En ocasiones, puede resultar difícil incluso, su diferenciación con el parkinsonismo farmacológico (PF) y el temblor esencial (TE). Actualmente se dispone de diferentes técnicas de neuroimagen, tanto a nivel estructural como funcional, que ayudan a la comprensión de la fisiopatología y pueden proporcionar mayor precisión diagnóstica.

No obstante, ninguna técnica es totalmente específica, existen discordancias clínico-radio-lógicas y su empleo como herramientas diagnósticas en la práctica clínica diaria, sigue en controversia.

### Estudios funcionales: imagen por SPECT/PET

La tomografía por emisión de positrones (PET) y la tomografía computerizada por emisión de fotón único (SPECT), son técnicas de neuroimagen funcional que permiten la medición in vivo de la actividad cerebral local de un trazador, con una sensibilidad muy elevada. Se han empleado para detectar disfunción dopaminérgica en EP, incluso en estadios preclínicos, así como para demostrar los efectos de las terapias sobre la función de las neuronas dopaminérgicas intactas dentro del estriado afectado. Ayudan de esta forma a la comprensión de la fisiopatología de la EP y en el diagnóstico de diferentes cuadros parkinsonianos.

Existen trazadores que evalúan la actividad presináptica de la vía dopaminérgica nigroestriatal y otros que evalúan la alteración a nivel de los receptores postsinápticos. La alteración presináptica es prácticamente una constante en todos los parkinsonismos degenerativos. Sólo el estudio postsináptico de receptores D2 muestra normalidad en la EP, y reducción en la AMS y PSP.



### Estudio presináptico de la vía nigroestriada

El estudio de la integridad funcional de las proyecciones nigroestriatales es el principal objetivo de las técnicas de imagen funcional utilizadas para evaluar a pacientes con clínica parkinsoniana. En la actualidad hay tres diferentes marcadores de la función en los terminales dopaminérgicos:

#### ***Medición de la actividad de la dopa-decarboxilasa (AADC: enzima decarboxilasa de aminoácidos aromáticos)***

El PET con  $^{18}\text{F}$ -dopa fue la primera técnica de neuroimagen validada para la valoración de la integridad dopaminérgica presináptica. La captación de este radiofármaco refleja tanto la densidad de terminales axonales como la actividad de la dopa-decarboxilasa, enzima responsable de la conversión de levodopa a dopamina. Por tanto, la densidad de la captación refleja la densidad de neuronas dopaminérgicas funcionantes. No obstante, y particularmente en estadios precoces de la enfermedad, la densidad de captación de radiofármaco puede infraestimar el proceso degenerativo por la presencia de mecanismos compensatorios de sobreregulación en las terminales funcionantes. Este hecho ha sido también constatado en estudios metabólicos con  $^{18}\text{F}$ -fluorodeaxiglucosa, donde el putamen afecto incrementa sus niveles metabólicos durante los primeros años, presumiblemente en respuesta a demandas funcionales. La captación en putamen se correlaciona con la severidad clínica de la incapacidad motora (rigidez y bradicinesia) evaluada y cuantificada por la UPDRS. No se correlaciona con la severidad del temblor sugiriendo que su patogénesis probablemente implique vías no estriatales o al menos no dopaminérgicas.

#### ***Medición del transportador presináptico de dopamina (DAT)***

Se encuentra en dendritas y axones de neuronas dopaminérgicas y es por tanto un marcador potencial de la integridad de proyecciones nigroestriatales. Existen varios ligandos:  $^{11}\text{C}$ -CFT,  $^{18}\text{F}$ -CFT,  $^{18}\text{F}$ -FP-CIT y  $^{11}\text{C}$ -RTI-32, de uso en PET; y  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT,  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT,  $^{123}\text{I}$ -altropane,  $^{11}\text{C}$ -metilfenidato y  $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -TRODAT-1, utilizados en SPECT. El  $^{123}\text{I}$ - $\beta$ -CIT tiene igual afinidad por DAT y transportadores presinápticos noradrenérgico y serotoninérgico, con una lenta cinética de captación estriatal (24 horas), desventajas claras para su uso, aunque utilizando el análisis por voxels ha demostrado cierto potencial discriminativo en la diferenciación de EP, AMS y PSP.

En general todos los marcadores de DAT comentados muestran hallazgos similares en EP de los descritos en el PET con fluorodopa. Diferencian la EP precoz del sujeto sano con una sensibilidad del 90%. Al contrario que en PET con fluorodopa, la captación estriatal de ligandos de DAT en EP precoz puede sobreestimar la reducción de la densidad en el terminal sináptico por la relativa regulación a la baja de DAT en las neuronas vivas para mantener más adecuados niveles de dopamina sinápticos. La fluorodopa no parece ser edad dependiente en sujetos sanos, pero el DAT se reduce con la edad.

En nuestro medio, se dispone de un radiofármaco comercial para su uso con SPECT: el  $^{123}\text{I}$ -FP-CIT (DaT-SCAN), análogo de la cocaína. Presenta especial afinidad por los transportadores presinápticos de dopamina localizados en el estriado, y ha demostrado ser un método sensible para evaluar la integridad de las proyecciones nigroestriatales. Detecta la

pérdida de terminaciones nerviosas dopaminérgicas funcionales en el cuerpo estriado. La integridad de dicho sistema se encuentra alterada en los parkinsonismos, con reducción más marcada a nivel del putamen. Esta técnica posee una alta especificidad (100%), con sensibilidad de 90-97% en la valoración de la integridad presináptica nigroestriatal, permitiendo la diferenciación entre parkinsonismo con temblor esencial, sujeto sano o parkinsonismo psicógeno y farmacológico, donde la captación es normal.

El problema se plantea en la diferenciación entre la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos degenerativos, ya que la afectación presináptica siempre existe aunque en grado variable. Las diferencias por la evolución de la neurodegeneración hacen que sea esperable mas asimetría en la distribución del radioligando, así como mayor afectación del putamen, en la EP. No obstante, hasta la fecha no ha sido posible establecer diagnósticos con criterios distintivos utilizando esta técnica, entre los diferentes parkinsonismos.

La sensibilidad del estudio presináptico de la vía nigroestriada permite la evidencia in vivo de alteraciones, incluso antes de que sean evidentes los signos clínicos que nos permiten el diagnóstico de EP (aparecen con pérdidas  $\geq 50\%$  neuronas dopaminérgicas de SNc). Especial interés tiene este aspecto para aplicar potenciales estrategias neuroprotectoras.

### ***Medición de transportador 2 de vesículas de monoaminas (VMAT2)***

El transportador VMAT2 es la proteína responsable del paso de monoaminas desde el citoplasma al interior de las vesículas sinápticas. La densidad de unión a VMAT2 estriatal es proporcional al número de neuronas nigroestriatales.  $^{11}\text{C}$ -Dihidrotetrabenazina es el trazador utilizado en PET. En estudios comparativos con otros raditrazadores, parece estar más reducido que la fluorodopa y menos que ligandos del DAT, hallazgo que puede explicarse por los mecanismos de regulación antes expuestos, encaminados a optimizar la dopamina en el espacio sináptico y a reducir su recaptación. Por este motivo, se ha propuesto que proporciona una medición más real de la densidad de terminales dopaminérgicos.

### **Estudio postsináptico de la vía nigroestriada**

Se puede evaluar con el estudio de la densidad relativa de receptores estriatales D2. El más usado en la actualidad en estudios PET es la  $^{11}\text{C}$ -racloprida. Las alteraciones en estudios de EP varían al encontrar una densidad de receptores normal, reducida o elevada, estando de forma constante reducida en la atrofia multisistémica (MSA-P). Estudios más sofisticados de análisis discriminante combinando la densidad de raclopride estriatal con el análisis de gradiente y la entrada de raclopride estriatal, diferencia con precisión a pacientes con EP vs MSA. También está explorándose el ligando selectivo de receptores  $D_{2/3}$  ( $^{18}\text{F}$ -DMFP), con más precisión y cuyo poder diagnóstico excede a técnicas de SPECT con  $^{123}\text{I}$ -IBZM.

El marcador disponible para estudios SPECT es la iodobenzamida ( $^{123}\text{I}$ -IBZM). Al igual que con raclopride, en las primeras fases de la EP existe normalidad o aumento de densidad relativa, debido a sobreregulación de receptores en un intento de compensación del déficit dopaminérgico presináptico. En fases avanzadas de neurodegeneración puede objetivarse reducción en la captación estriatal de  $^{123}\text{I}$ -IBZM.

En parkinsonismos atípicos la captación estriatal de  $^{123}\text{I}$ -IBZM esté reducida en grado variable. Una reducción relativa de densidad de receptores D2 en fases iniciales es altamente sugestiva de parkinsonismo atípico, aunque una densidad normal no excluye este diagnóstico.

### Estudios estructurales

#### Imagen por resonancia magnética (RM)

Técnica más accesible en la práctica clínica, diferencia patrones que ayudan en ocasiones al diagnóstico diferencial de la EP frente a otros parkinsonismos degenerativos.

En condiciones normales, la *pars compacta* de la sustancia negra muestra una hiperseñal en T2 que se encuentra limitada lateralmente por la *pars reticulata* y medialmente por el núcleo rojo, el cual se observa hipointenso en T2. Ya en la juventud puede observarse una hipointensidad relativa del globo pálido, que se incrementa con la edad y puede afectar al putamen y al caudado en edades avanzadas.

La RM convencional es normal en la EP sin demencia, mostrando sólo alteraciones anatómicas otros parkinsonismos degenerativos (AMS, PSP). Se han intentado mejorar las técnicas para la detección de depósitos de hierro en ganglios basales, en estadios precoces, para ayuda diagnóstica.

Con el desarrollo de equipos más sofisticados y consecuente mejora en la calidad de las imágenes existen estudios que apoyan que en la EP puede observarse un menor volumen relativo de la sustancia negra compacta (SNpc) que pierde su hiperseñal normal probablemente debido al depósito de hierro (mejor visualizado en secuencias con TR largo: eco de espin, eco T2 y ecogradiante T2). Dentro de la SNpc pueden apreciarse focos parcheados de hiperseñal que corresponden a gliosis. Estos cambios se aprecian mejor en secuencias de inversión-recuperación, donde aparece la sustancia negra más pequeña e irregular en la región lateral, y puede ayudar a diferenciar la EP de sujeto sano. Las secuencias 3D volumétricas son más sensibles para valorar la presencia o no de atrofia.

La mayor aportación diagnóstica de la RM está en relación con la aportación de rasgos diferenciales entre parkinsonismos. En la atrofia multisistémica (AMS) la región lateral del putamen puede mostrar una señal reducida a causa del depósito de hierro, con un reborde de señal aumentada debido a gliosis. Si existe degeneración pontocerebelosa concomitante se muestra hiperseñal en protuberancia, visible en T2, y puede también ser evidente la atrofia cerebelosa y pontina. Estos cambios sólo suelen ser evidentes en pacientes con enfermedad bien establecida en los que también se demuestra atrofia del putamen y tronco cerebral mediante volumetría por RM convencional.

Recientes publicaciones sugieren que técnicas de RM más avanzadas pueden ser útiles y más sensibles en diferenciar parkinsonismos degenerativos. Con técnicas de RM potenciadas en difusión (DWI) se han mostrado rasgos diferenciales entre EP y AMS-P, no sólo a nivel de ganglios basales (putamen), sino también en el tronco cerebral (protuberancia y pedúnculos cerebelosos medios). Imagen cuantitativa de RM espectroscopia parece diferenciar parkinsonismo de EP por las concentraciones de N-acetilaspártato anormalmente reducidas en el lenticular de pacientes con AMS y PSP.

Imágenes con tensor de difusión (DTI), son prometedoras al evaluar la integridad de los tractos nerviosos en sustancia blanca, e indirectamente la conectividad cerebral. Constituye un buen índice de daño de tractos neuronales. Hay dos mediciones de interés: el coeficiente medio de difusión aparente (ADC), que mide el movimiento molecular promedio en todas las direcciones y la anisotropia fraccionada (FA) que mide la difusión direccional del agua. DTT es un procedimiento computorizado que reconstruye las principales vías en el cerebro basado en la anisotropia del movimiento de agua en la sustancia blanca mielinizada. Se han publicado valores bajos de FA en la sustancia negra de EP comparados con controles, valores inversamente relacionados con la severidad de la enfermedad. Su aplicación al estudio de regiones de interés en el tronco cerebral puede tener valor diagnóstico en AMS y PSP.

RM espectroscopia y RM volumétrica *Susceptibility-weighted imaging* (SWI) es otra técnica de RM que evalúa el curso y patrón de mineralización de los núcleos grises profundos del cerebro. La identificación de la diferente distribución y extensión de mineralización en núcleos grises, define diferentes patrones que parecen ayudar a diferenciar la EP de PSP y MSA-P, en pacientes con diagnóstico clínico definido, quedando por explorar esta técnica en pacientes con diagnóstico dudoso.

### Sonografía transcraneal

Detecta una hiperecogenicidad en mesencéfalo, sobre todo en el lado contralateral al hemicuerpo más afecto; probable reflejo de alteraciones en el metabolismo del hierro. Parece tener alta sensibilidad y especificidad en pacientes con EP bien establecida y evolucionada. No se incrementa según pasa el tiempo, por lo que no es un buen marcador de progresión ni de severidad de la enfermedad. Es una alteración que puede observarse de forma muy precoz, incluso se ha detectado en portadores asintomáticos de mutaciones. Puede ser una herramienta útil y no invasiva para diferenciar EP de parkinsonismo atípico en estadios precoces. No obstante, no es un hallazgo específico porque también se ha observado en un 13% controles y un 40% de depresivos.

## Tratamiento: estrategias a tener en cuenta

A diferencia de otras enfermedades neurodegenerativas, para los síntomas de la EP se dispone de tratamientos médicos y quirúrgicos eficaces. Es muy optimista y alentador conocer que actualmente se dispone de múltiples estrategias que mejoran y mantienen una aceptable-buena calidad de vida, aunque todas ellas son sintomáticas y no existe hoy día ninguna alternativa que nos ayude a parar o enlentecer la progresión de la neurodegeneración.

Las principales estrategias del tratamiento sintomático están orientadas a restablecer déficit de dopamina para mejorar las alteraciones relacionadas con los síntomas motores. El resto del cortejo sintomático, es más complicado y variable. Algunos síntomas responden a la reposición de dopamina, por razones no conocidas o porque aparecen en pacientes con respuesta fluctuante durante los períodos de escaso beneficio de levodopa. En otros casos existen otros fármacos también sintomáticos, y por último hay síntomas que se pueden modificar o mejorar.

El resultado es que cada paciente precisa en cada momento una evaluación individual y las posibilidades de tratamiento hay que ajustarlas a ese momento y en ese paciente. Es también importante que los pacientes asuman que las decisiones de tratamiento deben estar consensuadas entre ambos, neurólogo y paciente, de forma que aunque el neurólogo debe poseer el conocimiento de los posibles tratamientos, sus combinaciones y sus efectos beneficiosos y secundarios; el paciente debe también decidir cuál es la estrategia que prefiere de las disponibles en ese momento y con los síntomas que presente. Se debe clarificar al paciente que la responsabilidad del neurólogo es parcial. El que padece la enfermedad es el paciente y por tanto las necesidades las debe establecer él según su estilo de vida y demandas diarias por su actividad. Además, también el paciente es responsable del cumplimiento terapéutico. En resumen, se debe asumir la decisión consensuada de un tratamiento u otro según la demanda real y los beneficios/problemas que pueda acarrear. El neurólogo debe informar de todo su conocimiento terapéutico en un momento dado, así como las estrategias más adecuadas; la elección sólo se realiza por el consenso con el paciente de lo que se considera más conveniente a su condición y sus demandas diarias.

Otro punto que es a mi juicio importante recalcar aquí, es la toma de decisiones tras la información procedente de distintos profesionales. Desafortunadamente, existen pocas guías absolutas en la medicina y esto es aplicable al manejo terapéutico de la EP. No es una enfermedad de manejo sencillo, de hecho a mí, como especialista, es lo que me resulta más apasionante, el descubrir en cada caso y en cada momento lo mejor para ese paciente; este hecho me proporciona una faceta creativa y diferente, que como profesional supone un reto y un estímulo cada vez que estoy enfrente de una persona concreta con su propia EP. Si un paciente recaba la información terapéutica de diferentes neurólogos con diferentes implicaciones en el tratamiento del Parkinson, podemos vernos ante el dilema de opiniones no totalmente idénticas. Incluso, puede ocurrir esto entre neurólogos dedicados a los trastornos del movimiento. Bajo mi perspectiva cada paciente está en su derecho de solicitar diferentes opiniones médicas, pero debe elegir profesionales realmente conocedores de la EP, para que, aunque con el condicionante de puntos de vista individuales, le proporcionen una información más actualizada y homogénea que le ayude, en último caso, a decidir con su neurólogo la estrategia terapéutica más conveniente.

Este último punto es importante en cualquier estadio de la enfermedad. Por ejemplo, en fases iniciales, no es lo adecuado administrar levodopa indiscriminadamente, pero puede ser muy inconveniente y dañino transmitir un miedo inadecuado al uso de levodopa. La consecuencia, frecuente en el día a día, es que pacientes con miedo a iniciar levodopa lo diferren en el tiempo, estando en ocasiones con limitaciones en su vida diaria en una fase de su vida activa, cuando podrían beneficiarse sin riesgo importante, bien demostrado, en un momento de la evolución de la enfermedad con una respuesta excelente a este fármaco, y sin preocupaciones importantes si se maneja con sentido común.

Si tengo que resumir mi opinión sobre los requerimientos para el tratamiento a largo plazo de un paciente con Parkinson diré que considero elemental: el conocimiento y la experiencia por parte del neurólogo, la colaboración por parte del paciente para proporcionar datos y aprender a evaluar la respuesta al tratamiento, y lo que es muy importante es el sentido común por parte de los dos. Cuando se diagnostica a un paciente de EP, se

comienza una larga relación que debe planificarse en el tiempo, aunque manteniendo la flexibilidad de modificar los caminos previstos inicialmente según la evolución individual.

La reducción de dopamina en el cerebro de un paciente con Parkinson condiciona una falta de regulación de otros grupos de neuronas y por este motivo no se comportarán de una manera normal. Por ello, el principal objetivo del tratamiento es restaurar la cantidad de dopamina en el cerebro por medio de fármacos que contienen levodopa, un precursor que llega al cerebro e introduciéndose en las neuronas de la sustancia negra aún vivas, se transforma en dopamina. Alternativamente los agonistas dopaminérgicos pueden producir efectos similares mediante la activación directa de receptores postsinápticos en las neuronas de los núcleos a los que se proyectan (caudado y putamen).

La toma de decisiones en el tratamiento de la EP está condicionada por diferentes factores entre los que se incluyen los siguientes:

- La levodopa continúa siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas motores; todos los pacientes requerirán esta droga en algún momento de la evolución de la enfermedad.
- Las complicaciones del tratamiento con levodopa a medio-largo plazo siguen siendo un gran problema, y el principal factor que influencia la decisión sobre el fármaco con el que empezar el tratamiento (levodopa/agonistas dopaminérgicos), así como el manejo de la asociación de estos fármacos a lo largo de la evolución de la enfermedad.
- Los síntomas no-motores, especialmente la depresión, son cada día valorados como objetivos importantes en la terapia.
- El tratamiento quirúrgico es actualmente una alternativa útil en estadios más avanzados de evolución con problemas de manejo farmacológico, aunque no todos los pacientes son candidatos adecuados.
- Los tratamientos no-farmacológicos constituyen una parte importante dentro del programa terapéutico, aunque desafortunadamente no estén desarrollados y disponibles en nuestro medio.

## Tratamiento farmacológico

A diferencia de muchas otras enfermedades neurodegenerativas, para la enfermedad de Parkinson se dispone de terapias sintomáticas efectivas que pueden proporcionar en la mayoría de los pacientes varios años de calidad de vida satisfactoria. Hay varios puntos clave en la terapia de la EP:

- Ningún tratamiento ha demostrado retardar o revertir la enfermedad, aunque los ensayos clínicos de varios fármacos han mostrado resultados interesantes.
- La levodopa sigue siendo el tratamiento más efectivo para los síntomas motores, y todos los pacientes lo requieren en algún momento de la evolución.

- Las complicaciones a largo plazo de la terapia dopaminérgica son un problema que condiciona la toma de decisiones desde el inicio del tratamiento.
- Los síntomas no-motores, en especial la depresión y la ansiedad, son objetivos importantes de la terapia.
- El tratamiento quirúrgico se ha convertido en uno de los pilares del tratamiento en la última etapa, aunque no todos los pacientes son candidatos apropiados.
- Las terapias de trasplante de células aún son experimentales.
- Los tratamientos no-farmacológicos siguen siendo una parte importante de un programa de tratamiento integral.

Para el tratamiento de los síntomas motores de la EP disponemos de cinco grupos de fármacos dopaminérgicos:

1. Levodopa (precursor de dopamina).
2. Agonistas dopaminérgicos: apomorfina, bromocriptina, pergolide, lisuride, cabergolina, pramipexol, ropinirol y rotigotina.
3. Inhibidores de las COMT:
  - 3.1. Entacapone.
  - 3.2. Tolcapone.
4. Inhibidores de las MAO:
  - 4.1. Selegilina.
  - 4.2. Rasagilina.
5. Amantadine.
6. Anticolinérgicos: trihexifenidil, benztropina.

### Levodopa

La levodopa (L-3,4-dihidroxifenilalanina) se introdujo como terapia de la EP en la década de 1960, y sigue siendo el tratamiento más eficaz para los síntomas motores. En la actualidad no se ha demostrado ningún tratamiento médico ni quirúrgico con beneficios antiparkinsonianos superiores a la levodopa. Alivia los síntomas motores cardinales de la enfermedad, incluyendo la bradicinesia que es generalmente el síntoma motor más discapacitante de la enfermedad, por lo que todos los pacientes con EP experimentan beneficio clínico suficiente para mejorar sus actividades de la vida diaria y, por tanto, su calidad de vida e independencia. El beneficio motor se demuestra en todos los estadios de la enfermedad, aunque parezca más marcado en etapas precoces en las que el fármaco puede controlar todos los síntomas motores. El uso de levodopa se asocia con reducción en la morbilidad y la mortalidad, en comparación con la época pre-levodopa, aunque los pacientes con EP continúan teniendo una mortalidad algo mayor que los controles de su misma edad.

La levodopa se administra en combinación con un inhibidor de la descarboxilasa. De esta forma se reduce su conversión periférica a dopamina, evitando así efectos secundarios como náusea, vómito e hipotensión ortostática, que se producen por la estimulación de receptores dopaminérgicos en el área postrema, región no protegida por la barrera hematoencefálica. Además, la asociación con un inhibidor enzimático reduce la cantidad de levodopa a ingerir; incrementa su biodisponibilidad al reducir su metabolismo periférico. Existen dos compuestos comercializados en nuestro país con diferente inhibidor de la descarboxilasa: Sinemet® que contiene carbidopa y Madopar® que contiene benseracida. Se dispone también de levodopa de liberación inmediata y de liberación retardada. Esta última tiene una menor absorción y los pacientes pueden requerir dosis 20 o 30% superiores para alcanzar el mismo efecto clínico.

Para reducir el riesgo de efectos secundarios y mejorar la tolerancia se recomienda instaurar el tratamiento a dosis bajas y con incrementos graduales en el tiempo, de forma que el escalado puede tardar en estabilizarse semanas o meses. Si a pesar de ello hay dificultad en la tolerancia, se puede administrar domperidona (10-20 mg) administrado 30 minutos antes de cada dosis de levodopa. Con estas estrategias es difícil que un paciente tenga problemas de tolerancia a la levodopa por efectos secundarios. Si un paciente muestra hipotensión ortostática marcada, que no se reduce en el tiempo y no se resuelve tras añadir domperidona, debe considerarse el diagnóstico de AMS y descartarse la posibilidad de EP.

La absorción de levodopa se realiza en intestino delgado por transporte activo. Este paso puede verse alterado por reducción de la motilidad intestinal y por competición con proteínas de la dieta. Es recomendable administrar el fármaco en ayunas para facilitar la absorción y evitar la interferencia con las proteínas de la dieta. Debe recomendarse la administración de levodopa 1 hora antes o después de las comidas. En ocasiones, cuando son requeridas múltiples dosis diarias y no es posible mantener una adecuada distancia con las comidas puede ser necesaria una dieta de redistribución proteica en la que se ingieren las proteínas sólo por la noche.

La levodopa habitualmente se administra entre dos y cuatro veces al día, utilizando la mínima dosis eficaz. No hay confirmación en estudios de que esta u otra sea una mejor alternativa. En estadios precoces puede alcanzarse un buen control con 300 a 400 mg/día, pero algunos pacientes, sobre todo en estadios más avanzados, pueden requerir dosis mayores. Es importante saber que aunque dosis más altas de levodopa pueden proporcionar mejor control sintomático tienen mayor riesgo de inducir complicaciones motoras. En ocasiones es necesario mantener durante pocos meses dosis de 1.000 mg/día antes de concluir que un paciente no tiene respuesta. Los pacientes que no muestran respuesta terapéutica a esta dosis, probablemente tienen un parkinsonismo atípico y es improbable que respondan a otros fármacos dopaminérgicos.

En el curso del tratamiento de la enfermedad de Parkinson la terapia crónica con levodopa se asocia invariablemente con complicaciones motoras, como son las fluctuaciones motoras y discinesias. En ocasiones son bien toleradas pero en otras condicionan mayor incapacidad funcional y limitan el uso de dosis de levodopa adecuadas para el control sintomático. No es infrecuente que los pacientes presenten también fluctuaciones no-motoras, entre las que se encuentran los cambios anímicos, cognitivos, alteraciones autonómicas, dolor y síntomas sensitivos. El uso crónico de levodopa puede también asociar-



se con efectos secundarios neuropsiquiátricos que incluyen el deterioro cognitivo, confusión y psicosis.

Es importante conocer que hay síntomas que no se controlan suficientemente con levodopa o no se controlan en absoluto. Estos incluyen los episodios de congelación, la inestabilidad postural y caídas, la disfunción autonómica, los trastornos del ánimo, el dolor y síntomas sensitivos y la demencia.

El tratamiento con levodopa puede también asociarse con el llamado síndrome de disregulación dopaminérgica, que se expresa con ingesta compulsiva de medicación con extradosis, similar a comportamiento adictivo. Otros problemas psiquiátricos relacionados son el *punding* (comportamientos complejos repetitivos sin finalidad concreta) y varias formas de manifestación de trastorno de control de impulsos (hipersexualidad, juego patológico, etc.). Aunque estos últimos se han asociado con más frecuencia con el uso de agonistas dopaminérgicos, también son inducidos por altas dosis de levodopa, y la reducción de dosis diaria mejora su control.

Su reducción en eficacia en el tiempo, por la inducción de fluctuaciones y discinesias se relaciona con su semivida plasmática y su forma de administración. Se piensa, que la llegada "en pulsos" de dopamina a los GB, según su administración oral intermitente, condiciona un cambio en la fisiología de los mismos que en condiciones normales están expuestos a la dopamina de una forma más continua. Este hecho se identifica actualmente como causa que contribuye al riesgo de desarrollo de complicaciones motoras.

### Complicaciones motoras inducidas por levodopa

El tratamiento crónico con levodopa se asocia con el desarrollo de complicaciones motoras, que son de dos tipos: fluctuaciones y discinesias. Las fluctuaciones motoras se manifiestan con períodos en los que el paciente tiene buen efecto de la medicación (período "on") y períodos en los que la medicación no resuelve de forma satisfactoria los síntomas motores (períodos "off"). En estadios precoces de la enfermedad, la respuesta clínica después de una dosis de levodopa se prolonga más allá de 4 horas a pesar de tener una vida media plasmática entre 60 y 90 minutos. En estas etapas el efecto se mantiene aunque se omite una dosis, y es debido a la llamada "respuesta de larga duración". En etapas más avanzadas de la enfermedad, los pacientes comienzan a experimentar el efecto de acortamiento del beneficio o "*wearing off*", en el cual la duración del efecto de una dosis de levodopa se reduce a menos de 4 horas, "respuesta de corta duración". La latencia desde la administración de levodopa al inicio de la mejoría motora es de 30 a 90 minutos con las formas de liberación inmediata; y de 60 a 180 minutos con las formas de liberación retardada. Estos tiempos pueden prolongarse en pacientes con retardo en el vaciamiento gástrico. Con el tiempo la duración del beneficio se reduce más progresivamente, aproximándose a la vida media plasmática. La duración de la respuesta motora está en función de la duración del tratamiento con levodopa y la severidad de la enfermedad, haciéndose progresivamente más corta en la enfermedad avanzada. Los pacientes pueden experimentar más adelante fluctuaciones rápidas e impredecibles entre estados de "on" y "off". Otras fluctuaciones complejas consisten en el retardo en el inicio del beneficio o las dosis ineficaces.

Las discinesias inducidas por levodopa son movimientos involuntarios que con mayor frecuencia se asocian a períodos de máxima concentración de levodopa plasmática, discinesias pico de dosis. Los movimientos son coreiformes con mayor frecuencia, aunque pueden mezclarse con distonia, mioclonus u otros movimientos anormales. Pueden involucrar a cualquier parte del cuerpo, y ser leves sin molestar en absoluto al paciente, o severas condicionando incapacidad. Un tipo más infrecuente de discinesias son las llamadas bifásicas que aparecen al inicio y fin del beneficio de la levodopa. Estas suelen ser más asimétricas, afectan con frecuencia a extremidades inferiores y se asocian con parkinsonismo en otras partes del cuerpo. Se asocian con bajas dosis de levodopa y en contraste con las discinesias pico, mejoran con incremento en la dosis del fármaco. La distonía puede ser causa de infra o exceso de tratamiento, y es importante para su manejo precisar en qué situación se produce.

Las complicaciones motoras aparecen en el 90% de los pacientes que han recibido levodopa durante 5 a 10 años. Son mucho más frecuentes el Parkinson de inicio juvenil (inicio entre los 21 y 39 años). Los pacientes con fluctuaciones severas suelen haber mostrado una mayor respuesta a levodopa que aquellos que no las presentan.

El manejo de las complicaciones motoras puede ser complejo; las fluctuaciones mejoran a menudo incrementando la levodopa, estrategia que empeora las discinesias. La mayoría de los pacientes prefieren estar “on” con discinesias, siempre que estas sean leves. Esta situación se va complicando en el tiempo a medida que va estrechándose la ventana terapéutica, condicionando cada vez mas dificultad de ajustar adecuadamente el tratamiento, hasta el punto de ser imposible, en un momento dado, proporcionar beneficio tras una dosis de levodopa sin inducir discinesias. En ocasiones, para administrar dosis más pequeñas a intervalos más cortos, se puede preparar una dilución en agua de formulaciones de levodopa añadiendo ácido ascórbico. Debe mantenerse en frío.

Aunque las complicaciones motoras son frecuentes y condicionantes de reducción en la calidad de vida, la incapacidad en pacientes con enfermedad avanzada son principalmente no dopaminérgicas, como las caídas y la demencia.

Las formulaciones de levodopa existentes en la actualidad son:

- Levodopa + Carbidopa: Sinemet Plus® 100/25, Sinemet® 250/25, Sinemet Plus Retard® 100/50, Sinemet Retard® 200/50 (el primer número representa la levodopa y el segundo la carbidopa)
- Levodopa + Benserazida: Madopar® 200/50, Madopar Retard® 100/25 (el primer número representa la levodopa y el segundo la benseracida).
- Levodopa + Carbidopa + Entacapona: Stalevo® (50/12.5/200; 75/18.75/200; 100/25/200; 125/31.25/200; 150/37.5/200; 200/50/200); el primer número representa la levodopa, el segundo la carbidopa y el tercero la entacapona.

De reciente uso, disponemos de una preparación de levodopa en gel (Duodopa®), para su administración por infusión gastrointestinal por medio de gastrostomía. Se puede administrar en perfusión continua, y es útil en el tratamiento del Parkinson avanzado. Es una alternativa a la cirugía en pacientes que no son candidatos adecuados, y también en

pacientes con problemas de tolerancia y efectos secundarios a fármacos antiparkinsonianos que se asocian a la levodopa. Consiste en un método invasivo en el que a través de una gastrostomía se administra la medicación desde un perfusor programable. La administración intraduodenal de levodopa supone una aproximación a la estimulación dopaminérgica continua. Constituye una buena estrategia en el tratamiento de la EP con fluctuaciones motoras de difícil control con fármacos orales. La reducción de la variabilidad de los niveles de levodopa en sangre produce una reducción de las fluctuaciones motoras y una mejoría de las discinesias según los resultados de los ensayos clínicos disponibles. Permite un mejor control clínico administrándolo como fármaco único; de gran ayuda en pacientes mayores con efectos secundarios psiquiátricos y neurovegetativos de los agonistas dopaminérgicos.

### Agonistas dopaminérgicos

Los agonistas dopaminérgicos (AD) constituyen un grupo farmacológico de compuestos con una estructura química similar a la dopamina, que actúan directamente sobre los receptores dopaminérgicos. La acción antiparkinsoniana de la mayoría de los AD está relacionada con la estimulación de receptores D2, aunque la acción combinada de agonismo sobre receptores D1 y D2 puede ser importante en la mejoría de los aspectos motores de la EP. Es un grupo de fármacos útil tanto en etapas iniciales de la enfermedad, en monoterapia (por el retraso en la aparición de fluctuaciones especialmente en pacientes con inicio precoz de la enfermedad), como en la enfermedad moderada-avanzada para mejorar las fluctuaciones motoras.

La mayoría de los AD disponen de una vida media mayor que la levodopa, lo que puede suponer un menor riesgo de desarrollo de fluctuaciones motoras por el estímulo dopaminérgico más continuo; de especial importancia en los pacientes con un inicio más precoz de la enfermedad; que presentan un mayor riesgo de fluctuaciones motoras.

Los ensayos clínicos disponibles establecen la eficacia frente al placebo, pero no hay estudios comparativos disponibles entre los diferentes agonistas por lo que no se puede establecer la diferencia de eficacia entre ellos. Los estudios que comparan AD con levodopa muestran una menor potencia del efecto terapéutico de los AD sobre los síntomas clínicos de la enfermedad (bradicinesia, temblor y rigidez).

Se pueden dividir en dos grandes grupos según sean derivados ergóticos (Bromocriptina: Parlodel<sup>®</sup>, pergolida: Pharken<sup>®</sup>, cabergolina: Sogilen<sup>®</sup>) o no-ergóticos (Ropinirol: Requip<sup>®</sup>, pramipexol: Mirapexin<sup>®</sup>, Apomorfina- Apo-Go pen<sup>®</sup>, rotigotina: Neupro<sup>®</sup>). Algunas características farmacológicas están expuestas en la tabla 8.

Los AD por tanto, parecen tener varias ventajas teóricas con respecto a la levodopa: la primera es su actuación sobre receptores estriatales directamente, sin requerir conversión metabólica. Por ello, su acción es independiente de la existencia de neuronas en proceso de neurodegeneración. Además, pueden estimular diferentes subtipos de receptores dopaminérgicos, por lo que su acción podría ser más selectiva. La segunda ventaja es que no hay interferencia con la dieta para su absorción ni su transporte intracerebral. La tercera es la vida media más prolongada que la levodopa, lo que condiciona una estimulación

dopaminérgica más sostenida, reduciendo las fluctuaciones y las discinesias. Por último, los AD no sufren metabolismo oxidativo por lo que no generan radicales libres, dato a favor de un posible mecanismo neuroprotector:

**Tabla 8. Diagnóstico diferencial de la EP.**

Agonista	Receptor	Vida media	Monoterapia	Adyuvante de levodopa
Bromocriptina	D2, D1	3-6 h	+	+
Pergolida	D2>D1	15 h	+	+
Cabergolina	D2	65 h	+	+
Ropinirol	D2, D3	6 h	+	+
Pramipexol	D2, D3	10	+	+
Apomorfina (bolos SC)	D2/D1/D3	0,5 h	--	+
Rotigotina	D3/D2	7 h	+	+

El primer grupo de AD utilizados en el tratamiento de la EP fueron los agonistas derivados ergóticos (bromocriptina, pergolida y cabergolina). Está bien demostrada su eficacia tanto en monoterapia como asociados a levodopa. Su uso se ha reducido tras la aparición de los agonistas no ergóticos, debido al riesgo de efectos secundarios, especialmente el engrosamiento y la fibrosis de las válvulas cardíacas, presumiblemente por activación de los receptores 5HT2. Los pacientes que aún reciben uno de estos fármacos, especialmente pergolida o cabergolina, deben ser evaluados periódicamente mediante ecocardiografía.

Los AD derivados no ergóticos han suplantado en los últimos años a los fármacos anteriores. Están más evaluados en estudios, sobre todo en estadios precoces. El pramipexole y el ropinirole son los más usados por vía oral, la rotigotina se administra por medio de parches con absorción transdérmica, y la apomorfina es un AD de corta duración, que se administra por inyección subcutánea como rescate de los períodos "off", así como terapia de infusión continua en EP avanzada. Los perfiles de estimulación de subtipos de receptores dopaminérgicos están en expuestos en la tabla 9. La significación funcional de los diferentes subtipos de receptores es desconocida. Aunque hay cierta variabilidad en el diseño de los diferentes estudios, un resultado constante es el retardo en el inicio de fluctuaciones y discinesias en pacientes que inician el tratamiento con AD, pudiendo retardar hasta 5 años el inicio de levodopa, aunque la mejoría clínica es siempre superior en los pacientes tratados con levodopa. Un dato importante es que tras inicio de tratamiento con levodopa la latencia hasta que aparecen las discinesias es la misma en pacientes que han iniciado el tratamiento con AD vs los que lo han iniciado con levodopa, es decir, no retardan la aparición de discinesia, sino que retardan nada más que de una forma indirecta, retardando la necesidad de levodopa. Existen, no obstante, ciertas dudas de la precisión y sensibilidad de la UPDRS para evaluar cambios clínicos de pacientes en estadio precoz. El pramipexole, por ejemplo, tiene demostrado efecto antidepresivo, hecho que puede mejorar la

calidad de vida de los pacientes y es insuficientemente evaluado en las escalas aplicadas. Recientemente se aplican también cuestionarios de síntomas no-motores que pueden proporcionar más información de los cambios clínicos en etapas precoces.

**Tabla 9. Agonistas dopaminérgicos: vida media y dosis en monoterapia**

Nombre farmacológico (comercial)	Vida media	Dosis (monoterapia)
Apomorfina (Apo-go pen <sup>®</sup> )	30 min	200-100 mg/día
Bromocriptina (Parlodel <sup>®</sup> )	6 h	7,5 a 30 mg/día
Pramipexol (Mirapexin <sup>®</sup> )	h	1-4,5 mg/día
Ropinirol (Requip <sup>®</sup> )	4 h	3-24 mg/día
Rotigotina (Neupro <sup>®</sup> )	7,05 h	4-6 mg/día
Cabergolina (Sogilen <sup>®</sup> )	65 h	2-5 mg/día
Lisurida (Dopergin <sup>®</sup> )	04,02 h	1-5 mg/día

Por último, la apomorfina es un AD con efecto de inicio rápido y corta duración, por lo que es una buena estrategia para rescate de períodos “off” impredecibles o fallos de efecto de dosis, que aparecen en etapas avanzadas de la enfermedad. Tras la administración subcutánea el efecto comienza en 10 a 20 minutos y tiene una duración de 45 a 90 minutos. La administración más frecuente es la subcutánea, aunque se han intentado otras vías no se ha encontrado eficacia superior o mayor comodidad (balance de beneficios y efectos secundarios). Es importante asociar el tratamiento con apomorfina al uso de domperidona desde varios días antes, para evitar las náuseas y vómitos que produce. La dosis de rescate necesaria hay que individualizarla en cada paciente realizando un test de apomorfina individual para buscar la mínima dosis que resuelve el estado “off” y no condiciona efectos secundarios.

Los efectos secundarios son similares al resto de agonistas dopaminérgicos, quizás es más marcado el efecto emético y de hipotensión ortostática. Son frecuentes los nódulos en lugares de inyección que pueden reducirse rotando los lugares de inyección.

A pesar de los beneficios obtenidos con uso combinado de levodopa y AD, las complicaciones motoras que aparecen tras años de tratamiento con LD pueden ser muy complicadas e incluso imposibles de controlar. En estos casos el tratamiento recomendable es el quirúrgico.

Los efectos secundarios específicos de los derivados ergóticos, aunque muy infrecuentes, son la eritromelalgia, fenómenos Raynaud-like y fibrosis pulmonar y retroperitoneal. La fibrosis de válvulas cardíacas puede ocurrir hasta en un 30% de pacientes, condiciona disfunción valvular y puede necesitar tratamiento quirúrgico en casos extremos. Se ha descrito con mayor frecuencia asociado al pergolide que a otros agonistas no ergóticos.

La sedación con exceso de somnolencia diurna, es un efecto secundario que comparten todos los fármacos de este grupo, no es infrecuente y está relacionado con la dosis. Este problema puede conllevar riesgo cuando se manifiesta con ataques súbitos de sueño, que aparecen sin aviso aparente, incluso realizando actividades. Como los trastornos del sueño son un problema común en la EP, afectando a cerca del 90% de los pacientes, se piensa que estos ataques de sueño brusco puedan surgir de la combinación de la disfunción del sueño junto con la sedación inducida por fármacos dopaminérgicos.

Un problema importante, con creciente interés en los últimos años, y asociado al uso de agonistas dopaminérgicos, es el trastorno de control de los impulsos. Las manifestaciones clínicas más frecuentes son el juego patológico, la hipersexualidad, y la comida y compras compulsivas, aunque hay publicaciones de otras manifestaciones menos frecuentes. Es bien conocida la relación entre la dopamina y la "recompensa". Es importante realizar un interrogatorio cuidadoso; los pacientes a veces no lo relacionan con los fármacos o son remisos a comunicarlo.

En resumen, los AD se han comprobado como fármacos eficaces en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson, tanto en monoterapia en estadios precoces, como asociados a levodopa en la enfermedad avanzada. Su eficacia en el control de los síntomas motores es inferior a la levodopa. Cuando se utilizan en monoterapia retrasan el inicio de fluctuaciones motoras y discinesias al retardar en el tiempo la necesidad de levodopa; una vez añadida la levodopa, el intervalo de tiempo en aparecer las fluctuaciones no es diferente en pacientes que empezaron con AD o levodopa; es decir, los AD no previenen las fluctuaciones una vez que la levodopa se ha introducido. Los efectos secundarios son más frecuentes con el uso de AD que de levodopa. Todos deben administrarse a dosis que se incrementan gradualmente hasta alcanzar la mínima dosis que proporciona el beneficio que se busca.

### **Inhibidores de catecol-oxi-metiltransferasa (ICOMT)**

Grupo de fármacos que mediante la inhibición de las COMT (enzimas que metabolizan la levodopa), logran una degradación más lenta de la misma y en consecuencia una estimulación dopaminérgica más mantenida, al prolongar la duración de la dopamina disponible.

Existen dos sustancias actualmente de uso clínico:

- Entacapona - Comtan®.
- Tolcapona- Tasmar®.

Importante diferencia entre ambos es el nivel al que actúan: entacapone sólo a nivel periférico y tolcapone a nivel central y periférico. La actividad de las COMT es inhibida entre el 80-90% con tolcapone y entre 50-75% por entacapone, condicionando diferencias en la potencia del efecto.

La administración de levodopa con un inhibidor de las COMT proporciona unos niveles plasmáticos de levodopa más constantes y una disponibilidad de levodopa cerebral más mantenida, comparado con la administración de levodopa sola. El resultado en los pacien-

tes con fluctuaciones motoras es la reducción de las mismas, aumentando la duración de tiempo en "on" (entre el 15-25%) y reduciendo, por tanto, la duración del tiempo en "off" (entre el 26-50%); disminuyendo también las puntuaciones de la evaluación motora en los pacientes. Asimismo la dosis diaria de levodopa puede reducirse entre un 16%-40%. El beneficio se ha mostrado en pacientes con o sin fluctuaciones motoras.

El tolcapone es administrado en dosis de 100-200 mg tres veces al día, mientras que el entacapone se administra en dosis de 200 mg con cada dosis de levodopa. Cualquiera de ellos puede iniciarse a dosis completa y según beneficio se ajusta la dosis de levodopa, pero ninguno se administra si el paciente no está tratado con levodopa.

El Stalevo® incluye, para mayor comodidad, la asociación en el mismo comprimido de Levodopa + Carbidopa + Entacapon. Esta comercializado en diferentes dosis de cada compuesto para ajustarse a las necesidades de cada paciente (Stalevo: 50/12.5/200; 75/18.75/200; 100/25/200; 125/31.25/200; 150/37.5/200; 200/50/200; el primer número representa la levodopa, el segundo la carbidopa y el tercero la entacapon).

Los efectos colaterales son superponibles a los de otros fármacos dopaminérgicos (náusea, vómito, hipotensión, problemas neuropsiquiátricos y discinesias), como reflejo de la mayor disponibilidad de levodopa. El incremento de discinesias puede mitigarse reduciendo la dosis de levodopa. En ocasiones, si el paciente presenta discinesias en tratamiento con levodopa sólo, simultáneamente a añadir un inhibidor de las COMT puede reducirse la dosis diaria de levodopa, bien por reducción de dosis individuales o bien por incremento del intervalo entre las dosis. Es importante tener claro que estos efectos secundarios siempre se tratan ajustando la cantidad de levodopa administrada, no modificando la dosis de inhibidores de la COMT.

Un efecto secundario más específico de los inhibidores de las COMT es la diarrea, más frecuente o severa con tolcapone, a veces requiere la discontinuación del fármaco. Suele aparecer tras 1-2 semanas de inicio del tratamiento, en ocasiones de forma más precoz. En mecanismo no está claro, pero el problema revierte al discontinuar el fármaco. El incremento en la coloración de la orina ocurre en todos los pacientes por eliminación de metabolitos, pero no es un problema, aunque debe avisarse a los pacientes cuando se añaden estos fármacos. El efecto secundario que debe vigilarse más es la toxicidad hepática del tolcapone; pudiendo aparecer incremento de enzimas hepáticas entre 1-3% de pacientes, sin evidencia clínica de disfunción hepática. Se han descrito 4 casos de muerte necrosis hepática aguda fulminante, por lo que después de revisar los diferentes estudios se recomienda no administrar en pacientes con enfermedad hepática previa y monitorizar la función hepática cada 2-4 semanas durante los primeros seis meses, discontinuando el fármaco si los enzimas hepáticos están por encima de dos veces los valores normales o hay signos clínicos de insuficiencia hepática. La causa de este problema es desconocida. Se reserva, por tanto, el uso de tolcapone a pacientes que tienen insuficiente respuesta a entacapon.

### **Inhibidores de la monoaminoxidasa-B (MAO-B)**

También este grupo mediante la inhibición de otro grupo de enzimas que oxidan la dopamina, aumenta sus niveles en la sinapsis del estriado y, por tanto, la duración de su eficacia.

Dos sustancias actualmente de uso clínico:

- Selegilina: Plurimen®.
- Rasagilina: Azilect®.

Ambas actúan condicionando una inhibición irreversible de la MAO-B. El efecto clínico es significativamente mayor que la vida media, debido a la inhibición irreversible.

No se ha demostrado el efecto neuroprotector sugerido en los primeros ensayos clínicos con selegilina. Se utiliza en estadios precoces y tiene un leve beneficio sintomático. Se administra a dosis de 5 mg dos veces al día, y su tolerancia es buena cuando se usa en monoterapia. Cuando se usa combinada a levodopa puede incrementar los efectos secundarios dopaminérgicos como aumento de la discinesia y problemas neuropsiquiátricos, particularmente en ancianos. Pueden utilizarse dosis más bajas para evitar estos problemas. Se metaboliza a desmetilselegilina, metanfetamina y anfetamina, por lo que puede condicionar más efectos secundarios que rasagilina, entre ellos insomnio; por esta razón se aconseja no tomarla después de mediodía.

La rasagilina es un inhibidor irreversible de las MAO-B más potente que selegilina y no genera metabolitos derivados de la anfetamina. Ha sido mejor estudiada que selegilina tanto en monoterapia como en terapia combinada con levodopa en enfermedad avanzada. En los estudios que se han realizado en monoterapia, la rasagilina mejora las puntuaciones motoras y parece tener un factor modificador de la evolución de la enfermedad en el sentido de retardar la progresión, en los pacientes que la toman desde el inicio vs los que tuvieron inicio retardado. No obstante, el beneficio aparece con dosis de 1 mg/día, pero no con dosis de 2 mg/día, por lo que es difícil interpretar con precisión los resultados. Estos datos, aunque a tener en cuenta, precisan ser constatados en otros estudios. En paciente con enfermedad más avanzada, rasagilina reduce el tiempo en "off" además de reducir las puntuaciones motoras y mejorar la calidad de vida. Es interesante saber que se ha reportado que rasagilina mejora los problemas de congelación de la marcha de la enfermedad avanzada, dato que también ha sido descrito con selegilina.

La safinamida es un nuevo IMAO-B, actualmente en estudio. Además, de inhibir la MAO-B, también reduce la recaptación de dopamina en las sinapsis, y bloquea los canales de sodio y liberación de glutamato. Parece tener un leve efecto antiparkinsoniano, más marcado en los pacientes que toman agonistas dopaminérgicos, lo cual es de interés por la posibilidad de retardar aún más la necesidad de levodopa y por tanto de complicaciones motoras. Parece también que mejora las funciones ejecutivas.

### Amantadina

La amantadina es un fármaco útil en la EP por su efecto antiparkinsoniano y antidiscinético. Se trata de un agente antiviral con mecanismo de acción como antiparkinsoniano aún desconocido, pero se cree que incrementa la liberación de dopamina, bloquea su recaptación, estimula los receptores dopaminérgicos y posiblemente tiene efectos anticolinérgicos, además de actuar como antagonista de receptores NMDA (N-metil-D-aspartato).



Su acción antiparkinsoniana no es muy intensa, pero mejora la acinesia, rigidez y temblor. Algunos estudios sugieren que este efecto es sólo transitorio, pero algunos pacientes presentan beneficios mantenidos en el tiempo. Se administra en dosis de 100-200 mg/día; dosis mayores incrementan el riesgo de efectos adversos sin incrementar el beneficio. El amantadine no se metaboliza y se elimina intacto por orina, por lo que hay que ser cauto al administrarlo en pacientes con insuficiencia renal. Los efectos colaterales incluyen: confusión, alucinaciones, insomnio y pesadillas. Son más comunes en ancianos, pero pueden aparecer a cualquier edad. Efectos periféricos infrecuentes incluyen livedo reticularis y enema de tobillos; así como boca seca, dificultad para concentrarse y visión borrosa presumiblemente por su efecto anticolinérgico. Algunos pacientes experimentan un empeoramiento importante con su retirada, incluso cuando no se ha obtenido un franco beneficio clínico; por ello, debe ser retirado gradualmente.

El amantadine es actualmente el único fármaco disponible capaz de reducir la discinesia sin alterar la respuesta parkinsoniana, y se ha mostrado muy eficaz en algunos pacientes. Su utilización, no obstante, puede verse interferida por la inducción de deterioro cognitivo, sobre todo en pacientes mayores y el beneficio puede ser transitorio.

En resumen el amantadine, por su acción antiparkinsoniana puede utilizarse en cualquier momento evolutivo. En estadios precoces retarda la necesidad de levodopa, aunque actualmente esté razonablemente desplazado por los IMAO-B; y en pacientes con enfermedad avanzada proporciona efecto antidiscinético. Su uso lo limitan sus efectos secundarios neuropsiquiátricos.

### Anticolinérgicos

Los anticolinérgicos se han utilizado en el tratamiento del Parkinson desde el siglo XIX, pero se ha reducido su uso de forma importante en la era de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos, aunque todavía se utilizan ocasionalmente. Es clásica la idea de balance entre dopamina y acetilcolina en la neurotransmisión de los ganglios basales, pero el mecanismo de acción preciso es desconocido.

Tienen un papel limitado en el tratamiento de la EP. Mejoran levemente los síntomas de la EP mediante un efecto anticolinérgico central ejercido en el estriado. Esta estrategia es menos fisiológica que mejorar la disponibilidad de estímulo dopaminérgico. Este hecho añadido a los frecuentes efectos secundarios y su débil eficacia sintomática hace que estén actualmente relegados como drogas de uso poco frecuente en la EP.

Se usan con más frecuencia en pacientes jóvenes, menores de 60 años, con temblor de reposo como síntoma predominante y función cognitiva preservada. Su eficacia para otros síntomas parkinsonianos como rigidez, acinesia, alteración de la marcha o reflejos posturales es escasa. En algunos pacientes es muy eficaz para el temblor. El más usado es el Artane® (Trihexifenidil), que se inicia a dosis de 0,5-1 mg dos veces al día con incrementos graduales hasta dosis de 2 mg tres veces al día, según tolerancia. La retirada también debe ser gradual.

Los efectos adversos de los anticolinérgicos son frecuentes y limitan su uso. Los más importantes son la alteración de la memoria, confusión, delirio y alucinaciones; más frecuentes en pacientes mayores que jóvenes, pero incluso en los jóvenes pueden aparecer alteraciones

neuropsiquiátricas durante el tratamiento. Es más, incluso pacientes que han mostrado buena tolerancia, mejoran su memoria a corto plazo tras la retirada. Otros efectos secundarios incluyen sedación, disforia y discinesia más parecida a la discinesia tardía, de localización orobucal, que a las discinesias producidas por levodopa. Efectos secundarios periféricos incluyen boca seca, visión borrosa, estreñimiento, náusea, retención urinaria, alteración en sudoración y taquicardia. Hay que tener precaución en pacientes con hipertrofia prostática y glaucoma de ángulo cerrado.

### **Tratamiento de las complicaciones no-motoras**

Los aspectos no motores de la EP pueden ser tan limitantes e incapacitantes como los motores. Su tratamiento mejora la calidad de vida tanto del paciente como de los cuidadores. Reconocer que un síntoma es parte de la enfermedad es un paso importante en la búsqueda de un tratamiento efectivo.

La depresión afecta a más del 50% de pacientes. Todavía no está claro si el origen de la depresión en estos pacientes es reactivo, debido a la propia enfermedad o ambos. El tratamiento suele ser muy eficaz, aunque la resolución completa es rara. El tratamiento requiere el uso de un ISRS, en otros casos antidepresivos tricíclicos u otros.

La ansiedad es también común, y cuando es severa precisa tratamiento con benzodiazepinas. Es importante discriminar si la ansiedad aparece en períodos de tiempo y tiene relación con períodos de niveles plasmáticos de levodopa. En este caso, el ajuste farmacológico de los fármacos antiparkinsonianos es lo ideal.

Los trastornos del sueño son frecuentes y aparecen incluso antes que los síntomas motores en algunos pacientes. El rango es variado, desde el insomnio, excesiva somnolencia, sueño fragmentado a los sueños vívidos. Una historia clínica cuidadosa y la reducción de medicamentos innecesarios o que pueden causar insomnio o inquietud puede ser útil. El tratamiento de la depresión a veces mejora el sueño. Si esto no ocurre, hay que buscar fármacos adecuados para el problema concreto.

Leve hipotensión ortostática es común. Estrategias para el tratamiento incluyen reducir fármacos antihipertensivos, aumentar la ingesta de sal y medias de compresión.

La psicosis es un efecto colateral de los fármacos antiparkinsonianos. También un signo de progresión de la enfermedad. Los síntomas precoces incluyen sueños vívidos y pesadillas, que pueden progresar a alucinaciones y delirio. La reducción de fármacos menos necesarios es el primer paso en el manejo. Un segundo paso es el uso de neurolepticos atípicos. El más válido y eficaz es la clozapina, pero requiere recuentos hemáticos por el infrecuente riesgo de agranulocitosis. Otros neurolepticos útiles pueden ser la quetiapina y la olanzapina. El resto de neurolepticos atípicos disponibles no deben utilizarse por su efecto parkinsonizante. En ocasiones, si el paciente tiene deterioro cognitivo asociado, el tratamiento con rivastigmina es útil también para los síntomas psiquiátricos, y debe probarse como paso previo a los neurolepticos.

Una complicación psiquiátrica que cada vez se reconoce con mayor frecuencia es el trastorno de control de impulsos. Las formas clínicas de manifestarse son variadas en pacientes

con EP: síndrome de disregulación dopaminérgica (abuso de ingesta de fármacos), ludopatía, hipersexualidad, compras compulsivas, comida compulsiva, punding, etc. Aparecen con más frecuencia en pacientes con inicio juvenil o más precoz de la enfermedad, pero pueden aparecer a cualquier edad. Es bien conocido el papel inductor de los agonistas dopaminérgicos y altas dosis de levodopa en este problema, por lo que debe reajustarse y modificarse la pauta terapéutica en un primer paso, y si es preciso añadir neurolépticos atípicos.

### Complicaciones del tratamiento a medio-largo plazo

El control de la EP va haciéndose más difícil y complejo en la evolución de la enfermedad, para conseguir un control adecuado de los síntomas. Los problemas en el tiempo son de dos tipos:

- Debidos al tratamiento específico del parkinson a medio-largo plazo: lo constituyen las complicaciones motoras, que incluyen a las fluctuaciones motoras y las discinesias.
- Debidos a la propia progresión de la enfermedad.

Dentro de este apartado nos ocuparemos de las complicaciones motoras.

Las fluctuaciones motoras aparecen por una pérdida de efecto mantenido de las dosis de levodopa: el beneficio sintomático se acaba antes de lo habitual (*"wearing off"*), o puede súbitamente desaparecer y reaparecer sin relación con la toma de levodopa (*"off-on"* impredecibles). De esta forma, en la evolución, aparecen fluctuaciones simples (las primeras en aparecer en el tiempo, relativamente fáciles de combatir) y fluctuaciones complejas (algo más tardías y con frecuencia difíciles de tratar). Esta situación fluctuante, a veces muy precaria es a su vez más complicada con la aparición de discinesias, movimientos involuntarios que ocurren con mayor frecuencia en relación con picos plasmáticos de levodopa que traducen concentraciones más altas de dopamina intracerebral. En contraste y con menos frecuencia las discinesias pueden aparecer cuando los niveles plasmáticos de levodopa son más bajos (discinesias bifásicas). Su mecanismo fisiopatológico no está claro y por tanto su manejo es aún más complicado e incierto. Las discinesias pueden suponer para el paciente un signo benigno, (sólo un problema estético), que les avisa del buen control clínico en un extremo y por el otro pueden ser más incapacitantes e invalidantes que la falta de beneficio de la levodopa.

Debido al desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias se recomienda el inicio del tratamiento en los pacientes menores de 70 años con agonistas dopaminérgicos. La edad de 70 años no tiene una interpretación absoluta, otros condicionantes como la edad biológica, la situación clínica y las necesidades vitales juegan también su papel.

### Tratamiento de elección durante la evolución de la EP

#### Enfermedad precoz/leve

A pesar de lo reflejado hasta ahora sigue siendo un debate cuándo y con qué fármaco comenzar el tratamiento de la EP. Está claro que si se dispusiera de un fármaco con eficacia neuroprotectora debiera ser el de inicio, y administrarlo cuanto antes. El probable retar-

do sintomático demostrado en un único estudio con rasagilina, hace que este fármaco sea un candidato de inicio, sabiendo que su beneficio sintomático no es muy marcado.

La decisión de cuando comenzar la terapia sintomática se debe realizar de forma individualizada en cada paciente, y debe realizarse entre ambos: neurólogo y paciente. Los factores que influyen en esta decisión son:

- Grado de deterioro funcional.
- Cómo inciden sus síntomas en sus actividades diarias, laborales, etc.
- Actitud del paciente en relación a los fármacos y el tratamiento.
- El paciente conocedor de los beneficios y las limitaciones del tratamiento es de gran ayuda para la toma de decisiones, ya que el tratamiento de la EP debe ser reevaluado y ajustado con frecuencia en el curso de la enfermedad, según la evolución, los cambios en las necesidades del paciente y su respuesta a tratamientos previos.

La elección del tratamiento inicial está muy influenciada por la edad y la condición del paciente. Levodopa es el tratamiento de elección en pacientes mayores; los agonistas dopaminérgicos pueden ser mejor decisión en pacientes jóvenes. Selegilina, rasagilina o amantadine son también fármacos adecuados de inicio si los síntomas son leves y la condición del paciente no requiere un tratamiento con mayor eficacia sintomática.

Debe tenerse también en cuenta en estos estadios la depresión y la ansiedad que pueden ser marcados y objeto del tratamiento inicial.

### Enfermedad moderada

El tratamiento sintomático es imprescindible, generalmente es necesario asociar diferentes fármacos y la elección de los mismos depende del fármaco de inicio, el problema clínico que obligue al ajuste terapéutico, la edad del paciente, los efectos secundarios y la tolerancia a fármacos previos, así como las complicaciones no motoras que presente. La asociación en estas fases de levodopa, agonistas dopaminérgicos e inhibidores enzimáticos del metabolismo de levodopa, es frecuente.

### Enfermedad avanzada

En este período hay dos problemas condicionantes de tratamiento: las fluctuaciones y discinesias (a partir de los 3-5 años de tratamiento), y la mayor progresión de la enfermedad con menor número de neuronas disponibles para sintetizar dopamina. Los ajustes terapéuticos se hacen frecuentes y cada vez más complicados. Las complicaciones no motoras empeoran aún más esta situación, y en casos no excepcionales si se busca adecuadamente, los trastornos psiquiátricos dificultan aun más un ajuste terapéutico adecuado.

No existe para este período una medicación, combinación o pauta recomendada, todos los fármacos combinados suelen ser necesarios y su administración, dosis y combinación depende individualmente de la situación de cada paciente.

La aparición de fluctuaciones suele manifestarse por la acinesia de primera hora/ "wearing-off". En este punto, los pacientes suelen estar ya con levodopa y la asociación de un ago-

nista dopaminérgico o un inhibidor enzimático o ambos suele mejorar el problema. Buena solución, también en esta situación, es cambiar la levodopa clásica (Sinemet<sup>®</sup>, Madopar<sup>®</sup>) por Stalevo<sup>®</sup> que por la doble inhibición enzimática asociada, que prolongará la duración del beneficio de levodopa. La aparición de complicaciones motoras complejas (“on-off” impredecibles, dosis ineficaces, distonía, problemas de la marcha y caídas), es más laboriosa y depende de forma muy importante con la experiencia del neurólogo. No hay estrategias definidas, requiere un estudio profundo de la situación individual de cada paciente, lo que condiciona la decisión de añadir, retirar fármacos, modificar pautas, etc. Alguno de los problemas descritos en la fluctuaciones complejas, como las alteraciones de la marcha y las caídas, no son en ocasiones sensibles al tratamiento médico, si podrían beneficiarse mucho del tratamiento no médico, desafortunadamente no disponible en nuestro medio.

Las discinesias no suelen ser un problema inicialmente, y se relacionan con el efecto máximo de una dosis de levodopa. En la evolución empiezan a molestar al paciente antes que a interferirle funcionalmente. Amantadine aporta durante un tiempo variable efecto anti-discinético. Hay que valorar también ajustes de la terapia que esté recibiendo el paciente: el fármaco inductor de discinesias por excelencia es la levodopa por lo que reducir la cantidad en cada dosis, aumentar el número de dosis y/o reducir la dosis total diaria, con el consiguiente aumento de los agonistas dopaminérgicos y los inhibidores enzimáticos, es también necesario. Problema de más difícil manejo es la distonía del período “off”, así como las discinesias bifásicas.

### **Cirugía: estimulación cerebral profunda**

Opción para pacientes con EP avanzada y fluctuaciones de difícil manejo con la farmacoterapia oral. El buen candidato quirúrgico debe reunir:

- Buena respuesta a terapia dopaminérgica.
- Complicaciones motoras que limiten funcionalmente.
- Sano en otros aspectos.
- Cognitivamente no afecto.

La edad avanzada no es estrictamente una barrera quirúrgica, aunque se recomienda no intervenir pacientes por encima de los 70 años, y es bien conocida una mejor respuesta en pacientes jóvenes. Es imposible predecir el beneficio individual de cada paciente tras la cirugía. La regla general es que el beneficio será igual a la mejor respuesta a levodopa, sin discinesias y sin fluctuaciones. La mejoría que alcanzan es mayor durante el “off”.

La estimulación cerebral profunda (ECP) consiste en la implantación de electrodos en un núcleo cerebral, conectados a un neuroestimulador programable que se implanta en la pared torácica o abdominal. El neuroestimulador se programa externamente por un imán. Las baterías pueden ser reemplazadas cuando sea necesario, generalmente después de 5 años. La estimulación de alta frecuencia simula una lesión, aunque el mecanismo exacto por el cual produce la función deseada no se conoce. No evita la evolución gradual del Parkinson como enfermedad neurodegenerativa.

Es un procedimiento complicado, no sólo por la técnica quirúrgica en si misma (localización precisa de la diana anatómica elegida) sino por los ajustes de estimulación y medicación tras la cirugía, que requieren un equipo especializado para optimizar los beneficios.

Las diferentes dianas que se pueden utilizar son:

- Tálamo (Núcleo ventral intermedio VIM): esta diana es eficaz especialmente para el temblor, por lo que actualmente se elige habitualmente para el tratamiento de otras patologías como el temblor esencial.
- Globo pálido interno: mejora los síntomas motores cardinales, pero su principal ventaja radica en el control de las discinesias.
- Núcleo subtalámico: constituye la diana más importante en la cirugía de la enfermedad de Parkinson. Mejora las puntuaciones de la escalas de evaluación motora de forma importante (entre 40-60%), este dato es más marcado cuando el paciente se encuentra sin beneficio de los fármacos. Reduce las fluctuaciones motoras y permite reducir la levodopa en un 30% con la consiguiente mejora de las discinesias. Es importante una evaluación psiquiátrica precirugía, ya que se ha reportado aparición o empeoramiento de la depresión en un pequeño porcentaje de pacientes, con mayor riesgo de suicidio. No es útil para los problemas del habla, bloqueos de la marcha (que no responden a levodopa), alteración de la postura, equilibrio, ansiedad, depresión o demencia.

En la selección del paciente para cirugía es importante realizar un test de levodopa para cuantificar el beneficio de cada paciente concreto y ver cuáles van a ser las expectativas reales de mejoría. Por tanto, no ayuda a las personas con síndromes parkinsonianos "atípicos" como la atrofia de sistemas múltiples, la parálisis supranuclear progresiva o el parkinsonismo postraumático, en los cuales la respuesta a levodopa es escasa si existe.

La mejoría tras la ECP es mayor en personas jóvenes que mayores. Como con cualquier cirugía cerebral, la ECP tiene complicaciones potenciales, incluidos el accidente cerebrovascular y la hemorragia cerebral. Sin embargo, estas complicaciones son raras. También existe el riesgo de infección, que puede requerir antibióticos o hasta el reemplazo de partes del sistema de estimulación. El estimulador a veces puede causar problemas del habla, problemas del equilibrio o aún discinesias. Sin embargo, esos problemas generalmente son reversibles si se modifican los parámetros de la estimulación.

### Bibliografía recomendada

Behnke S, Berg D, Naumann M, Becker G. Differentiation of Parkinson's disease and atypical parkinsonian syndromes by transcranial ultrasound. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2005 Mar; 76(3):423-5.

Gaenslen A, Unmuth B, Godau J, Liepelt I, Di Santo A, Schweitzer KJ, Gasser T, Machulla HJ, Reimold M, Marek K, Berg D. The specificity and sensitivity of transcranial ultrasound in the differential diagnosis of Parkinson's disease: a prospective blinded study. *Lancet Neurol*. 2008; 7(5):417-24.

Giasson BI, Duda JE, Murray IV, Chen Q, Souza JM, Hurting HI, Trojanowski JG, Lee VM. Oxidative damage linked to neurodegeneration by selective alpha-synuclein nitraton in synucleinopathy lesions. *Science*. 2000; 290:985-9.

Guevara CA, Blain CR, Stahl D, Lythgoe DJ, Leigh PN, Barker GJ. Quantitative magnetic resonance spectroscopic imaging in Parkinson's disease, progressive supranuclear palsy and multiple system atrophy. *Eur J Neurol.* 2010 Sep; 17(9):1193-202.

Hely MA, Reid WGJ, Adena MA, Halliday GM, Morris JGL. The Sydney Multicenter Study of Parkinson's Disease: The Inevitability of Dementia at 20 years. *Mov Disord* 2008; 23:837.

Hughes AJ, Daniel SE, Kilford L, Lees AJ. Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson Disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992; 55:181.

Hughes AJ, Daniel SE, Lees AJ. Improved accuracy of clinical diagnosis of Lewy body Parkinson's disease. *Neurology.* 2001 Oct 23; 57(8):1497-9.

Kasten M, Kertelge L, Brüggemann N, et al. Nonmotor symptoms in genetic Parkinson disease. *Arch Neurol.* 2010; 67(6):670-6.

Kitada T, Asakawa S, Hattori N, y cols. Mutations in the parkin gene cause autosomal recessive juvenile parkinsonism. *Nature.* 1998; 392:605-608.

La Fougère C, Pöppel G, Levin J, Wängler B, Böning G, Uebleis C, Cumming P, Bartenstein P, Bötzel K, Tatsch K. The value of the dopamine D2/3 receptor ligand 18F-desmethoxyfallypride for the differentiation of idiopathic and nonidiopathic parkinsonian syndromes. *J Nucl Med.* 2010 Apr; 51(4):581-7.

Lucking CB, Durr A, Bonifati V, y cols. Association between early-onset Parkinson's disease and mutations in the parkin gene. *N. Engl. J Med.* 2000; 342:1560-7.

Marras C, McDermott MP, Rochon PA et al. Survival in Parkinson's disease: thirteen-year follow-up of the DATATOP cohort. *Neurology.* 2005; 64:87.

Minati L, Grisoli M, Carella F, De Simone T, Bruzzone MG, Savoiardo M. Imaging degeneration of the substantia nigra in Parkinson disease with inversion-recovery MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007 Feb; 28(2):309-13.

Morley JF, Hurtig HI. Current understanding and management of Parkinson disease: five new things. *Neurology.* 2010; 75;S9.

Nicoletti G, Lodi R, Condino F, Tonon C, Fera F, Malucelli E, Manners D, Zappia M, Morgante L, Barone P, Barbiroli B, Quattrone A. Apparent diffusion coefficient measurements of the middle cerebellar peduncle differentiate the Parkinson variant of MSA from Parkinson's disease and progressive supranuclear palsy. *Brain.* 2006 Oct; 129:2679-87.

O'Sullivan SS, Evans AH, Lees AJ. Dopamine Dysregulation Syndrome. An Overview of its Epidemiology, Mechanisms and Management. *CNS Drugs.* 2009; 23:157.

Obeso JA, Olanow C., Nutt JG. Levodopa motor complications in Parkinson's disease. *Trends in Neurosciences* 2000 Oct; 10 (Vol. 23) (Suppl.):S2-S7.

Olanow CW, Stern MB, Sethi K. The scientific and clinical basis for the treatment of Parkinson disease. *Neurology.* 2009; 72(21 Suppl 4):S1-136.

Poewe W, Mahlknecht P. The clinical progression of Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders* 15S (2009) S28-S32.

Prestel J, Schweitzer KJ, Hofer A, Gasser T, Berg D. Predictive value of transcranial sonography in the diagnosis of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2006 Oct; 21(10):1763-5.

Tolosa E, Wenning G, Poewe W. The diagnosis of Parkinson's disease. *Lancet Neurology.* 2006; 5:75.

Van Laere K, Clerinx K, D'Hondt E, de Groot T, Vandenberghe W. Combined striatal binding and cerebral influx analysis of dynamic 11C-raclopride PET improves early differentiation between multiple-system atrophy and Parkinson disease. *J Nucl Med.* 2010 Apr; 51(4):588-95.

# Enfermedad de Parkinson: medidas higiénico-sanitarias

## Apoyo psicológico y social. Terapia ocupacional

El recibir el diagnóstico y el pronóstico de padecer una enfermedad neurológica progresiva puede ser aterrador. Muchas de las personas afectas o sus familiares recuerdan personajes públicos afectados por la enfermedad de Parkinson (EP) con cuadros muy discapacitantes y son víctimas del desaliento. Buscan información en sitios no siempre adecuados y con contenidos no avalados. La información y la formación del afecto y su familia en esta enfermedad es muy importante para conocer verdaderamente las expectativas actuales, favorecer la comprensión de los muchos y difíciles problemas asociados a la EP y mejorar el control que ellos pueden ejercer.

En ocasiones, la negación inicial suele ser la primera reacción, tanto de la enfermedad como de los síntomas que padece. Al asumir la enfermedad, en ocasiones se intenta buscar una causa o culpar a otros. Según el paciente, que progresa en su adaptación, puede evitar hablar de ella y mostrar oscilaciones de humor; se puede sentir desconcertado con respecto a su déficit y estar preocupado sobre lo que piensan de él los demás. Las necesidades emocionales y psicológicas del paciente y su familia deben ser valoradas. Reacciones normales de miedo, depresión, ansiedad y dudas acerca de aspectos sociales y económicos son frecuentes y en ocasiones requieren valoración por profesionales de la psicología o la psiquiatría. Muchas veces el neurólogo no es la persona más capacitada para ello y puede ser necesaria la consulta con una asistente social o recomendar un consejo legal, financiero u ocupacional. Muchas veces las asociaciones de pacientes ayudan a proporcionar estos recursos y ofrecen grupos de soporte donde la interacción con otras familias de afectados es muy favorecedora. Es importante que las preguntas sean respondidas de forma clara.

Existen diferentes actividades a las que se puede incorporar un paciente con Parkinson y existen también grupos de apoyo conformados por médicos, pacientes y familiares que pueden orientar al paciente y a su familia. El apoyo de los miembros de la familia es fundamental para mantener el bienestar del paciente. La familia debe entender no sólo la limitación física que puede padecer una persona con EP, sino también el impacto emocional que la enfermedad tiene sobre el paciente.

Aunque la enfermedad de Parkinson generalmente evoluciona lentamente, a la persona afectada le surgen multitud de dudas respecto a su futuro que pretende resolver de forma inmediata. Sabe que a lo largo de los años su estado va a sufrir una serie de cambios y estos pueden ser difíciles de aceptar. La psicoterapia individual o los grupos de apoyo pueden ayudar a sobrellevar el aspecto emocional de la enfermedad. Estos grupos también pueden brindar información valiosa, consejos y experiencia para ayudar a las personas con Parkinson, sus familias y cuidadores. El asesoramiento individual o familiar también puede ayudar a encontrar maneras de sobrellevar la enfermedad.

Se debe insistir en que es la enfermedad neurodegenerativa donde el tratamiento sintomático es más eficaz y que lo esperable es que inicialmente recupere bastante movilidad



y agilidad. No debe precipitarse en tomar decisiones. Debe intentarse mantener lo más activo posible en todos los ambientes. Si la persona se encuentra laboralmente activa, debe seguir manteniendo su empleo si le es posible.

En la EP se produce una pérdida lenta y progresiva de las habilidades motoras, cognitivas y comunicativas. Inicialmente la persona adecuadamente tratada puede mantenerse funcionalmente independiente pero, con el paso del tiempo, comienzan a aparecer limitaciones en determinadas actividades avanzadas de la vida diaria (actividades sociales, laborales, etc.) y, posteriormente, en las más básicas, como el vestido, la higiene o la alimentación, con la consiguiente merma en la calidad de vida de los afectados y de sus familiares.

La terapia ocupacional pretende potenciar las habilidades más afectadas con el fin de mantener el máximo tiempo posible la autonomía del paciente.

Las alteraciones a nivel motor que más repercuten en la vida diaria del paciente con EP son el temblor; la rigidez muscular; la bradicinesia (enlentecimiento del movimiento), la acinesia (dificultad para iniciar el movimiento), la discinesia (movimientos involuntarios relacionados con la medicación), el trastorno del equilibrio y de la postura, y la hipomimia (disminución de la expresividad de la cara). Existe una pérdida de la movilidad de las extremidades y una tendencia a la flexión de la espalda y de extremidades. Los afectos padecen dificultad para realizar movimientos repetitivos, para escribir y para la realización de tareas que precisen control motor y destreza.

La terapia ocupacional se ocupa de mantener el movimiento articular y prevenir contracturas musculares, estimular el aumento de la velocidad y la coordinación de los movimientos, favorecer la realización de movimientos amplios y rítmicos, mejorar y/o mantener la destreza y habilidades manuales y cognitivas, entrenar la comunicación escrita, adaptar los objetos de uso cotidiano cuando sea necesario, así como de asesorar, orientar y entrenar sobre las ayudas técnicas cuando sea necesario.

Aparte de las alteraciones motoras ya descritas, las personas afectas de EP sufren una serie de alteraciones cognitivas (p. ej.: falta de planificación o iniciativa) que les limitan para poder realizar las tareas. A modo de ejemplo se comentarán recomendaciones para la realización de algunas actividades básicas de la vida diaria como son el vestido, la higiene, etc. (tablas 1-6): que han sido tomadas del libro *Consejos para las actividades de la vida diaria de paciente con Enfermedad de Parkinson*, editado por la Dra. Angels Bayés, que me permito recomendar, si alguien quiere extender sus conocimientos en estos aspectos). Incluye ayudas técnicas en el hogar de la que se pueden beneficiar estas personas, así como consejos sobre ocio, productividad, vida sexual, normas para caminar, ejercicios que el paciente puede realizar en su casa o en grupos tutelados por algún profesional de la salud.

Es complicado entender cómo los actos que antes se hacían de forma casi automática ahora requieren de unas normas para su normal ejecución. Dado que además muchas veces no tienen íntegras sus capacidades intelectivas, el apoyo de un familiar o allegado, un cuidador, es fundamental en todo tipo de enfoque terapéutico en esta enfermedad (ver apartados "Cuidadores. Apoyo familiar: Búsqueda de recursos" y "Papel del farmacéutico").

### Tabla 1. Recomendaciones para la persona afectada de EP a la hora de vestirse.

- Prepare previamente toda la ropa que va a ponerse, así se ahorrará viajes innecesarios al armario
- Coloque la ropa en el orden en que va a ponérsela
- Vístase sentado en una silla estable. Evitar hacerlo de pie y perder el equilibrio
- Recite en voz alta los sucesivos pasos, mientras se va colocando las prendas; por ejemplo: "primero meto el pie derecho hasta la rodilla (siempre empezaremos a vestirnos por el lado que más nos cuesta) en el pantalón, después el pie izquierdo hasta la rodilla, ahora agarro por los laterales del pantalón y lo subo hasta el máximo, me levanto de la silla y me subo el pantalón hasta la cintura y me lo abrocho..."
- Es recomendable usar zapatos sin cordones o bien usar cordones elásticos (estos permiten calzarse sin tener que desabrocharlos)
- Para ponerse los calcetines o medias, apoyar el pie en una banqueta baja

### Tabla 2. Recomendaciones para la persona afectada de EP en el baño.

- Para facilitar el lavarse las manos, los dientes, la cara, maquillarse o el afeitado, coloque un taburete frente al lavabo. Así podrá apoyar los brazos evitando el cansancio
- Para afeitarse es mejor usar máquina eléctrica de afeitado
- Para cepillarse los dientes se precisa de movimientos repetitivos; como cuesta mucho realizarlo, es mejor usar un cepillo eléctrico
- Use un albornoz, así podrá secarse más fácilmente la espalda
- Para impedir caídas es aconsejable colocar una alfombra antideslizante en el suelo de la bañera o de la ducha y usar agarraderos

### Tabla 3. Recomendaciones para la persona afectada de EP en actividades relacionadas con la alimentación.

- Apoyar los brazos encima de la mesa, sentarse de forma adecuada, con la espalda recta
- Usar cubiertos ligeros (de poco peso y con mangos anchos)
- Usar vasos con asas para facilitar el agarre
- Utilizar tejido antideslizante o una bayeta húmeda debajo del plato en el caso de que se mueva al cortar los alimentos
- Si hay dificultad para llevarse el vaso a la boca, utilizar una paja flexible
- Usar vasos y platos irrompibles

**Tabla 4. Recomendaciones para la persona afecta de EP en actividades relacionadas con el descanso nocturno.**

- Uso de una cama con un somier y colchón duro para evitar hundirse en él y debido a ello dificultar la movilidad en la cama
- La altura de la cama debe ser de 80 cm
- Duerma en una cama de tamaño pequeño, le facilitará la movilidad y los giros
- Utilice sábanas o pijama de raso, seda o satén, al ser tejidos resbalosos le permitirán moverse con más facilidad
- Use un nórdico o edredón en lugar de mantas, ya que pesan menos

**Tabla 5. Recomendaciones para la persona afecta de EP en actividades relacionadas con el descanso diurno.**

- Siéntese en sillas altas, con apoya-brazos
- El sofá debe ser alto y duro para facilitar el levantarse y sentarse
- Para sentarse en una silla de forma segura, hay que seguir los siguientes pasos:
  - Colóquese de espaldas a la silla
  - Retroceda hasta que toque con las zonas traseras de las dos rodillas el borde de la silla
  - Inclínese hacia adelante y con las manos busque y agárrese a los apoya-brazos de la silla
  - Termine de inclinar la espalda y simultáneamente doble las rodillas, hasta sentarse en ella

**Tabla 6. Recomendaciones para la persona afecta de EP en actividades relacionadas con el transporte.**

- Transporte privado:
  1. Conducir en fase *on*
  2. Pensar en todos los movimientos que hay que realizar e ir con cuidado
  3. Realizar cursos de conducción (para refrescar habilidades)
  4. Utilizar coche con dirección asistida
  5. Utilizar un coche con cambio de marchas automático
  6. Se pueden usar las zonas de aparcamiento especial
  7. Aceptar el momento en que sea necesario dejar de conducir

**Tabla 6. Recomendaciones para la persona afectada de EP en actividades relacionadas con el transporte (*continuación*).**

• Transporte público:

1. Evitar las horas puntas
2. Usar los transportes especiales
3. Tener en cuenta los accesos de las estaciones y de los propios transportes
4. No dudar en pedir ayuda siempre que sea necesario
5. Ir sentado para evitar caídas
6. Si somos usuarios del autobús público, usar tarjeta-bono, o bien llevar un monedero con el dinero justo para pagar, ya que es difícil coger las monedas del monedero

## Nutrición en la EP. Nutrición y fármacos

Como ya ha sido descrito, la EP se define clínicamente por la presencia de rigidez, lentitud de movimientos y presencia de temblor de reposo. Pero en esta enfermedad no sólo se presentan esos fenómenos motores, sino otros que pueden influenciar el estado nutricional de estas personas. Con frecuencia, existen asociados: estreñimiento (provocado tanto por la enfermedad como por los fármacos que se emplean para su tratamiento), enlentecimiento del vaciado gástrico, disfagia (dificultad para la deglución), alteraciones del olfato y del gusto. Es frecuente la depresión asociada a la EP, entidad que también suele cursar con pérdida de apetito y peso. Los afectados de EP tienen menor sensación de sed y mayor riesgo de deshidratación. Son pues muchos los factores que pueden condicionar alteraciones de la nutrición en estas personas.

### Nutrición y fármacos

Muchos de los medicamentos empleados para tratar la EP pueden provocar náuseas y pérdida de apetito. Otros efectos secundarios relacionados con los fármacos agonistas dopaminérgicos pueden ser edemas y compulsión por la comida, con el consiguiente incremento de peso. El tratamiento farmacológico más potente en esta enfermedad, la levodopa, compete con las proteínas para ser absorbido en el intestino delgado. La levodopa emplea para su absorción la bomba de aminoácidos. También para atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE) y llegar a su lugar de actuación en el cerebro requiere del paso por este porteador de aminoácidos. Cuando se consume la levodopa junto con alimentos, su absorción puede retardarse. Si estos alimentos ingeridos son ricos en grasas, la digestión y la absorción serán aún más lentas. La leche es un alimento rico en proteínas y grasa que en determinadas personas bloquea mucho la absorción de levodopa. En ocasiones en las que hay una severa falta de efecto de las dosis diurnas de levodopa se puede llegar a recomendar que las proteínas animales (carne, pescado, huevos) sean sólo ingeridas por la noche, pero es una medida que puede conllevar inmovilidad nocturna o malnutrición.

Si se consume la medicación entre media o una hora antes de la comida se mejora su absorción pero, en ocasiones, son más frecuentes las náuseas o el malestar epigástrico. Esto puede resolverse ingiriéndola con una galleta o fruta (u otra pequeña porción de un alimento pobre en proteínas) y agua o una infusión. Otra medida frecuente es asociar al tratamiento domperidona (Motilium). La domperidona es un antagonista de los receptores periféricos de dopamina que no cruza la BHE, por lo que frecuentemente es pautaada al comenzar el tratamiento, al realizar incrementos de dosis o si existen molestias gástricas. La ingesta o no de carbohidratos también puede modificar la absorción de la levodopa: un pico de insulina tras la ingesta de hidratos de carbono elimina aminoácidos del torrente circulatorio y puede mejorar la llegada al cerebro. Hay pues afectos que refieren que el efecto de la medicación es mejor si ingieren algo dulce.

En personas con EP inicial aún hay neuronas sintetizando dopamina en el cerebro y el estado de la persona tratada es más o menos estable a lo largo del día. Cuando la enfermedad avanza, el estado clínico de la persona depende mucho de los niveles plasmáticos que tenga de medicación y del paso de esta al encéfalo: cuando están bajo el efecto farmacológico de la levodopa pueden moverse de forma más ágil, pero cuando este cede se vuelven lentos y reaparece la rigidez y el temblor. Como la vida media plasmática de la levodopa es muy corta, la persona puede tener varios períodos de cambio a lo largo del día. Además, si los niveles de medicación son excesivos, puede presentar movimientos parecidos a un baile, muecas, retorcimientos (discinesias). La presencia de discinesias severas supone un ejercicio físico intenso y muchas veces conlleva un adelgazamiento de la persona. Como ya ha sido referido, la combinación de las formulaciones de levodopa con un inhibidor de la COMT (entacapona o tolcapona) intenta incrementar la vida media de la levodopa y evitar esos cambios. Otro fenómeno asociado a un exceso de medicación puede ser la presencia de alucinaciones visuales y trastornos de la conducta. Es pues en estas personas con EP avanzada donde debe seguirse más estrictamente un horario de administración de los fármacos, vigilarse estrechamente la administración adecuada de esos medicamentos y donde deben tenerse en cuenta más las normas nutricionales referidas.

### **Recomendaciones nutricionales en la EP**

En general, puede decirse que la dieta recomendable en un afecto de EP debe ser variada, rica en fibra y con mayor proporción de proteínas de origen vegetal (nueces, semillas, legumbres, soja, etc.). Una fuente natural de dopa son las leguminosas como habas y guisantes. Se recomiendan varias comidas al día mejor que pocas y muy voluminosas.

Dado que los afectos de EP tienen mayor riesgo de osteopenia, caídas y fracturas, es recomendable en ocasiones suplementos de calcio, magnesio y vitaminas D y K, así como ejercicio físico regular que mantenga la densidad ósea.

El estreñimiento debe tratarse forzando la ingesta de líquidos y con suplementos de fibra en la dieta, mejor que con laxantes. El consumo de alimentos ricos en fibra debe aumentarse de manera gradual para evitar signos de intolerancia. Debe tenerse en cuenta que si ingieren muchos alimentos ricos en fibra o suplementos puede provocarse sensación de

saciedad y puede disminuir el consumo de alimentos nutritivos, comprometiendo su estado nutricional. Parece que las fibras solubles [gomas, pectinas, mucílagos, inulina y fructo-oligosacáridos (FOS)] tienen mayor efecto sobre el estreñimiento crónico que las insolubles (presentes en cereales de grano entero, salvado de trigo y verduras). El incremento de fibra debe ir acompañado de cantidades suficientes de líquidos para facilitar el tránsito intestinal y así evitar una obstrucción gástrica o la formación de impactaciones fecales. Hay que tener en cuenta que una restricción de grasas en la dieta puede ser también causa de estreñimiento. Si la defecación es dificultosa se le debe instruir en cómo adoptar una postura adecuada y en qué debe aprovechar los momentos en los que esté bajo el mejor efecto de la medicación para intentarla (fase “on”). En caso de que sean imprescindibles los laxantes, emplear los más suaves, como las sales de magnesio o lubricantes. Se debe forzar una ingesta adecuada de agua, y una buena medida es recomendar que en cada toma de medicación se ingiera uno o dos vasos de agua.

Una serie de recomendaciones a la persona afecta de EP y disfagia que pueden ser beneficiosas de cara al procedimiento de la comida es usar cubiertos y platos adaptados, comer en una postura erguida y manteniendo la atención en el proceso y evitando distracciones (como la televisión) y, aprovechando los momentos en los que el paciente se encuentra en su mejor momento (fase “on”), introducir en la boca pequeñas cantidades de bebida o comida, hacer ejercicios con los músculos faciales, mandibulares y la lengua, comer alimentos de consistencia homogénea y lubricados, beber agua fría antes de comenzar a comer, etc. Un vaso recortado en la zona de la nariz evita que se tenga que extender el cuello para beber y puede prevenir aspiraciones. También puede ser útil el flexionar la cabeza al tragar. Los atragantamientos generalmente comienzan con líquidos o con alimentos de consistencia mixta, por ejemplo, frutas con mucho jugo (naranja, melón, etc.), sopas muy líquidas, verdura cruda (lechuga, tomate, etc.). Cuando comienzan los atragantamientos se recomienda emplear espesantes con los líquidos y posteriormente comidas trituradas, insistiendo en que el contenido alimenticio de esos purés sea el adecuado. A veces se recurre a preparados comerciales de nutrición enteral (purés, cremas, batidos, etc.) y, en fases muy avanzadas de la enfermedad, en ocasiones es necesaria la gastrostomía percutánea para la alimentación y dispensación de fármacos. Una de las causas más frecuentes de muerte en la EP es la aspiración y sus complicaciones.

### Factores nutricionales y etiopatogenia de la EP

No existen vitaminas, minerales u otros nutrientes específicos que tengan un valor terapéutico comprobado en la EP. La dieta no influencia la evolución de la enfermedad pero, como ha sido referido, puede mejorar los síntomas, y es obvio que una dieta sana puede promover el bienestar general de los pacientes.

No hay evidencias de que la vitamina E u otros antioxidantes sean útiles en la EP. Algunos estudios habían sugerido que los suplementos dietéticos podían proteger en la enfermedad de Parkinson. Un ensayo clínico de un suplemento llamado coenzima Q10 sugería que grandes dosis de esta sustancia podrían retrasar la evolución de la enfermedad en una etapa temprana. Actualmente se está realizando un nuevo ensayo en fase III con este producto. El NINDS y otros componentes de los Institutos Nacionales de Salud están financiando la investigación para determinar si la cafeína, los antioxidantes y otros factores die-

téticos pueden ser beneficiosos para prevenir o mejorar síntomas de la EP, pero aún no hay resultados concluyentes.

Actualmente está en marcha un estudio en el que se valora frente a placebo la eficacia de 1.000 UI de vitamina D<sub>3</sub> durante un año en la masa ósea y en los síntomas de la EP.

Datos de un estudio epidemiológico prospectivo de una gran cohorte encontró una relación de dosis entre la ingesta de café o bebidas con cafeína y un menor riesgo de EP. En modelos agudos en roedores se ha observado que el mecanismo neuroprotector de la cafeína parece ser a través del bloqueo de los receptores A<sub>2A</sub> de adenosina. Pero parece haber otros factores imbricados; por ejemplo, parece ser que el efecto protector no ocurre en mujeres en tratamiento hormonal en las que el café no sólo no protege sino que incrementa el riesgo de EP (cuando consumen más de seis tazas el riesgo se incrementa hasta por cuatro). También la cafeína ha demostrado tener un efecto sintomático leve en algunos aspectos de la EP.

También parece que el consumo de té puede disminuir el riesgo de sufrir EP, sobre todo en la población China, y se está analizando qué componentes del té pueden ser los principios activos para este fenómeno.

Otros factores nutricionales analizados son los lácteos. Parece que el consumo de calcio y de lácteos va asociado a un mayor riesgo de sufrir EP (incremento del riesgo por dos o tres), sobre todo en varones. La hiperuricemia parece ser factor protector ante la EP. Los niveles naturalmente elevados del antioxidante ácido úrico podrían frenar la progresión de la EP en los hombres. Examinando datos de un estudio encontraron que, entre pacientes recientemente diagnosticados de EP, aquellos que tenían los niveles más altos de ácido úrico tuvieron una tasa más lenta de progresión de la enfermedad durante el período de estudio de 2 años, pero esto es un dato aún no contrastado. Se está evaluando el efecto de la inosina, un precursor del ácido úrico, como posible terapia neuroprotectora.

La influencia de los ácidos omega-3 en la progresión de la enfermedad no está estudiada. El DHA o ácido docosahexaenoico ha demostrado eficacia en ratones, pero no hay estudios aún en humanos que corroboren esta hipótesis. Otros factores nutricionales en los que se está estudiando su posible relación con la EP incluyen la diabetes mellitus, la dieta rica en carbohidratos, la exposición solar, etc.

### **Ejercicio, fisioterapia y otras medidas rehabilitadoras**

Son muchas las disciplinas que pueden ser beneficiosas en personas afectas de EP. El ejercicio no ha demostrado prevenir la evolución de la enfermedad, pero sí algunos problemas secundarios, como puede ser el dolor asociado a la rigidez. La fisioterapia completa la acción del tratamiento médico. Permite mantener una buena forma física y conservar la actividad. Las personas con EP leve-moderada pueden mantener la capacidad de ejercicio normal con un ejercicio aeróbico regular, como caminar o montar en bicicleta. Hay diferentes programas de ejercicios: para el tronco, miembros superiores e inferiores en la cama, sentado y de pie, ejercicios del habla y ejercicios de respiración, entrenamiento de la marcha y del equilibrio, ejercicios de relajación, etc.

Los efectos de muchas terapias físicas son modestos y, para mantener su eficacia, el tratamiento debe también ser mantenido. Una revisión, considerando los defectos metodológicos de los estudios (malos diseños y escasa definición de los resultados, poco tiempo de seguimiento, etc.), concluyó que no existen pruebas suficientes para apoyar o refutar la eficacia de la fisioterapia en la EP. Las guías americanas de tratamiento de la EP concluyen que hay varias modalidades de fisioterapia que posiblemente son eficaces en mejorar la funcionalidad de personas afectas de EP. Estas terapias incluyen la rehabilitación multidisciplinar con terapia física estándar y la terapia ocupacional, el entrenamiento *treadmill* con soporte del peso corporal, ejercicios de equilibrio y de entrenamiento contra resistencia y ejercicios con retroalimentación visual (espejos), auditivos (metrónomos) o táctiles (concienciación propioceptiva). También la musicoterapia, la hidroterapia y el masaje han demostrado algunos efectos beneficiosos en personas afectas de EP.

Los objetivos generales de la rehabilitación son el prevenir el desarrollo de limitaciones osteoarticulares y complicaciones respiratorias evolutivas, incrementar las capacidades físicas generales y la capacidad funcional de la marcha de los pacientes, así como corregir o compensar las limitaciones motoras relacionadas con los trastornos de la postura, equilibrio y marcha. Se intentan evitar o corregir las retracciones tendinosas y deformidades posturales asociadas, mejorar el equilibrio, la coordinación y el ritmo del movimiento asociado a la locomoción, reeducar los patrones de la marcha y los giros, contribuir a la mejora de los reflejos posturales y adiestrar en cómo contribuir a salir de los bloqueos de la marcha. Hay que tener en cuenta que el ejercicio y la socialización al realizar ejercicios en grupo también pueden mejorar el bienestar emocional de las personas con EP.

Los problemas de la marcha que tienen estas personas son variados. La dificultad más corriente en esta enfermedad es arrastrar los pies al andar. Puede pasar que los pies parezca que se quedan clavados en el suelo (congelación o bloqueo). Esta "congelación" suele producirse, por ejemplo, al atravesar una puerta o en sitios estrechos. Otro posible problema de la marcha es que los pasos se hagan muy cortos y rápidos (festinación), el cuerpo se incline hacia delante y se aceleren de forma involuntaria (propulsión). Este fenómeno puede ocurrir también hacia atrás (retropulsión).

Una norma para superar el bloqueo puede ser que piense en detenerse, apoyar fuerte los talones sin inclinarse hacia atrás y que piense en empezar a andar sin moverse del sitio hasta que se sienta dispuesto a desplazarse hacia delante. Otra indicación puede ser que piense en que en vez de caminar va a subir escaleras o superar un obstáculo. Dar un paso atrás antes de empezar a caminar y mecerse suavemente de lado a lado puede ayudar a superar la congelación. Dispositivos como un bastón con una clave visual también pueden ser de utilidad. Para evitar que ocurra la festinación, debe dejar de andar cuando note que arrastra los pies. Tras asegurarse de que los talones estén firmes en el suelo, adquirir conciencia de la postura, separar los pies entre sí unos 20 centímetros para mejorar la estabilidad y, cuando dé un paso, apoyar primero el talón sobre el suelo y luego los dedos; es decir, parar e intentar comenzar a caminar según un patrón normal de marcha. Si anda cogido del brazo de alguien, este debe andar a su lado y no delante o detrás, ya que podría hacerle perder el equilibrio.

Las personas afectas de EP pueden tener también problemas cuando quieren dar la vuelta, cuando quieren girar. Se debe recomendar que no gire nunca sobre un pie o crucen las



piernas, que el giro lo realice describiendo un semicírculo, con los pies ligeramente separados entre sí.

Un problema que también pueden sufrir los afectos de EP es una sensación de mareo e incluso desvanecimiento al incorporarse, asociado a un descenso transitorio de la tensión arterial (hipotensión postural). Estas personas pueden tener una tensión en cifras normales o incluso elevadas y al incorporarse descender. En ocasiones, solicitamos que la tensión arterial sea medida en la farmacia en esas condiciones, porque, si se evidencia este fenómeno, se pueden evitar pruebas complementarias innecesarias, y su adecuado tratamiento produce gran mejoría en el estado global de la persona, y puede evitar caídas y fracturas asociadas.

Otras indicaciones que pueden ser de ayuda son normas a la hora de acostarse o cómo reincorporarse si sufre una caída (tabla 7). Se pueden seguir los mismos pasos descritos aunque haya personas para ayudarle, para que estas no tengan que efectuar todo el esfuerzo.

**Tabla 7. Normas para reincorporarse tras sufrir una caída.**

- Espere unos minutos en el suelo para recuperar la calma
- Si no puede levantarse por sí mismo, buscar un punto de apoyo firme (cama, silla)
- Luego debe moverse hacia el apoyo y colocarse de manera que el lado del cuerpo más fuerte se sitúe cerca del mismo
- Arrodílese paralelamente al soporte con la ayuda de los brazos
- Doble la rodilla del lado más fuerte poniendo el pie plano en el suelo
- A continuación, apóyese en el pie con la ayuda de los brazos para levantarse lo suficiente y sentarse en el soporte
- Siéntese bien en el mismo y descance durante un rato antes de ponerse en pie

La logoterapia es otra técnica que puede ser eficaz en la EP. Puede mejorar la deglución, la hipofonía (voz baja) y la disartria. Se debe instruir al paciente en que ahora el hecho de hablar requiere una atención y esfuerzo deliberados. Debe respirar antes de empezar a hablar; haciendo una pausa en cada palabra o cada pocas palabras, exagerar la pronunciación y comportarse como si el interlocutor fuera sordo y necesitara leer los labios. Se debe instruir en que exprese las ideas de forma escueta, empleando frases concisas y mirando al interlocutor. Todas estas recomendaciones las deben conocer también los familiares y amigos para que se las recuerden siempre que no entiendan el mensaje.

Otras terapias complementarias que usan algunos individuos con enfermedad de Parkinson comprenden terapia con masajes, yoga, taichí, hipnosis, acupuntura, etc. Existen estudios limitados que sugieren beneficios leves con algunas de estas terapias, pero no hay evidencia convincente de que sean beneficiosas.

### **Cuidadores. Apoyo familiar. Búsqueda de recursos**

En muchos países, como en España, lo más habitual es que la persona afecta de EP sea atendida en su domicilio por sus familiares, que adoptan el papel de cuidadores. En la mayoría de los casos la labor fundamental recae en una sola persona, la cuidadora principal, que lleva la carga de los cuidados y que suele ser la pareja, muchas veces otra persona de edad y con otros problemas de salud asociados.

La EP diagnosticada en un miembro de la familia afecta a cada integrante de la misma de manera diferente. Muchas veces se plantean una serie de cambios de roles y la estructura familiar sufre en ocasiones importantes cambios. Además de los síntomas motores, muchos afectados de Parkinson padecen los efectos psicológicos y sociales de la enfermedad. Tanto ellos como sus cuidadores se preocupan por la incertidumbre, el riesgo de discapacidad, la pérdida de empleo, las pérdidas económicas y la pérdida de la independencia. De hecho, enfermos y cuidadores presentan con frecuencia problemas tales como depresión, ansiedad y dificultades sociales y comunicativas que interfieren en su vida diaria. También puede que esas personas dedicadas a la atención de un enfermo en la familia descubran nuevas fortalezas y habilidades en ellos mismos, que hay que saber potenciar. Las personas que adquieren la responsabilidad de cuidar a un paciente con EP deben informarse sobre la enfermedad y las herramientas adicionales que existen para poder apoyar al paciente en su totalidad. Estas herramientas van desde acomodos o cambios en los muebles, aditamentos de la casa, hasta adiestramiento en el tipo de alimentación, normas sobre cómo dosificar la medicación o cómo poder enfrentarse a los cambios anímicos que puede sufrir el enfermo. Es pues una tarea complicada para una sola persona. Es recomendable implicar a más familiares en el cuidado del paciente y recomendar que acudan a recibir información y formación con profesionales para tratar de disminuir el cansancio físico o emocional que puede generar esta responsabilidad. Resulta normal sentirse agotado física y emocionalmente al cuidar a un paciente con EP, pues suele resultar demandante. Debemos cuidar el bienestar de los cuidadores; con el paso del tiempo se convierten en los auténticos profesionales de la enfermedad de su familiar.

Existe el peligro de que una sobrecarga del cuidador le convierta en una persona enferma y hay que intentar velar también por su salud. Para protegerles, los cuidadores requieren de educación y formación para el desempeño de su labor. Distintos profesionales pueden asesorarle en cómo proporcionar ayuda a sus familiares enfermos. Debería existir un programa adecuado de ayuda a domicilio donde se podría valorar mejor las necesidades de esa familia, pero ante su inexistencia muchas veces deben ser asesorados fuera de ese ámbito y no de una forma reglada. La información la buscan en la consulta médica, en asociaciones, en internet. Existen libros que pretenden informar, formar y ofrecer apoyo al cuidador del paciente de EP.

Los asistentes sociales son los profesionales más capacitados para hacer una evaluación del estado familiar y orientar sobre dónde y cómo poder obtener las ayudas existentes para el cuidado de estos enfermos.

Son recomendables, en ocasiones, adaptaciones del hogar. El cuarto de baño es un lugar peligroso que hay que acondicionar para que sea lo más seguro posible (instalar agarradores, uso de banquitos, evitar alfombras, usar accesorios adecuados, etc.). Todo el hogar puede

beneficiarse de una serie de adaptaciones. Normas para saber cómo ayudar a meterse o incorporarse de la cama, cómo vestirse y otras ya mencionadas pueden ser muy importantes. En fases avanzadas, el cuidador debe encargarse de la higiene corporal, de la alimentación, del cuidado de una persona encamada. Es importante la asesoría sobre cómo prevenir úlceras de decúbito. Existen dispositivos que pueden ser de utilidad, como diversos tipos de camas, accesorios y lencería. También adiestrarlo en el manejo de la incontinencia esfinteriana. Son muchas las tareas que se le requieren y se debe también enseñar en que debe también cuidar de sí mismo, no sentirse frustrado, concederse tiempo para actividades placenteras y saber pedir ayuda. Siempre es importante recalcar que no está sólo, que hay otras personas en su misma situación y que muchas veces son estas personas las que más pueden entenderle y ayudarle. Y hacerle comprender que el cuidado de una persona en una fase avanzada de una enfermedad neurodegenerativa es un trabajo muy duro que no puede ser mantenido por una sola persona, por lo que no debe sentirse culpable si decide que los profesionales de la salud se encarguen de ello o si el paciente requiere ser institucionalizado.

### Papel del farmacéutico

Las oficinas de farmacia son establecimientos sanitarios estratégicos para el desarrollo de campañas sanitarias, puesto que su distribución por todo el país permite que el 99% de la población tenga una farmacia en el municipio en el que reside. Además, los farmacéuticos, como profesionales sanitarios expertos en el medicamento, tienen un papel fundamental en el seguimiento de los tratamientos prescritos a diferentes pacientes, colaborando en el adecuado cumplimiento terapéutico, evitando interacciones con otros medicamentos y promocionando hábitos saludables que puedan contribuir a una mejora de su bienestar.

Las oficinas de farmacia pueden ser también un lugar donde promover el conocimiento de las asociaciones de Parkinson entre las personas afectadas y el fomento de la divulgación de conocimientos científicos sobre la enfermedad.

Como ya ha sido referido, el tratamiento farmacológico de la EP es muchas veces complicado. Los medicamentos especiales que se usan específicamente para esta enfermedad muchas veces son desconocidos por otros profesionales de la salud. Existen múltiples presentaciones y dosis y, en ocasiones, pequeños cambios pueden ser muy perjudiciales en el estado global de la persona. Es frecuente que, cuando las personas afectas de EP ingresan en un hospital o en una residencia, por desconocimiento, les son cambiadas las dosis o las formulaciones de dichos medicamentos o se les modifican los horarios de administración, con el consiguiente deterioro del estado global del paciente.

En la práctica clínica diaria también nos encontramos con personas afectas de EP con bajo nivel cultural o que carecen de un cuidador o que este también tiene dificultades para entender cómo debe administrar los medicamentos. Y sabemos que si los consume adecuadamente pueden reportarle un beneficio importante. En ocasiones requerimos la ayuda del farmacéutico, que puede también repetir de nuevo las indicaciones y ayudar en esa difícil tarea de organizar cómo debe ser administrada. Existe la posibilidad en ocasiones en algunas farmacias de que la medicación sea organizada en blíster (servicio de dispensación individualizada), lo que facilita mucho los complejos tratamientos que algunos pacientes tienen que consumir:

Hay que tener precaución con la prescripción de otros fármacos, pues la lista de interacciones de la levodopa y los agonistas dopaminérgicos es muy larga. También hay medicamentos que pueden exacerbar síntomas de la EP, como productos para la hiperplasia prostática que inducen hipotensión. Una pregunta frecuente en nuestras consultas es si pueden consumir sildenafil para tratamiento de la impotencia. Aunque no hay estudios diseñados específicamente, parece que los varones con EP pueden consumirlo, vigilando la posibilidad de que induzca hipotensión. Siguen existiendo personas que continúan consumiendo fármacos que consiguen sin receta o sin una clara indicación y que empeoran mucho los datos de parkinsonismo, como medicamentos con acción antidopaminérgica (metoclopramida, verliprida, cleboprida, cinaricina, etc.). Su dispensación, sobre todo en ancianos, debería ser más controlada.

En ocasiones hay pacientes que abusan de la levodopa porque esta les produce una sensación de bienestar y ocultan este consumo exagerado a sus médicos y a sus familiares. También un problema importante que se está planteando cada vez de una forma más frecuente son los problemas de trastornos de control de los impulsos asociados a las dosis elevadas de agonistas dopaminérgicos (compras compulsivas, hipersexualidad, juego patológico, etc.), que pueden ser devastadores para el enfermo y su estructura familiar y social si no se detectan y tratan de forma adecuada. Es por eso muy importante en estos pacientes asegurar que la dispensación de fármacos antiparkinsonianos es la adecuada y no pueda existir un abuso encubierto.

Los medicamentos para la EP, como ya ha sido mencionado, pueden tener muchos efectos secundarios. Sin embargo, en ocasiones se atribuyen a estos fármacos, que les son muy necesarios para un adecuado estado clínico, efectos secundarios que no son tales o que son inducidos por otros medicamentos habituales en los ancianos. Antes de recomendar un cambio de tratamiento debería ser consultado el neurólogo que sigue habitualmente al paciente. Muchas veces establecer esa comunicación es una difícil tarea para el paciente o su cuidador. En ocasiones es el médico de Atención Primaria el que detecta el problema, pero en otras es el farmacéutico. Tenemos que esforzarnos por establecer, cada uno en nuestra zona, unas vías de comunicación que sean ágiles, para poder solventar sobre todo problemas graves que no puedan ser demorados.

### Bibliografía recomendada

Alcaline S, Holtohefer A, Petit C, Casnovas M. Ejercicios físicos de habla y voz para afectados de enfermedad de Parkinson. Asociación Parkinson Madrid. Farmalia Comunicación SL. 2009. DL: M-16246-2009.

Ascherio A, LeWitt PA, Xu K, Eberly S, Watts A, Matson WR, Marras C, Kieburtz K, Rudolph A, Bogdanov MB, Schwid SR, Tennis M, Tanner CM, Beal MF, Lang AE, Oakes D, Fahn S, Shoulson I, Schwarzschild MA; Parkinson Study Group DATATOP. Investigators. Urate as a predictor of the rate of clinical decline in Parkinson disease. *Arch Neurol*. 2009 Dec; 66(12):1460-8. Epub. PubMed PMID: 19822770; PubMed Central PMCID: PMC2795011.

Bayés Rusiñol A. Rehabilitación integral en la enfermedad de Parkinson y otros parkinsonismos. Manual de ejercicios prácticos. Ars Medica. STM Editores, SL. Barcelona. ISBN: 84-95670-27-5.

Bayés A. *Tratamiento integral de la persona afectada por la enfermedad de Parkinson*. Fundació Institut Guttmann. Barcelona. 2000.

Holden K. *Enfermedad de Parkinson: la importancia de la Nutrición*. National Parkinson Foundation. EEUU02105-5K.

Imke S, Hutton T, Loftus S. *Enfermedad de Parkinson: el cuidado y la adaptación necesaria*. National Parkinson Foundation. 2004.

O'Reilly EJ, Gao X, Weisskopf MG, Chen H, Schwarzschild MA, Spiegelman D, Ascherio A. Plasma urate and Parkinson's disease in women. *Am J Epidemiol* 2010 Sep 15; 172(6):666-70. Epub 2010 Aug 2. PubMed PMID: 20682521; PubMed Central PMCID: PMC2950819.

Suchowersky O, Gronseth G, Perlmutter J, Reich S, Zesiewicz T, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: neuroprotective strategies and alternative therapies for Parkinson disease (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2006 Apr 11; 66(7):976-82. Erratum in: *Neurology* 2006 Jul 25; 67(2):299. PubMed PMID: 16606908.

Thurman DJ, Stevens JA, Rao JK; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: assessing patients in a neurology practice for risk of falls (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2008 Feb 5; 70(6):473-9. Review. PubMed PMID: 18250292.

Wang G, Wan Y, Cheng Q, Xiao Q, Wang Y, Zhang J, Ma JF, Wang XJ, Zhou HY, Chen SD. Malnutrition and associated factors in Chinese patients with Parkinson's disease: Results from a pilot investigation. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010 Feb; 16(2):119-23. Epub 2009 Sep 23. PubMed PMID: 19783464.

Zesiewicz TA, Sullivan KL, Arnulf I, Chaudhuri KR, Morgan JC, Gronseth GS, Miyasaki J, Iverson DJ, Weiner WJ; Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Practice parameter: treatment of nonmotor symptoms of Parkinson disease: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2010 Mar 16; 74(11):924-31. PubMed PMID: 20231670.

# 03 Terapia con antiagregantes y anticoagulantes

Generalidades

Anticoagulantes y antiagregantes

**Dr. José Polo García**

*Licenciado en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.*

*Médico de Familia C.S. del Casar de Cáceres. Cáceres.*

**Dra. Elena Rodilla Rodilla**

*Licenciada en Medicina y Cirugía por la Facultad de Medicina de la Universidad de Salamanca.*

*Médico de Familia en Equipo de Atención Primaria José Marvá. Madrid.*



# Generalidades

---

## Fisiopatología de la coagulación

El sistema hemostático comprende al conjunto de mecanismos encargados de que la sangre no se vierta fuera de los vasos y de que, en caso de que estos sean lesionados, se cohiba la hemorragia.

El conocimiento de la fisiopatología de la coagulación es básico con el fin de comprender la clínica y biología de las enfermedades hemorrágicas, trombóticas y su tratamiento. Es importante tener presente el equilibrio que debe existir entre los mecanismos encaminados a la formación del tapón hemostático, que evitan la hemorragia, y los mecanismos encaminados a que la sangre no coagule, que evitan la trombosis.

## ¿Cuáles son los componentes que intervienen en la hemostasia? Recuerdo fisiológico

- Componente vascular.
- Componente plaquetario.
- Proteínas de la coagulación.
- Factores inhibidores que modulan el proceso: se complementa este sistema con el sistema fibrinolítico.

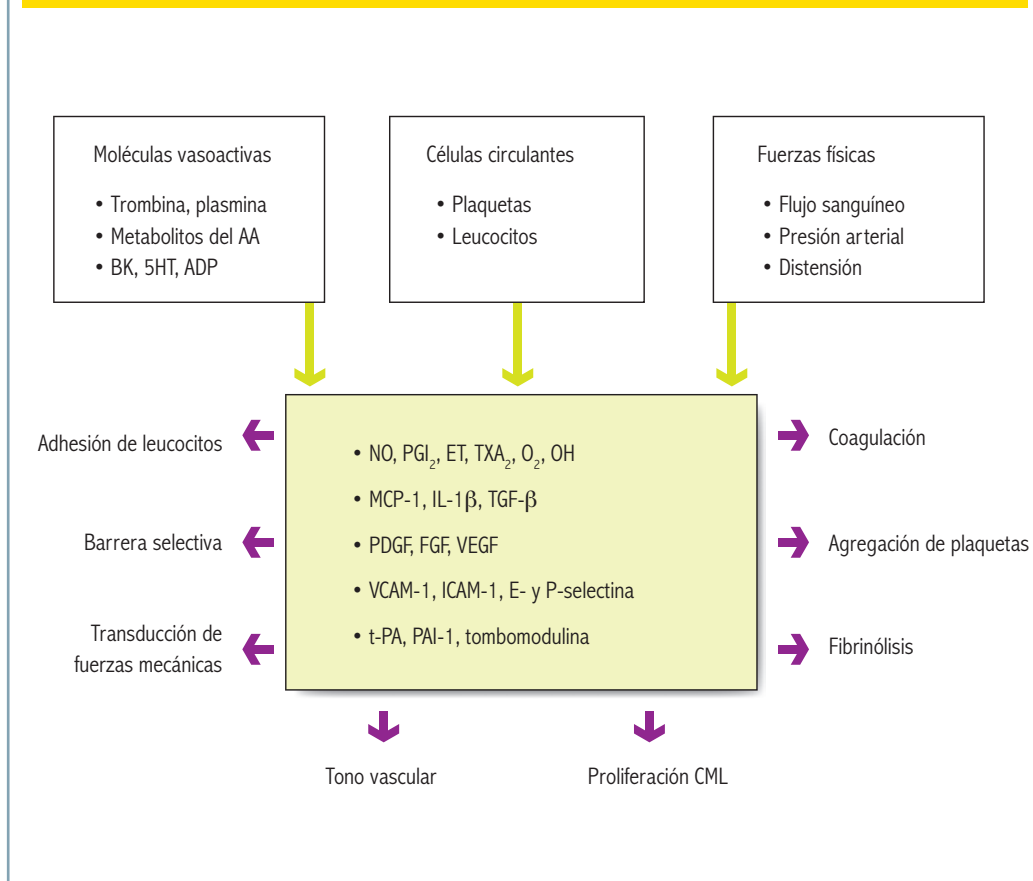
### Componente vascular

Lo subdividimos en tres elementos funcionales: tejido de soporte vascular, pared del vaso y endotelio.

Las células endoteliales que tapizan la pared, controlan la comunicación entre la sangre y los vasos; ejercen una función de sensor y transmisor de señales; son capaces de detectar cambios tanto físicos (relacionados con el estrés mecánico producido por el flujo sanguíneo, presión arterial o distensión de la pared) como químicos (por liberación de sustancias procedentes de las células sanguíneas o los tejidos). La capacidad de adaptar su función a diversos estímulos les confiere un papel clave en la regulación de la homeostasis vascular; a la que contribuyen mediante la liberación de múltiples sustancias activas (figura 1).



**Figura 1. Factores derivados del endotelio. Moléculas secretadas por el endotelio en respuesta a estímulos (moléculas vasoactivas, células circulantes, fuerzas físicas) y funciones vasculares reguladas por el endotelio. Rev Esp Cardiol 2002; 55(Supl. 1):17-26.**

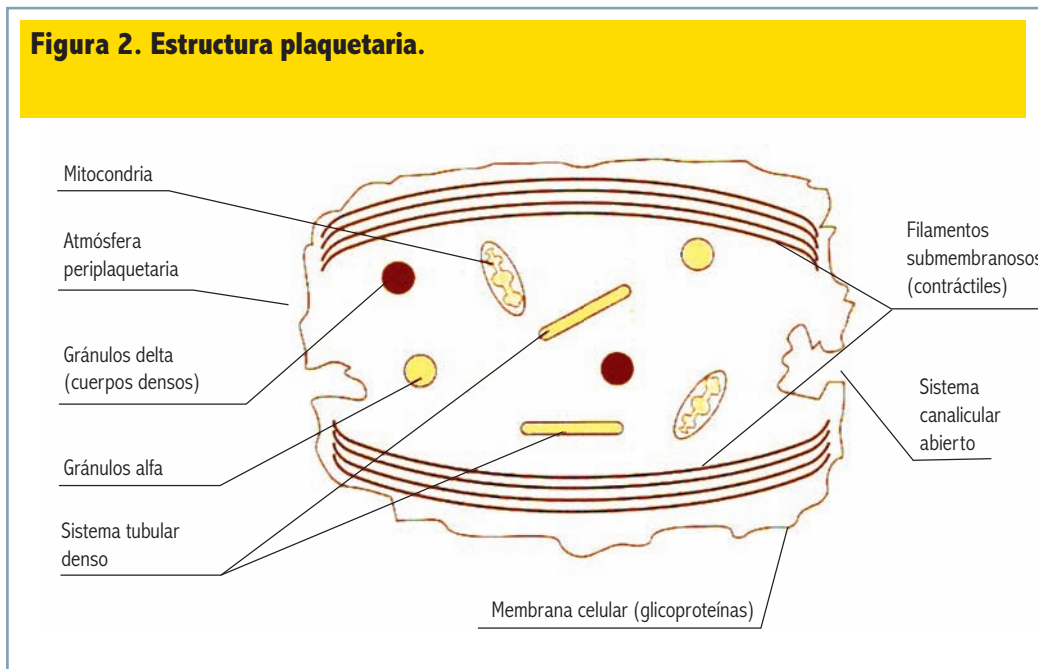


## Componente plaquetario

En ellas distinguimos tres estructuras (figura 2):

- **Membrana:** contiene glicoproteínas (GP), como los complejos GPIb/IX y GPIIb/IIIa; además presenta invaginaciones que forman parte del sistema canalicular abierto.
- **Contenido:** gránulos α (factor 4 plaquetario, β-tromboglobulina, factor V de la coagulación, factor Von Willebrand, factor I y factor de crecimiento plaquetario —PDGF—), gránulos δ o cuerpos densos (ADP, ATP, calcio y serotonina). Sistema tubular denso (contiene calcio y es donde se produce el metabolismo del ácido araquidónico —PG y TXA<sub>2</sub>—).
- **Atmósfera periplaquetaria:** contiene el factor 3 plaquetario, soporte fosfolipídico donde interactúan las proteínas de la coagulación.

**Figura 2. Estructura plaquetaria.**



**Proteínas de la coagulación (tabla I)**

**Tabla 1. Factores de la coagulación.**

Número	Factor	Sinónimo
I	Fibrinógeno	
II	Protrombina	
III	Tromboplastina	Tromboquinasa
IV	Calcio	
V	Proacelerina	Factor lábil, globulina acelerada (Ac-G)
VI	Igual que el factor V (este término se utiliza generalmente)	
VII	Proconvertina	Factor estable, acelerador de la conversión de la protrombina del suero (SPCA)
VIII	Globulina antihemofílica (AHG)	Factor antihemofílico A
IX	Componente de la tromboplastina del plasma (PTC)	Factor Christmas, factor antihemofílico B
X	Factor Stuart-Prover	Autoprotrombina C
XI	Antecedente de la tromboplastina del plasma (PTA)	Factor antihemofílico C
XII	Factor Hageman	Factor contacto, factor cristal ("glass factor")
XIII	Factor estabilizador de la fibrina	Fibrinasa, factor Laki-Lorand

Son una serie de proteínas encaminadas a la formación de una malla de fibrina (o tapón hemostático secundario) y que completan definitivamente el tapón plaquetario. Funcionalmente se pueden clasificar en:

- *Zimógenos o proenzimas*: precursores inactivos de los factores II, VII, IX, X, XI, XII y precalicreína; cuando un factor está activado lleva el sufijo "a" (p. ej.: FVIIa). Los factores II, VII, IX y X precisan de la participación de la vitamina K para su activación ( $\gamma$ -carboxilación de los residuos de ácido glutámico), son los factores vitamina K dependientes.
- *Cofactores*: factores V, VIII y HMWK (cininógeno de alto peso molecular) que aceleran la activación de los proenzimas y el factor XIII que estabiliza la fibrina.
- *Fibrinógeno (factor I)*: sustrato final a partir del cual se forma el coágulo.

### ¿Qué es hemostasia primaria y secundaria?

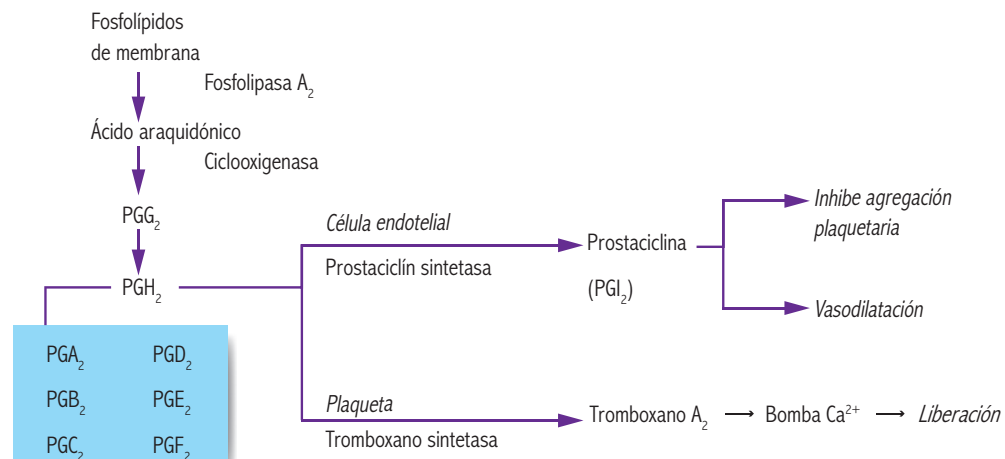
#### Hemostasia primaria

Cuando la pared vascular es agredida, se contrae por mecanismos neurohumorales; a la vez, y por la misma agresión, las plaquetas se ponen en contacto con el subendotelio, desencadenándose una serie de reacciones que culminan con la formación del tapón hemostático primario o tapón plaquetario. Estas reacciones se conocen como *hemostasia primaria* (adhesión de las plaquetas al subendotelio y agregación entre sí).

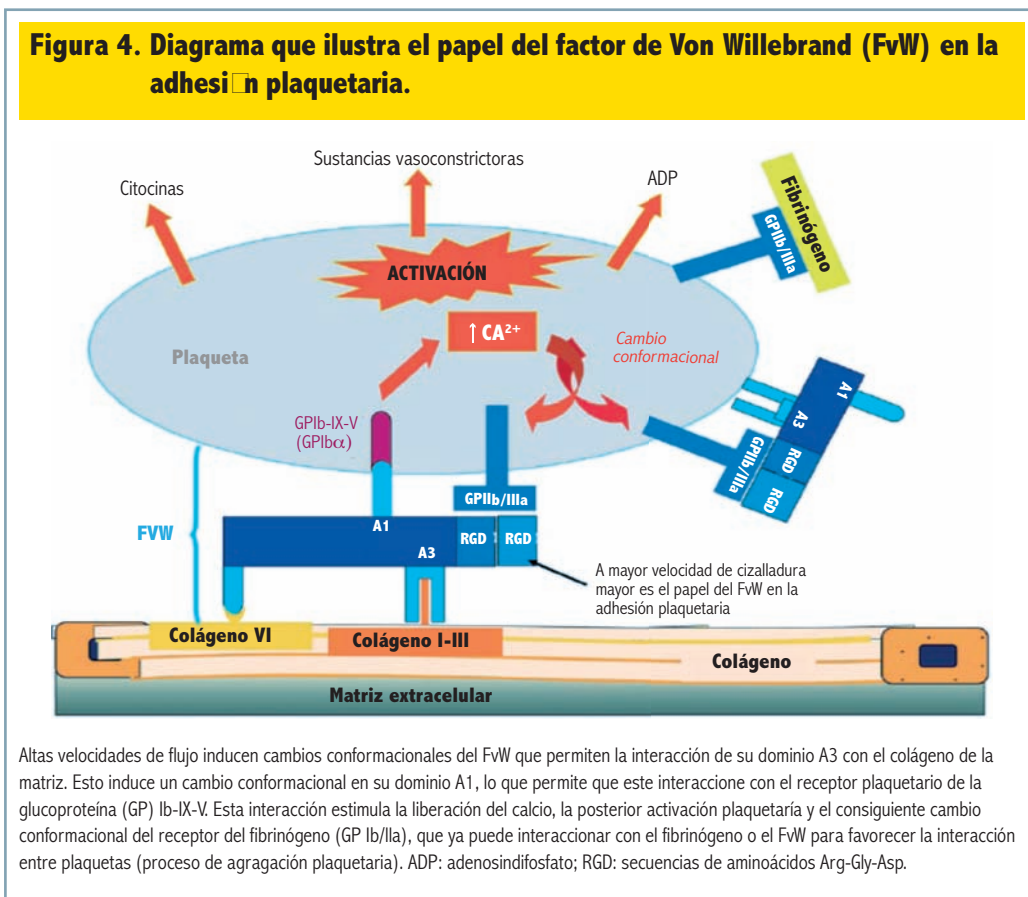
Las acciones básicas que desarrollan las *plaquetas* en la *hemostasia primaria* son:

- *Adhesión*: al subendotelio a través de la GPIb/IX; actúa el factor Von Willebrand como puente (figura 4).

**Figura 3. Ruta de síntesis de tromboxano  $A_2$  y prostaglandinas.**



- *Liberación del contenido granular:* se producen una serie de cambios bioquímicos encaminados a la liberación de los gránulos a través del tromboxano A<sub>2</sub> que activa la bomba de calcio, estimulando de esta manera el sistema contráctil con la consiguiente expulsión del contenido de los gránulos (figura 3).
- *Agregación:* agregación entre las plaquetas, utilizando como puente el fibrinógeno y como nexo de unión la glicoproteína GPIIb/IIIa; el proceso es estimulado por el contenido de los gránulos (ADP, serotonina, FvW), por componentes subendoteliales o del entorno plaquetario (PAF) y otras sustancias, como la trombina o la adrenalina (figura 4).



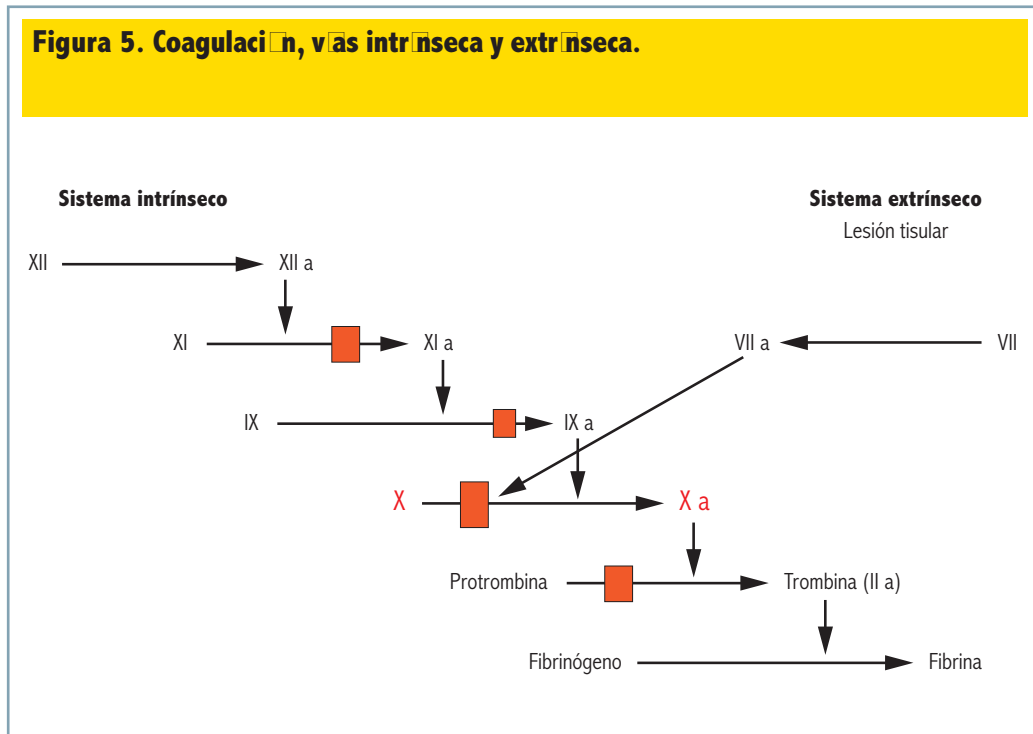
### Hemostasia secundaria. Cascada de la coagulación

Con posterioridad se activa la cascada de la coagulación, cuyo fin es la formación de una malla de fibrina o tapón hemostático secundario que completa al tapón plaquetario, lo que se conoce como *hemostasia secundaria* (formación del coágulo de fibrina). La interpretación del proceso de coagulación publicada por MacFarlane en 1964

(“Cascada de MacFarlane”) ha sido de gran utilidad durante muchos años para entender el complejo problema de la formación del trombo. Según MacFarlane, habría dos vías (figura 5):

- La extrínseca, formada por el factor tisular y el factor VII.
- La intrínseca, en la que actúan los factores XII, XI, IX, VIII y V.

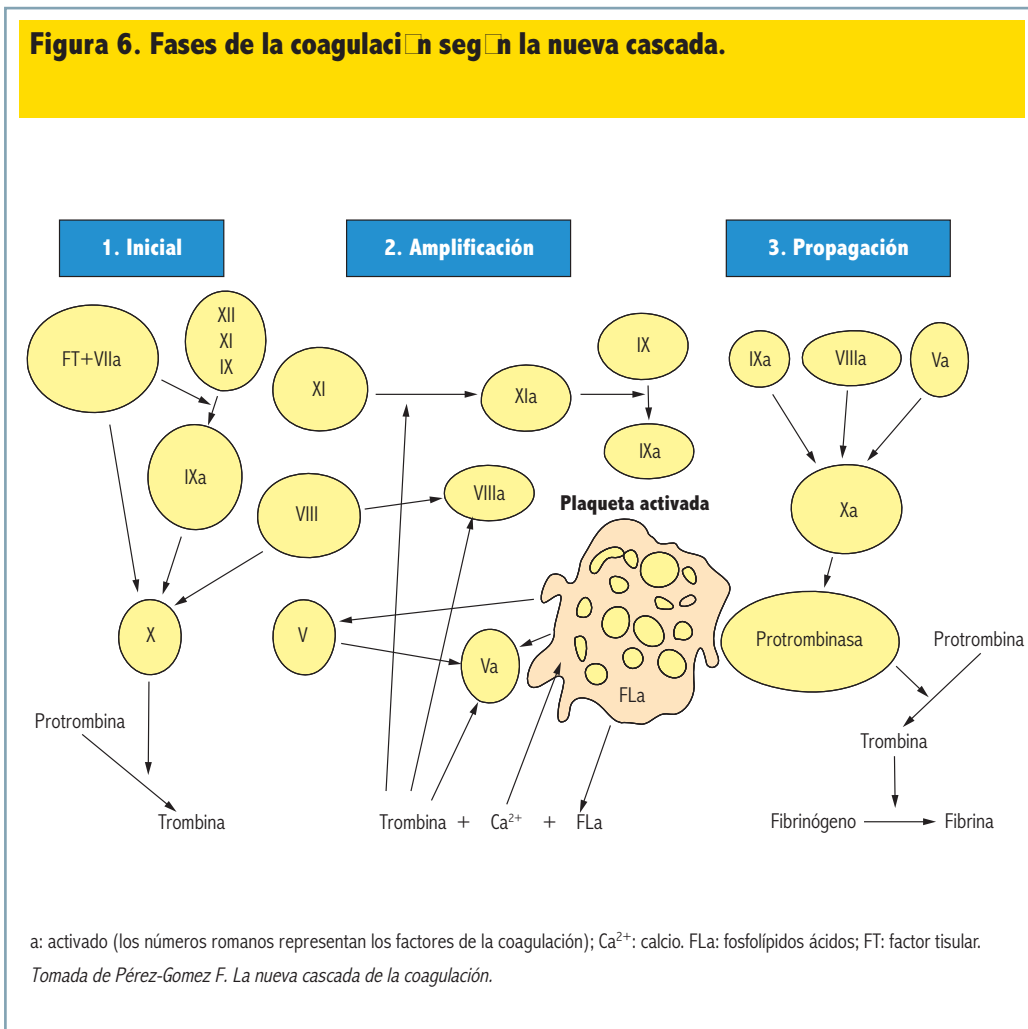
**Figura 5. Coagulación, vías intrínseca y extrínseca.**



Este modelo nos sirve para explicar las pruebas clínicas de coagulación más empleadas: tiempo de protrombina (vía extrínseca) y tiempo de tromboplastina parcial activado (vía intrínseca).

Durante las tres décadas siguientes han tenido lugar múltiples investigaciones para presentar una “nueva cascada” (figura 6), que ha sido aceptada internacionalmente, como demuestra el documento reciente de la Task Force de la Sociedad Europea de Cardiología: se ha propuesto un modelo celular que destaca como proceso clave de la hemostasia in vivo la formación del complejo factor tisular-VIIa (FT-VIIa) y que explica algunas inconsistencias clínicas de la cascada de la coagulación. El factor tisular (tromboplastina) es un receptor transmembrana para el factor VII, siendo similar a los receptores de las citocinas. Tras la formación del complejo FT-VIIa se genera factor Xa, IXa y trombina en la superficie de las células portadoras de FT. La acumulación en la superficie de la plaqueta activada de los cofactores activados y su unión a los factores activados da lugar a trombina y a la polimerización ulterior de la fibrina. Así, la hemostasia in vivo abarca dos procesos, ambos iniciados por el complejo FT-VIIa: en el primero se genera Xa en la célula portadora de FT

**Figura 6. Fases de la coagulación según la nueva cascada.**

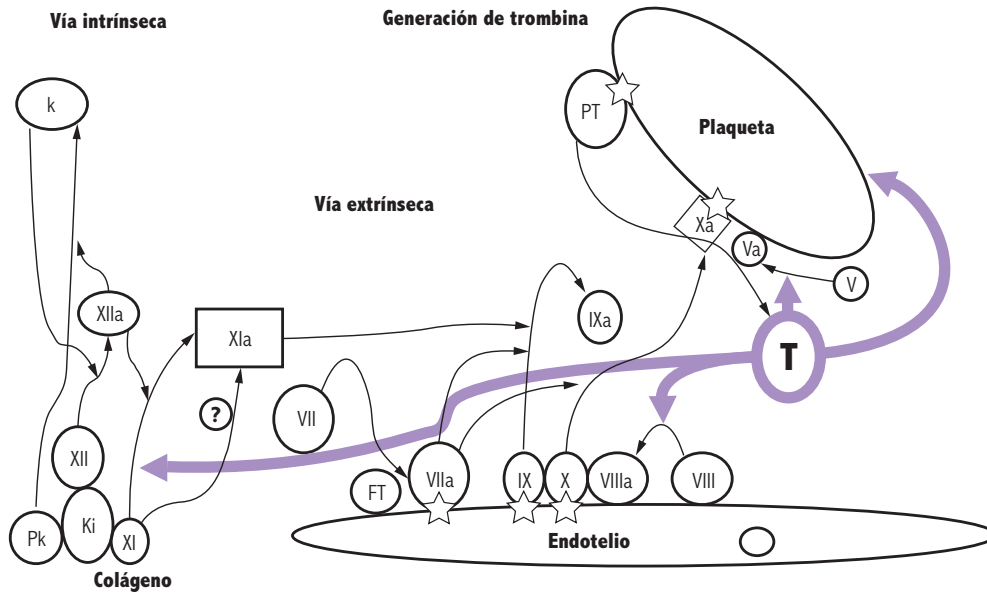


y proporciona pequeñas cantidades de trombina a partir de la protrombina, activa la plaqueta, libera el factor VIII del factor Von Willebrand y activa el factor V en la superficie plaquetaria. En el segundo se produce factor IXa que, al unirse con el VIIIa en la superficie de la plaqueta activada, cataliza la formación de Xa y gran cantidad de trombina en la superficie plaquetaria (figura 7).

Las aportaciones a la cascada clásica son las siguientes:

- El complejo formado por el factor tisular y el factor VIIa inicia la coagulación y participa en la activación del factor IX, por lo que las dos vías, intrínseca y extrínseca, van unidas casi desde el inicio del proceso.
- El nuevo modelo ocurre en tres fases de forma simultánea en distintas superficies celulares.
- Considera a las células como elementos esenciales en la formación del coágulo (modelo celular de la coagulación).

**Figura 7. La nueva cascada de la coagulación presenta la formación de fibrina como resultado conjunto de dos procesos: coagulación (representado por la trombina) y actividad de la plaqueta, que mutuamente se complementan. Tomada de A. López R. Alteraciones de la coagulación en la sepsis.**



*Med Intensiva 2005; 29(3):166-77.*

## Sistema fibrinolítico

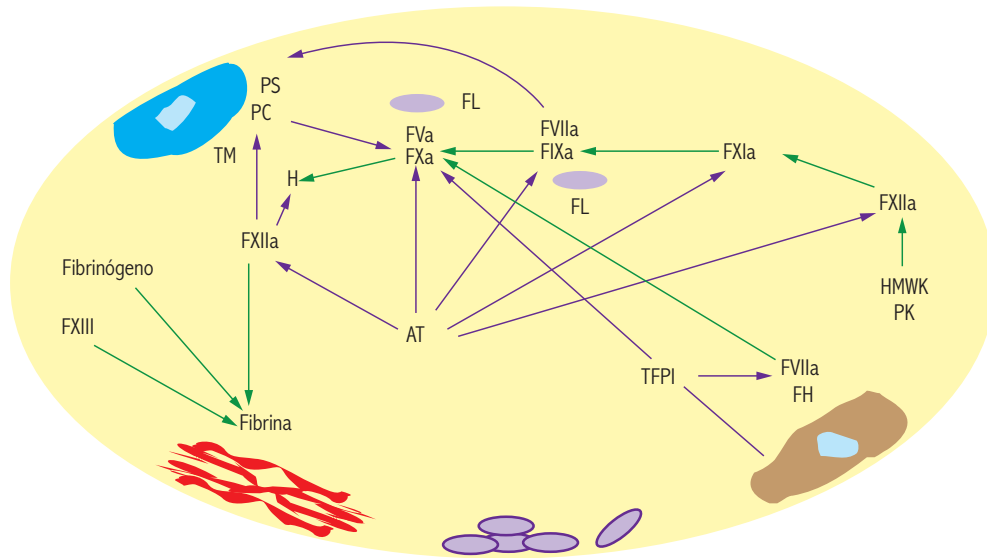
Se complementa el sistema; está formado por activadores e inhibidores encargados de disolver el coágulo una vez ha cumplido su objetivo.

El correcto funcionamiento del sistema hemostático depende del adecuado balance entre las reacciones procoagulantes, por un lado, y las anticoagulantes y fibrinolíticas, por otro. Cualquier anomalía que afecte a este sistema puede alterar dicho equilibrio y ocasionar estados de riesgo trombótico o hemorrágico (figura 8).

El sistema de la fibrinólisis es una cascada enzimática que consta de una serie de activadores e inhibidores que regulan la conversión del plasminógeno en plasmina. La generación de plasmina libre en la superficie del trombo conduce a la lisis de la fibrina, dando lugar a los productos de degradación de la fibrina (figura 9).

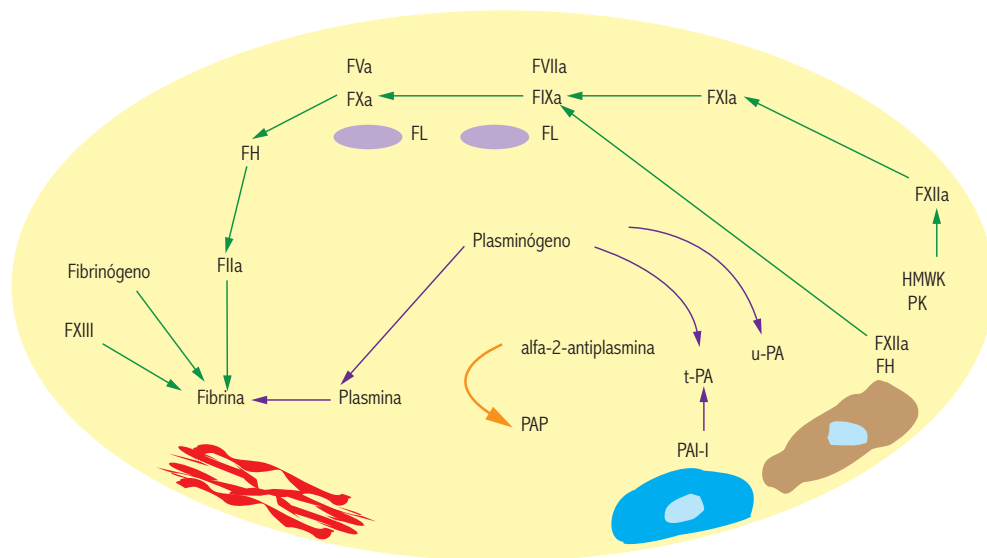
La regulación del sistema de la fibrinólisis está mediada por interacciones moleculares específicas entre sus principales componentes y por la síntesis y posterior liberación a par-

**Figura 8. Esquema de los sistemas anticoagulantes naturales de la coagulación.**



TFPI: inhibidor de la vía del factor tisular; AT: antitrombina; PC: proteína C; PS: proteína S; TM: trombosmodulina.

**Figura 9. Esquema de la fibrinólisis.**



t-PA: activador tisular del plasminógeno; PAI-1: inhibidor tipo 1 del t-PA; u-PA: urocinasa; PAP: complejos plasmina-antiplasmina.



tir de las células endoteliales de los activadores e inhibidores de los activadores del plasminógeno. Por tanto, un incremento de la actividad del sistema de la fibrinólisis favorece la aparición de trastornos hemorrágicos, mientras que el defecto de la actividad fibrinolítica puede predisponer a la trombosis.

El potencial procoagulante de 1 ml de sangre es suficiente para coagular todo el sistema circulatorio si no fuera por la existencia de mecanismos anticoagulantes que, con un control extremadamente fino, mantienen el equilibrio de la coagulación limitándola a nivel local donde se ha producido la lesión y no se propague. Este sistema anticoagulante endógeno incluye: la antitrombina, el inhibidor de la vía del factor tisular (TFPI) y el sistema de la proteína C (PC).

La antitrombina (AT) tiene un peso molecular de 58.200 daltons, con 432 aminoácidos, es producida en el hígado y su concentración plasmática es de 112 a 140 mg/l, con una vida media de 2 a 3 días. Es un regulador importante de la cascada de la coagulación en su función de serpina (inhibidor de las serinas proteasas) de la coagulación. La AT es un cofactor de la heparina, actuando como un inhibidor fisiológico de la trombina (T) y factor Xa. En menor medida inhibe los factores IXa, XIa, XIIa, calicreína y plasmina. Su acción se multiplica por 1.000 en presencia de heparina. Su activación fisiológica se produce por el heparán sulfato ligado a riuducán o sindecán en la superficie endotelial.

El TFPI es producido por la célula endotelial y actúa formando un complejo cuaternario con el factor tisular y los factores VIIa y Xa. Su acción global es inhibir la acción activadora del factor VIIa en los factores IX y X.

La PC se activa y se transforma en proteína C activada (PCA) cuando la trombina se une al complejo trombomodulina endotelial; la PCA en presencia de la proteína S (S) inhibe los cofactores Va y VIIIa.

## ¿Qué es un trombo? Terapéutica antitrombótica

Se llama trombo a toda masa sólida o semisólida que se encuentra en el interior del sistema vascular (arterial, venoso o en la microcirculación —microtrombo—). Todo proceso de trombosis tiene su origen en la alteración o rotura del endotelio vascular con salida, por una parte, del factor tisular, que inicia el proceso de la coagulación, y por otro, del colágeno y el factor de Von Willebrand, que inicia la adhesión y la activación de las plaquetas. El equilibrio homeostático entre factores trombóticos y hemorrágicos durante el tratamiento anticoagulante puede alterarse por una inhibición insuficiente de la coagulación (trombosis) o por la aparición de hemorragia debido a un excesivo tratamiento antitrombótico.

Los fenómenos tromboembólicos pueden ser arteriales o venosos. En su etiopatogenia, como hemos visto con anterioridad, intervienen:

- a) Lesión del endotelio vascular (adhesión y agregación plaquetaria, activación de la coagulación), principal mecanismo en trombosis arteriales.

- b) Estasis del flujo sanguíneo (facilita el depósito de plaquetas, el aumento y activación local de factores coagulantes), mecanismo más importante en las trombosis venosas.
- c) Alteración de los componentes hemostáticos plasmáticos.

Los antitrombóticos, que incluyen productos antiplaquetarios, antiacoagulantes y antifibrinolíticos, se utilizan para evitar trastornos tromboticos, evitar o minimizar sus complicaciones y restaurar la permeabilidad vascular; para impedir la pérdida de la funcionalidad de tejidos, extremidades y órganos y... la vida. Del fenómeno patológico subyacente a la trombosis en los diferentes lechos vasculares dependerá el tipo de agente terapéutico seleccionado:

- Los fármacos que inhiben la agregación y la activación plaquetaria son utilizados de manera principal en las arteriopatías.
- Los que inhiben la generación de trombina y de fibrina participan de modo decisivo en el tratamiento de las venopatías.

La medicación antitrombótica puede emplearse para:

- Evitar que la trombosis se produzca ante determinadas situaciones de riesgo: profilaxis primaria.
- Evitar que se produzcan recidivas tras un primer episodio trombotico: profilaxis secundaria.
- Para destruir el trombo ya formado: fines terapéuticos.

La terapia antitrombótica incluye tres grandes grupos:

ANTICOAGULANTES: se utilizan para evitar y tratar las trombosis en pacientes médicos y quirúrgicos:

- Potenciadores de la antitrombina (heparina):
  - Clásica o no fraccionada (se administra vía i.v.).
  - De bajo peso molecular (HBPM; de administración subcutánea s.c.).
  - Pentasacáridos (fondaparinux s.c.).
  - Rivaroxabán (anti-X, oral).
- Inhibidores de la vitamina K:
  - Dicumarínicos (acenocumarol; v.o.).
  - Warfarina (v.o.).
- Inhibidores directos de la trombina:
  - Hirudina (i.v.), lepirudina, bivalirudina.
  - Otros: argatrobán (i.v.), dagabatrán, ximelagatrán.

## ANTIAGREGANTES PLAQUETARIOS:

- Inhibidores de la ciclooxigenasa:
  - Ácido acetilsalicílico.
  - Trifusal.
  - Ditazol.
- Inhibidores de la fosfodiesterasa:
  - Dipyridamol.
  - Cilostazol.
  - HTB (ácido hidroxitri fluorometilbenzoico).
- Antagonistas del receptor del ADP –Tienopiridinas:
  - Ticlopidina.
  - Clopidogrel.
  - Prasugrel.
  - Ticagrelor.
  - Cangrelor.
  - Elinogrel.
- Antagonistas de la GPIIb/IIIa:
  - Abciximab.
  - Eptifbátida.
  - Tirofiban.
  - Xemilofiban.
  - Orbofiban.
  - Lotrafiban.
- Análogos de inhibidores naturales de la agregación:
  - Epoprosterol.
  - Iloprost.
- Inhibidores de la enzima tromboxano-sintetasa y receptores tromboxano:
  - Picotamida.
  - Tidogrel.

### FIBRINOLÍTICOS O TROMBOLÍTICOS:

- Activador del plasminógeno de tipo tisular rtPA.
- Estreptocinasa.
- Activador de plasminógeno tipo urocinasa.

Los anticoagulantes y los antiagregantes se emplean en la profilaxis de la trombosis o para prevenir su diseminación. Los fibrinolíticos se utilizan para destruir trombos ya formados de manera reciente.

Los factores de riesgo de enfermedad tromboembólica venosa (ETV) pueden ser (tabla 7 página 161):

- Primarios:
  - Déficit de antitrombina III.
  - Déficits de proteínas C y S.
  - Displasminogenemias.
  - Disfibrinogenemias.
- Secundarios:
  - Cirugía.
  - Inmovilización.
  - Infarto agudo de miocardio (IAM).
  - Accidente cerebrovascular (ACV).
  - ACO.
  - Embarazo y puerperio.
  - Neoplasias, quimioterapia.
  - Obesidad.
  - Insuficiencia venosa.
  - Edad avanzada.
  - Síndromes de hiperviscosidad.
  - Síndromes mieloproliferativos crónicos.



# Anticoagulantes y antiagregantes

## Anticoagulantes

### Introducción

Las vías de la coagulación forman uno de los ejes centrales en la formación de trombos tanto arteriales como venosos. Por este motivo, en los últimos 50 años los anticoagulantes han salvado tantas vidas y extremidades. En la actualidad, millones de pacientes en todo el mundo utilizan anticoagulantes para la prevención o el tratamiento de una gran variedad de problemas cardiovasculares. El avance de la medicina en general y de la farmacología en particular ha permitido la aparición de nuevos anticoagulantes. Recientemente numerosas revistas médicas de impacto se hacen eco de los nuevos anticoagulantes orales. El hecho de ser activos por vía oral, los hace enormemente atractivos tanto en determinados procesos agudos como crónicos (tabla 1).

**Tabla 1. Características del anticoagulante ideal.**

---

Administración oral, una vez al día

---

Efectividad y eficacia en reducir los eventos tromboembólicos

---

Farmacocinética y farmacodinámica predecibles

---

Bajo porcentaje de eventos hemorrágicos

---

No necesidad de monitorización rutinaria (coagulación o recuento de plaquetas)

---

Amplia ventana terapéutica

---

Dosis fija, no necesidad de ajustes

---

Escasa interacción con la comida u otros fármacos

---

Efecto rápido

---

Efecto reversible inmediato. Existencia de antídoto

---

Bajo coste. Eficiencia

---

*Modificada de Bounameaux.*

### Recuerdo histórico

La historia de la heparina está llena de anécdotas. En el año 1918, Jay Mclean, estudiante de medicina en la Universidad de Baltimore, la descubre. Su maestro, el profesor de Farmacología William Henry Howell (1918), fue quien la estudió y describió. Se denominó heparina por su abundancia en el hígado. Charles Best (Toronto, 1929), Schmitz y Fischer

(Copenhague, 1933) y Jorpes (Estocolmo, 1935) fueron los responsables de su purificación y caracterización. Gordon Murray (1937) fue el primero que realizó estudios experimentales. Jorpes animó al cirujano Crafoord (1939) para utilizar heparina en humanos. Al mismo tiempo, Brinkhous et al., en 1939, descubren que la actividad anticoagulante de la heparina precisa para su actuación de un cofactor plasmático. Ese cofactor era la antitrombina III (Abildgaard, 1968). En 1959, Sevitt y Gallagher usaron heparina de forma profiláctica en pacientes con fractura de cadera, y en 1960 Sharnoff inicia la pauta de inyectar heparina subcutánea 2 horas antes de la operación. Años más tarde, Kakkar (1975) demuestra la efectividad de la heparina no fraccionada (HNF) a bajas dosis.

Los anticoagulantes orales (ACO), también llamados antivitaminas K, fueron descubiertos en 1920, cuando un grupo de granjeros del medioeste norteamericano y de Canadá (Alberta) observaron que el ganado vacuno moría a consecuencia de una enfermedad hemorrágica cuya causa estaba en el heno de trébol dulce del que se alimentaban. Posteriormente, tras aislarse el principio responsable de las hemorragias (dicumarol) por Link y Schoeffel en 1948, la búsqueda de un raticida permitió la síntesis de la warfarina, y fue aprobada para uso médico en 1954; en la actualidad son utilizados en el tratamiento de las trombosis por su marcada acción anticoagulante.

La aparición de las heparinas de bajo peso molecular (HBPM) en la década de 1980 revolucionó tanto la profilaxis como el tratamiento de numerosas entidades clínicas. Se emprendió el aislamiento de un medicamento que tuviera las mismas propiedades anti-trombóticas y una actividad anticoagulante más reducida. En 1985 se lanza la primera HBPM (nadroparina). En 1987 se comercializó la enoxaparina, cuya numerosa investigación clínica hace de esta el estándar del grupo. Posteriormente han aparecido nuevas HBPM (bemiparina, dalteparina, tinzaparina, etc.). Las HBPM se empleaban de forma rutinaria en Europa y EE UU, desde 1990 y 1995, respectivamente.

En 1981 surge el pentasacárido (Jean Choay), que representa la más pequeña porción de la heparina con actividad anti-Xa. Posteriormente colaboradores de Choay desarrollarán numerosas investigaciones (producción sintética en 1983 —fondaparinux—; caracterización y búsqueda de análogos en 1995...) (figura 1).

## ¿Qué son los anticoagulantes orales? Inhibidores de la vitamina K

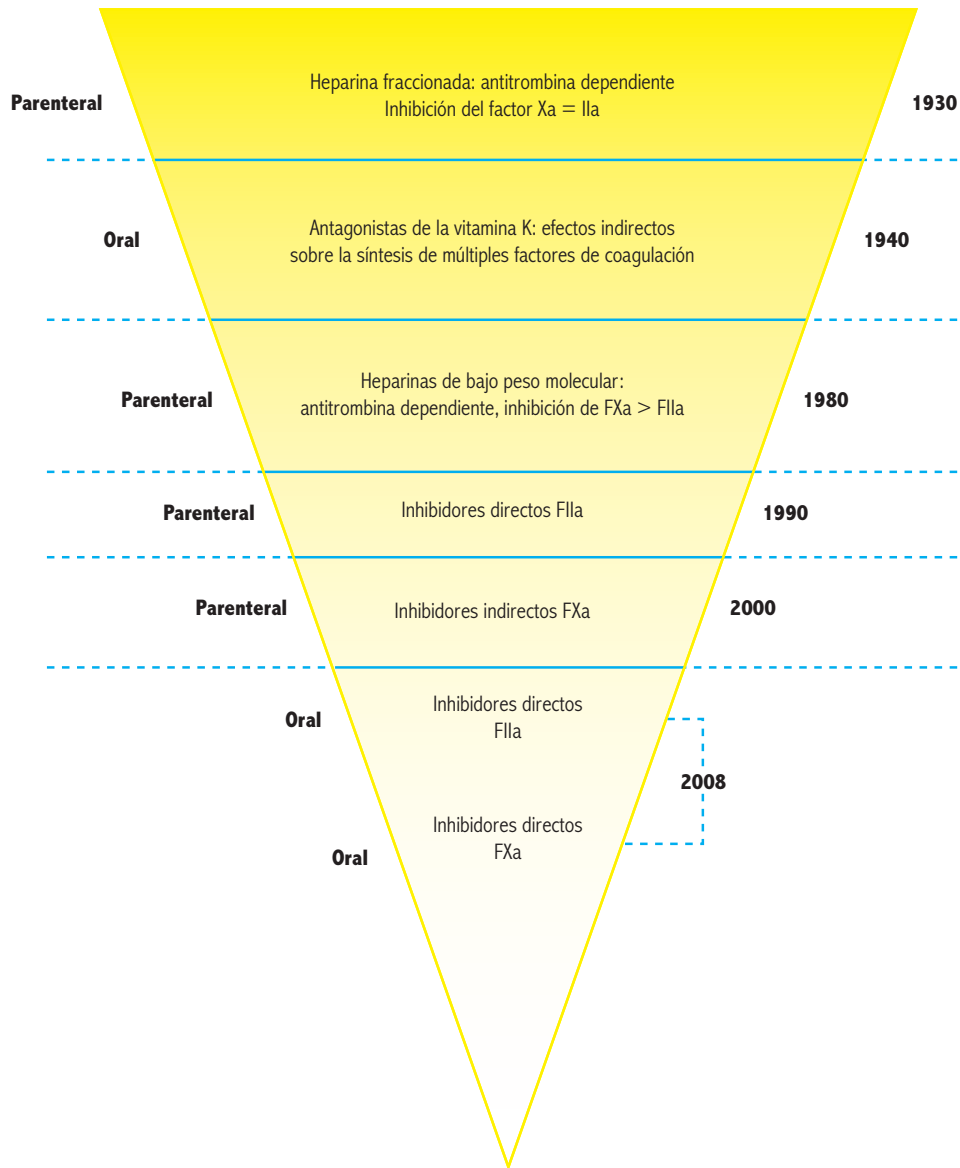
Son fármacos derivados de la cumarina, con una estructura similar a la vitamina K.

### Fármacos anticoagulantes orales

Existen varias razones por las que los clínicos necesitamos tener un conocimiento preciso de las principales características de los ACO:

- Por ser fármacos ampliamente utilizados (más de 18.000.000 de americanos reciben tratamiento con estos agentes en la actualidad).
- Porque su dosificación incorrecta conlleva consecuencias que pueden ser graves para el paciente, en parte por el estrecho margen terapéutico; variaciones bruscas pueden provocar hemorragia o facilitar trombosis.

**Figura 1. Historia de los anticoagulantes.**



*Modificada de Alban.*

- Por ser fármacos complejos desde el punto de vista farmacocinético, con un tiempo de latencia prolongado desde la administración hasta conseguir el máximo efecto.
- Por presentar múltiples interacciones con otros fármacos, lo que obliga a ajustes frecuentes de la dosis.



Existen dos grandes grupos de ACO:

1. Derivados de la 4-hidroxicumarina: dicumarol, fenprocumona, acenocumarol, warfarina sódica.
2. Derivados de la 1,3 indandiona: fenindiona, difenadiona y anisindiona; no se emplean en la práctica clínica.

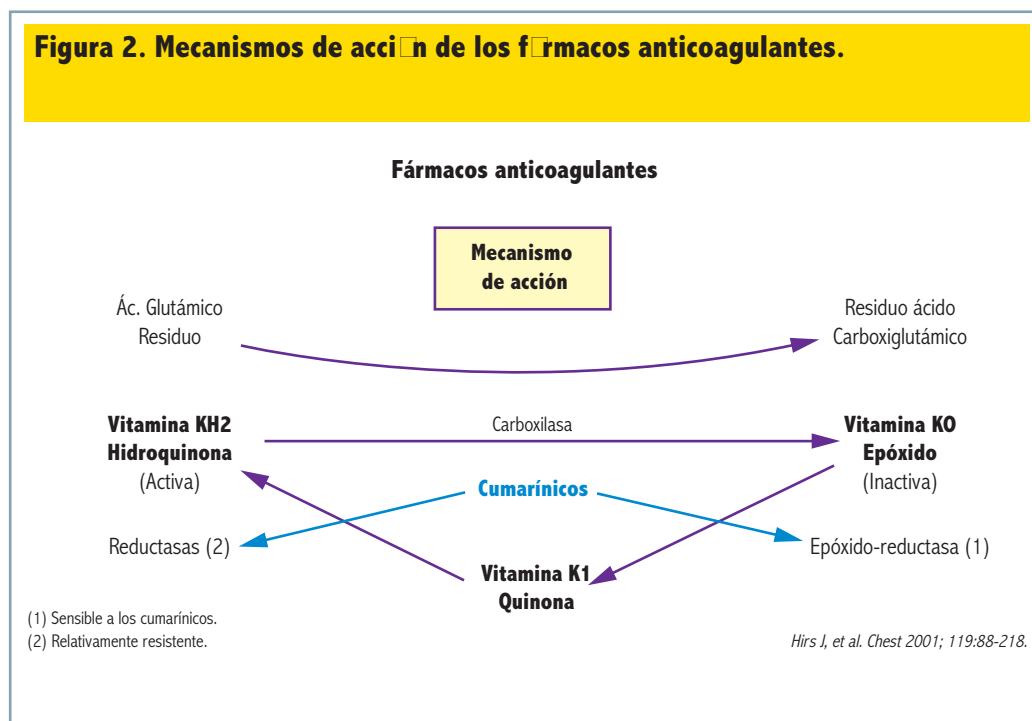
Los más utilizados:

- Acenocumarol, Sintrom® (1 y 4 mg), más utilizados en España y resto de Europa.
- Warfarina, Aldocumar® (1, 3, 5 y 10 mg), utilizados en países anglosajones (Estados Unidos y Gran Bretaña), con él se han realizado la mayoría de los estudios y ensayos clínicos.

## Mecanismo de acción (figura 2)

Impiden la transformación en el hígado de vitamina K inactiva (epóxido) en vitamina K activa (hidroquinona), cofactor necesario para el paso de ácido carboxiglutámico a ácido gammacarboxiglutámico, que es esencial para la activación de algunos factores de la coagulación: II, VII, IX y X (factores vitamina K dependientes) y las proteínas anticoagulantes C y S.

**Figura 2. Mecanismos de acción de los fármacos anticoagulantes.**

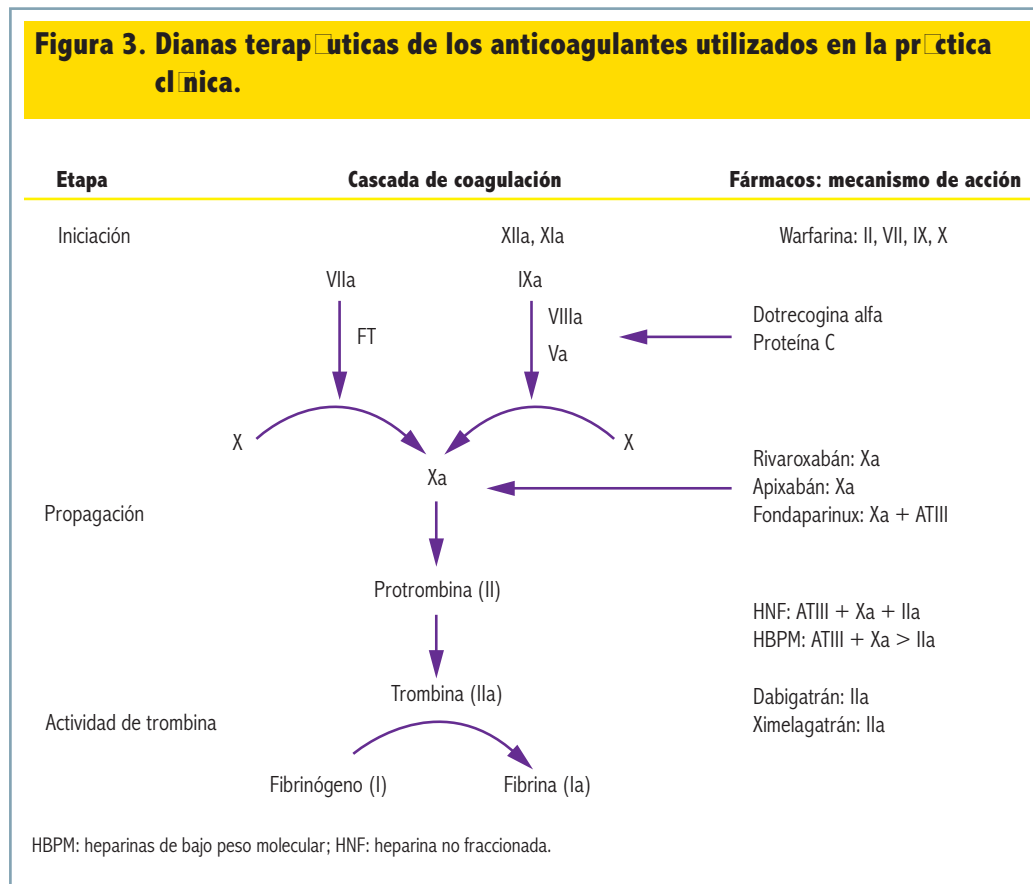


quinona). Los preparados comerciales consisten en una mezcla racémica compuesta por dos enantiómeros. El enantiómero S se oxida en el hígado por el citocromo P450, siendo excretado por vía biliar; mientras que el enantiómero R es metabolizado por una enzima diferente, en un alcohol inactivo, que se elimina por vía renal. Ambos enantiómeros interfieren en la  $\gamma$ -carboxilación de factores II, VII, IX y X, inhibiendo de esta forma la producción de sustancias activas con acción coagulante. También inhiben otras sustancias anticoagulantes naturales de síntesis hepática, las proteínas C y S, por lo que al inicio del tratamiento podrían inducir una situación de hipercoagulabilidad en pacientes con déficits de dichas proteínas.

Tras la administración de ACO, los niveles de factores de coagulación vitamina K dependientes van descendiendo en orden inverso a su vida media:

- Factor VII y proteína C: 6 horas.
- Factor IX: 24 horas.
- Factor X: 30-40 horas.
- Factor II: 60-80 horas.

El efecto de la warfarina es discretamente superior (hasta 72 horas para el factor II).



## Farmacocinética

Los ACO se absorben completamente tras su administración oral, uniéndose preferentemente a la albúmina plasmática. Tras su absorción, muestran un pico máximo de acción a las 3 horas, con una vida media de 12-24 horas para el acenocumarol y de 36-48 para la warfarina. La biotransformación a metabolitos inactivos se realiza en el hígado y la eliminación es renal. Pueden atravesar la barrera feto-placentaria, pero no son excretados por la leche materna.

**Tabla 2. Diferencias farmacológicas entre el acenocumarol y la warfarina.**

	Vida media	Inicio de efecto	Acción terapéutica	Finalización efecto
Acenocumarol	3-6 horas	1-2 días	2-4 días	2-3 días
Warfarina	30-40 horas	1,5-3 días	4-6 días	3-5 días
	<b>Acenocumarol</b>		<b>Warfarina</b>	
Nombre comercial	Sintrom®		Aldocumar® y Tedicumar®	
Presentación	1-4 mg		1-3-5-10 mg	
Vía de administración	Oral		Oral (rara vez intravenosa)	
N.º de tomas al día	Una		Una	
Dosis inicial (mg/día) durante 3 días				
Ancianos-hepatopatías	1		2,5-3	
Jóvenes	2		5	
Dosis de mantenimiento (mg/día)	1-8		2-10	
INR terapéutico	2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5		2-3 (mayoría ind.) 2,5-3,5	
Efecto	24-48 horas		36-72 horas	
Duración	< 2 días		< 5 días	
Riesgo de hemorragia	Menor		Mayor	
Metabolización	Hepática		Hepática	
Eliminación	Renal		Renal	
Vida media (h)	3-11		31-51	

INR: International normalized ratio.

La gran variabilidad individual de respuesta al tratamiento con anticoagulantes orales es debido a diferencias en:

- La absorción.
- Aclaramiento metabólico.

- Respuesta hemostática a las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.
- Polimorfismo del citocromo P450.

**Tabla 3. Farmacología clínica de los anticoagulantes orales.**

Características	Implicaciones clínicas
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Farmacocinéticas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Absorción completa</li> <li>– Unión a proteínas: 99% a albúmina</li> <li>– Metabolismo: citocromo P450</li> <li>– Vida media:                                     <ul style="list-style-type: none"> <li>Acenocumarol: 24 horas</li> <li>Warfarina: 36 horas</li> </ul> </li> </ul> </li> <li>• Farmacodinámicas:                             <ul style="list-style-type: none"> <li>– Inhibición de los factores: II, VII, IX, X</li> </ul> </li> <li>• Antagonista: vitamina K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Escasas interferencias</li> <li>• Alterada por acción de fármacos y enfermedades intercurrentes</li> <li>• Gran variabilidad, numerosas interacciones con fármacos que afectan el metabolismo del P450</li> <li>• Una dosis diaria adecuada</li> <li>• No se recomienda dosis de carga</li> <li>• La administración exógena de vitamina K revierte el efecto</li> </ul>

### Indicaciones

Las indicaciones del tratamiento anticoagulante oral se han ampliado en los últimos años. Más pacientes de mayor edad se benefician de ellos dado el establecimiento de valores de anticoagulación eficaces, con mínimos riesgos iatrogénicos. La necesidad de iniciar un tratamiento anticoagulante viene determinada por la existencia de factores de riesgo en el paciente.

### Contraindicaciones de anticoagulantes orales

#### *Absolutas*

- Procesos hemorrágicos activos: úlcera gástrica, neoplasia ulcerada, hematuria.
- Hemorragia intracraneal o traumatismo craneoencefálico (TCE) reciente (mínimo 8-10 días).
- Aneurisma intracerebral.
- Tensión arterial (TA) maligna de difícil control (TAD >120).
- Alergia al medicamento.
- Gestación: durante el primer trimestre del embarazo y en el último mes.

**Tabla 4. Limitaciones de los antagonistas de la vitamina K.**

Limitación	Consecuencia
Lento inicio de acción	Necesidad de solapamiento con heparina
Cinética dinámica no predecible	
Variaciones genéticas	Dosis variables
Interacciones (fármacos y dietas)	Frecuentes controles (INR)
Estrecho rango terapéutico	Frecuentes controles (INR)
Múltiples controles (INR)	Costes
Teratogenicidad	Contraindicado en el embarazo

INR: razón internacional normalizada. Modificada de Bauer.

### Relativas

- Falta de colaboración o escaso nivel mental.
- Imposibilidad de seguimiento adecuado.
- Apoyo social o familiar insuficiente.
- Alcoholismo.
- Síndrome de malabsorción intestinal.
- Historia de convulsiones no controladas.
- Síncopes recurrentes.
- Pericarditis con derrame.
- Embarazo.
- Historia clínica de úlcera gástrica reciente y recidivante.
- Enfermedad hepática severa.
- Cirugía reciente del sistema nervioso central (SNC) u ocular.
- Coagulopatías.

### Complicaciones del tratamiento anticoagulante

#### *Hemorragias*

Constituyen el efecto adverso más frecuente, sus causas pueden ser múltiples:

- Causas locales.
- Administración concomitante de inhibidores de la función plaquetar.
- Exceso de dosificación.
- Ingesta inadecuada del fármaco.
- Interacciones farmacológicas.

Las hemorragias fatales representan un 1-10% del total, siendo las más peligrosas las localizadas en el SNC. La edad avanzada, hipertensión arterial (HTA), anemia grave o insuficiencia hepática o renal constituyen los principales factores de riesgo de esta complicación.

#### *Osteoporosis*

La vitamina K influye en la mineralización ósea a través de varias proteínas con residuos carboxiglutámicos. Los ACO pueden inducir osteoporosis al aumentar la actividad de los osteoclastos, lo que conlleva un descenso de la masa ósea, en especial en los anticoagulados de forma crónica.

#### *Teratogenicidad*

La prevalencia de anomalías es del 6%. Pertenecen según la Food and Drug Administration (FDA) al grupo D de categoría de fármacos para el empleo durante la gestación. Producen alteraciones anatómicas en el feto, en vías respiratorias superiores y a nivel óseo (condrodisplasia epifisaria).

#### *Necrosis cutánea*

Placas rojo-vinosas en extremidades, mamas y genitales que tienden a la ulceración. Suelen aparecer entre el tercer y octavo día de inicio de tratamiento. Se atribuye a trombosis en la microcirculación consecuencia del descenso de las proteínas anticoagulantes C y S.

#### *Síndrome del dedo púrpura*

Consiste en la aparición de manera brusca de áreas cianóticas, frías y dolorosas en los dedos de los pies. Se asocia a la presencia de microémbolos de colesterol que se soltarían de la placa de ateroma tras la administración de ACO.

#### *Alopecia*

#### *Reacciones alérgicas*

*Intolerancia gastrointestinal*

*Prurito, urticaria*

## **Anticoagulantes orales en situaciones especiales**

*Mujer en edad fértil*

- Ante la sospecha de un posible embarazo en una mujer en tratamiento con ACO se debe realizar un test de gravidez, si resulta positivo o dudoso, se suspenderán y se iniciará la profilaxis antitrombótica con HBPM; el control se llevará a cabo midiendo los niveles de anti-Xa.
- No están contraindicados los anticonceptivos orales o cutáneos, así como el uso del DIU; este último habrá de retirarse si se producen hemorragias.

*Lactancia*

No está contraindicada, algunos autores no la aconsejan porque, aunque en poca cantidad, se eliminan por la leche, pudiendo originar un mayor déficit de factores dependientes de la vitamina K que ya de por sí presentan los lactantes, secundario a su inmadurez hepática.

*Dieta y alcohol*

No hay alimentos prohibidos; se puede y se debe comer de todo, teniendo en cuenta las restricciones propias de la patología de base. Si se inician dietas especiales, sobre todo vegetarianas, habrá de tenerse en cuenta, ya que influirá en la razón internacional normalizada (INR) y la dosis semanal de ACO; se necesitarán controles más frecuentes al inicio de las mismas. Al contrario, cuando se vayan a suspender también se deberán ajustar las dosis semanales.

Se aconseja no realizar cambios bruscos y mantenidos en la dieta habitual de los pacientes anticoagulados.

El alcohol potencia el efecto de los ACO; se puede tomar en escasa cantidad. El hábito alcohólico es una contraindicación para el inicio de este tratamiento.

*Inyectables y vacunas*

La vía de elección para la administración de vacunas e inyectables en pacientes que reciben tratamiento con anticoagulantes orales es la subcutánea, se desaconseja la vía intramuscular, debido a un posible aumento de riesgo de desarrollar hematomas musculares. Respecto a la vacuna antigripal, los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recomiendan la vía intramuscular en el músculo deltoides.

*Anticoagulación oral y heparinas de bajo peso molecular*

Se utilizan HBPM en pacientes con tratamiento anticoagulante oral en determinadas circunstancias:

- Ante sangrados activos importantes, tras suspender los ACO.

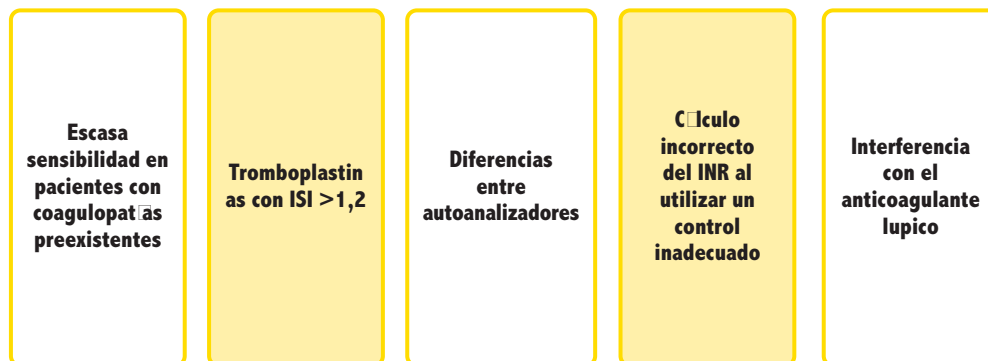
- En los inicios o reinicios del tratamiento, ante cualquier situación con riesgo trombotico como coadyuvante hasta alcanzar el INR deseado.
- Ante la aplicación de protocolos quirúrgicos: extracciones dentarias, infiltraciones, tras la suspensión de ACO, para mantener la profilaxis antitrombótica.
- Ante la certeza de embarazo en paciente anticoagulada con AO: durante el primer trimestre y/o todo el embarazo dependiendo del motivo del tratamiento (portadora de válvulas mecánicas en las primeras 15 semanas y después de la semana 35).
- En pacientes con alto riesgo trombotico cuando se detectan niveles de INR por debajo de mínimo deseado.
- Ante la necesidad de estudio de una trombofilia, siempre valorando el riesgo-beneficio y fuera de la fase aguda de un proceso trombotico.

### Iniciación del tratamiento con ACO

Son necesarias entre 1 y 2 semanas para conseguir una respuesta relativamente estable en un paciente con ACO; se debe a la vida media larga del fármaco, al tiempo necesario para disminuir los factores procoagulantes y a la necesidad de establecer la dosis correcta de forma empírica.

Clásicamente se utilizaba como parámetro de control el tiempo de protrombina (nos valora la vía extrínseca en la que participa el F-VII, que es el de menor vida media y, por tanto, el más sensible al bloqueo de la vitamina K), el inconveniente era la gran variabilidad al utilizar reactivos de diversos laboratorios y de distinto origen (cerebro, pulmón, etc.). En la actualidad el resultado se expresa en forma de cociente normalizado internacional, INR (*International Normalized Ratio*); se obtiene dividiendo el tiempo de protrombina del paciente entre el tiempo de protrombina del plasma control.

**Figura 4. Problemas con la utilización del INR.**





El resultado debe elevarse a una potencia llamada ISI (Índice de Sensibilidad Internacional) que compara las distintas tromboplastinas con una tromboplastina que se utiliza como control consensuado internacionalmente. Cada preparado de tromboplastina tiene su propio ISI. El ISI más sensible es el 1, que corresponde a la tromboplastina de referencia internacional; se recomienda que los laboratorios trabajen con reactivos con  $ISI \leq 1,2$ .

## Dosificación

Existen dos rangos terapéuticos cuando se utiliza el INR:

- INR entre 2 y 3 para la mayoría de las indicaciones antitrombóticas.
- INR entre 2,5 y 3,5 para portadores de prótesis valvulares mecánicas, episodios trombóticos recurrentes y portadores de anticuerpos antifosfolípido.

### *Dosis inicial*

No existen parámetros demográficos ni información clínica objetiva que pueda predecir en un paciente que es tratado por primera vez, cuándo se alcanzará el nivel óptimo de anticoagulación. Se sospecha que la dosis de choque frecuentemente administrada en el medio hospitalario no ofrece ninguna ventaja. No se disponen de datos en cuanto a la dosis ideal de acenocumarol, pero se ha sugerido que la dosis inicial de 2 mg sería la más adecuada para un paciente estándar de 70-80 kg (recomendación 2 A); con peso inferior a 50 kg o mayores de 80 años se recomienda una dosis de inicio de 1 mg/día.

Se aconseja que los pacientes tomen su medicación siempre a la misma hora, entre las 19:00 y las 20:00 horas, con el fin de que el descenso y el déficit de los factores de coagulación vitamina K dependientes sea estable y sin fluctuaciones, se encuentre alejado de las comidas optimizando la absorción y, además, nos permita modificar la dosis el mismo día si encontramos un INR fuera de rango.

El primer control analítico se realizará a las 72 horas.

### *Dosis de mantenimiento*

Tres son las principales decisiones que debemos adoptar en el manejo de ACO en pacientes ambulatorios:

1. Cuándo ajustar dosis: no existe consenso; algunos expertos preconizan el cambio de dosis hasta conseguir dos INR en rango terapéutico, mientras que otros sugieren que se realice cuando los valores sean superiores o inferiores en 0,3 del rango considerado terapéutico.
2. Cuánto debe cambiarse la dosis: médicos con experiencia en ACO suelen prescribir un cambio entre un 5 y un 20% de la dosis total semanal para corregir una alteración moderada del INR. Otros autores utilizan fórmulas matemáticas (predicción bayesiana) para alcanzar el nivel óptimo de anticoagulación (tabla 5).
3. Frecuencia de monitorización del INR.

Dependerá del nivel de estabilidad terapéutica alcanzada en el curso del tiempo. No existen características clínicas concretas que predigan cuándo se alcanzará dicho nivel; no

**Tabla 5. Normas generales.**

- Buscar siempre la causa del desajuste y tratarla
- Aumentar o disminuir la dosis semanal ( $\pm$  5-20% de la dosis):
  - 1 mg de acenocumarol de 4 mg/semana
  - 0,5 mg de acenocumarol de 1 mg/semana

---

- No abusar de la vitamina K. Se recomiendan dosis bajas. Recordar la refractariedad del paciente cuando se reinicie o reajuste el tratamiento anticoagulante
- En pacientes con alto riesgo trombótico informarles de su mayor riesgo cuando el INR es  $< 2$  y precisan completar el tratamiento con HBPM para disminuir las complicaciones
  - INR  $< 1,5$ : HBPM en dosis terapéuticas hasta alcanzar el rango
  - INR  $> 1,5$  y  $< 1,9$ : HBPM en dosis intermedias hasta alcanzar el rango

---

- En pacientes con riesgo hemorrágico, si aparece sangrado, se suspenderá el tratamiento anticoagulante oral, aunque estén en rango, y se pasará a HBPM en dosis terapéuticas o profilácticas según la indicación

---

- INR  $< 1,5$ : aumentar 1 mg de acenocumarol/semana. Control a los 8 días (grado 1C)
- INR  $< 2$ : aumentar 1 mg acenocumarol/semana. Control a los 15 días (grado 1C)
- INR  $> 3$  y  $< 5$ : disminuir 1 mg/semana. Control a los 15-21 días (grado 1C)
- INR  $> 5$  y  $< 8$ : suspender el tratamiento anticoagulante oral durante 1 o 2 días:
  - Si no sangra, no administrar vitamina K. Disminuir 1 mg acenocumarol/semana. Control 6-8 días (grado 1C)
  - Si sangra, aplicar el protocolo para INR  $> 8$

---

- INR  $> 8$  sin sangrado:
  - Rango terapéutico INR 2-3:
    - Suspender TAO 1 o 2 días
    - Disminuir 1 mg acenocumarol/semana
    - Control en 7 días
    - Pacientes con riesgo hemorrágico o  $> 80$  años: administrar 1-2 mg de vitamina K oral y aplicar pauta (grado 1B)
  - Rango terapéutico INR 2,5-3,5:
    - Suspender TAO un día
    - Disminuir 1 mg acenocumarol
    - Control a los 4-5 días

---

- INR  $> 8$  con sangrado: valorar el tipo y la localización de la hemorragia:
  - Mayor y/o vital:
    - Administrar 10 mg de vitamina K oral o endovenosa y derivación hospitalaria (grado 1C)
  - Menor y autolimitada:
    - Administrar 1 mg de vitamina K oral
    - Suspender TAO 1 o 2 días según el riesgo trombótico del paciente
    - Disminuir la dosis semanal
    - Control a los 4-5 días

obstante, parece ser que la adherencia al tratamiento es menor entre sujetos jóvenes, varones y de raza negra.

Durante las primeras 6-12 semanas de tratamiento anticoagulante son más frecuentes los episodios hemorrágicos, por lo que podría ser conveniente un control semanal durante este período; pero incluso en pacientes estables, el intervalo no debe exceder las 4-6 semanas.

Ante rangos de INR inferiores a 0,2 o superiores a 0,4 del deseado se deben investigar las posibles causas subyacentes:

- Error en la técnica.
- Falta de adhesión al tratamiento.
- Posibles procesos patológicos temporales intercurrentes (anexo I).
- Alteraciones en el régimen dietético (anexo II).
- Administración de fármacos que interactúan con los anticoagulantes (anexo III).

No se recomiendan modificaciones superiores al 20% de la dosis total administrada. El tratamiento de mantenimiento se ve facilitado con la utilización de programas asistidos con ordenador; varios de estos programas permiten predecir la dosis con alta fiabilidad para mantener el INR en rango terapéutico. En cualquier caso, la dosis diaria debe ser ajustada con los resultados del laboratorio para mantener el INR adecuado. Una vez conseguida la estabilidad terapéutica, la monitorización puede realizarse a intervalos de 3-4 semanas durante el tiempo que dure el tratamiento.

### Interacciones

Las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de los ACO se alteran por: cambios en los niveles de vitamina K provocados por modificaciones de la dieta y de la absorción de la misma; cuadros de diarrea y síndromes de malabsorción; enfermedades hepáticas, que pueden potenciar o inhibir el efecto de estos fármacos; factores genéticos que influyen en la respuesta a los ACO (p. ej.: presencia o ausencia de mutación del gen 2C9 del citocromo P450), y asociación con muchos fármacos, que pueden actuar como potenciadores e inhibidores cuando se administran conjuntamente con el TAO.

Las interacciones farmacológicas pueden complicar cualquier tratamiento al incrementar o disminuir de forma nociva las acciones del fármaco, las interacciones pueden depender de cambios en la eliminación del medicamento o en la respuesta al mismo sin que cambien los niveles del producto medicamentoso. Es importante incluir las interacciones en el diagnóstico diferencial de cualquier respuesta inusitada durante la administración de un medicamento.

La anamnesis farmacológica meticulosa debe incluir una revisión de los fármacos que recibe y ha recibido la persona. También hay que averiguar el uso de agentes que no son señalados voluntariamente durante el interrogatorio, como productos que se obtienen sin receta (*over-the-counter*, OTC), suplementos nutricionales y agentes tópicos, como las gotas para los ojos (anexos II, III, IV y V).

Anexo I

**Indicaciones de la anticoagulación oral.**

<b>Indicaciones (grado de evidencia)</b>	<b>Rango del INR</b>	<b>Duración</b>
Trombosis venosa profunda	2-3	3-6 meses
Trombosis venosa profunda de repetición	2,5-3,5	6-12 meses o indefinido
Tromboembolismo pulmonar:		
• Esencial	2-3	6 meses
• Secundario a postoperatorio, postraumático	2-3	6 meses
• Recidivas de TEP	2,5-3,5	Indefinido
Valvulopatía mitral (grado 1A, 1D):		
• FA crónica o paroxística	2-3	Indefinido (salvo cambio en la situación clínica)
• Aurícula >55 mm en ECO		
• Embolia sistémica previa		
Prolapso de válvula mitral sí (grado 1A):		
• Accidente isquémico transitorio a pesar del ácido acetilsalicílico (AAS)	2-3	Indefinido
• Embolia sistémica		
• FA crónica o paroxística		
• Aurícula >55 mm en ECO		
Valvulopatía aórtica sí (grado 1C):		
• Embolia sistémica previa	2-3	Indefinido
• FA crónica		
Fibrilación auricular (grado 1A):		
• <65 años con FR	2-3	Indefinido
• 65-75 años con FR		
• >75 años con FR		
• FA (para cardioversión)		
FR (factores de riesgo): embolia previa, diabetes, hipertensión arterial, insuficiencia cardiaca congestiva, cardiopatía isquémica, hipertiroidismo		
Miocardiopatía dilatada:		
• Con fracción de eyección (FE) <25% o ICC	2-3	Indefinido
Infarto agudo de miocardio anterior extenso sí (grado 1A):		
• Trombo mural por ECO	2-3	3 meses
• FE <35%		Indefinido
Prótesis mitral mecánica (grado 1A)	2,5-3,5	Indefinido
Otras prótesis mecánicas	2-3	Indefinido
Bioprótesis valvular (grado 1C):		
• FA crónica y aurícula izquierda >55 mm	2-3	3 meses poscirugía Indefinido
• Embolia previa	2-3	
• Trombo mural		
Síndrome antifosfolípido:		
• Sin factores de riesgo (grado 1A)	2-3	Indefinido
• Con factores de riesgo o ETV previa (grado 2C)	2,5-3,5	
Si embolia pese a ACO con INR adecuado	Añadir AAS y/o subir INR: 2,5-3,5	Indefinido

## Anexo II

### Circunstancias que modifican los niveles de ACO.

- Reducen el efecto:
  - Las dietas con vegetales crudos y frutas (con gran contenido en vitamina K)
  - El embarazo
  - Síndrome nefrótico
  - Hipotiroidismo
  - Resistencia hereditaria a warfarina
  - Los barbitúricos, carbamazepina, colestiramina, efavirenz, griseofulvina, penicilina, diuréticos, rifampicina, fenitoína, por motivos farmacodinámicos
- Aumentan el efecto:
  - Senectud
  - La esteatorrea, malabsorción, malnutrición
  - La enfermedad hepatobiliar
  - Insuficiencia cardiaca congestiva
  - Fiebre
  - Cáncer
  - Hipertiroidismo
  - El tratamiento con antibióticos de amplio espectro (provocan déficit de vitamina K)
  - Múltiples fármacos: p. ej., paracetamol\*

\* Una importante revisión clasificó, según grados de evidencia, algunas drogas y alimentos, en categorías que permiten definir la probabilidad de interacción con la warfarina: nivel I, interacción altamente probable; nivel II, probable; nivel III, posible, y nivel IV, dudosa. En esta clasificación el paracetamol se ubicó en nivel II (potencia el efecto anticoagulante), el alcohol (con enfermedad hepática) en el nivel I (potencia el efecto) y alimentos ricos en vitamina K en el nivel I (inhibición del efecto).

## Anexo III

### Contenido en vitamina K de algunos alimentos.

Contenido de vitamina K	Por 100 g de alimento crudo
Col	729
Té verde	712
Nabo verde	650
Espinacas	415
Brócoli	175
Lechuga	129
Repollo	125
Berro	80

**Contenido en vitamina K de algunos alimentos (continuación).**

Espárragos	57
Judías verdes	40
Café	38
Alimentos con alto contenido en vitamina K	Espinaca, coliflor, col rizada, coles de Bruselas, té verde, alfalfa, hojas de castaño de Indias, cilantro, amaranto, perejil, menta, brócoli, grelos, hojas de rábano, alcachofa, ortigas, piel de pepino, aguacate, endibia, algas marinas.
Alimentos con contenido medio/moderado de vitamina K	Guisantes, hojas verdes de lechuga, judías verdes, legumbres, espárragos, zanahoria, apio, piel de manzana y ciruela, aceite de soja, maíz, plátano, hígado y riñones, pistachos, tomate verde.
Medicinas alternativas	Potencian: ajo (grandes cantidades) o perlas de ajo, ginkgo biloba, salvia, papaya, matricaria, zumo de pomelo, aceite de lino o linaza. Inhiben: ginseng, coenzima Q10, té verde, hierba de San Juan, soja. No alteran: jalea real, manzanilla, jengibre, valeriana. No hay datos sobre la homeopatía.
Otros	– El estrés puede aumentar el INR. – En primavera y verano puede disminuir el INR, pero parece que es por los cambios dietéticos.

**Anexo IV**

**Listado de fármacos y sus interacciones.**

Potenciadores	Inhibidores	Sin interferencia
<b>Analgésicos y antiinflamatorios</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• AAS</li> <li>• Tramadol</li> <li>• Antiinflamatorios no esteroideos (AINE)</li> <li>• Fenilbutazona</li> <li>• Naproxeno</li> <li>• Diproirona (metamizol)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paracetamol</li> <li>• Codeína</li> <li>• Diclofenaco</li> <li>• Ibuprofeno</li> <li>• Ketorolaco</li> <li>• Meloxicam</li> </ul>
<b>Antibióticos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cotrimoxazol</li> <li>• Eritromicina</li> <li>• Claritromicina</li> <li>• Penicilina</li> <li>• Ampicilina</li> <li>• Cefazolina</li> <li>• Aztreonam</li> <li>• Isoniacida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rifampizina</li> <li>• Dicloxacilina</li> <li>• Nafcilina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amoxicilina</li> <li>• Ácido clavulánico</li> <li>• Acitromicina</li> <li>• Josamicina</li> <li>• Vancomicina</li> <li>• Aminoglucósidos</li> <li>• Fosfomicina</li> <li>• Mebendazol</li> </ul>

**Listado de fármacos y sus interacciones (continuación).**

<b>Potenciadores</b>	<b>Inhibidores</b>	<b>Sin interferencia</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cloranfenicol</li> <li>• Tetraciclinas</li> <li>• Quinolonas (ácido nalidixico, norfloxacin, ciprofloxacino, afloxacin)</li> <li>• Metronidazol</li> <li>• Ketoconazol</li> </ul>		
<b>Antifúngicos y antivirales</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Miconazol</li> <li>• Fluconazol</li> <li>• Ketoconazol</li> <li>• Inhibidores de las proteasas (saquinavir, ritonavir)</li> <li>• Interferón (alfa y beta)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Griseofulvina</li> </ul>	
<b>Hipolipemiantes</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Estatinas (lovastatina, fluvastatina, simvastatina)</li> <li>• Fibratos</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colestiramina</li> <li>• Colestipol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pravastatina</li> </ul>
<b>Antidiabéticos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonilureas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Insulina</li> <li>• Resto de antidiabéticos orales</li> </ul>
<b>Antigotosos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Alopurinol</li> <li>• Sulfinpirazonas</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Colchicina</li> </ul>
<b>Cardiotónicos y diuréticos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ácido etacrínico</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Espironolactona</li> <li>• Clortalidona</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Digoxina</li> <li>• Tiacidas</li> <li>• Bumetadina</li> <li>• Furosemida</li> </ul>
<b>Antiarrítmicos, antihipertensivos y vasodilatadores</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarona</li> <li>• Disopirimida</li> <li>• Propafenona</li> <li>• Quinidina</li> <li>• Propranolol</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Atenolol</li> <li>• Esmolol</li> <li>• Acebutolol</li> <li>• Diltiacem</li> <li>• Nifedipino</li> <li>• Verapamilo</li> <li>• Metildopa</li> <li>• Prazosín</li> <li>• Inhibid. de la enzima convertora de la angiotensina (IECA)</li> </ul>
<b>Antiulcerosos</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Cimetidina</li> <li>• Omeprazol</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sucralfato</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pantoprazol</li> <li>• Famotidina</li> <li>• Hidróxido de aluminio</li> <li>• Algamato</li> <li>• Magaldato</li> </ul>

**Listado de fármacos y sus interacciones (continuación).**

Potenciadores	Inhibidores	Sin interferencia
<b>Ansiolíticos y antidepresivos</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hidrato de coral</li> <li>Inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO)</li> <li>Inhibidores de la captación de serotonina (ICS): paroxetina, fluoxetina, sertralina</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Barbitúricos</li> <li>Glutetimida</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Benzodiazepinas</li> <li>Meprobamato</li> <li>Antidresivos tricíclicos</li> <li>Mianserina</li> </ul>
<b>Anticonvulsivantes</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Ácido valproico</li> <li>Fenitoína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenobarbital</li> <li>Primidona</li> <li>Carbamazepina</li> <li>Fenitoína</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fenitoína (puede ejercer dos funciones: se aconseja no administrar y, en caso de necesidad, monitorizar el INR)</li> </ul>
<b>Otros</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>Antineoplásicos: ciclofosfamida, metotrexato</li> <li>Vitamina E</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Vitamina K</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Ergotamina</li> <li>Levodopa</li> <li>Antihistamínicos</li> <li>Lactulosa</li> </ul>

**Anexo V**

**Hierbas medicinales.**

Planta medicinal	Usos	Efectos farmacológicos	Interacción
Hipérico <i>Hypericum perforatum</i>	Antidepresivo Ansiolítico	Constipación, fotodermatitis, mareo, boca seca, alteraciones del sueño, náuseas, vómitos, vértigos	Disminuye INR
Angélica <i>Angelica sinensis</i>	Efectos estrogénicos, antiinflamatorios, vasorrelajantes	Trastornos ginecológicos y circulatorios	Incrementa INR
Ajo <i>Allium sativum</i>	Hipolipemiente, antiagregante, antihipertensivo, antiplaquetario, antiparasitario, antioxidante, antitrombótico	Prolonga el tiempo de sangrado, inhibe la agregación plaquetaria	Incrementa INR
Alga parda <i>Fucus vesiculosus</i>	Antibacteriano, antifúngico, anticoagulante, antioxidante, anticanceroso, hipoglucemiante, actividad tiroidea, pérdida de peso	Múltiples efectos tóxicos por su contenido de yodo, metales pesados (contaminación), nefrotoxicidad por alto contenido de arsénico	Incrementa INR
Danshen	Utilizada para los desórdenes circulatorios. Inhibición de agregación plaquetaria	Hemorragias	Incrementa INR
Ginseng <i>Panax ginseng</i>	Efectos inmunomoduladores, antiinflamatorios, antitumorales hipoglucemiantes, energético, combate el envejecimiento, antioxidante	Insomnio, cefalalgia, HTA, taquicardia, epistaxis, sangrado prolongado, hemorragia intermenstrual, diarrea matutina, temblores, comportamiento maniaco, hipoglucemia	Incrementa INR



## Hierbas medicinales (continuación).

Planta medicinal	Usos	Efectos farmacológicos	Interacción
Ginkgo <i>Ginkgo biloba</i>	Estimulante circulatorio, vasodilatador periférico. Inhibidor del factor plaquetario Alzheimer, disfunción eréctil, antioxidante, claudicación intermitente, tinnitus	Disfunción plaquetaria, hemorragia cerebral, hipertensión, cefaleas, vértigos	Incrementa INR
Jengibre <i>Zingiber officinale</i>	Antiemético Antiespasmódico	Prolongación del sangrado, abortos, incremento de las secreciones biliares	Incrementa INR
Manzanilla <i>Matricaria chamomilla</i>	Antimigrañosa, sedante	Incrementa el sangrado, síndrome de intestino irritable, irritación de la piel y mucosas	Incrementa INR
Kava-Kava <i>Piper methisticum</i>	Ansiolítico	Dermopatía, decoloración de piel, uñas y pelo, problemas gastrointestinales y hepáticos, efectos sedantes	Incrementa INR
Papaya <i>Carica papaya</i>			Incrementa INR
Sauce blanco <i>Salicis cortex</i>			Incrementa INR
Cambrонера <i>Lycium barbarum</i>	Efectos tónicos en diferente órganos		Incrementa INR
Palmito salvaje <i>Serenoa repens</i>	Efectos antiandrogénicos y antiinflamatorios. Utilizada para la hiperplasia benigna de próstata		Incrementa INR

## Enfermedad tromboembólica (ETE)

### Introducción

La enfermedad tromboembólica venosa (ETV) produce en los países desarrollados una mortalidad mayor que las neoplasias y producen secuelas e invalideces que provocan un gran consumo de recursos sanitarios (tabla 6).

**Tabla 6. Causas de muerte en EE UU.**

Coronariopatías	400.000- 600.000
Embolismo pulmonar	200.000
Accidentes de tráfico	42.815
Cáncer de pulmón	40.200
SIDA	14.478

Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation*. 2003; 107(23 Suppl. 1):19-16 .

Las ETV, clínicamente, en muchas ocasiones pueden ser silentes y localizarse en venas profundas (trombosis venosas profundas, TVP) de territorios proximales o distales, o en venas superficiales (tromboflebitis superficiales), y en ocasiones provocar una enfermedad muy grave, como tromboembolismo pulmonar (TEP).

## Factores de riesgo de ETE

Factores de riesgo (FR) son las condiciones, congénitas o adquiridas, que se asocian a un aumento de incidencia de una enfermedad (tablas 7 y 8).

**Tabla 7. FR mayores.**

### Predisponentes crónicos

Genéticos:

- Trombofilias

Adquiridos:

- Edad
- Obesidad
- Cáncer (quimioterapia)
- Plejía EE.II.
- Tratamiento estrógenos
- Embarazo/puerperio
- Enfermedad médica mayor

Mixtos:

- ETV previa
- Hiperhomocisteinemia
- Niveles altos de VIII, IX, XI

### Desencadenantes agudos

- Hospitalización

- Cirugía

- Traumatismo o fractura de EE.II. o pelvis

- Inmovilización

- Comienzo reciente

- Tratamiento estrogénico (3 primeras semanas)

- Viajes de largo recorrido

- Mecanismo intravascular (catéter IV)

*Ho WK, Hankey GJ, Lee Ch. et al., Med J Aust. 2005; 182:476-81.*

**Tabla 8. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa.**

### Generales

Edad

Inmovilización >3 días

EDEV previa

Tratamiento estrogénico  
(anticonceptivos, THS)

Embarazo/puerperio

Viajes prolongados

Tabaquismo

Obesidad

Varices

### Asociados a cirugía y traumas

Cirugía general mayor

Cirugía de fracturas

Fracturas

Marcapasos

Catéter central venoso

Esfuerzo muscular violento

Genéticos (trombofilias)

Mutación 20210A

Protrombina

Factor V Leiden

### Asociados a condiciones médicas

Lesiones neurológicas (plejía en MMII)

Neoplasias

Tratamiento del cáncer (hormonal,  
quimioterapia, radioterapia)

EPOC descompensada

Síndrome nefrótico

Infección gase. Sepsis

Infarto agudo de miocardio

Insuficiencia cardiaca

Enfermedad inflamatoria intestinal

**Tabla 8. Factores de riesgo para la enfermedad tromboembólica venosa (continuación).**

Generales	Asociados a cirugía y traumas	Asociados a condiciones médicas
Tromboflebitis superficial	SAFL primario	SAFL adquirido
Mal estado general	Déficit AT, PC, PS	Insuficiencia renal crónica
	Disfibrinogenemias	Mieloma
	Hiperhomocisteinemia	Hemoglobinuria paroxística
	Déficit plasminógeno	Tratamiento antipsicótico
	Aumento factores VIII, IX	Quemaduras

AT: antitrombina, EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, MMII: miembros inferiores, PC: proteína C, PS: proteína S, SAFL: síndrome antifosfolípido, THS: tratamiento hormonal sustitutivo.

Tomado de Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen* 2010; 36:150-62.

Las trombofilias hereditarias son defectos cuantitativos o estructurales de los componentes del sistema hemostático. Las más frecuentes son la presencia del factor V Leiden (mutación estructural del factor V al cambiar un aminoácido), con una prevalencia en población general española del 3 y del 10% en pacientes con TVP, y la mutación G20210A de la protrombina, con una prevalencia en población general española del 3,5 y del 5-18% en pacientes con ETV.

## Heparina

La heparina, descubierta en 1916 por McLean de extractos de hígado de perro. En 1918, Howell demostró la acción anticoagulante in vivo, denominándola heparina por su origen hepático. En 1936, Best logró la purificación de la heparina.

### Clasificación

Heparina no fraccionada (HNF).

Heparina de bajo peso molecular (HBPM).

### Heparina no fraccionada (HNF)

La heparina no fraccionada es una mezcla de disacáridos que se obtienen del pulmón o de la mucosa intestinal de animales. Su peso molecular puede oscilar entre 4.000 y 40.000 daltons. Su acción es potenciar hasta 1.000 veces el efecto de la antitrombina III, que inhibe los factores IIa (trombina), Xa, XIa y XIIa.

La forma más habitual de uso es en dosis fijas de 5.000 UI (subcutánea) de heparina cálcica cada 8 horas, si el riesgo es elevado, y cada 12 horas, si el riesgo es moderado.

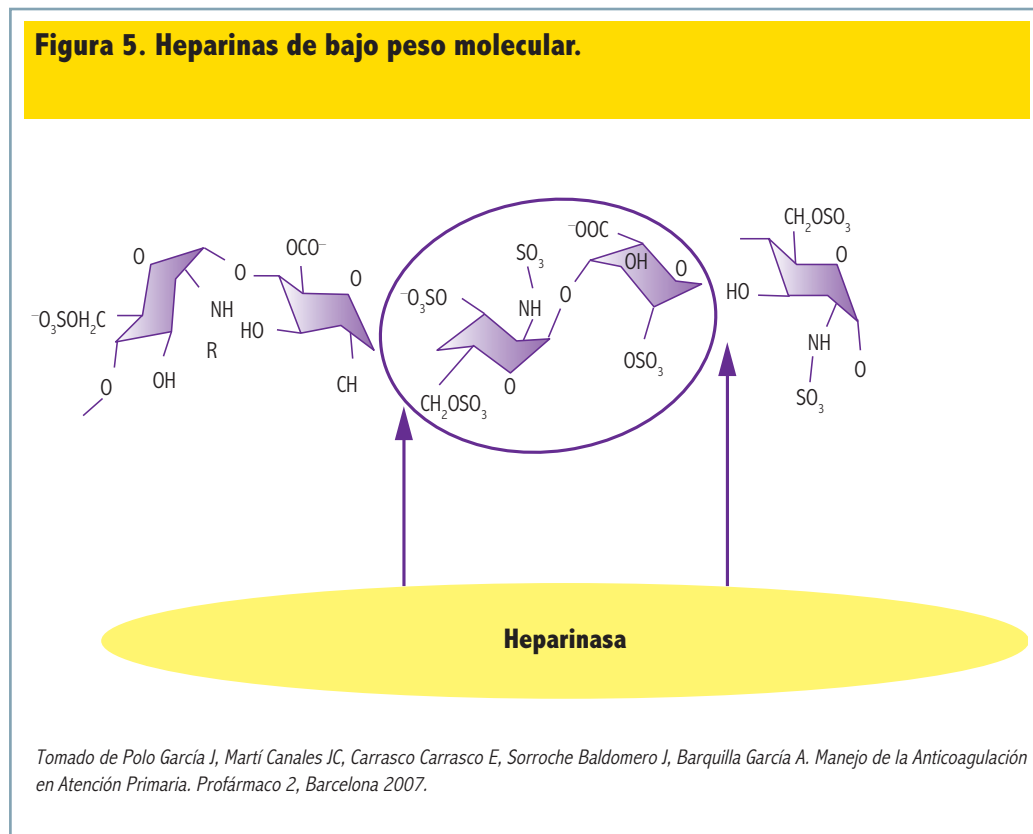
El uso de heparina en bajas dosis puede tener las siguientes reacciones adversas:

- Trombocitopenias y hemorragias.
- Aumento de las transaminasas.
- Osteoporosis en tratamientos prolongados.

Está contraindicada en cirugía cerebral y ocular; y no debe utilizarse cuando el paciente tiene un riesgo alto de hemorragia: hemofilia, trastornos plaquetarios, hemorragia activa grave, hemorragias cerebrales, etc.

### Heparina de bajo peso molecular (HBPM)

Las HBPM se obtienen a partir de la HNF, en forma de fragmentos que presentan un peso molecular entre 2 y 9 kDa frente al valor medio de 15 kDa de la HNF (figura 5).



Las principales características de las HBPM son:

- Vida media 2 a 4 veces mayor que la de la HNF.
- Efecto predecible, con escasa variabilidad individual.

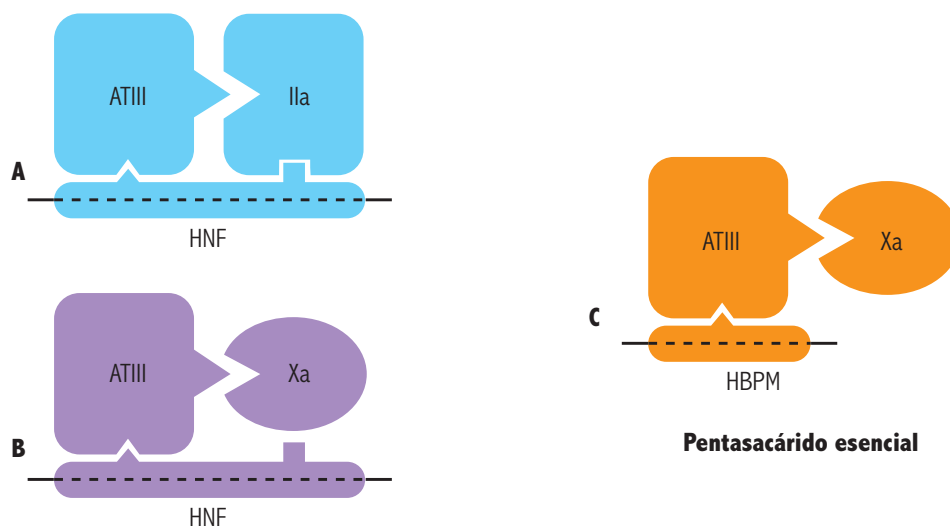
- Permite su administración por vía subcutánea, cada 24 horas en profilaxis y cada 12 o 24 horas en tratamientos.
- Generalmente no se necesita control analítico, excepto en pacientes con insuficiencia renal importante (aclaramiento de creatinina <20 ml/min), o en pacientes con peso <40 o >110 kg.
- Las HBPM no alteran la pruebas básicas de la coagulación, como son la actividad de protrombina o el tiempo parcial de tromboplastina activada (TTPa), por lo que para el control del paciente se debe utilizar la valoración mediante técnica cromogénica de la actividad anti-Xa, que debe mantenerse entre 0,5-1,0 UI anti-Xa/ml; se valora determinando la actividad anti-Xa a las 4 horas de ser administrada.

Reacciones adversas de las HBPM:

- Hemorragias y trombocitopenia.
- Alteraciones alérgicas: prurito, urticaria, asma, rinitis, fiebre, reacción anafilactoide.
- Reacciones en el lugar de aplicación: eritema, equimosis, hematoma, necrosis cutánea o subcutánea.
- Osteoporosis y fragilidad ósea con dosis altas y prolongadas.

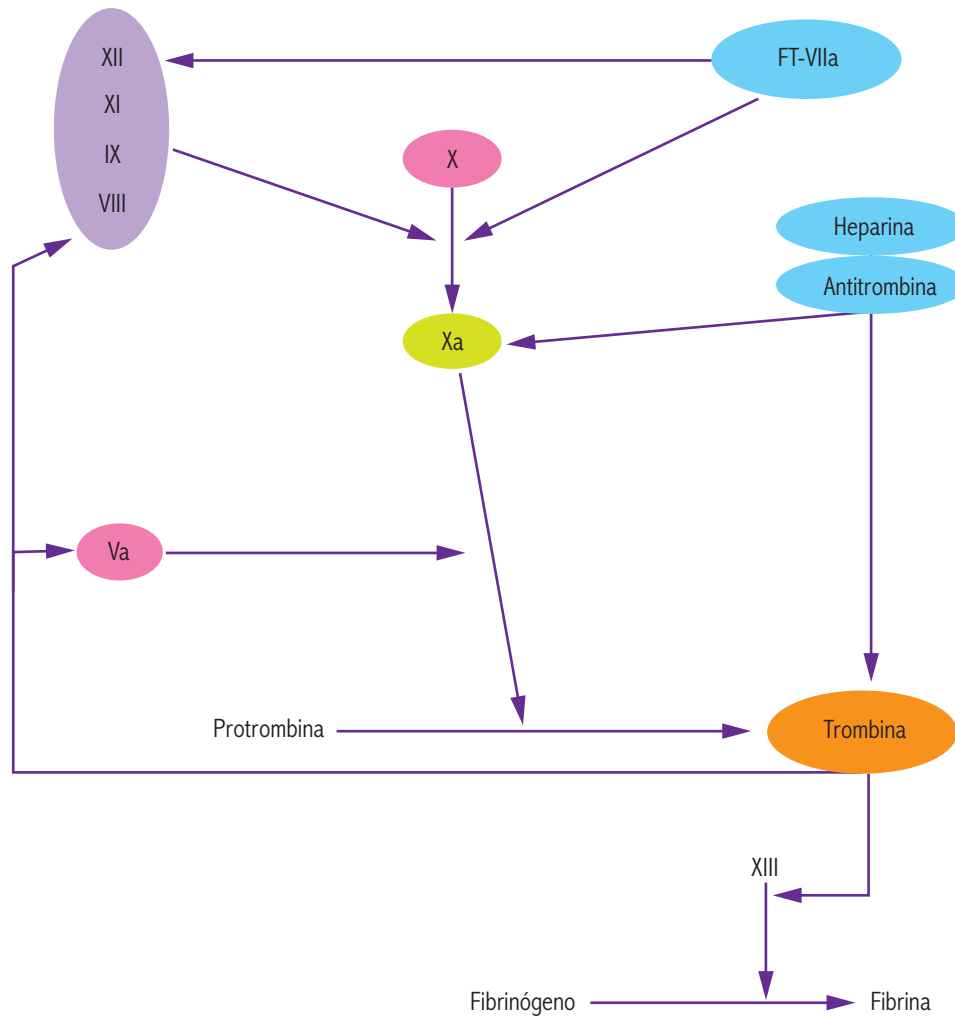
Mecanismo de acción de las heparinas (figuras 6 y 6a)

**Figura 6. Mecanismo de acción de las heparinas I.**



Tomado de Polo García J, Martí Canales JC, Carrasco Carrasco E, Sorroche Baldomero J, Barquilla García A. Manejo de la anticoagulación en Atención Primaria. Profármaco 2, Barcelona 2007.

**Figura 6a. Mecanismo de acción de las heparinas II.**



FT: factor tisular.

Tomado de Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica Semergen. 2010; 36:150-62.

A: esquema de la acción anticoagulante del complejo AT+HNF inhibiendo a la trombina (F-IIa) mediante la formación de un complejo ternario.

B: esquema de la acción antitrombótica del complejo AT+HNF inhibiendo el factor Xa para lo que no necesita formar un complejo ternario.

C: esquema representativo de la acción del pentasacárido esencial para la formación del complejo antitrombina (AT) y heparina (HBPM).

**Tabla 9. Diferencias entre la HNF y la HBPM.**

	<b>HNF</b>	<b>HBPM</b>
Peso molecular	12.000-15.000 daltons	<6.500 daltons
Interacción con plaquetas	Sí	Baja
Catabolismo	Mixto	Aclaramiento renal
Vida media	Impredecible (dosis dependiente) 1 a 2 horas	Predecible 2 a 4 horas (subcutánea) máxima actividad a las 4 horas
Biodisponibilidad subcutánea	15 al 30%	87 al 96%
Necesidad de monitorización	Siempre	Casi nunca (sólo recuento de plaquetas)
Sencillez del método de monitorización	Sencillo (APTT) y rápido	Difícil (anti-Xa) y no disponible de inmediato
Neutralización del efecto	Probado y monitorizable en emergencias	Poco probado y no monitorizable en emergencias

**Tabla 10. Características de las diferentes HBPM.**

	<b>Enoxaparina</b>	<b>Dalteparina</b>	<b>Tinzaparina</b>	<b>Nadroparina</b>	<b>Bemiparina</b>
Relación anti-Xa/anti-IIa	3,3-5,3:1	1,9-3,2:1	1,5-2,5:1	2,5-4:1	8:1
Peso molecular	4.500	6.000	6.500	4.300	3.600
Vida media	2,7 horas	2,1 horas	1,5 horas	2,5 horas	5,3 horas
Biodisponibilidad sc.	91%	87%	90%	-	96%
Pico de actividad anti-Xa	3-5 horas	3-4 horas	4-6 horas	3,5 horas	2-3 horas

Datos obtenidos de la monografía médica. sc.: subcutánea.

## Indicaciones

En los grupos de pacientes con factores de riesgo (tablas 7 y 8), la prevención de la ETV, ya sea mediante medidas farmacológicas o físicas (tabla 11), es la mejor estrategia. La profilaxis de ETV se aplica cuando los beneficios superan a los riesgos. Las decisiones de prescripción de profilaxis se toman combinando los conocimientos aportados por la bibliografía (tabla 12), el conocimiento específico de los factores de riesgo de ETV en cada paciente, la posibilidad de consecuencias adversas de la profilaxis y la disponibilidad de las opciones en cada centro sanitario.

Para la profilaxis de ETE existen guías elaboradas por sociedades científicas, diferenciando entre el llamado paciente sometido a intervención quirúrgica o el paciente con patología médica (tablas 13 y 14).

**Tabla 11. Métodos profilácticos disponibles de ETV.**

<b>Métodos farmacológicos</b>	Heparinas de bajo peso molecular: bemparina, dalteparina Heparina no fraccionada Antivitaminas K: acenocumarol, warfarina Inhibidores directos del factor Xa
<b>Métodos no farmacológicos</b>	Compresión neumática intermitente Medias de compresión gradual Bomba peristáltica venosa

**Tabla 12. Grados de recomendación según los estudios.**

Grado de recomendación*	Impacto beneficio/riesgo	Evidencia metodológica
1A	Claro	Estudios randomizados, sin limitaciones
1B	Claro	Estudios randomizados, con limitaciones importantes
1C+	Claro	Los resultados pueden extrapolarse inequívocamente a partir de estudios randomizados u observacionales
1C	Claro	Estudios observacionales
2A	Incierto	Estudios randomizados, sin limitaciones
2B	Incierto	Estudios randomizados, con limitaciones importantes
2C	Incierto	Estudios observacionales

\* La claridad del beneficio/riesgo determinará la potencia de la recomendación. Si la magnitud del efecto es indudable, el grado de recomendación es 1; si la certeza y el impacto relativo son menores, el grado de recomendación es 2.

Modificada de Gullat G<sup>3</sup>.



**Tabla 13. Guía de valoración del riesgo en paciente quirúrgico.**

	Riesgo muy alto	Riesgo alto	Riesgo moderado	Riesgo bajo
Situaciones clínicas	Cirugía mayor en pacientes >40 años con ETEV previa o neoplasia o trombofilia Artroplastia de cadera o rodilla Fractura de cadera Traumatismo grave Lesión medular espinal	Cirugía mayor en pacientes >40 años o con otros factores de riesgo, o cirugía no mayor en pacientes >60 años o con otros factores de riesgo	Procedimientos menores en pacientes con factores de riesgo Cirugía no mayor en pacientes de 40-60 años sin otros factores de riesgo Cirugía mayor en >40 años sin factores de riesgo	Procedimientos menores en pacientes <40 años sin factores de riesgo
Frecuencia de accidentes tromboembólicos:				
TVP proximal	10-20%	4-8%	2-4%	0,4%
EP sintomática	4-10 %	2-4%	1-2%	0,2%
EP mortal	0,2-5%	0,4-1,0%	0,1-0,4%	0,002%
Pautas profilácticas recomendadas	HBPM a dosis profiláctica alta: 3.500 a 5.000 U anti-Xa/día <sup>a</sup>	HBPM a dosis profiláctica estándar: 2.000-3.500 U anti-Xa/día <sup>a</sup>	HBPM a dosis profiláctica estándar: 2.000-3.500 U anti-XA/día <sup>a</sup>	Deambulación temprana sin otras medidas específicas de profilaxis

ETEV: enfermedad tromboembólica venosa, EP: embolia pulmonar, HBPM: heparina de bajo peso molecular, TVO: trombosis venosa profunda.

<sup>a</sup>Variable según productos.

Tomado de Nicolaidis et al<sup>6</sup>.

Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence. *Int Angiol.* 2001; 20:1-37.

**Tabla 14. Guía de estratificación del riesgo de ETE en patología médica.**

	Ponderación ajustada		
	1	2	3
Procesos precipitantes	Embarazo/puerperio* Viajes en avión >6 horas	EII activa Infección aguda grave IC clase III Neoplasia	ACVA (parálisis MMI) EPOC (descompensación) IAM, IC clase IV Mieloma con OT Traumatismo MMI (sin CX)
Procesos asociados	DM Hiperhomocisteinemia Infección por VIH Parálisis de MM II TVS previa	S. nefrótico Trombofilia TVP previa Vasculitis (Behawegener)	Guía Pretemed 2007 RA = procesos precipitantes + Otras circunstancias de riesgo
Fármacos	ACH, THS. Antidepresivos Antipsicóticos Inhibidores aromataasa Tamoxifeno, Raloxileno	Quimioterapia	Aplicar sólo si al menos un proceso gris o un proceso asociado con peso $\geq 2$

**Tabla 14. Guía de estratificación del riesgo de ETE en patología médica (continuación).**

	Ponderación ajustada		
	1	2	3
Otros	Catéter venoso central Edad >60 años Obesidad (IMC >28) Tabaquismo >35 c/d	Encamamiento >4 días	
<b>Riesgo ajustado</b>	<b>Recomendación</b>		
1-3	Considerar uso de medicinas ficticias		
4	Se sugiere HBPM		
>4	Se recomienda HBPM		

ACH: anticonceptivos hormonales; ACVA: accidente cerebrovascular agudo; DM: diabetes mellitus; EI: enfermedad inflamatoria intestinal; HBPM: heparina de bajo peso molecular; IAM: infarto agudo de miocardio; ICC: insuficiencia cardíaca crónica; QT: quimioterapia; THS: tratamiento hormonal sustitutivo; TVP: trombosis venosa profunda; TVS: trombosis venosa superficial.

Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I, et al. Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica. Córdoba: SADEMI; 2007.

**Tabla 15. Posología recomendada para la HBPM.**

Producto	Tratamiento de la ETEV en fase aguda (UI anti-Xa/kg)	Profilaxis de la ETEV	
		Riesgo estándar (UI anti-Xa/kg)	Alto riesgo (UI anti-Xa/kg)
Bemiparina	115/24 h	2.500/24 h	3.500/24 h
Dalteparina	200/24 h 100/12 h	2.500/24 h	5.000/24 h
Enoxaparina	100/12 h 150/12 h	2.000/24 h	4.000/24 h
Nadroparina	86/12 h 172/24 h	2.850/24 h	<70 kg: 2.850/24 h x 3 días y seguir con 3.800/24 h >70 kg: 3.800/24 h x 3 días y seguir con 5.700/24 h
Tinzaparina	175/24 h	3.500/24 h	4.500/24 h (50/kg/24 h)

ETE: enfermedad tromboembólica venosa.

**Tabla 16. Duración del tratamiento AC en pacientes con ETV.**

Situación	Duración del tratamiento
Primer episodio de TEV	
Factores de riesgo transitorios	3 meses (o hasta desaparición de riesgo)
Factores de riesgo continuos	Permanente
Trombofilia	6-12 meses (permanente en algunos casos)
Trombosis idiopática	6-12 meses
Episodios recurrentes de TEV	Permanente

Tomado de Rocha Hernando E, Hermida Santos J, Panizo Santos C, Páramo Fernández JA. Tratamiento Anticoagulante. Medicine 2001; 8(53):2.832-43.

**Tabla 17. Contraindicaciones de utilización de heparina.**

Contraindicaciones absolutas	Contraindicaciones relativas
Alergia a la heparina	Retinopatía hemorrágica (dependiendo de su gravedad)
Trombopenia	Malabsorción intestinal
Diátesis hemorrágicas graves	Disminuidos psíquicos
Procesos hemorrágicos activos	Cirugía o traumatismo reciente, según el riesgo hemorrágico
Úlcus gastroduodenal activo	Epilepsia no controlada
Hipertensión grave no controlada	Pericarditis con derrame
Hemorragia intracranial reciente	Endocarditis bacteriana
Cirugía neurológica y algunos tipos de cirugía oftálmica reciente; si la evolución es correcta, reiniciar a las 2 semanas	Pacientes con pronóstico vital infausto a corto plazo
Aneurisma intracerebral	Alcoholismo activo
	Insuficiencia renal
	Insuficiencia hepática grave
	Gestación: últimas semanas de embarazo o posparto inmediato

Datos obtenidos de la ficha técnica del producto médico.

**Tabla 18. Interacciones farmacológicas de las HBPM.**

Ácido acetilsalicílico y otros salicilatos

AINE, incluido ketorolaco

Anticoagulantes y trombolíticos

Glucocorticoides (vía sistémica). Las HBPM aumentan el riesgo hemorrágico propio de la corticoterapia a altas dosis o en tratamientos prolongados

Inhibidores de la agregación plaquetaria: ticlopidina, clopidogrel, dipiridamol, sulfpirazona

Dextrano 40 (vía parenteral)

*Datos obtenidos de la ficha técnica del producto médico.*

### Control del paciente en tratamiento con HBPM

- Insuficiencia renal importante (creatinina  $\geq 3$  mg/100 ml) en la que se puede acumular el fármaco y alargar su vida media.
- Insuficiencia hepática grave.
- Obesidad mórbida.
- Embarazo.
- Todas las heparinas pueden provocar plaquetopenia. Por tanto, se debe controlar la aparición de este efecto mediante la realización de recuentos plaquetarios periódicos. El tratamiento debe suspenderse ante recuentos inferiores a  $100.000/\text{mm}^3$ .

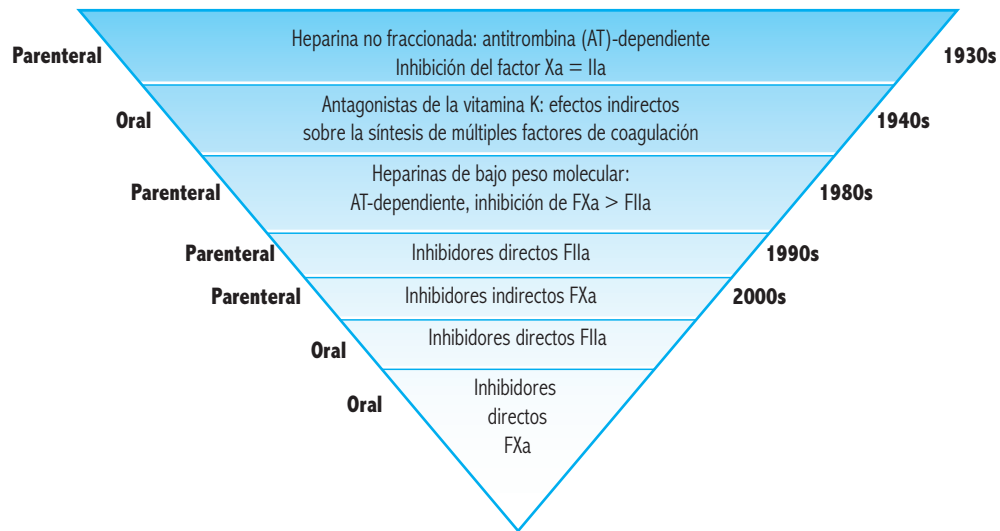
## Nuevos fármacos anticoagulantes

### Introducción

La terapia anticoagulante es posiblemente uno de los grupos terapéuticos que menos ha progresado, hasta estos últimos años en que están apareciendo nuevos fármacos y otros que están en estudio; los fármacos de los que disponemos, exceptuando las modificaciones realizadas de las heparinas hace ya un par de décadas, fueron descubiertos a principios del siglo pasado (figura 7).

Son varios los problemas de la terapia anticoagulante actual.

**Figura 7. Historia del tratamiento anticoagulante.**



*Alban et al. Eur J. Clin Invest 2005.*

HBPM:

- Administración parenteral (aprendizaje, falta de adherencia al tratamiento, hematomas).
- Producir trombopenias.

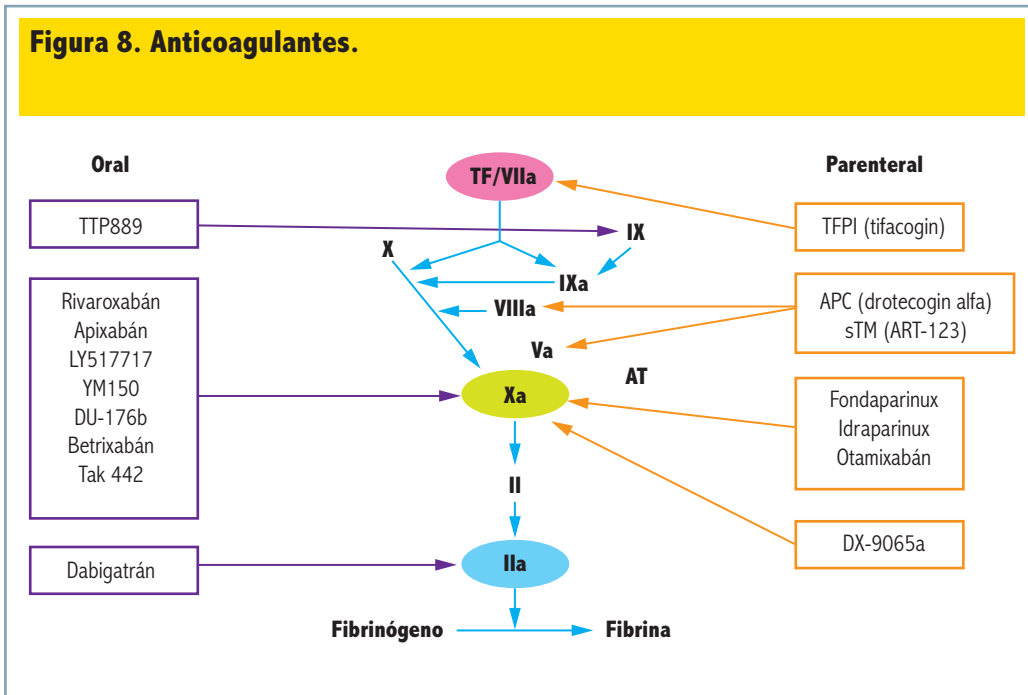
Antagonistas de la vitamina K (AVK):

- Interacciones medicamentosas y alimentarias.
- Necesidad de controles frecuentes de laboratorio.
- Estrecho rango terapéutico.
- Teratógenos.

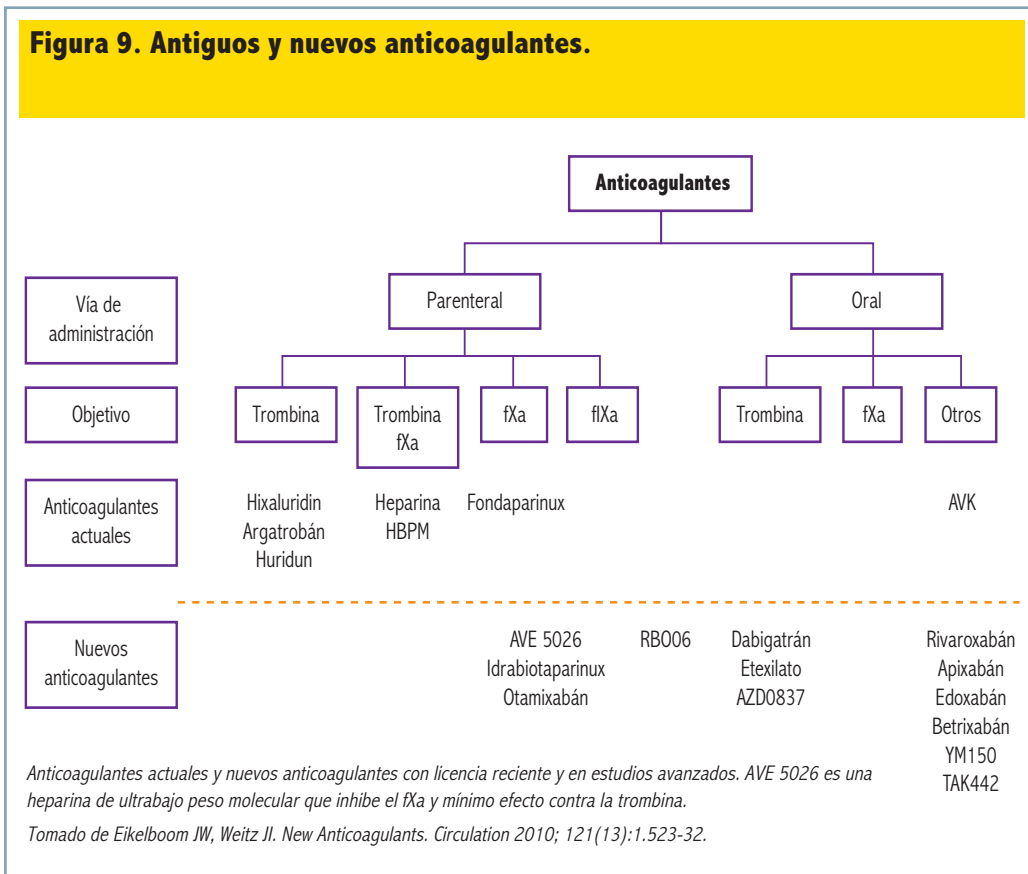
Desde hace años se investiga en nuevos fármacos que tengan una fácil administración, efecto predecible, no necesiten controles múltiples y no tengan interacciones. En los ensayos clínicos con los anticoagulantes se realizan primero en cirugía ortopédica, segundo en enfermedad tromboembólica y tercero en fibrilación auricular y síndrome coronario agudo.

Las dos líneas de investigación más avanzadas de nuevos fármacos anticoagulantes son los que inhiben el F-Xa y los inhibidores de la trombina.

**Figura 8. Anticoagulantes.**



**Figura 9. Antiguos y nuevos anticoagulantes.**



### Inhibidor directo de la trombina

La trombina es una enzima. Se forma a partir de protrombina por acción de la tromboplastina en presencia de iones de calcio ( $\text{Ca}^{++}$ ). La tromboplastina es una enzima presente en casi todos los tejidos, se libera cuando existe rotura plaquetar y lesión tisular. La trombina actúa sobre el fibrinógeno formando monómeros de fibrina que se aglomeran en polímeros de fibrina, que se estabilizan al formar el coágulo.

El primer fármaco de este grupo fue el ximelagatrán, pero tuvo que ser retirado por el fabricante por toxicidad hepática; actualmente, algunos fármacos que actúan a este nivel están autorizados, como el etexilato de dabigatrán, y otros se encuentran en fases de estudio, como el AZD 0837.

### Etexilato de dabigatrán

Profármaco de dabigatrán es un inhibidor directo específico, competitivo y reversible de la trombina, que se administra por vía oral; tras la administración oral, dabigatrán etexilato es convertido a dabigatrán.

Actualmente, en España está autorizado su uso en la prevención primaria de episodios tromboembólicos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla.

Según refiere su ficha técnica, el tratamiento debe iniciarse siempre que la hemostasia esté asegurada (que el paciente no sangre), después de 1 hora de la intervención y antes de las 4 horas postintervención. La dosis inicial es de 110 mg, y a partir de las 48 horas la dosis recomendada es de 220 mg una vez al día, durante 10 días en prótesis de rodilla y 28-35 días en prótesis de cadera.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (CICr 30-50 ml/min) o ancianos (>75 años), la dosis recomendada es de 75 mg al inicio y 150 mg de mantenimiento.

Las propiedades farmacocinéticas del dabigatrán no interactúan con tabaco, alcohol y no influye el sexo ni el peso del paciente, no se han demostrado interacciones con las isoenzimas del citocromo P450 en estudios in vitro. Sin embargo, la coadministración de amiodarona y quinidina está contraindicada.

El tratamiento con dabigatrán no precisa monitorización.

Debido a los resultados obtenidos en el estudio RE-LY, donde se comparó dabigatrán etexilato en la prevención de ictus en pacientes con fibrilación auricular no valvular, dabigatrán etexilato en una dosis de 110 mg no fue inferior a warfarina para la prevención de embolia sistémica e ictus, y las tasas de hemorragia mayor fueron menores, mientras que la dosis de 150 mg se asoció con tasas más bajas de ictus y embolia sistémica; pero con tasas similares de hemorragia grave es posible que en un futuro cercano sea aprobada esta indicación en Europa, ya que la FDA ha autorizado muy recientemente su utilización.

**Figura 10. Programa de desarrollo clínico de dabigatrán.**

**Prevención primaria de la TEV**



Finalizado y publicado



Finalizado y publicado



En curso



Finalizado y publicado

**Prevención del ictus en la fibrilación auricular**



Finalizado y publicado

**Tratamiento de la TEV**



Finalizado y publicado



En curso



En curso



En curso

**Prevención secundaria de episodios cardíacos en pacientes con SCA\***



Finalizado

\* Fase II.

PIFA: prevención del ictus en la fibrilación auricular; SCA: síndrome coronario agudo; TEV: tromboembolia venosa.

**AZD 0837**

Es una prodroga que se transforma en el compuesto AR-H067637 y actúa como inhibidor específico de la trombina en el animal de experimentación; previene la trombosis arterial y venosa. En voluntarios sanos se observó una prolongación del tiempo de coagulación.

**Inhibidores del factor Xa**

El factor Xa es otro de los objetivos terapéuticos de los nuevos anticoagulantes orales.

En la cascada de la coagulación, el factor X se encuentra en la confluencia de la vía extrínseca y la vía intrínseca, es decir, la vía común. El factor Xa se une con el factor V activado en la superficie de las plaquetas activadas para la formación del complejo de la protrombinasa, que convierte la protrombina en trombina. Por lo tanto, los inhibidores del factor Xa disminuyen la producción de trombina, evitando la transformación de fibrinógeno en fibrina.

A diferencia del grupo anterior, no son profármacos, no necesitan biotransformación para ser activos.



En este momento, al igual que los inhibidores indirectos de la trombina, disponemos de fármacos autorizados, como el rivaroxabán y otros en estudio, como son apixabán, edoxabán, betrixabán, idrabiotaparinux, otamixabán, YMI 50, TAK 442.

## Inhibidores indirectos del factor Xa

### *Idrabiotaparinux*

Forma biotinilada del idraparinux (derivado hipermetilado del fondaparinux). Se administra semanalmente por vía subcutánea.

## Inhibidores directos del FXa

Se diferencian de los antagonistas indirectos porque inhiben el factor Xa libre como a la fracción incorporada al complejo de la protrombinasa.

### *Rivaroxabán*

Es un compuesto activo, no profármaco, de inicio de acción rápido y administración oral.

Está autorizado en España, al igual que dabigatrán, para la prevención de episodios tromboembólicos en pacientes adultos sometidos a cirugía programada de reemplazo total de cadera o rodilla (tabla 19).

**Tabla 19. Programa de desarrollo clínico de rivaroxabán.**

	Fase II	Fase III
Prevención de TEV en artroplastia total de cadera y rodilla	ODIXa-HIP1 ODIXa-HIP2 ODIXa-KNEE ODIXa-OD_HIP	RECORD 1 RECORD 2 RECORD 3 RECORD 4
Prevención de TEV en pacientes médicos hospitalizados		MAGELLON
Tratamiento de TEV (TVP y EP) y prevención secundaria	ODIXa-DVT EINSTEIN-DVT	EINSTEIN-DVT EINSTEIN-PE EINSTEIN-EXT
Prevención de AVC en pacientes con fibrilación auricular		ROCKET AF
Prevención secundaria en síndrome coronario agudo	ATLAS	ATLAS
Número de pacientes	≈ 8.000	>55.000

\*Fase II.

PIFA: *prevención del ictus en la fibrilación auricular*; SCA: *síndrome coronario agudo*; TEV: *tromboembolia venosa*.

Según la ficha técnica del producto, la dosis recomendada es de 10 mg, tomada una vez al día. La dosis inicial debe tomarse entre 6 y 10 horas después de la intervención quirúrgica, siempre que se haya restablecido la hemostasia. En los pacientes sometidos a cirugía mayor de cadera se recomienda una duración de tratamiento de 5 semanas, y en los sometidos a cirugía mayor de rodilla se recomienda una duración del tratamiento de 2 semanas.

*Apixabán*

Se administra por vía oral y al igual que todos los de su grupo, como ya hemos comentado, es un fármaco activo, no necesitando biotransformación.

Está siendo evaluado en estudios para la prevención de tromboembolismo venoso y en pacientes que sufren de fibrilación atrial. El ensayo clínico AVERROES, desarrollado en pacientes con fibrilación auricular, reveló una evidencia, clínicamente significativa, de reducción de ictus y embolismos sistémicos en pacientes con fibrilación auricular intolerantes o no aptos para recibir tratamiento con antagonistas de la vitamina K tratados con apixabán comparados a los tratados con aspirina.

**Tabla 20. Inhibidores trombina y factor Xa.**

	<b>Rivaroxabán</b>	<b>Apixabán</b>	<b>Edoxaván</b>	<b>Dabigatrán</b>
Objetivo	Factor Xa	Factor Xa	Factor Xa	Trombina
Administración	Oral	Oral	Oral	Oral
Profármaco	No	No	No	Sí
Biodisponibilidad (%)	>80	>50	50	>6
Tiempo a concentración máxima (horas)	3	3	3	2
Vida media (horas)	9	9-14	9-11	14-17
Frecuencia de administración	1 vez al día	2 veces al día	1-2 veces al día	1-2 veces al día
Interacciones a fármacos	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor potente de CYP3A4 y glicoproteína P	Inhibidor bomba protones
Excreción renal (%)	66	25	35	80
Seguridad embarazo	No	No	No	No
Antídoto	No	No	No	No

Gos Pl, et al. *Arterioscler Thromb Vas. Biol.* 2008; 28:380-6.  
Eikelboommand Weitz. *Circulation.* April 6, 2010; 121:1.523-32.

**Tabla 21. Comparación de nuevos anticoagulantes con warfarina.**

Características	Warfarina	Nuevos ACO
Inicio de acción	Lento	Rápido
Dosis	Variable	Fijo
Interacción alimento	Sí	No
Interacción fármacos	Muchas	Pocas
Monitorización	Sí	No
Vida media	Larga	Corta

### Otamixabán

Molécula de administración parenteral, en estudio, para ser utilizada en pacientes con intervención coronaria percutánea o síndrome coronario agudo.

### Diferencias de los nuevos anticoagulantes (tablas 20 y 21)

## Fármacos antiagregantes

### Introducción

Los llamados fármacos antiagregantes o antiplaquetarios son aquellos que inhiben los mecanismos de activación y agregación plaquetar.

El sustrato morfológico de la enfermedad cardiovascular es la placa aterosclerótica y en su etiopatogenia intervienen los llamados factores de riesgo cardiovascular (tabla 22).

Los factores de riesgo cardiovascular producen en las células del endotelio vascular alteraciones endoteliales, lo que es conocido como “disfunción endotelial”, que provoca la acumulación y la oxidación de lipoproteínas de baja densidad (LDL), originando la infiltración de monocitos en el espacio subendotelial que captan lípidos, transformándose en células espumosas, desencadenando una respuesta inflamatoria y fibroproliferativa crónica que hace progresar las lesiones ateroscleróticas; su rotura provoca los procesos de adhesión, activación y agregación de las plaquetas, y la formación del trombo.

Cuando se produce la lesión en la pared vascular, las plaquetas se adhieren al subendotelio por acción del factor de Von Willebrand que se une al receptor Ib plaquetar; los receptores Gp Ia-IIb contactan con el colágeno, además los receptores IIb-IIIa se unen al

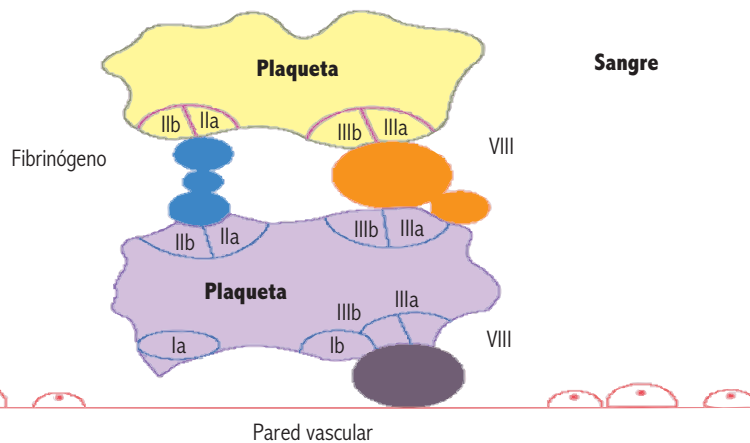
fibrinógeno produciéndose puentes entre las plaquetas; en un siguiente paso se produce la secreción de gránulos plaquetarios que contienen adenosindifosfato (ADP), adenosintrifosfato (ATP), serotonina, etc., que favorecen la agregación; además del ácido araquidónico de los fosfolípidos de la membrana de la plaqueta, se produce tromboxano A<sub>2</sub>, que tiene efecto vasoconstrictor y favorecedor de la agregación (figuras 11, 12 y 13).

**Tabla 22. Factores de riesgo cardiovascular.**

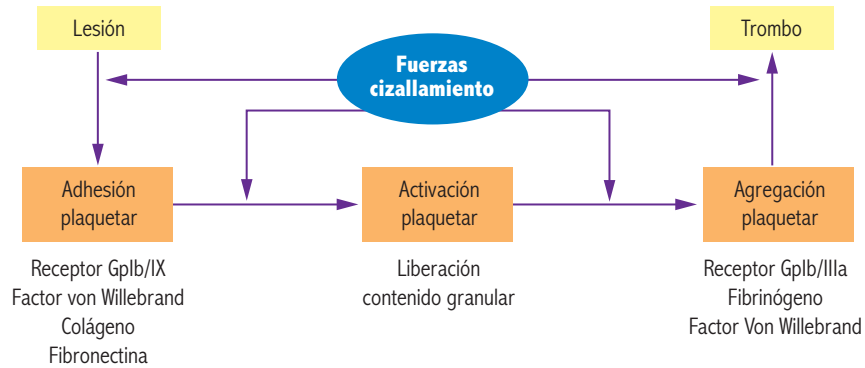
- Niveles de PAS y PAD
- Presión del pulso (ancianos)
- Edad (H >55 años, M >65 años)
- Tabaco
- Dislipidemia: colesterol total >190 mg/dl o C-LDL >115 mg/dl o C-HDL <40, M <46 mg/dl o TGC >150 mg/dl
- Glucemia basal alterada (100-125 mg/dl)
- TTOG alterado
- Historia de ECV prematura en familiar de 1.<sup>er</sup> grado:
  - H <55 años
  - M <65 años
- Obesidad abdominal (perímetro abdominal):
  - H <102 años
  - M <88 años

*J. Hipertens 207; 25:1.105-87.*

**Figura 11. Mecanismo de adherencia y agregación plaquetaria.**

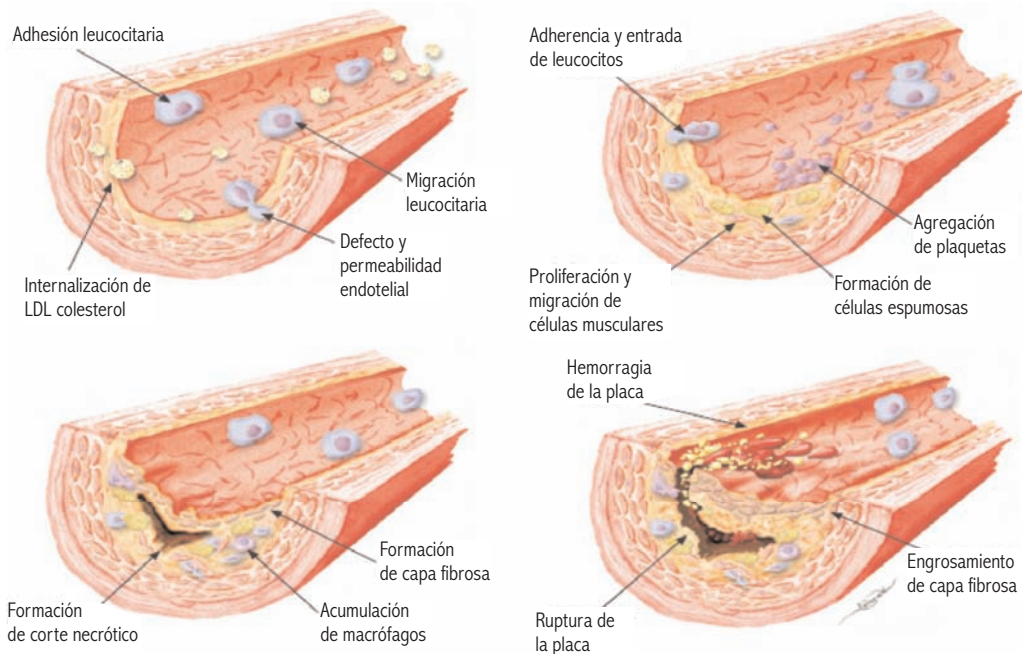


**Figura 12. Reacciones hemostáticas de las plaquetas en la hemostasia primaria.**



Tomado de Páramo Fernández JA, Aranguren Azparren A, Pérez-Salazar M, Cuesta Palomero B. Antiagregantes Plaquetarios. *Medicine*, 2001; 8(53):2.823-31.

**Figura 13. Formación de la placa aterosclerótica.**



Resumiendo:

1. La adhesión plaquetaria se realiza a través de receptores específicos.
2. Tras la adhesión, la plaqueta sufre cambios morfológicos y se produce la activación plaquetaria, con expresión de nuevos receptores y liberación de mediadores; esto provoca el aumento de la agregación y estabilización del trombo.

**Tabla 23. Clasificación de los fármacos inhibidores de la función plaquetar.**

**Inhibidores de la agregación**

- Inhibidores de la enzima ciclooxigenasa

– Ácido acetilsalicílico

– Trifusal

- Inhibidores de la enzima tromboxano-sintasa y receptores tromboxano. Si bien han mostrado efectos beneficiosos en modelos animales, los resultados no han podido confirmarse en la clínica humana.

- Inhibidores receptores ADP

– Ticlopidina

– Clopidogrel

- Inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa: inhiben el receptor GP IIb/IIIa, bloqueando la etapa final de la antiagregación plaquetaria

– Abciximab

– Xemilofiban

– Orofiban

– Sibrafiban

**Inhibidores de la activación plaquetar (aumento AMP cíclico)**

- Dipyridamol

*Tomado de Páramo Fernández JA, Aranguren Azparren A, Pérez-Salazar M, Cuesta Palomero B. Antiagregantes Plaquetarios. Medicina 2001; 8(53):2.823-31.*

**Mecanismo de acción de los antiagregantes (figura 14)**

**Ácido acetilsalicílico**

El ácido acetilsalicílico (AAS) se absorbe en el estómago y en el intestino delgado, convirtiéndose en ácido salicílico. La concentración plasmática máxima se alcanza a los 30 minutos y la vida media plasmática es de 20 minutos. Su mecanismo de acción es por inhibición de la COX-1 de las plaquetas de forma irreversible, sólo puede modificarse con la generación de nuevas plaquetas. La dosis como antiagregante es de 75-325 mg.

**Tabla 24. Principales antiagregantes orales utilizados en la práctica clínica.**

Fármaco	Mecanismo de acción y dosis diaria	Inhibe agregación	Prolonga tiempo de sangría	Efectos adversos	Interacciones	Nombre comercial
AAS	Inhibidores de la ciclooxigenasa 75-325 mg	Sí	Sí	Gastrointestinales AVC hemorrágicos	Anticoagulantes orales, IECA, metotrexato, AINE	Adiro® Tromalyt®
Triflusal	Inhibidores de la ciclooxigenasa 600-900 mg	Sí	Sí	Gastrointestinales AVC hemorrágicos	Anticoagulantes orales, IECA, antineoplásicos, AINE	Disgren®
Dipiridamol	Inhibidor de la fosfodiesterasa 200-400 mg	No	No	Cefalea, vértigo, diarrea, angor	Adenosina	Persantin®
Ticlopidina	Inhibidores del receptor del adenosindifosfato 500 mg	Sí	Sí	Neutropenia, agranulocitosis diarrea, náuseas, erupción cutánea	Antiagregantes, anticoagulantes, fenitoína, ciclosporina	Tiklid®
Clopidogrel	Inhibidores del receptor del adenosindifosfato 75 mg	Sí	No	Gastrointestinales Hemorragias Erupción cutánea	Anticoagulantes orales, AINE	Iscover® Plavix®

Tomado de Barrios Alonso V, Polo García J. *Isquemia y protección ¿a qué paciente antiagregado y con qué?* Ed. Medical & Marketing Communications. Madrid 2009.

## Triflusal

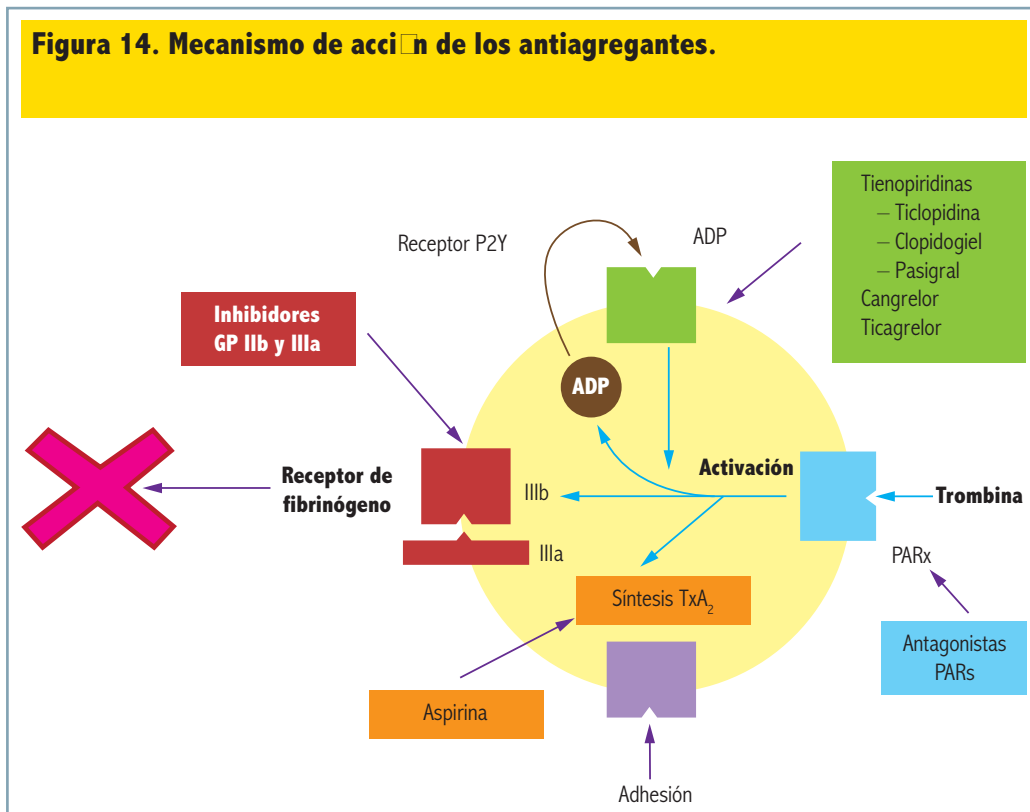
Su estructura química es similar a la aspirina. Ejerce su efecto inhibiendo de forma irreversible la COX-1, bloqueando la formación de tromboxano; además, el triflusal y su metabolito inhiben la fosfodiesterasa in vitro y aumentan las concentraciones de AMP cíclico en las plaquetas y el endotelio vascular potenciando el efecto antiagregante.

## Clopidogrel y ticlopidina

La ticlopidina y el clopidogrel son derivados de las tienopiridinas, inhiben la agregación plaquetaria inducida por el ADP y deben ser metabolizados por el hígado (citocromo P450) para ser activos. El metabolito activo se une al receptor del ADP (P2Y<sub>12</sub>) de la membrana plaquetar de forma irreversible durante toda la vida de la plaqueta.

## Dipiridamol

Es una pirimidopirimidina que inhibe la recaptación de adenosina en las plaquetas, células endoteliales y eritrocitos, lo que provoca un incremento local de la concentración de adenosina produciendo la inhibición de la agregación plaquetar; también se le han atribuido propiedades vasodilatadoras.



### Cilostazol

Su efecto antiagregante y vasodilatador es producido inhibiendo la fosfodiesterasa III.

### Prasugrel

Es una tienopiridina que para ser activa debe metabolizarse en el hígado; su efecto antiagregante es por bloqueo irreversible del receptor P2Y<sub>12</sub>.

### Ticagrelor

Es una ciclopentiltriazolopirimidina que inhibe de manera directa y reversible el receptor P2Y<sub>12</sub> plaquetario.

### Cangrelor

Es un análogo de ATP inhibidor reversible del receptor P2Y<sub>12</sub>, de administración intravenosa.

### Elinogrel

Es un inhibidor del P2Y<sub>12</sub> de acción directa y reversible, puede administrarse por vía oral o intravenosa. Actualmente se encuentra en estudios de fase II y ha mostrado inicio de acción rápido.



## Picotamide

Inhibe el tromboxano A2 (TXA2) y receptores de TXA2 sintetasa; además de la inhibición de la agregación plaquetaria parece que tiene otros efectos, como disminuir el tono vascular y reducir la proliferación de células musculares lisas.

## Inhibidores de la glucoproteína IIB-IIIa

Inhiben el receptor GP IIb/IIIa, bloqueando la etapa final de la agregación plaquetaria; también se une al receptor de vitronectina encontrado en las plaquetas y en las células endoteliales. El abciximab, derivado del anticuerpo monoclonal murino 7E3, de limitado uso por su capacidad inmunogénica, por provocar trombocitopenia grave y elevado coste. Por ello, se han diseñado los derivados sintéticos, péptidos sintéticos, como el eptifibatide, y los derivados no peptídicos, como el lamifibán y el tirofiban.

## Antiagregantes en prevención primaria (tabla 25)

Es la prevención que se realiza en los pacientes sin enfermedad cardiovascular previa; su beneficio ha sido puesto en duda al no existir estudios concluyentes que avalen que el tratamiento con AAS reduzca la mortalidad cardiovascular en pacientes sanos, solamente se

**Tabla 25. Recomendaciones sobre AAS para la prevención primaria de las enfermedades cardiovasculares de la US Preventive Services Task Force (USPSTF).**

	<b>Hombres 45-79 años</b>	<b>Mujeres 56-79 años</b>	<b>Hombres &lt;45 años</b>	<b>Mujeres &lt;55 años</b>	<b>Hombres y mujeres ≥80 años</b>
Recomendación	Fomentar el uso de AAS cuando el beneficio potencial sobre la enfermedad cardiovascular (IAM prevenidos) supere el riesgo de HGI	Fomentar el uso de AAS cuando el beneficio potencial sobre la enfermedad cardiovascular (ictus prevenidos) supere el riesgo de HGI	No fomentar el uso de AAS en prevención de IAM	No fomentar el uso de AAS en prevención de IAM	Sin recomendación

EVIDENCIA A D I (Insuficiente)

Para determinar si el beneficio potencial de IAM o ictus prevenidos supera el potencial aumento de HGI, se debe considerar tanto la edad como el riesgo cardiovascular a 10 años, en base a los datos de Framingham.

### Nivel de riesgo en el que la prevención supera los riesgos de HGI

<b>Hombres</b>		<b>Mujeres</b>	
<b>Riesgo de enfermedad coronaria a 10 años</b>		<b>Riesgo de ictus a 10 años</b>	
45-59 años	≥4%	55-59 años	≥3%
60-69 años	≥9%	60-69 años	≥8%
70-79 años	≥12%	70-79 años	≥11%

Esta tabla es aplicable a adultos que no ingieran AINE y sin afección gastrointestinal superior o historia de úlcera. El uso de AINE en combinación con AAS cuadruplica aproximadamente el riesgo de HGI severa en comparación con AAS solo.

ha demostrado la reducción del riesgo de ictus isquémico en mujeres y en hombres con infarto de miocardio.

La Asociación Americana de Diabetes recomienda desde hace años el uso de AAS en dosis bajas (75-162 mg/día) para la prevención primaria de episodios cardiovasculares en todo paciente diabético mayor de 40 años y entre los 30 y 40 años en los diabéticos con algún otro factor de riesgo cardiovascular.

### Antiagregantes en prevención secundaria (tabla 26)

Es la realizada en los pacientes que han tenido una enfermedad cardiovascular, y su objetivo es evitar la recurrencia y la mortalidad por dicha enfermedad.

**Tabla 26. Recomendaciones de antiagregación en prevención secundaria.**

Indicación	Recomendación	Observaciones	Duración del tratamiento	Grado recomendación*
Angina estable	1-AAS		Indefinido	1A
	2-clopidogrel	Como alternativa	Indefinido	1C
SCASEST	Con ACTP – AAS – Clopidogrel + AAS	Más efectiva que AAS sola	Indefinido Durante los primeros meses (máximo 1 año)	1A
	Sin ACTP – AAS – Clopidogrel + AAS	Más efectiva que AAS sola	Indefinida Beneficio en los 3 primeros meses	1A
SCACEST	Con ACTP – AAS		Indefinido	1A
IAM previo	1-AAS		Indefinido	1A
	2-clopidogrel	Como alternativa**	Indefinido	1A
AVC isquémico agudo	AAS		Indefinido	1A
AVC previo	1-AAS		Indefinido	1A
	2-clopidogrel	Como alternativa**	Indefinido	1A

\* Grados de recomendación de agentes antitrombóticos, definido por Guyatt. Grado 1 significa que los beneficios superan claramente a los riesgos, problemas y costes. Grado 2 indica que el balance entre el equilibrio y el riesgo es bastante incierto. La calidad metodológica de la evidencia existente se resume como A, B o C para indicar una confianza decreciente en la recomendación debido a debilidad metodológica, resultados inconsistentes, generalización de los resultados o estudios observacionales.

\*\* En caso de sangrado GI se tiene que valorar la protección con inhibidores de la bomba de protones (IBP) antes que indicar clopidogrel. Patrono C et al. Bachmann F, Baigent C, et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. Rev Esp Cardiol 2004; 57:963-80.

Adaptado y modificado de Patrono C, et al.

## Anexos

### Fármacos anticoagulantes

En España, el anticoagulante oral más utilizado es el acenocumarol (Sintrom), pero también existe la warfarina, aunque es más utilizado en otros países, como EE UU.

Además de los anticoagulantes orales existen otros fármacos anticoagulantes, como es la heparina, que es de dos tipos: la heparina no fraccionada y la heparina de bajo peso molecular.

Los llamados nuevos anticoagulantes, como son el dabigatrán, rivaroxabán o apixabán actualmente autorizados en España, con unas indicaciones y uso limitado, pero con un futuro prometedor debido a los resultados que se van obteniendo en estudios.

### ¿Qué es la anticoagulación?

Con el tratamiento anticoagulante pretendemos disminuir el riesgo de formación de trombos. El mecanismo de acción de los fármacos anticoagulantes es la inhibición del mecanismo de coagulación.

### ¿Cuáles son las enfermedades por las que se instaure un tratamiento anticoagulante?

- Arritmia cardíaca (fibrilación auricular).
- Cardiopatía isquémica.
- Ictus.
- Trombosis venosa profunda o embolismo pulmonar.
- Enfermedad de la válvula del corazón o reemplazo de la válvula del corazón.

### ¿Qué controles son necesarios para ajustar o pautar un tratamiento correcto?

La dosis de ACO es diferente para cada paciente y debe ser ajustada mediante pruebas o controles, como son el tiempo de protombina y el INR.

### ¿Cuándo debe tomarse el tratamiento ACO?

El ACO debe tomarse siempre a la misma hora y siempre debemos considerar a qué hora se realizará el control de INR, para permitarnos realizar el cambio de dosis si es necesario ajustarla de acuerdo al control.

Si olvida una dosis: si lo recuerda el mismo día, tome su warfarina más tarde que el horario regular. Si pasa por alto un día, no duplique su dosis para “ponerse al día”, llame a su médico e informe a él o a su enfermera.

### **¿Qué pruebas debemos realizar a un paciente en tratamiento con ACO?**

El tiempo de protrombina (TP) mide la vía extrínseca de la coagulación y es la prueba que se utiliza para el control de los niveles de anticoagulación en enfermos en tratamiento con ACO. Para el control de la anticoagulación es necesario que el resultado sea independiente del reactivo y del aparato que se utilice. Para ello, los resultados se expresan en INR.

### **¿Cuándo se debe realizar el control de INR a un paciente?**

Antes de comenzar un TAO hay que realizar una valoración médica en cada paciente: patología por la que se indica el ACO, exploración del paciente, valoración individual del riesgo de hemorragias y realizar un estudio analítico previo (hemograma completo, fórmula y recuento, perfil hepático y renal, y test de coagulación); es posible que necesite hacerse pruebas de sangre dos veces a la semana. Se realizará un control a los 2 días, y después cada 4-5 días, con ajuste de dosis según INR, hasta mantenerlo estable, y hay que realizar un control a la semana.

Cuando el paciente se encuentra en rango terapéutico correcto, el control de INR debe realizarse cada 4 semanas (28-30 días). Siempre conviene recordar que el efecto del ACO no es inmediato, cualquier cambio en la dosis no se refleja hasta 36 horas después, es por eso que el ajuste de dosis se realiza basándose en la dosis total semanal (DTS), y para saber qué INR tiene el paciente después de cualquier cambio en dosis, se debe esperar a los 4 o 5 días.

Es muy importante que se haga las pruebas de sangre en la fecha y a la hora que se le dijo.

### **¿En qué pacientes con tratamiento ACO debe tenerse más cuidado?**

- Pacientes ancianos y dependientes.
- Riesgo de caídas y traumatismo.
- Inestabilidad.
- Cuidadores responsables.
- Modificación frecuente de la dieta y hábitos de vida.
- Rotación por domicilios de familiares.
- Polimedicación y tratamiento concomitantes.
- Hábitos tóxicos (alcohol).
- Paciente mal cumplidor.

### ¿Cuál es el efecto adverso de los ACO (INR elevado)?

Hemorragias: son más frecuentes al inicio de tratamiento, pueden ocurrir aunque el paciente esté en rango terapéutico correcto aunque son más frecuentes si INR es  $>4$ , y las localizaciones más frecuentes son digestivas y urinarias (hematuria), gingivorragia (sangrado de las encías al cepillarse los dientes), epistaxis (sangrado por la nariz), fácil formación de hematomas. Sangrado menstrual más prolongado, y la más grave y devastadora es la hemorragia intracraneal. Otros efectos secundarios son intolerancia gastrointestinal, osteoporosis, alopecia, prurito, urticaria, teratogenicidad (contraindicado en el embarazo), síndrome del dedo púrpura (decoloración dolorosa de caras laterales y plantar de los dedos de los pies). Suele ser transitorio al inicio del tratamiento. No es necesario interrumpir el TAO. Necrosis hemorrágica de la piel: aparición de placas violáceas que pueden evolucionar a necrosis de la piel y del tejido celular subcutáneo. Complicación muy infrecuente debida a trombosis extensa de vénulas y capilares del tejido celular subcutáneo, puede aparecer al inicio del tratamiento (entre el tercer y octavo día) en pacientes con déficit de proteína C y menos frecuente de proteína S o factor V Leiden, y de otras trombofilias. En estos pacientes se debe realizar un estudio de trombofilias. Las zonas más afectadas son las mamas, muslos y nalgas, siendo más frecuente en mujeres.

Ante cualquier hemorragia o efecto adverso es conveniente realizar un control de INR y consultar al médico.

*Cuáles son los efectos adversos si el INR es bajo*

Si el INR está fuera de rango por defecto no es efectivo, pudiendo producirse una trombosis.

*Cuáles son las contraindicaciones absolutas de los ACO*

Diátesis hemorrágicas graves (anormalidades en el proceso hemostático normal), hemorragia activa, hemorragia intracraneal previa o riesgo de padecerla, aneurismas. Hipertensión arterial severa no controlable (TAD  $>120$ ). Cirugía neurológica y determinadas cirugías oftálmicas recientes. Gestación en el primer trimestre y en el último mes: su uso queda limitado a pacientes seleccionadas como las portadoras de prótesis cardiacas y exclusivamente entre las 12 y las 34 semanas de gestación. Alergias al fármaco.

### ¿Con qué fármacos interaccionan los ACO?

Son muchos los medicamentos que interfieren el efecto de los ACO, tanto medicamentos que precisan dispensación con receta como medicamentos de venta libre, hierbas y vitaminas, y en algunos casos es necesario realizar controles del INR más frecuentes para ajustar la dosis.

### ¿Interfieren las hierbas medicinales con el tratamiento anticoagulante?

El consumo de plantas medicinales (hierbas medicinales) o fitoterapia ha aumentado su consumo debido a la proliferación de la llamada medicina alternativa.

**Tabla 27. Fármacos que interfieren el efecto de los ACO.**

Grupo	Evitar	Precaución	Recomendados
Aparato locomotor	<b>Aumentan efecto:</b> Alopurinol, mesalazina	<b>Aumentan efecto:</b> AAS, fenilbutazona, diflunisal, fenoprofen, furbiprofen, ácido mefenámico, indometacina, ketoprofeno, piroxicam, sulindac, sulfpirazona, dipironas, paracetamol a altas dosis, tramadol, dextropropoxifeno, glucosamina, rofecosib, celecoxib	Paracetamol, codeína, diclofenaco, ibuprofeno, naproxeno, ketorolaco, nabumetona, meloxicam, colchicina (si no provoca diarrea)
Antiinfecciosos/ antimicóticos	<b>Aumentan efecto:</b> Clotrimazol, fluconazol, ketoconazol, metronidazol, tetraciclinas, norfloxacino, trimetopim, sulfonamidas, claritromicina <b>Disminuyen efecto:</b> Rifampicina, griseofulvina <sup>7</sup>	<b>Aumentan efecto:</b> Cefalosporinas 2. <sup>a</sup> y 3. <sup>a</sup> generación, aminoglucosidos, eritromizina, azitromicina, clindamicina, cloxacilina, aztreonam, isoniazida, ácido nalidixico, penicilina G a altas dosis, quinina, cloranfenicol, quinolonas, vancomicina <b>Disminuyen efecto:</b> Dicloxacilina	Amoxicilina, ampicilina, amoxiclavulánico, josamicina, roxitromicina, ácido pipemídico, mebendazol, terbinafina, fanciclovir, fosfomicina
Digestivo		<b>Aumentan efecto:</b> Cimetidina, omeprazol, antiácidos con Mg, cisaprida <b>Disminuyen efecto:</b> Sucralfato, mesalazina, misoprostol	Almagato, magaldrato, ranitidina, famotidina, metoclopramida, loperamida, pantoprazol, lactulosa, psyllium, cleboprida, difenhidramina, meclozina, tietilperazina
Cardiovascular	Amiodarona, ticlopidina	<b>Aumentan efecto:</b> Quinidina, propafenona, dipiridamol, diazóxido, ácido etacrínico, propanolol, metoprolol, metildopa, fosinopril, pentoxifilina <b>Disminuyen efecto:</b> Espironolactona, indapamida, clortalidona	Antagonistas del calcio, isosorbide, hidroclorotiazida, furosemida, digoxina, prazosín, hidralazina, IECA, ARA II, atenolol, bisoprolol
Endocrino		<b>Aumentan efecto:</b> Acarbosa, anabolizantes esteroideos, prednisona en dosis elevadas, tolbutamida, tiroxina, glucaagón, danazol, propiltiouracilo, clorpropamida, carbimazole, raloxifeno, sulfonilureas <b>Disminuyen efecto:</b> Estrógenos, anticonceptivos orales	Insulina, glibenclamida, ciproterona, finasteride, metformina, repaglinida
Hipolipemiantes	<b>Aumentan efecto:</b> Bezafibrato, clofibrato, fenofibrato <b>Disminuyen efecto:</b> Colestiramina	<b>Aumentan efecto:</b> Gemfibrozilo, ácido nicotínico, probucol, lovastatina, sinvastatina, fluvastatina <b>Disminuyen efecto:</b> Colestipol	Pravastatina, atorvastatina (esta con precaución)
Sistema nervioso	<b>Aumentan efecto:</b> IMAO <b>Disminuyen efecto:</b> Barbitúrico, fenitoína (potencia inicialmente)	<b>Aumentan efecto:</b> Antidrepesivos tricíclicos, paroxetina, primidona <b>Disminuyen efecto:</b> Carbamazepina, haloperidol, mianserina, trazodona, clordiazepóxido, glutetimida	Benzodiazepinas, meprobamato, ergotamina, levodopa, biperideno, fluoxetina, sertralina, citalopram, venlafaxina, valproato, etosuximida, rivastigmina, donecepilo, clorpromacina, haloperidol, olanzapina, risperidona

**Tabla 27. Fármacos que interfieren el efecto de los ACO (continuación).**

Grupo	Evitar	Precaución	Recomendados
Vitaminas		<b>Aumentan efecto:</b> Vitaminas A y E <b>Disminuyen efecto:</b> Vitamina K	Vitamina C, etretinato
Otros		<b>Aumentan efecto:</b> Alcohol (consumo agudo), disulfiram, interferón, L-carnitina <b>Disminuyen efecto:</b> Alcohol (consumo crónico), xantinas	Bifosfonatos, broncodilatadores, budesonida, N-acetilcisteína, vacuna antigripal, difenhidramina
Antineoplásicos		<b>Aumentan efecto:</b> Tamoxifeno, interferón $\alpha$ y $\beta$ metotrexato, 5-florouracilo <b>Disminuyen efecto:</b> Ciclofosfamida, mitotano, azatioprina, mercaptopurina, ciclosporina A	

## ¿Es seguro tomar alcohol en los pacientes con tratamiento ACO?

Las bebidas alcohólicas, con moderación, en pacientes sin alteraciones de la función hepática, probablemente no modifiquen su efecto.

## Tratamiento ACO, ejercicio físico y práctica de deportes

Debe evitar las actividades que le coloquen en riesgo de caídas y riesgo de traumatismos y lesiones.

## ¿Qué alimentos interfieren con los ACO?

Los alimentos ricos en vitamina K (tabla 28) inhiben el efecto anticoagulante de los ACO, aunque no se deben establecer restricciones dietéticas, sí aconsejar que no se realicen cambios drásticos en la misma. Los alimentos y bebidas pobres en vitamina K no influyen.

## ¿Qué debe realizar el farmacéutico como profesional de la salud con el paciente en tratamiento ACO?

- Realizar la determinación del INR.
- Supervisar la adherencia al tratamiento, confirmando la dosis o detectando posibles errores en las tomas.

**Tabla 28. Alimentos ricos en vitamina K.**

• Espárragos	• Hojas de mostaza
• Remolacha	• Aceites: canola, oliva, soja
• Brócoli	• Quimbombó
• Coles de Bruselas	• Cebollinas
• Col	• Perejil
• Apio	• Chicharos (arvejas)
• Ensalada de repollo	• Ciruelas
• Acelga	• Calabaza (zapallo)
• Pepino con cáscara	• Ruibarbo
• Diente de león	• Chucrut
• Achicoria	• Espinaca, cocida o cruda
• Coliflor	• Té verde
• Lechuga, "butter lettuce" o de hoja crujiente	• Hojas de nabo
• Margarina	• Verduras, mezcladas
• Mayonesa	

- Valorar el grado de conocimientos del paciente sobre la anticoagulación oral, así como de su adaptación al tratamiento y a su nueva situación de salud (en caso de pacientes que comienzan con el tratamiento).
- Detectar la aparición de efectos secundarios, preguntando por signos de alarma (sangrado, equimosis o hematomas).
- Detectar interacciones medicamentosas, cambios u olvidos en las tomas y la alimentación.
- Cuando el paciente se encuentra fuera de rango terapéutico:
- Aportar al médico de familia los valores de INR y las posibles incidencias observadas.
- Mantenimiento del coagulómetro y tiras reactivas.

## Bibliografía recomendada

- Alban. From heparins to factor Xa inhibitors and beyond. *Eur J Clin Invest* 2005; 35 (Suppl. 1):12-20.
- Altirriba i Vives J, et al. Anticoagulación oral FMC. *Form Med Contin Aten Prim* 2004; 11:13-4.



Anderson FA, Spencer FA. Risk factors for venous thromboembolism. *Circulation* 2003; 107(23 Suppl. 1):19-16.

Angiolillo DJ, Ferreiro JL. Inhibición del receptor plaquetario P2Y<sub>12</sub> de adenosina difosfato plaquetario: efectos beneficiosos y limitaciones de las estrategias terapéuticas actuales y perspectivas futuras. *Rev Esp Cardiol* 2010; 63(1):60-76.

Angiolillo DJ, Suryadevara S, Capranzano P, Bass TA. Prasugrel: a novel platelet ADP P2Y<sub>12</sub> receptor antagonist. A review on its mechanism of action and clinical development. *Expert Opin Pharmacother* 2008; 9(16):2.893-900.

Arzamendi D, Freixa X, Puig M, Heras M. Mecanismo de acción de los fármacos antitrombóticos. *Rev Esp Cardiol* 2006; 6:2-10.

Badimon L, Vilahur G. Enfermedad aterotrombótica coronaria: avances en el tratamiento antiplaquetario. *Rev Esp Cardiol* 2008; 61(5):501-13.

Ballester Torrens MM, Aballí Acosta M, Maudos Pérez MT, Iglesias Pérez B, Casajuana Brunet J, Losada Doval G, Piqueras Garré MM. Utilización de la vía intramuscular para la administración de la vacuna antigripal en pacientes que reciben anticoagulantes orales. *Med Clin (Barc)* 2005; 124:291-4.

Barragan Casas JM, Hernández Hernández JL, Riancho Moral JA, Sánchez Fuentes D, Suárez Fernández C. *Protocolos Tratamiento Antiagregante Madrid: Sociedad Española de Medicina Interna y Scientific Communication Management* 2004.

Barrios Alonso V, Polo García J. Isquemia y protección ¿a qué paciente antiagregado y con qué? Ed. Medical & Marketing Communications. Madrid 2009. Depósito legal: M-52941-2009.

Bauer KA. New anticoagulants. *Curr Opin Hematol* 2008 Sep; 15(5):509-15.

Berger JS, Roe MT, Gibson CM, et al. Safety and feasibility of adjunctive antiplatelet therapy with intravenous elinogrel, a direct-acting and reversible P2Y<sub>12</sub> ADP-receptor antagonist, before primary percutaneous intervention in patients with ST-elevation myocardial infarction: the Early Rapid Reversal of Platelet Thrombosis with Intravenous Elinogrel before PCI to Optimize Reperfusion in Acute Myocardial Infarction (ERASE MI) pilot trial. *Am Heart J* 2009; 158:998-1.004.

Bosch Ferrer M, Lalueza Broto P. Nuevos anticoagulantes orales en la prevención de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2010; 134(6):279-81.

Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, Schotten U, Savelieva I, Ernst S, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: The Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010; doi:10.1093/eurheartj/ehq278.

Carrasco Carrasco JE, Polo García J, Díaz Sánchez S. Prevención de la enfermedad tromboembólica venosa en pacientes ambulatorios con patología médica. *Semergen* 2010; 36:150-62.

Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, Eikelboom J, Oldgren J, Parekh A, Pogue J, Reilly PA, Themeles E, Varrone J, Wang S, Alings M, Xavier D, Zhu J, Diaz R, Lewis BS, Darius H, Diener HC, Joyner CD, Wallentin L. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009; 361:1.139-51.

Corral J, González-Conejero R, Vicente V. Protocolo diagnóstico de trombofilia. *Medicine* 2008; 10:1.503-7.

Culebras A, Rotta-Escalante R, Vila J, Domínguez R, Abiusi G, Famulari A, Rey R, L. Bauso-Tosselli L, Gori H, Ferrari J, Reich E. Triflusal vs aspirin for prevention of cerebral infarction. *Neurology* 2004; 62:1-073-80.

Davies SL. Ticagrelor. *Drugs Today* 2010; 46(4):243-50.

De Castro S. *Manual de Patología General* 5.ª edición. Editorial: Masson. Barcelona 1993.

Deitcher SR. Tratamiento antiplaquetario, anticoagulante y antifibrinolítico. En *Harrison Principios de Medicina Interna Vol. I. 16.ª Edición* Ed.: McGraw-Hill Interamericana. Méjico D.F. 2006; 771-8.

Díaz-Pazos J, Souto-Alonso A. Terapéutica y seguimiento de la enfermedad tromboembólica y tromboembolismo pulmonar. *Medicine* 2010; 10:4.567-70.

Eikelboom JW, Weitz JI. New Anticoagulants. *Circulation* 2010; 121(13):1.523-32.

Feliu Frasnado E, Rozman Jurado M, Aguilar Bascompte JL, San Miguel JF, González Sarmiento R, Ríos González A, Píera Peña C, Setoain Quinquer J. *Principios Generales de la Exploración del Enfermo Hematológico*. En *Farreras Rozman Medicina Interna Tomo II 15.ª edición* Ed.: Elsevier Madrid 2004.

Fuster V, Ryden LE, Asinger RW et al. ACC/AHA/ESC: Guía de práctica clínica 2006 para el manejo de pacientes con fibrilación auricular. *Rev Esp Cardiol* 2006; 59(12):1.329.e1-e64.

García Vidal R, Berga Fauria C, Paredero VM. Trombosis venosa profunda: nuevos fármacos y futuras perspectivas terapéuticas. *Rev Clin Esp* 2006; 206:281-3.

Gross P, Weitz J. New anticoagulants for treatment of venous thromboembolism. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2008; 28:380-6.

Handin RI. Trastornos de la coagulación y trombosis. En *Harrison Principios de Medicina Interna Vol. I. 16.ª Edición* Ed.: McGraw-Hill Interamericana. Méjico D.F. 2006; 762-70.

Hart RG, Boop BS, Anderson DC. Oral anticoagulants and intracerebral hemorrhage: facts and hypotheses. *Stroke* 1995; 26:1.471-7.

Hemmersbach-Miller M, Conde Martela A, Betancor León P. Anticoagulación oral en nonagenarios. *Rev Clin Esp* 2007; 207:268-9.

López Rodríguez A. Alteraciones de la coagulación en la sepsis. *Med Intensiva* 2005; 29:166-77.

Lozano ML, Marín F, Roldán V. Fármacos antitrombóticos en el ámbito extrahospitalario. *Medicine* 2008; 10:1.493-501.

Martínez Rodríguez-Marín A, Gallo del Valle J, Pilar Cano Facenda M, Sancha Naranjo M, Magdalena Dans F, González González A. Anticoagulación en gestantes portadoras de prótesis mecánicas. *Prog Obstet Ginecol* 2007; 50:307-15.

Matamoros Iraola J, Casals Fransí J, Assens Mampel N. Hematología. En *Martín Zurro. Atención Primaria Vol II 5.ª edición* Ed.: Elsevier España. Madrid 2003.

Medrano Ortega FJ, Navarro Puerto A, Vidal Serrano S, Alonso Ortiz del Río C, Gutiérrez Tous R, Marín León I, et al. *Guía PRETEMED-2007 sobre prevención de enfermedad tromboembólica venosa en patología médica*. Córdoba: SADEMI; 2007.

Monreal Bosch M, Riera-Mestre A, Villalta J. Avances en la prevención y el tratamiento de la enfermedad tromboembólica. *Aplicaciones a la práctica clínica*. *Medicine* 2009; 10:3.047-54.

Monreal Bosch M. Indicaciones actuales del tratamiento con heparinas. *Rev Clin Esp* 2006; 206:98-9.

Nicolaidis AN, Breddin HK, Fareed J, Goldhaber S, Haas S, Hull R, et al. Prevention of venous thromboembolism. *International Consensus Statement. Guidelines compiled in accordance with the scientific evidence*. *Int Angiol* 2001; 20:1-37.

Oliva Berini E, Galán Álvarez P, Pacheco Onrubia AM. Comparación de la calidad y el riesgo hemorrágico del tratamiento anticoagulante oral con acenocumarol frente a warfarina. *Med Clin (Barc)* 2008; 131:96-7.

Ordovás Baines JP, Climent Grana E, Jover Botella A, Valero García I. Farmacocinética y farmacodinamia de los nuevos anticoagulantes orales. *Farm Hosp* 2009; 33:125-33.

Origen de los anticoagulantes orales. *FMC. Form Med Contin Aten Prim* 2004; 11:7-8.

Ortiz Díaz F. Corrección de dosis en el paciente anticoagulado. *FMC. Form Med Contin Aten Prim* 2008; 15:589-91.

Otero Candelera R, Elías Hernández T, González Vergara D. Tratamiento domiciliario de la enfermedad tromboembólica venosa. *Med Clin (Barc)* 2009; 133:272-6.

Páramo Fernández JA, Aranguren Azparren A, Pérez-Salazar M, Cuesta Palomero B. Antiagregantes Plaquetarios. *Medicine* 2001; 8(53): 2.823-31.

Páramo Fernández JA, Cosín Sales J. Control y manejo del paciente anticoagulado. *Rev Lat Cardiol* 2001; 22:208-15.

Patrono C. et al. Bachmann F, Baigent C, et al. Documento de consenso de expertos sobre el uso de agentes antiplaquetarios. *Rev Esp Cardiol* 2004; 57:963-80.

Pérez-Andreu V, Martínez C, Roldán V. Protocolo terapéutico de la trombosis venosa profunda y de la embolia de pulmón a largo plazo y en situaciones especiales. *Medicine* 2008; 10:1.512-4.

Pérez-Gómez F, Bover R. La nueva cascada de la coagulación y su posible influencia en el difícil equilibrio entre trombosis y hemorragia. *Rev Esp Cardiol* 2007; 60:1.217-9.

Plan Integral de Cardiopatía Isquémica 2004-2007. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2003.

Polo García J, Martí Canales JC, Gil Correa L, Suárez González F. La enfermedad tromboembólica en Atención Primaria. Utilización de heparinas de bajo peso molecular. *Rev Semergen* 2007; 33(4):200-3.

Polo García J, Martí Canales JC, Carrasco Carrasco E, Sorroche Baldomero J, Barquilla García A. Manejo de la Anticoagulación en Atención Primaria. Ed.: Profármaco. 2, Barcelona 2007.

Rocha Hernando E, Hermida Santos J, Panizo Santos C, Páramo Fernández JA. Tratamiento Anticoagulante. *Medicine* 2001; 8(53):2.832-43.

Sallustio F, Rotondo F, Di Legge S, Stanzone P. Cilostazol in the management of atherosclerosis. *Curr Vasc Pharmacol* 2010; 8(3):363-72.

San Miguel JF. Cuestiones en Hematología 2.ª edición. Ed.: Elsevier España, SA. Madrid 2007.

Schulman S. Anticoagulación oral. En: Erslev A J En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. Williams Hematología 1.ª edición Ed.: Marban. Madrid. 2005; 1.763-73.

Shadduck RK. En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. Williams. Hematología 1.ª edición Ed.: Marban. Madrid 2005.

Soria JM. El componente genético de las alteraciones de la coagulación y de la trombosis. *Rev Esp Cardiol* 2009; 9(Supl. B):58-65.

Spyropoulos AC. Investigational treatments of venous thromboembolism. *Expert Opin Investig Drugs* 2007; 16:431-40.

Weis HJ. Terapia antiplaquetaria. En: Erslev A J En: Beutler E, Lichtman M, Coller B, Kipps T, Seligsohn U. Williams Hematología 1.ª edición Ed.: Marban. Madrid. 2005; 1.763-73.

Weitz JI, Bates SM. New anticoagulants. *J Thromb Haemost* 2005 Aug; 3(8):1.843-53.

# 04 Los trastornos del sueño

Los trastornos del sueño. Generalidades

Trastornos del sueño: evaluación y tratamiento

**Dr. Fernando Gonçalves Estella**

*Médico rural. Doctor en Medicina y Cirugía. Coordinador del Grupo de Habilidades en Salud Mental. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia (SEMG).*



# Los trastornos del sueño.

## Generalidades

### Introducción

Los trastornos del sueño son uno de los motivos que frecuentemente originan consultas en la práctica de la medicina en la Atención Primaria. Sin embargo, el tiempo que transcurre entre la aparición del problema y su llegada a la consulta médica en búsqueda de solución, suele ser más accidentado y extenso de lo que sería deseable.

Alteraciones ocasionales del sueño, puntuales, recortadas en el tiempo, forman parte de la "normalidad" de la vida y son hechos relativamente frecuentes en la consulta, comprensibles en el contexto, que no deberían ser medicalizados y que generalmente carecen de interés, más allá de la preocupación que originan en sujetos ávidos de dar importancia a las pequeñas variaciones cotidianas de "su norma". En estas situaciones, la vuelta a "la normalidad" tras el análisis de la situación sobrevenida, se establece por sí misma.

Sin embargo, paradójicamente, en otro tipo de anomalías más importantes del sueño, parece transcurrir mucho más tiempo del deseable entre su aparición y su llegada en búsqueda de solución a la consulta médica.

Durante ese tiempo, no es infrecuente que el paciente recurra a buscar por su cuenta todo tipo de soluciones a un problema de salud, que siendo importante, aún no ha sido estudiado, valorado ni diagnosticado por quien debería hacerlo, es decir, por su médico.

Y en esa búsqueda errática de solución para un problema aún no filiado, el paciente recurre a veces a medidas que son de lo más heterodoxas: desde la utilización de remedios más o menos tradicionales o caseros, consumo de alcohol incluido, hasta a otras sólo asequibles en herbolarios y parafarmacias. Pero desgraciadamente también a la automedicación, aconsejada en función de las experiencias previas por familiares o amigos, cuyos resultados no son precisamente inocuos.

Es decir, que para un posible problema de salud, que aún no ha sido estudiado ni diagnosticado, busca una solución empírica a sus síntomas, que a menudo no es la idónea, con los riesgos que tal actitud conlleva.

Pero en ese peregrinaje errático, en el que el paciente va quemando etapas, fracaso tras fracaso, mientras su problema se cronifica, no es infrecuente que el paciente recale con sus devaneos en la Oficina de Farmacia. A ella recurre en demanda de consejo y solución a su padecimiento, cuando no directamente de fármacos concretos a los que no debería poder tener acceso sin el aval de una previa prescripción médica, pero que... desafortunadamente consigue.

De ahí, a pasar a ser una especie de "camello vicariante", de farmacia en farmacia, para no recalar reiteradamente en la misma, donde al final se le terminaría por rechazar su acceso al fármaco no prescrito, va un pequeño paso. Y las consecuencias tanto físicas como psíquicas, no se harán esperar.

Otras veces, pacientes que ya han sido estudiados y diagnosticados, y para el que incluso están realizando un tratamiento, no necesariamente farmacológico prescrito por su médico, acuden a su farmacia de confianza en solicitud de aclaración de múltiples dudas, que no le han sido convenientemente aclaradas o resueltas en la consulta médica.

En fin, no es infrecuente que ante pacientes polimedicados, con prescripciones de distintos médicos, incomprensible y desafortunadamente ignorados entre sí, y en los que coexisten variadas patologías, surjan dudas en el profesional que las dispensa en la farmacia, ante posibles interacciones, contraindicaciones y previsible efectos adversos de la medicación.

Todo ello sin dejar a un lado que, el paciente, también acude a la farmacia en demanda de ayuda ante sus dudas no resueltas por las escasas instrucciones recibidas en una consulta médica, a veces por incompleta no idónea, referentes a su dosificación, compatibilidad con sus otras medicaciones activas, duración o efectos esperables.

Es precisamente en esos momentos, en los que radica la importancia de una formación idónea y continuada del profesional de la Oficina de Farmacia en los trastornos del sueño, de tal modo que sepa discernir entre lo fundamental y lo accesorio, en qué situaciones puede y debe actuar y ante cuáles abstenerse, y tener claras aquellas otras en las que su labor fundamental debería ser; una vez detectado el problema, el aconsejar su derivación al médico.

La búsqueda de solución a cualquier problema de salud, en este caso ante los trastornos del sueño, requiere necesariamente de la actuación coordinada de un equipo multidisciplinar formado por todos los profesionales de la sanidad. En él, cada uno de sus miembros debe de tener unas funciones, actuaciones y responsabilidades nítidamente definidas.

Por ello, el profesional de la farmacia, debe contar con los conocimientos y las habilidades necesarias, porque su papel en ese equipo es trascendental, con el fin de que pueda ser útil y eficiente en su orientación y consejo al paciente que a él acude, también ante los trastornos del sueño.

### El sueño normal en el hombre

#### El sueño: qué es y para qué sirve

El sueño es la acción de dormir. Es un estadio fisiológico recurrente de reposo del organismo, que se caracteriza por una inacción relativa, con ausencia de movimientos voluntarios, gran aumento del umbral de respuesta a estímulos externos y que es fácilmente reversible. Hay que diferenciarlo del *coma*, que es un estado de inconsciencia del que no puede despertarse a una persona.

Contra lo que pudiera pensarse, el sueño es un proceso activo del cerebro, muy complejo, que está regulado por numerosos neurotransmisores, y que puede verse afectado en su curso por innumerables factores tanto internos, como externos al organismo.

El sueño está presente a lo largo de toda la vida del individuo, pero sus características varían a lo largo de la misma. Es una actividad necesaria para la supervivencia del organismo, aunque las causas exactas del porqué es necesario dormir, todavía no son bien conocidas. Cumple la función de servir para dejar descansar al cuerpo y el cerebro de las actividades cotidianas de la vida diaria, y tiene una finalidad restauradora y homeostática, que es esencial para la conservación de la energía y la termorregulación.

El hombre pasa prácticamente un tercio de su vida dormido. Dormir es básico para conseguir una buena calidad de vida y necesario para mantener la vigilia en las actividades de la vida diaria, con buen grado de vigilancia y atención.

Las necesidades de sueño, varían de unas personas a otras, y a su vez, están influenciadas por el factor edad. Se ha descrito la existencia de una probable relación entre la cantidad y calidad del sueño y la esperanza de vida, que sería menor tanto en las personas que duermen un número elevado, como en las que lo hacen un número reducido de horas.

Las necesidades de sueño aumentan en situaciones de mayor trabajo físico, ejercicio, enfermedad, embarazo, estrés e incremento de la actividad mental.

La alternancia vigilia-sueño es un ciclo endógeno que, en ausencia de otras influencias por estímulos externos, es de unas 25 horas. La influencia de esos factores externos, como el grado de luminosidad ambiental, comidas, rutinas, etc., ajustan a la persona a ciclos de 24 horas, de las que unas 8 son de sueño y 16 de vigilia. Pero esta relación, está fuertemente condicionada tanto por aspectos socioeconómicos y culturales, como por características individuales de tipo genético o constitucional.

Los períodos de sueño constituyen un mecanismo reparador esencial sobre el sistema nervioso, por lo que sus trastornos van a tener consecuencias.

Durante el sueño, se producen cambios fisiológicos que afectan a todos los órganos y sistemas del organismo, lo que conlleva repercusiones sobre la función cardiaca, la respiración, la temperatura, el tono muscular, la presión arterial y la secreción hormonal. Así, la excreción de cortisol, prolactina y melatonina entre otras, son sincrónicas con el sueño, asociándose la de la hormona del crecimiento, con el primer ciclo del sueño.

No hay duda de que la falta de sueño afecta al funcionalismo del sistema nervioso central (SNC). Su carencia prolongada se asocia a una disfunción creciente de los procesos mentales, que puede dar lugar en ocasiones, a comportamientos anormales del individuo. Muestra de ello, cuando la duración de la vigilia es prolongada, es la aparición de una progresiva torpeza en los pensamientos, con episodios de irritabilidad, que pueden degenerar en la aparición de cuadros pseudopsicóticos si se le fuerza a mantener el estado de vigilia. Ello nos permite suponer, que el sueño restablece el equilibrio normal en las funciones del sistema nervioso central y entre sus distintos centros neuronales.

En el dicho de *“dime como duermes y te diré como eres”* del acervo popular, se plasma el conocimiento empírico de que las personas que duermen poco, suelen ser eficientes, sociables y ambiciosas, mientras que aquellas otras que duermen demasiadas horas, tenderían a ser depresivas, ansiosas y poco sociables.



## Arquitectura del sueño: qué pasa mientras dormimos

Para el estudio de la arquitectura del sueño mediante el electroencefalograma, la técnica de imagen cerebral más clásica y utilizada, desarrollada por Hans Berger en 1929, se estudia la actividad eléctrica en las neuronas en las capas más superficiales del córtex cerebral, que es recogida por electrodos colocados en el cuero cabelludo del paciente y registrados sobre papel.

Las ondas que obtenemos mediante el registro del EEG, suelen dividirse según su frecuencia en los siguientes grupos:

- Actividad delta: menos de 4 ciclos por segundo o hercios (Hz).
- Actividad theta: de 4 a 8 Hz.
- Actividad alfa: de 8 a 13 Hz.
- Actividad beta: más de 8 Hz.

Los adultos normales despiertos, y con los ojos cerrados, predominantemente presentan actividad alfa. Si se les estimula o abren los ojos, aparece actividad beta, que remplace a la alfa.

Los períodos de sueño se reparten en fases alternativas, según el estudio de los registros electroencefalográficos. Así, fisiológicamente, existen dos tipos principales de sueño, que secuencialmente son: el sueño No-REM y el sueño REM o paradójico.

### El sueño No-REM

○ sueño de movimiento ocular no rápido, comprende los estadios 1, 2, 3 y 4. En él, la mayoría de las funciones fisiológicas del organismo están reducidas y aparecen movimientos corporales involuntarios. Se divide en sueño superficial (fases 1 y 2) y sueño profundo (fases 3 y 4), también llamado sueño delta o de ondas lentas.

El sueño comienza por la fase 1, período de adormecimiento que dura entre 1 y 7 minutos y se sigue de la fase 2. A partir de este momento, la fase 1 no vuelve a presentarse y es la fase 2 la representante del sueño llamada superficial.

La fase 2 se caracteriza por un enlentecimiento del ritmo cerebral, que se refleja en el electroencefalograma por un ritmo generalizado de ondas alfa y desaparición de las ondas betas habituales durante la vigilia. Puede aparecer alguna onda delta, pero no supera en ningún caso el 20% del trazado. En esta fase 2, se produce un estado de relajación muscular generalizada y una disminución o lentificación del ritmo cardíaco y respiratorio.

A medida que el sueño avanza, se pasa a las fases 3 y 4, que constituyen el sueño profundo o sueño de ondas delta. En estas fases el tono muscular es aún menor y en el electroencefalograma se observan ondas delta. La diferencia entre ambas es únicamente cuantitativa:

- Se habla de fase 3 si las ondas delta suponen más del 20%, pero menos del 50% en una unidad de medida temporal del sueño. En los registros de sueño, se toma como

unidad mínima de medida 30 segundos, aunque también pueden darse los porcentajes por minuto.

- Se habla de fase 4 si las ondas delta representan más del 50% del sueño en una unidad de medida temporal del sueño (medio minuto, al menos).

Resumiendo, los cambios característicos en las ondas cerebrales del EEG, durante el sueño No-REM, son:

- Vigilia: presencia de ondas alfa con los ojos cerrados, de 8 a 10 cps y actividad de bajo voltaje o frecuencia mixta. La actividad alfa, empieza a desaparecer a medida que el sueño sea más profundo.
- Estadio 1: actividad regular de bajo voltaje, de 3 a 7 cps.
- Estadio 2: husos de sueño con ondas de 12 a 14 cps, alguna onda delta, en menos del 20% y ondas trifásicas que se conocen como complejos K.
- Estadio 3: ondas delta, de bajo voltaje de 0,5 a 2,5 cps que ocupan más del 20%, pero menos del 50% del trazado.
- Estadio 4: ondas delta en más del 50% del trazado.

La mayor parte del tiempo de sueño, corresponde a la variedad de ondas lentas, sueño No-REM, que es el sueño profundo y reparador que la persona experimenta en la primera hora de dormido, tras haber estado despierto a lo largo del día. Aunque se le ha denominado "*sueño sin sueños*", durante su transcurso hay sueños e incluso del tipo pesadillas, pero no suelen recordarse.

### El sueño REM

El sueño de movimiento ocular rápido, fue descubierto en 1953 por Aserinsky y Kleitman. Es cualitativa y cuantitativamente diferente al No-REM, con gran actividad cerebral y nivel de actividad fisiológica similar al del estado de vigilia, e incluso aumentado y con variaciones de minuto a minuto. Se ha denominado sueño paradójico porque en él aparece una atonía muscular generalizada, detectable por la disminución de la actividad electromiográfica durante la polisomnografía. Las ondas lentas de gran amplitud, propias de la actividad delta, se sustituyen por actividad de tipo beta durante el sueño REM, semejante a las presentes en un EEG del paciente cuando está despierto y en alerta, por lo que se le ha denominado como decíamos, sueño paradójico.

El sueño REM se da en fases que ocupan aproximadamente el 25% del tiempo total de sueño en los adultos jóvenes, y que se repiten en torno a cada 90 min. Es un tipo de sueño no tan reparador, y en él aparecen sueños de gran viveza.

Casi todos los períodos REM presentan tumescencia peneana y clitoridea, probablemente relacionada con un aumento del tono colinérgico asociado con este estado, que se traduce en erecciones parciales o totales del pene o del clítoris.

Hay parálisis casi total de la musculatura periférica y por ello ausencia de movimientos corporales, pero el cerebro se encuentra muy activo durante el sueño REM y el metabolismo cerebral puede aumentar hasta en un 20%.

Es característica la aparición en esta etapa de sueños vívidos, normalmente abstractos y surrealistas, afectivamente cargados, a diferencia de los del período No-REM en el que, cuando aparecen, son menos extravagantes.

El primer período REM se presenta aproximadamente a los 80 o 90 minutos del inicio del sueño. El tiempo que transcurre entre el inicio del sueño y la aparición del primer período REM se conoce como latencia REM. Esta se encuentra acortada en algunos trastornos, como la depresión endógena, que en este caso es inferior a 60 minutos. En la narcolepsia es frecuente que la latencia REM sea de tan sólo 20 minutos o menos, y en ocasiones, aparecen los llamados SOREM (Sleep Onset REM), es decir, que el sueño comienza directamente en fase REM.

Habitualmente, la fase de sueño REM dura unos 20 minutos. En él se produce una gran actividad cerebral, observable en el electroencefalograma, pero que sin embargo no está debidamente canalizada por lo que el sujeto no adquiere la plena conciencia de su medio y por tanto se encuentra dormido de verdad. En esta etapa de movimientos oculares rápidos, tiene lugar la mayor parte de la actividad onírica, aunque también puede haberla en la fase 4 o profunda del No-REM, en la que aparecen pesadillas especialmente.

Las fases REM aparecen cada vez con mayor proximidad a lo largo de la noche, es decir, que las sucesivas latencias para los sucesivos períodos REM se acortan, de forma tal que en la segunda parte de la noche existe mayor proporción de sueño REM que en la primera. Este fenómeno se invierte en algunos trastornos, como en la depresión endógena.

Las personas que duermen más horas, tienen más períodos REM y mayor densidad de REM, es decir, un aumento de los movimientos oculares rápidos.

Durante el sueño de un adulto se presentan varios ciclos de sueño. El primer ciclo comienza con el adormecimiento y termina con el final de la primera fase REM. Cuando esta acaba, se produce un despertar breve, del que a veces no somos conscientes y el sueño se reinicia en fase 2 del No-REM, con lo que comienza el segundo ciclo de sueño que finalizará al terminar la segunda fase REM. Así sucesivamente, cada ciclo está constituido por períodos No-REM y REM (sueño superficial – sueño profundo – sueño REM). En el adulto, suelen aparecer cuatro de estos ciclos cada noche, pudiendo variar entre tres y cinco.

## **Neurotransmisores y neuromoduladores: control del sueño**

En la actualidad, la idea que prevalece es que no existe un único centro del SNC que controle el sueño, sino varios sistemas o centros interconectados, que se activan o se inhiben mutuamente, a través de los neurotransmisores y neuromoduladores, entre los que citaremos como principales:

- *Serotonina*: muchos estudios apoyan la participación de la serotonina (5-HT) en el sueño, ya que la administración del L-triptófano induce al sueño y se le llama hipnótico natural. Por el contrario, la deficiencia de L-triptófano se asocia a una reducción del sueño REM. Lesiones en el núcleo dorsal del rafe se acompañan de agotamiento de la serotonina e insomnio, que dura días.
- *Noradrenalina*: en el estado de activación, intervienen dos áreas cerebrales, cada una con un neurotransmisor propio, que son el locus coeruleus y la sustancia negra. Las neuronas que contienen noradrenalina, cuyos cuerpos celulares se localizan en el locus coeruleus, están muy activas durante la vigilia, pero se encuentran silentes durante el sueño REM. Las lesiones en esta área producen hipersomnia, aumentando tanto el sueño de ondas lentas como el sueño REM. En seres humanos, la estimulación eléctrica del locus coeruleus altera profundamente todos los parámetros del sueño. La administración periférica de clonidina, agonista alfa<sub>2</sub> que disminuye la liberación de noradrenalina, disminuye el sueño No-REM y REM.
- *Dopamina*: el segundo sistema de activación, se localiza en la sustancia negra, cuyas neuronas utilizan un neurotransmisor catecolaminérgico, la dopamina. Este centro está implicado en la coordinación motora y en el tono muscular postural. Los efectos de las anfetaminas y la cocaína sugieren el papel de este neurotransmisor en el mantenimiento de la vigilia. Las anfetaminas son estimulantes que aumentan la vigilia y disminuyen el No-REM. Los niveles de dopamina son altos durante la vigilia y disminuyen en la transición del estado de despierto a dormido. En general, las sustancias que incrementan la dopamina cerebral producen activación y vigilia, por el contrario los bloqueadores de la dopamina como la pimocida y las fenotiacidas, tienden a incrementar el tiempo de sueño.
- *Acetilcolina*: la acetilcolina cerebral también está implicada en la regulación del sueño, en particular en la producción del REM. Los agentes agonistas colinérgicos como la fisostigmina, arecolina, RS-86 y pilocarpina inducen el No-REM. Por el contrario la escopolamina, un antagonista no selectivo y el biperideno, selectivo para los receptores muscarínicos M1, tienen efectos opuestos. Parece que un grupo de neuronas colinérgicas en la formación reticular de la protuberancia se encargan del inicio y mantenimiento del No-REM. Las alteraciones en la actividad colinérgica central se asocian a cambios de sueño observados en el Trastorno Depresivo Mayor, que muestran anomalías importantes en los patrones del REM, entre ellas: acortamiento de la latencia REM (60 segundos), incremento del porcentaje de sueño REM, y un cambio en la distribución del mismo desde la primera mitad de la noche hasta la última. Las sustancias que reducen el sueño REM, como los antidepresivos, producen efectos beneficiosos sobre la depresión. Además casi la mitad de los pacientes con un trastorno depresivo mayor experimentan mejorías temporales cuando se les priva del sueño. Por el contrario, la reserpina, que es una de las pocas sustancias que aumentan el sueño REM, produce depresión. Los pacientes con demencia tipo Alzheimer presentan alteraciones en el sueño caracterizadas por una reducción del REM y sueño de ondas lentas. La pérdida de neuronas colinérgicas en el cerebro anterior se implican en estos cambios.
- *Adenosina*: la adenosina es un nucleósido de purina, tiene efectos sedantes e inhibitorios sobre la actividad neuronal. La cafeína disminuye el sueño precisamente por el

bloqueo del receptor de adenosina. La adenosina aumenta el sueño No-REM, sobre todo en el estadio 4, y también el REM.

- *Histamina*: el papel de la histamina en el ciclo vigilia-sueño se identificó en base a observaciones farmacológicas en el mantenimiento de la vigilia y del efecto sedante de los antagonistas de los receptores H1, que en los humanos producen somnolencia. Estos antihistamínicos acortan la latencia del sueño, pero no modifican significativamente el sueño nocturno, por ello es un componente frecuente en los inductores al sueño. El principal problema es que crea una tolerancia rápida al efecto hipnótico. Los medicamentos que actúan sobre los receptores H2 no parecen tener efecto sobre la vigilia, pero aumentan la cantidad de sueño delta.
- *GABA*: la principal evidencia que relaciona al ácido gammaaminobutírico (GABA) con los mecanismos del sueño son las asociaciones entre los receptores gabaérgicos y las benzodiazepinas, que hoy día son los medicamentos hipnóticos de mayor prescripción. La administración de l-cicloserina inhibe la destrucción del GABA, y tiene un efecto similar al de las benzodiazepinas en el sueño, con la diferencia que las dosis bajas no suprimen el No-REM. Es muy probable que el efecto del GABA sobre el sueño sea indirecto, a través de los otros neurotransmisores que tienen una actividad más específica.
- *Melatonina*: la melatonina es la principal hormona de la glándula pineal. Su precursor primario es la serotonina, cuya concentración en la glándula pineal durante el período luminoso es superior a la de cualquier estructura del SNC. El nivel máximo de actividad de sus enzimas sintéticas se alcanza durante la oscuridad, por lo tanto el período de mayor secreción es por la noche. Es decir, la secreción de melatonina desde la glándula pineal queda inhibida por la luz brillante, por lo tanto, la menor concentración de melatonina sérica se observa durante el día. En el hombre, la melatonina se ha estudiado en relación al síndrome afectivo estacional, conocido como depresión estacional o invernal, donde se refieren bajos niveles de melatonina. Por ello, uno de los tratamientos utilizados es el aumento de luz artificial o fototerapia.
- *Interleucina*: se supone una relación entre el sueño y el sistema inmunitario. En el humano, se ha encontrado que la interleucina 1 sérica se eleva en el sueño, y sabemos que esta se libera a partir de los macrófagos para activar a los linfocitos T e induce la fiebre por su acción sobre las células hipotalámicas.

Por experimentación animal sabemos que, la estimulación de diversas zonas cerebrales específicas, puede provocar un sueño de características próximas a la normalidad. Citaremos:

- Los núcleos del rafe en la mitad inferior de la protuberancia y en el bulbo raquídeo. Su lesión conlleva un grado acusado de vigilia.
- Algunas zonas del núcleo del tracto solitario.
- Diversas zonas del diencefalo, como la porción rostral del hipotálamo en el área supraquiasmática. Lesiones experimentales en el hipotálamo anterior, en el animal, pueden provocar un estado de vigilia tal que le lleva a la muerte por agotamiento.

### Particularidades del sueño en niños, adolescentes, adultos y ancianos

La arquitectura del sueño varía con la edad y experimenta importantes cambios a lo largo del ciclo vital en el ser humano, especialmente en lo que se refiere a su duración total, distribución en las 24 horas y composición estructural.

El desarrollo del sueño normal es un proceso dinámico que se va modificando, en la relación sueño REM/sueño No-REM, desde el feto hasta el anciano.

La proporción del sueño REM va disminuyendo desde el nacimiento, hasta que entre los 3-5 años ocupa sólo el 20-25 % del dormir, permaneciendo en esta proporción durante la vida adulta.

El sueño de ondas lentas, profundo, que aparece en los estadios 3 y 4 del sueño No-REM, disminuye paulatinamente a partir de los 20 años y tiende a desaparecer a partir de los 60 años de edad. Esta disminución del sueño lento, se mantiene sin embargo en las mujeres hasta edades más avanzadas que en los varones.

También la distribución de las horas de vigilia, durante el día, van variando según la edad, siendo con un patrón polifásico en el recién nacido y en el anciano, mientras desde los 4 años hasta cerca de los 60 es monofásico.

El sueño REM se mantiene constante en los ancianos, estando relacionado con la función intelectual conservada. Por ello, en los pacientes con demencia, se observa una declinación muy marcada.

**En la infancia**, los períodos vigilia-sueño se repiten varias veces durante el día, patrón polifásico de sueño que persiste hasta los 3-4 años. El porcentaje de sueño REM es mayor que en el adulto y representa aproximadamente la mitad del sueño total. Así, en el período neonatal el patrón del EEG va del estado de vigilia al de estado REM sin pasar por los estadios del sueño No-REM y los períodos de REM ocupan más del 50% del tiempo total de sueño.

Los recién nacidos duermen hasta 20 horas al día, disminuyendo lentamente a 13 o 14 horas hacia los 6-8 meses.

A partir del cuarto mes de vida, el total de REM es inferior al 40% del tiempo total de sueño y se precede de sueño No-REM.

A los dos años, el sueño nocturno es de unas 12 horas.

Hacia los 6 años, se configura de forma estable la duración de los ciclos del sueño en unos 105-110 minutos y se caracterizan por elevados porcentajes de sueño No-REM y sueño de ondas lentas de elevada amplitud.

Un niño de diez años, tiene un sueño nocturno de una duración aproximada de unas 10 horas.

**En la adolescencia**, se produce una importante disminución del sueño de ondas lentas (estadios 3 y 4 del No-REM).

**En la edad adulta** el sueño No-REM ocupa el 75%, del cual estadio 1 el 5%, estadio 2 el 45%, estadio 3 el 12%, y el estadio 4 el 13% aproximadamente. Los períodos de REM ocupan el 25% del tiempo de sueño total.

De la tercera a la sexta década de la vida se produce una disminución lenta y gradual de la eficacia del sueño y del tiempo total de este. Poco a poco el sueño se vuelve más fragmentado y ligero.

No sólo se modifica en su cantidad, con disminución total de sueño nocturno, sino también en su estructura, con fragmentación del sueño, aumento del número de despertares nocturnos, disminución del sueño profundo y menor disminución del sueño REM, que además se desplaza a las primeras horas del dormir.

Asimismo se modifica su distribución temporal, por lo que el ritmo vigilia sueño vuelve a ser polifásico, como en el niño. Además, se produce un avance progresivo de fase, lo que se traduce en que se acuesta antes y se levanta antes.

**En la ancianidad**, el sueño se vuelve más fragmentado y más ligero y existe una disminución del tiempo total de sueño nocturno, reducción del sueño de ondas lentas, (estadios 3 y 4 del No-REM) y del REM, con un aumento proporcional del sueño superficial en estadio 2 y un mayor número de despertares nocturnos que en el adulto.

En el anciano aparece una mayor prevalencia de alteraciones del sueño, además de por los cambios estructurales anteriormente descritos, por la mayor presencia de trastornos médicos o psiquiátricos con la edad. En consecuencia, será necesario indagar en la anamnesis, para valorar las repercusiones a ellos debidas en los trastornos del sueño y poder tenerlos en cuenta a la hora de su tratamiento prioritario.

El sueño pues, va perdiendo poco a poco en calidad y cantidad conforme aumenta la edad, pero no ya por ella misma, sino por esa influencia de las crecientes patologías orgánicas que van surgiendo, con lo que se hace más superficial, aumenta la latencia del sueño y disminuye su tiempo total, cosa que con frecuencia al anciano le es de difícil aceptación.

El deterioro de la calidad del sueño, es paralelo a la del daño estructural y a la disfunción del SNC, como puede medirse a través de pruebas que valoran el funcionalismo cognitivo y el flujo sanguíneo cerebral. A medida que aumenta la edad, se produce un acortamiento del ritmo circadiano endógeno subyacente con tendencia a despertarse más temprano de forma progresiva, a lo que se añade la tendencia natural del anciano a acostarse también antes.

## Los trastornos del sueño. Clasificaciones

De las múltiples clasificaciones que existen de los trastornos del sueño, a efectos prácticos incluimos, de forma abreviada y modificada, la referida en la Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria de la Agencia Laín Entralgo (2009. Guías de Práctica Clínica en el SNS), que los clasifica en función de la etiología, el momento de la noche en que se produce y de su duración.

### En función de la etiología

*Insomnio primario:* no tiene un factor etiológico claramente identificable o no está asociado a ningún otro cuadro clínico. Puede estar relacionado con ciertos rasgos de personalidad o estilos de afrontamiento.

*Insomnio secundario o comórbido:* aparece como consecuencia, o en el contexto, de otro(s) cuadro(s) clínico(s) o de una situación adaptativa.

### En función del momento de la noche en que se produce

*Insomnio de conciliación:* las quejas del paciente se refieren a dificultades para iniciar el sueño. Se produce generalmente en jóvenes, siendo la forma más frecuente de insomnio ligado a problemas médicos, consumo de drogas o algunos trastornos psiquiátricos, como los trastornos de ansiedad.

*Insomnio de mantenimiento:* el paciente presenta problemas para mantener el sueño, apareciendo frecuentes interrupciones y/o períodos de vigilia durante el mismo. Suele ser frecuente en casos de problemas psíquicos y médicos ligados al envejecimiento.

*Despertar precoz:* el último despertar se produce como mínimo dos horas antes de lo habitual para el paciente, que no logra volver a dormirse.

### En función de su duración

*Insomnio de tipo transitorio:* su duración es inferior a una semana. Es el más frecuente y generalizado entre la población. Suele estar asociado a factores estresantes desencadenantes (causas medioambientales, cambios bruscos de horario, estrés físico ocasional, crisis emocionales, etc.).

*Insomnio de corta duración o agudo:* dura de una a cuatro semanas. Se relaciona con factores estresantes, pero más duraderos en el tiempo que en el insomnio de tipo transitorio.

*Insomnio crónico:* dura cuatro semanas o más y puede deberse a causas intrínsecas al organismo, por ejemplo a una enfermedad física o psiquiátrica de larga duración o no tener causa subyacente evidente.

### En función de su severidad y repercusiones

*Leve o ligero:* sucede casi cada noche. Existe un mínimo deterioro de la calidad de vida.

*Moderado:* cada noche. Existe un deterioro moderado de la calidad de vida, con síntomas secundarios asociados, como ansiedad, irritabilidad, fatiga, etc.

*Severo:* cada noche. Existe un deterioro severo y evidente en su calidad de vida, con síntomas secundarios asociados de mayor intensidad y repercusiones en su funcionalismo social, familiar, laboral, etc.



## Clasificaciones diagnósticas

Podemos encontrar múltiples clasificaciones y definiciones de los trastornos del sueño. Las más utilizadas e internacionalmente reconocidas en la actualidad son las contenidas en:

- Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño, 2.<sup>a</sup> edición (International Classification of Sleep Disorders, ICSD-2, de la American Academy of Sleep Medicine, AASM).
- Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders) 4.<sup>a</sup> edición revisada. (DSM-IV-TR).
- Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE-10).

La Clasificación Internacional de los Trastornos del Sueño (International Classification of Sleep Disorders o ICSD), es probablemente la más utilizada, y distingue varios grandes grupos, con un total de más de 80 subtipos. La que a continuación se expone es la de la ICSD, abreviada y modificada por nosotros con fines prácticos:

## Disomnias

Son alteraciones en la iniciación y continuación del sueño o presencia de somnolencia:

- *Trastornos intrínsecos del sueño.* Son dependientes del propio sueño:
  - Insomnio psicofisiológico.
  - Insomnio idiopático.
  - Narcolepsia.
  - Hipersomnia recurrente o idiopática.
  - Hipersomnia postraumática.
  - Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS).
  - Trastorno de los movimientos periódicos de las piernas.
  - Síndrome de las piernas inquietas.
- *Trastornos extrínsecos del sueño.* Relacionados con el sueño, pero no dependientes de este, si no de causas externas:
  - Higiene del sueño inadecuada.
  - Trastorno del sueño de causa ambiental.
  - Insomnio de altitud.
  - Trastorno de ajuste del sueño.
  - Trastorno asociado al inicio del sueño.

- Insomnio por alergia alimentaria.
- Síndrome asociado a la ingestión nocturna de comida o bebida.
- Trastornos del sueño secundarios a la ingestión de alcohol.
- Trastorno del sueño inducido por fármacos o drogas.
- *Trastornos del ritmo circadiano del sueño.* Relacionados con el tiempo de sueño dentro del periodo de 24 horas del día:
  - Síndrome del cambio de uso horario o jet lag.
  - Trastorno del sueño por trabajo a turnos.
  - Síndrome de fase del sueño retrasada.
  - Síndrome de fase de sueño adelantada.
  - Trastorno por ciclo sueño-vigilia diferente de 24 horas.

### Parasomnias

Son fenómenos indeseables del comportamiento y de la fisiología del sueño, con manifestaciones de la activación del sistema nervioso central y de sistemas fisiológicos en momentos inapropiados del ciclo vigilia-sueño, normalmente transmitida a través del músculo esquelético o de los canales del sistema nervioso autónomo. Cada una de las parasomnias incide en una fase concreta del sueño.

- *Trastornos del despertar:*
  - Despertar confusional.
  - Sonambulismo.
  - Terrores nocturnos.
- *Trastornos de la transición sueño-vigilia:*
  - Trastornos de movimientos rítmicos.
  - Somniloquia.
  - Calambres nocturnos en las piernas.
- *Parasomnias asociadas habitualmente con el sueño REM:*
  - Pesadillas.
  - Parálisis del sueño.
  - Erecciones relacionadas con trastornos del sueño.
  - Erecciones dolorosas relacionadas con el sueño.

- Arritmias cardíacas relacionadas con el sueño REM.
- Trastornos de la conducta en fase de sueño REM.
- *Otras parasomnias:*
  - Bruxismo nocturno.
  - Enuresis nocturna.
  - Disonía paroxística nocturna.

## Trastornos del sueño asociados a enfermedad médica o psiquiátrica

- *Asociados con trastornos mentales:*
  - Psicosis.
  - Depresión y ansiedad.
  - Crisis de angustia.
  - Alcoholismo.
  - Otras drogadicciones.
- *Asociados con trastornos neurológicos:*
  - Trastornos degenerativos cerebrales.
  - Demencias.
  - Enfermedad de Parkinson.
  - Insomnio familiar mortal.
  - Epilepsia relacionada con el sueño.
  - Cefaleas asociadas con el sueño.
- *Asociados con otras enfermedades médicas:*
  - Enfermedad del sueño.
  - Isquemia cardíaca nocturna.
  - Enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).
  - Asma relacionada con el sueño.
  - Reflujo gastroesofágico relacionado con el sueño.
  - Enfermedad ulcerosa péptica.
  - Fibromialgia.

- *Otros trastornos del sueño propuestos:*
  - Mioclonías fragmentarias.
  - Trastornos del sueño asociado a la menstruación.
  - Hiperhidrosis del sueño.
  - Alucinaciones terroríficas hipnagógicas.
  - Laringoespasma relacionado con el sueño.

### **Breve resumen de algunos cuadros clínicos**

#### **El insomnio**

De la población general, afecta a un 15-34%, y se incrementa con la edad. El 10% padece insomnio crónico y más del 50% un insomnio transitorio a lo largo de su vida. Su presencia aumenta con la edad. Se trata de la dificultad para iniciar o mantener el sueño, o de un despertar temprano con incapacidad para volverse a dormir.

Sólo un escaso porcentaje, entorno al 5% consulta a su médico, y más del 20% se automedica o consume alcohol para intentar paliarlo.

Consiste en la dificultad o incapacidad para dormir con sensación reparadora o de una falta total de horas suficientes de sueño. Es una percepción subjetiva de insatisfacción con la cantidad y/o la calidad de sueño. Traduce un sueño no reparador, que clínicamente puede derivar en somnolencia diurna, dificultad en la concentración, cansancio, mala memoria, irritabilidad, accidentabilidad, y en general en una disminución global de la calidad de vida.

Su interés estriba en las repercusiones que suponen para el individuo, en cuanto que puede afectar a su funcionalismo en cualquiera de las esferas en que realiza su actividad, laboral, familiar y social.

#### **Somnolencia**

No aparece como un trastorno del sueño definido, sino que es un signo que traduce una alteración subyacente, especialmente de otro trastorno del sueño. Es una sensación anormal de sueño, aunque se haya dormido un suficiente número de horas durante la noche, con tendencia a dormirse en situaciones o momentos claramente inapropiados. Interfiere en la capacidad de las personas para concentrarse y desarrollar su trabajo diurno, generando sentimientos de frustración, baja autoestima y angustia, afectando a las relaciones laborales, sociales y familiares, medios en los que con frecuencia el individuo es valorado como perezoso, etc.

## Hipersomnia

Se distinguen las formas recurrente, idiopática, y postraumática, que aparece tras sufrir un traumatismo craneoencefálico de cierta intensidad.

La forma primaria conlleva una somnolencia excesiva de al menos un mes de duración, en la que aparecen tanto episodios prolongados de sueño, como episodios de sueño diurno No-REM de 1 o 2 horas de duración, sin que pueda explicarse mejor por la presencia de otro trastorno del sueño, ni en el transcurso de otro trastorno mental exclusivamente, ni como causado por enfermedad médica o consumo de sustancias.

Afecta del 5-10 % de pacientes que acuden a la consulta de sueño, con episodios de sueño nocturno de 8 a 12 horas, con dificultad para levantarse y un sueño de baja calidad, presentando episodios de sueño diurno de siestas intencionadas largas y no reparadoras, y otros de sueño inadvertido en situaciones de baja estimulación o actividad, con dificultad para despertar y en ocasiones, posterior desorientación. Todo ello se traduce en una mala calidad de vida, con bajos niveles de alerta cuando el paciente intenta combatir su somnolencia y mayor accidentabilidad.

La forma recurrente se caracteriza por episodios recurrentes de hipersomnia que se suceden a intervalos de semanas o meses. Una de sus formas más conocidas es el Síndrome de Kleine-Levine, en el que el sujeto puede dormir hasta 18-24 horas seguidas, con episodios de somnolencia recidivantes y que se asocia con otras características de desinhibición, como la ingesta excesiva y compulsiva que le lleva al sobrepeso y una hipersexualidad indiscriminada. En otros casos, coexisten irritabilidad, despersonalización, depresión, confusión y alucinaciones ocasionales y comportamientos impulsivos. Su prevalencia es mayor en la adolescencia.

## Narcolepsia

Es un trastorno de etiología desconocida de somnolencia excesiva, típicamente asociada a cataplejía y otros fenómenos del sueño REM, como la parálisis del sueño o las alucinaciones hipnagógicas que están presentes en un tercio de los casos.

Presenta episodios repetidos de entrada en sueño de corta duración, del que despierta con sensación de bienestar para recaer somnoliento en 2 o 3 horas. Esos episodios suelen suceder en situaciones de cansancio o monotonía y en algunas ocasiones se pueden controlar mediante esfuerzos por permanecer despierto, aunque a veces no, produciéndose episodios de sueño en situaciones que requieren alerta, como durante la conducción, comida, o conversaciones.

La presencia de la cataplejía es característica y rasgo único de la narcolepsia, que se traduce en pérdida súbita y bilateral del tono muscular a causa de una fuerte emoción, generalmente agradable, en la que se mantiene la consciencia, la memoria y la respiración, siendo episodios de corta duración, de segundos a minutos, con recuperación total. La pérdida de tono muscular es de intensidad variable, desde sensación de debilidad a caída al suelo. A veces una fuerte emoción provoca varios episodios sucesivos de cataplejía, provocando el denominado *status cataplejicus*, de duración variable y breve.

La narcolepsia es típica de la segunda década de la vida, con un pico de incidencia hacia los 14 años y una prevalencia del 0,03 al 0,16% de la población y marcado riesgo en los familiares de primer grado (20-40 veces más que la población general), asociándose en el 85% de casos a raza blanca con antígeno HLA-DR2 DQw1.

### **Síndrome de apneas-hipoapneas del sueño (SAHS). Síndrome de apnea obstructiva del sueño (SAOS)**

Trastorno caracterizado por somnolencia, trastornos neuropsiquiátricos y cardiorrespiratorios secundarios a una alteración anatomofuncional de la vía aérea superior, que conducen a episodios reiterados de obstrucción, que provocan descensos de la saturación de oxígeno (SaO<sub>2</sub>) y despertares transitorios, con sueño no reparador.

La prevalencia en la población general es del 3-4% de hombres y 1,2-3% mujeres. Aumentan con la edad, el IMC >30, enf. endocrinometabólicas y renales, alcohol, tabaquismo, fármacos depresores del SNC, decúbito supino, y parentesco con enfermos de SAHS.

En el cuadro, el ronquido siempre está presente, con apneas inadvertidas por el paciente, pero presenciadas por el conviviente y con multitud de fenómenos arousal (despertar transitorio en el EEG) y despertares cortos a lo largo de la noche, con sensación matutina de no descanso, cefalea y sequedad de boca.

La somnolencia y el cansancio diurnos son la norma, y se deben a la fragmentación del sueño, con ausencia de las fases profundas del No-REM y disminución del REM. Las arritmias cardiacas son frecuentes con bradicardia en la apnea y taquicardia al reinicio de la ventilación (braditaquicardias) y suele objetivarse hipertensión arterial a expensas de la diastólica elevada.

En función de la ausencia o reducción de la señal respiratoria, de la presencia o no de esfuerzo respiratorio y del fenómeno arousal, se distinguen la apnea obstructiva, la apnea central, la apnea mixta, la hipoapnea, y el RERA, acrónimo de *esfuerzo respiratorio relacionado con arousal*.

### **Despertar confusional**

También denominada borrachera del sueño, es común en menores de 5 años y poco frecuente en adultos. Consiste en episodio confusional que ocurre durante y después del despertar de un sueño profundo a primera hora de la noche, en el que el individuo presenta desorientación temporoespacial, habla poco fluída, respuesta lenta a órdenes o preguntas, y que en ocasiones se acompaña de comportamientos inapropiados y de amnesia de lo ocurrido, por la mañana.

### **Sonambulismo**

Episodios repetidos de comportamientos motores complejos de inicio durante el sueño, en los que el sujeto se levanta y camina, normalmente en el primer tercio de la noche.

El sujeto tiene disminución del estado vigil y de la reactividad a estímulos, mirada fija y perdida, y ausencia relativa al diálogo o a los esfuerzos por despertarlos.

Suele existir amnesia del episodio, al que suele seguir un período de confusión que remite en breve. Se puede presentar asociado a otras parasomnias asociadas al sueño REM y en adultos coexiste normalmente, a diferencia de los niños, con estados de ansiedad, trastornos de la personalidad, del estado de ánimo u otros trastornos mentales.

Afecta a ambos sexos por igual, con antecedentes familiares en el 80% de casos, más entre los 4 y los 12 años y suele desaparecer después de la adolescencia.

Si aparecen fenómenos de sonambulismo por vez primera en un adulto, se deberá sospechar consumo de sustancias o descartar enfermedad neurológica.

## **Terrores nocturnos**

Es un despertar brusco, precedido de gritos, llanto o sensación de pánico, que se acompaña de intenso miedo y signos vegetativos, que dura de 1 a 10 minutos.

No suele responder a los esfuerzos de terceros por despertarlo y presenta amnesia de lo sucedido al levantarse.

Aparece como el sonambulismo en el primer tercio de la noche, en fase de baja actividad. En un 3% de niños y menos del 1% de adultos jóvenes.

Hay un mayor riesgo de su padecimiento en pacientes con trastorno por estrés posttraumático, o de ansiedad generalizada.

## **Somniloquia**

Es la producción de sonidos con frecuencia ininteligibles o de habla durante el sueño. Es un fenómeno muy común, sin despertar simultáneo, en episodios breves e infrecuentes, en personas que están sometidas a estrés emocional. A veces incluye contenidos hostiles o angustiosos.

Pueden ser espontáneos o inducidos al conversar con el individuo dormido.

## **Pesadillas**

Episodios atemorizadores que suelen despertar al individuo en fase REM, en el último tercio de la noche. Suele ser un episodio onírico largo con atemorización creciente, que se recuerda al despertar con detalle, y que no se acompaña de desorientación ni confusión. Son muy frecuentes, especialmente en la infancia. A veces suceden durante el sueño No-REM.

## **Síndrome de Piernas Inquietas**

El Síndrome de Piernas Inquietas (SPI), es una de las causas médicas más frecuentes del insomnio. Consiste en la aparición de molestias en las piernas durante situaciones de repo-

so, junto con la sensación imperiosa de necesidad de moverlas, lo que alivia temporalmente la sintomatología.

Descrito en el siglo XVII por el médico inglés Willis, el Síndrome de Piernas Inquietas (SPI) es, sin embargo, un auténtico desconocido para las personas que lo padecen a pesar de ser una enfermedad frecuente.

En los países occidentales, entre un 5 y un 10% de la población adulta padece este trastorno y en las personas de más de 65 años, entre el 15 y el 20%.

Puede considerarse una enfermedad infradiagnosticada e infratratada, pese a su frecuencia y a que existen tratamientos algo más eficaces en la actualidad.

Comienza a padecerse de manera esporádica durante la infancia, pero es a partir de los 40 años cuando se hace más continuada y con molestias más fuertes.

Su sintomatología consiste en la aparición de molestias en la parte inferior de las piernas, como hormigueos, pinchazos, dolor, desasosiego o sensación subjetiva de necesidad de movimiento y tiene como principal característica su aparición en situaciones de reposo, aliviándose con el movimiento.

Los síntomas parecen empeorar durante períodos de estrés, de disturbios emocionales y afectan principalmente durante la tarde y las primeras horas de la noche, por lo que las personas que lo sufren suelen notar las molestias cuando se van a la cama, e incluso desarrollar ansiedad anticipatoria. Quienes padecen el SPI suelen sufrir insomnio, por lo que la perturbación del sueño, repercute negativamente en su calidad de vida diurna. Al dormir mal cambia el carácter; causa o incrementa problemas emocionales, aumenta la irritabilidad y la agresividad, y las molestias en las piernas, acarrearán problemas a la hora de conducir un coche, e incluso, al hacer un viaje largo en avión, puede convertirlo en un drama por la necesidad imperiosa de mover las piernas.

Las personas que sufren el SPI desconocen lo que les ocurre, y ante la negatividad de las pruebas que se le realizan para descartar otras patologías, como la claudicación, llegan a pensar que tienen una enfermedad psiquiátrica.

Los pacientes no asocian el malestar que sufren en las piernas con sus trastornos del sueño y tienen dificultades para explicar a su médico lo que en realidad le sucede. A ello se añade el que, con frecuencia, los médicos no piensan en el SPI a la hora de realizar el diagnóstico diferencial de la patología que el sujeto presenta, por lo que el paciente experimenta la sensación de no ser comprendido, lo que le provoca una baja autoestima.

A lo largo de las últimas décadas se han producido avances en el conocimiento de sus causas y tratamiento. Parece que una disminución de la dopamina, o de la actividad de los receptores de dicha sustancia en el cerebro, sería la principal causa que originaría el síndrome. Un déficit en la utilización, transporte y almacenamiento de hierro en el cerebro, también podría estar implicado en la etiología de la enfermedad, lo que impulsaría al SNC a enviar señales confusas a brazos y piernas.



A su vez, la falta de hierro provocaría problemas en la producción de dopamina. También se ha sugerido la existencia de un déficit de receptores dopaminérgicos D2 en el síndrome de piernas inquietas.

En el 70% de los casos no se encuentra ningún factor causal, por lo que se etiquetan como primarios. De estos, cerca de un 30% tienen miembros entre sus familiares directos con el mismo problema, por lo que se sospechan causas genéticas. Los estudios de agregación familiar muestran un patrón de transmisión autosómico dominante. Además, existe la evidencia de que, en las familias afectadas, la edad de comienzo de los síntomas se adelanta en cada generación.

En el 30% de casos restante, llamados secundarios, se considera que existe una vinculación causal entre este síndrome y otra patología previa. Así, es común la aparición de este cuadro en situaciones en las que existe un déficit de hierro. Puede aparecer durante el tercer trimestre del embarazo y en este caso, el embarazo podría actuar como factor precipitante, permaneciendo el cuadro de manera crónica tras el parto.

Aproximadamente la mitad de las personas que padecen insuficiencia renal crónica presentan este síndrome. También existe vinculación causal con las neuropatías periféricas, principalmente por amiloidosis, crioglobulinemia o formas axonales hereditarias. Se cita también relación causal con carencias de ácido fólico, y con la coexistencia de diabetes, artritis reumatoide, insuficiencia venosa, mielopatías y radiculopatías, aunque faltan estudios concluyentes.

### El ronquido

No es un trastorno del sueño, si no una anomalía anatómico-funcional de las vías aéreas superiores que puede originar a su vez, graves trastornos del sueño.

El ronquido es un sonido respiratorio ronco, producido por la vibración de los tejidos flexibles de una vía aérea superior estrecha, de una frecuencia de 400 a 200 Hz y con una intensidad superior a los 60 decibelios.

Hablamos de roncopatías crónicas para abarcar las entidades secundarias a un aumento anormal de las resistencias de las vías aéreas superiores ligadas al sueño, en las que se producen ronquidos. Se pueden clasificar en ronquido simple, alto habitual o social, y del que se acompaña con síndrome de apnea obstructiva del sueño.

En los dos primeros, no hay evidencia de resistencias de la vía aérea superior, ni mayores riesgos, pero sí de ambos, en el que se asocia con el SAOS. A veces los primeros, terminan con el paso del tiempo en el tercero.

Normalmente, la musculatura de la faringe mantiene abierta la vía respiratoria, pero durante el sueño, la relajación de esos músculos en el contexto de una vía aérea superior estrecha, hace que casi quede colapsada, por lo que el paso del aire provoca su vibración sonora.

En el caso de un colapso completo de esa vía aérea durante el sueño, que impida el paso del aire, se producen apneas, es decir, períodos prolongados sin movimientos respiratorios.

Estas provocan disminuciones significativas de la PO<sub>2</sub> y aumentos de la PCO<sub>2</sub>, por lo que se estimulan de nuevo los intentos respiratorios, lo que da lugar a resoplidos y ronquidos, que seguirán de nuevos períodos de apnea.

Todo ello, repetido cientos de veces por noche, tiene como consecuencia un sueño fragmentado e inquieto, no satisfactorio, con repercusión en la actividad diurna del sujeto por la somnolencia que conlleva, y aumento de la actividad simpática, con elevación de la frecuencia cardíaca, hipertensión pulmonar y sistémica, y mayor riesgo de enfermedad cardiovascular.

Los ronquidos se producen con mayor frecuencia durante el decúbito supino, y se ven influenciados por la presencia de obesidad, retrognatía, o el tamaño lingual, así como por el consumo de sustancias depresoras del SNC, la congestión nasal o su obstrucción, sea esta crónica o aguda.

Hay una mayor predisposición en los hombres, y aparece casi en el 50% en los mayores de 65 años.

### Orientaciones de diagnóstico diferencial

A la hora de establecer un diagnóstico del trastorno del sueño (TS) que padece una persona concreta, el DSM-IV-TR-AP, establece una serie de pasos a seguir por el clínico para llegar a un diagnóstico diferencial. A ellos remitimos al lector interesado en profundizar en el tema.

Pero modificados aquellos, y de forma muy somera, resumiremos los datos básicos de la historia clínica que pueden ayudar a la hora del necesario diagnóstico diferencial, del siguiente modo:

- ¿Coexiste una enfermedad médica?: pensar en TS debido a ella.
- ¿Hay consumo de sustancias de abuso o fármacos?: pensar en TS debido al consumo de sustancias concretas.
- ¿Hay trastorno mental?: pensar en insomnio o hipersomnía debido a él.
- ¿Hay relación del TS con cambios horarios?: pensar en trastorno del ritmo circadiano (retraso de fase, adelanto de fase, jet lag, trabajo a turnos, etc.).
- ¿Los síntomas son sucesos que aparecen durante el sueño?: pesadillas, terrores nocturnos, sonambulismo, otras parasomnias no especificadas.
- ¿Existe relación del TS con la respiración?: pensar en SAOS, etc.
- ¿El síntoma primario es el insomnio?: si dificulta para iniciar o mantener el sueño, una vez descartadas otras posibles causas, insomnio primario.
- ¿El síntoma primario es una somnolencia excesiva?: si se acompaña de ataques de sueño y pérdida de tono muscular, pensar en narcolepsia e indagar la posible existen-

cia de episodios de cataplejía. Si solo somnolencia con alteraciones significativas pensar en TS relacionado con la respiración. Si hay historia de sesteos repetidos, en hipersomnolia primaria.

- ¿Hay TS significativo, pero sin cumplir criterios anteriores?: pensar en disomnolia no especificada.
- ¿No existe un TS nítido, pero sí presencia de síntomas?: pensar insomnio, somnolencia, alteraciones del sueño.

Es imprescindible pues, que ante una demanda con quejas relacionadas con el sueño, nos cuestionemos una aproximación etiológica en función de los datos obtenidos en la anamnesis. Y lógicamente, en función de ella, deberemos considerar la posibilidad de que sea necesaria la realización de las pruebas complementarias que más oportunas sean al caso. Todo ello, se debe llevar a cabo antes, como condición *sine qua non*, de plantear o sopesar cualquier opción farmacológica o terapéutica. Tratar lo desconocido conlleva errores muy conocidos.

No es infrecuente que a partir de la demanda de un paciente que consulta por sus problemas de sueño, podamos llegar al diagnóstico de patologías graves en las que, el trastorno del sueño consultado, no es más que uno de sus síntomas acompañantes.

Aquí radica precisamente la importancia de que cualquier sanitario, farmacéutico incluido, mediante sus conocimientos en este problema, posea las habilidades necesarias que permitan, desde su inicio, encauzar debidamente el estudio de un síntoma, que a veces no es más que la punta del iceberg de la verdadera patología subyacente.

De otro modo, si admitiéramos la hipótesis de que a tal síntoma, corresponde sin más tal solución, que con frecuencia el propio paciente demanda en forma de “*pastilla mágica*”, la pérdida de tiempo en la solución de su patología real, conllevaría una responsabilidad culposa para el sanitario actuante.

## Cuestionarios de evaluación del sueño

En la evaluación de los trastornos del sueño, puede ser de ayuda la utilización de diversos cuestionarios, que intentan precisar las características del trastorno que presenta el paciente, y sus repercusiones sobre las actividades de su vida diaria. Entre ellas, destacamos como más utilizadas:

**La escala de Somnolencia de Epworth (The Epworth Sleepiness Scale)** proporciona un índice de la propensión al sueño y ha sido evaluada en pacientes con apnea de sueño y correlacionada adecuadamente con el índice de trastorno respiratorio.

**La Escala de Somnolencia de Stanford (Stanford Sleepiness Scale o SSS)** fue desarrollada a principios de los años 70 con el objetivo de cuantificar respuestas subjetivas sobre el nivel de somnolencia. Entre las respuestas, el sujeto debe elegir la que mejor describa su estado en ese momento. Los resultados en esta escala se correlacionan bien con medidas objetivas de somnolencia. Las puntuaciones bajas indican “alerta” mientras las altas son indicativas de somnolencia.

**Índice de calidad del sueño de Pittsburg (PSQI)** es un cuestionario autoadministrado. Consta de 19 ítems autoevaluados por el paciente y 5 cuestiones evaluadas por el compañero/a de cama. Las cinco últimas cuestiones son utilizadas como información clínica adicional, pero no contribuyen a la puntuación total del PSQI. Los 19 ítems analizan los diferentes factores determinantes de la calidad del sueño, que se agrupan en 7 componentes: calidad del sueño, latencia del sueño, duración del sueño, eficiencia del sueño, alteraciones del sueño, uso de medicación para dormir y disfunción diurna.

**Escala de Insomnio COS (Cuestionario Oviedo de Sueño)** es un cuestionario heteroadministrado, de ayuda diagnóstica para los trastornos del sueño tipo insomnio e hipersomnia según los criterios DSM-IV y CIE-10. Debido a su sencillez, los autores sostienen que se puede aplicar también autoadministrado. Está formado por 15 ítems, de los que 13 de ellos se agrupan en subescalas diagnósticas: satisfacción subjetiva del sueño (1 ítem), insomnio (9 ítems) e hipersomnia (3 ítems). La subescala de insomnio explora, además, varias dimensiones (latencia del sueño, duración, eficiencia, disfunción diurna) y proporciona información sobre la gravedad del mismo. Los 2 ítems restantes proporcionan información sobre el uso de ayuda de cualquier tipo para dormir o la presencia de fenómenos adversos durante el sueño (parasomnias, ronquidos). Su interpretación se realiza fácilmente a través de las puntuaciones de cada subescala. La subescala de satisfacción subjetiva del sueño oscila entre 1 y 7 puntos. La puntuación de la subescala de insomnio oscila entre 9 y 45 puntos. La puntuación de la subescala del hipersomnia oscila entre 3 y 15 puntos.

### Bibliografía recomendada

Aizpiri J, Barbado JA, Cañones P, Fernández A, Gonçalves F, Rodríguez JJ, De la Serna I, Solla JM. *Manual de Habilidades en Salud Mental para Médicos Generales*. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Madrid, 2003.

Gonçalves Estella F, Zamorano Bayarri E, Esteban Sobrevuela JM. *Guía de Buena Práctica Clínica en Patología del Sueño*. Ministerio de Sanidad y Consumo. OMC Ed. IM&C, Madrid, 2005.

*Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria*. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009.

Guyton y Hall. *Tratado de Fisiología Médica*. Elsevier editorial. 11ª ed. Barcelona, 2008.

Kaplan H., Sadock B., Grebb J. *Sinopsis de Psiquiatría*. Editorial Panamericana. 7ª ed. Madrid, 1996.

[www.sleepfoundation.org](http://www.sleepfoundation.org)



# Trastornos del sueño: evaluación y tratamiento

## Introducción

Los estudios de prevalencia muestran que alrededor de un tercio de los adultos sufre algún tipo de trastorno del sueño en el transcurso de su vida.

El antiguo aforismo médico de “*cuando el paciente se queja, algo le duele*”, es igualmente cierto en lo referente a los trastornos del sueño, y su queja traduce normalmente la percepción subjetiva de un sueño no reparador y su demanda de ayuda. Por ello, se ha de proceder a valorar su queja con el rigor necesario, sin minusvalorar a priori, y ello en un contexto de confianza, empatía y respeto, mostrando al paciente tanto nuestro interés por su queja, como nuestra mejor disposición a la ayuda. Y siempre, con la objetividad necesaria.

Será necesario poder discriminar tanto el tipo de trastorno de sueño que el paciente presenta, como descubrir los factores posiblemente asociados que condicionan su aparición y su permanencia en el tiempo. Nuestra evaluación deberá ser exhaustiva y meticulosa.

En todo paciente que consulta por quejas relacionadas con los trastornos del sueño, se deberá realizar una historia clínica completa, lo que requerirá, al menos de una media hora para su elaboración. En ocasiones, además será necesaria la petición de las pruebas complementarias oportunas al caso, como analíticas, radiológicas, electrocardiografía, etc., con el fin de descartar otras patologías, orgánicas o psíquicas, que puedan estar influyendo en la aparición o cronicidad de su trastorno.

La importancia de una correcta evaluación estriba en que, a los trastornos del sueño, se asocian la percepción subjetiva de mala calidad de vida, un menor rendimiento laboral e intelectual, un aumento de la accidentabilidad global, con sensación de malestar físico y tendencia al consumo de sustancias de abuso. Y todo ello con repercusiones que no debemos minusvalorar en las esferas individual, familiar, laboral, socioeconómica e incluso cultural.

Del mismo modo que los trastornos del sueño, a veces son sólo un síntoma más que nos revela la existencia de otras patologías subyacentes no conocidas hasta entonces, su presencia continuada en el tiempo puede ayudar a la aparición de otras patologías, bien psíquicas, bien orgánicas, que repercuten negativamente en la calidad de vida del que los padece.

Los hipnóticos son los fármacos más utilizados por la comunidad médica para tratar los problemas del sueño. Pero ni son la panacea, ni el único tratamiento, ni probablemente la mejor solución, especialmente en una sociedad como la actual, que se engaña a sí misma *cuasi* con dolor; hábilmente influenciada por la industria farmacéutica, pensando y difundiendo que, cualquier problema de la vida, tiene una *pastilla mágica* con la que solucionarlo.

Los hipnóticos son fármacos que pueden volverse contra el médico, y contra el bienestar del propio paciente, cuando no se utilizan adecuadamente. Hay que poner un especial

énfasis en su correcta indicación, en el control del tiempo durante el cual deban a ser utilizados, y en su retirada pactada a corto o medio plazo, o incluso si fuere necesario, en su utilización intermitente mediante el intercalar períodos de *vacación terapéutica*.

Bien utilizados, estos psicofármacos, proporcionan bienestar y calidad de vida al paciente, pero utilizados a largo plazo, sin control o sin indicación correcta, pueden provocar dependencia psicológica primero y física después.

Seguramente muchos de los pacientes que terminan con adicción a los hipnóticos, acudieron a consultar por un insomnio puntual, problema que quizá se magnificó innecesariamente, que tal vez no debió medicalizarse, y que si se hizo, podría haberse resuelto con medicación hipnótica de forma igualmente puntual. Pero con el paso del tiempo, la dejadez de los implicados y su uso sin la necesaria reevaluación, terminan por condenar al paciente a tener, no uno, si no dos problemas: el del insomnio que persiste y el de una dependencia farmacológica indeseada.

Como norma general a tener siempre presente, recordemos que no hay hipnóticos buenos o malos, si no hipnóticos, bien o mal utilizados. Y que es responsabilidad de todos los intervinientes en la búsqueda de la solución de un trastorno concreto del sueño, sanitarios y paciente, recordar que en medicina, lo que no es necesario está formalmente contraindicado, y que cuando la utilización de un hipnótico es aconsejable, debe hacerse conforme a la *lex artis*, asumiendo cada cual su responsabilidad tanto en la indicación, como en la prescripción y en su uso.

### Evaluación clínica del paciente con trastornos del sueño

Puede ser de ayuda, el solicitar al paciente que lleve a cabo un meticuloso registro, durante dos semanas seguidas, de aquellos datos más relevantes para la historia clínica, como las horas de levantarse y acostarse, las horas de sueño totales, los despertares nocturnos si los hubiere, así como la calidad del sueño y de la vigilia, el registro de los medicamentos que haya utilizado, dejando constancia de la hora de su ingesta. Y en esas anotaciones, sería recomendable incluir, la de cualquier otro acontecimiento, vivido durante esos días, que haya podido tener repercusión sobre la vida emocional del paciente. Deberá registrar además, sus hábitos de dieta, tiempos, tipos y horarios de su ejercicio físico, laborales, el consumo de tóxicos u otras sustancias tanto legales como no, así como cualquier otra condición relevante del entorno en el que desarrolla su vida en esos días.

#### Anamnesis

¿Cuál es la queja concreta del paciente?, ¿desde cuándo le sucede? ¿con qué frecuencia? ¿cuál es su intensidad? ¿a qué lo atribuye? ¿qué repercusiones tiene sobre sus actividades de la vida diaria? ¿qué soluciones ha intentado antes de solicitar nuestra ayuda? ¿con qué éxito?

Será necesario realizar una anamnesis lo más detallada posible de los hábitos del paciente durante el ciclo vigilia-sueño de 24 horas. Los hábitos de sueño y los generales de la vida del paciente nos proporcionan una primera información acerca de las características básicas del problema, su intensidad, magnitud, duración, naturaleza y consecuencias.

Nos podremos hacer una idea aproximada de lo que está sucediendo, cuando sepamos cuanto tiempo tarda en dormirse tras ir a la cama; si presenta despertares nocturnos, cuantos tiene a lo largo de la noche y de qué duración cada uno; cuanto tiempo pasa dormido en total; a qué hora se acuesta y a cuál se levanta, y el tiempo que transcurre desde el último despertar hasta hacerlo; con qué frecuencia le sucede y desde cuándo. Indagaremos sus hábitos de sueño y las condiciones ambientales en las que duerme; qué actividades realiza a lo largo del día y especialmente cuáles en las horas previas al descanso nocturno.

Es importante tener en cuenta cómo define su calidad de sueño, si como agitado, no reparador, intranquilo, etc., y de modo especial, indagar las repercusiones de toda índole, que su trastorno de sueño pueda tener sobre sus actividades diurnas, en sus esferas individual, familiar, social y laboral, y si son más evidentes a unas horas que a otras, o si aparecen mientras realiza unas actividades determinadas u otras. Del mismo modo, será necesario obtener información acerca de sus hábitos de sueño a lo largo de los años previos a la aparición del problema, así como con qué cambios en su biografía relaciona su aparición, si es que los hubo.

Las necesidades de sueño, en horas, varían de unas personas a otras, por lo que lo importante no será su número, de interés relativo, sino sus variaciones sobre lo que para él es normal, su repercusión sobre las tareas diurnas, su estado de ánimo, de alerta y de atención diurnas, su capacidad de concentración y la sensación, de bienestar o malestar, asociada o atribuida al trastorno.

Generalmente la queja del paciente suele centrarse en un sueño subjetivamente no reparador; escaso en el tiempo, con frecuentes despertares nocturnos, o somnolencia diurna excesiva.

Aunque suele acudir a consulta por propia iniciativa, con frecuencia lo hará a sugerencia de su pareja, que puede presentar a su vez trastornos de sueño secundarios a los de la persona que consulta. Así, por ejemplo, sucede con la mujer del sujeto roncador; o del que presenta movimientos excesivos durante el sueño, que impiden la conciliación o el mantenimiento del sueño de quien con él cohabita, y que le presiona a consultar bajo la advertencia de que si no lo hace, dormirán en lo sucesivo en habitaciones distintas.

Además de reflejar una historia de 24 horas de los hábitos del sujeto, conviene indagar sus interpretaciones de lo que le está sucediendo, sus creencias y expectativas, a qué atribuye su estado y qué consideraría él como sueño reparador. Es fácil de suponer, por ejemplo, que un paciente que atribuye sus problemas de sueño *“a la influencia del mal de ojo al que le somete su vecino”* y para el que su única expectativa es *“que lo detengan y condenen por brujo”*, requerirá de un abordaje y una evaluación radicalmente distinta de aquel otro que lo achaca al calor en su domicilio por las temperaturas estivales reinantes esos días. Y que sus pronósticos y tratamientos respectivos, también lo serán.

Los datos así obtenidos, servirán en todo caso de orientación para el diseño del resto del estudio que, en ocasiones, será necesario complementar mediante las pruebas complementarias que se estimen necesarias.

Siempre que sea posible habrá que obtener, además, información de las personas que presencien habitualmente el sueño del paciente, indagando la presencia de ronquidos, pausas



respiratorias de más de diez segundos, movimientos corporales inusuales, o sonambulismo. Así, por ejemplo, en un paciente cuya queja sea simplemente de que "no descansa", y del que su pareja nos informa de que ronca a menudo y "a veces es como si se asfixiara", tendremos más motivos para sospechar un síndrome de apnea del sueño y dirigir nuestro estudio en este sentido.

Será necesario prestar atención a las condiciones básicas del hábitat en el que el sujeto duerme, incluyendo temperatura, grado de humedad, ruidos presentes, intensidad de la luz, incomodidad de la superficie sobre la que descansa y cualquier otra circunstancia que sea digna de destacar. También, por ejemplo, si utiliza la radio, el televisor o el ordenador en su dormitorio, o si los deja activos mientras intenta dormir, si duerme con el teléfono móvil bajo la almohada, cosa no infrecuente entre los adolescentes para la ocultación a los ojos paternos, etc.

En ese sentido no es infrecuente la consulta al médico de cabecera de quien se queja de un dormir insatisfactorio, en el que se descubren condiciones franca y objetivamente inadecuadas y perturbadoras para el sueño, y de simple sentido común, como dormir en ambiente de elevada temperatura, mientras escucha la radio o la televisión, con la luz de la mesita de noche encendida, o que acostumbra a irse a la cama a planificar en detalle lo que hará al día siguiente. Y ni que decir tiene de aquellas personas que aprovechan como norma el inicio del descanso nocturno a dos, para discutir, "y *pasar-se factura*" mutua por los avatares cotidianos y las desventuras de su infeliz vida en pareja.

Los hábitos irregulares de sueño pueden ser causa determinante de insomnio o contribuir a perpetuarlo. La alternancia de turnos de trabajo o las variaciones frecuentes en los horarios de la hora de acostarse o de levantarse, siestas u otras actividades, pueden producir patrones irregulares de sueño-vigilia que condicionarán la aparición de trastornos en el sueño.

Los hábitos alimenticios también influyen. Cenas copiosas pueden originar dificultad para la conciliación del sueño, mientras que situaciones de hambre, parecen ocasionar despertar precoz. El consumo de alcohol, café, chocolate, té, bebidas con cola, o el tabaco, pueden producir insomnio, en particular el cafeinismo, causa poco reconocida de insomnio a pesar de su frecuencia.

Del mismo modo, personas que duermen sin problema alguno a pesar de la utilización por costumbre de esas sustancias no aconsejables en los momentos previos al descanso nocturno, cuando dejan de hacerlo por alguna razón puntual, pueden presentar trastornos del sueño hasta su acostumbramiento a la nueva situación. El hombre es un animal de costumbres, hasta de las malas, y sus cambios repentinos pueden repercutir en su calidad subjetiva de sueño.

Por ello, la anamnesis debe ser global e integradora, que incluya alimentación, estilos de vida, interpretaciones del problema, fármacos empleados para otras patologías médicas, existencia de acontecimientos estresantes recientes, etc.

Como norma general, el insomnio agudo no suele ser patológico y es fundamentalmente reactivo a multitud de factores.

En ese sentido, el sueño se ve muy influenciado por las experiencias vitales recientes, el consumo de fármacos, sustancias de abuso, factores ambientales y la presencia de patologías físicas o psíquicas en el individuo.

En los pacientes con insomnio crónico, un 40-70% de los casos presentan un trastorno mental coexistente y entre los pacientes con trastorno mental, entre el 20 y el 80%, presentan como queja el insomnio.

El insomnio es un factor de riesgo importante para la aparición de ansiedad, depresión, alcoholismo y otras toxicomanías.

Respecto a los estados de somnolencia, podemos clasificarlos en:

- Leves, si el episodio se presenta mientras el sujeto realiza actividades secundarias, como ver la televisión.
- Moderados, si aparece en situaciones de actividad física ligera como conducir un vehículo.
- Graves, si lo hace durante la realización de actividades físicas que requieren atención importante, como comer, hablar, etc.

### Estudio médico general

Los problemas del sueño, no se resuelven ni deben ser objeto de conversación o consulta apresurada de pasillo, ni su orientación terapéutica debe indicarse mientras se cierran las puertas del ascensor. Del mismo modo, desde detrás del mostrador de la Oficina de Farmacia, no tiene sentido el análisis del trastorno del sueño, ni la toma de decisiones al respecto. Obligadamente, son necesarias otras condiciones muy distintas.

El estudio médico no debe olvidarse nunca, e incluirá una exploración física completa, con registro de constantes y datos antropométricos, que forma parte del estudio integral que es siempre necesario realizar.

No dar nada por supuesto y solicitar las pruebas complementarias que se consideren adecuadas en cada caso: analítica básica, glucemia, perfil tiroideo, electrocardiograma, pruebas de radiología, etc.

Son múltiples y muy variadas, las patologías orgánicas que pueden ser causa de alteraciones, temporales o crónicas, del sueño y muy especialmente todas aquellas que cursan con dolor, tanto agudo como crónico, incapacidad, o falta de autonomía. Evidentemente, su control debe gozar de prioridad absoluta.

La mera relación de las patologías orgánicas con influencia sobre el sueño, sería prolija, pues pueden estar referidas prácticamente a cualquier órgano o sistema, y es labor del clínico su despistaje diagnóstico.

En ese caso, el trastorno del sueño suele ser un síntoma más del padecimiento y cuya remisión puede conseguirse con el adecuado control de la enfermedad de base. Otras veces, la causa no es el propio padecimiento *per se*, si no, con frecuencia, un efecto secundario de los fármacos empleados en su terapéutica.

Es preciso recordar aquí la importancia del estudio de la función tiroidea. Su importancia es tan clara, como la frecuencia con la que se olvida solicitarlo. El hipertiroidismo es una causa frecuentemente asociada al insomnio, pero el hipotiroidismo suele serlo a la hipersomnia.

Las intervenciones quirúrgicas producen con frecuencia insomnios transitorios, muchas veces por el simple desajuste homeostático que pueden producir por sí mismas, pero otras, mediante la activación, o *efecto gatillo*, de cuadros de ansiedad o de reacciones de adaptación.

## Estudio de fármacos y terapias utilizadas previamente

Cuando un paciente que está previamente medicado, independientemente de por la causa que fuere, presenta variaciones en su patrón normal de sueño, el médico está obligado a pensar prioritariamente en descartar un posible origen iatrogénico de sus alteraciones. Saber con todo detalle a qué terapias, de cualquier índole, está o se ha sometido con anterioridad el paciente, y que su médico a veces ignora, nos puede servir para comprender mejor el caso. Ejemplo conocido es la influencia de los beta-adrenérgicos utilizados como broncodilatadores, que mal utilizados provocan alteraciones en el sueño. Se ha descrito la posible asociación del enalapril en la aparición del síndrome de piernas inquietas

Muchos fármacos modifican el sueño. Algunos antidepresivos, las anfetaminas, los corticoides o los betaestimulantes producen con frecuencia insomnio.

La abstinencia de fármacos sedativos, tras el cese brusco de su consumo, como las benzodiazepinas de vida media corta, barbitúricos o meprobamato puede producir insomnio. Lo mismo sucede con el alcohol, que el paciente utiliza empíricamente para controlar su ansiedad, y al que descubre como sedante de vida media corta y por tanto, con poder adictivo. La utilización en dosis inadecuada de valeriana, engancha igualmente.

No es infrecuente que pacientes con insomnio crónico, acudan a consulta con su problema tras el fracaso de varios métodos ensayados previamente por él, realizados de forma irregular; no reglada y muchas veces errónea de base, por consejos y experiencias en otros de lo más variopinto.

Muchas sustancias cuyo empleo es ilegal, pero frecuente, como el cannabis, la cocaína, o las drogas de síntesis, pueden inducir también insomnio.

Por el contrario, las benzodiazepinas de vida media larga pueden originar situaciones de hipersomnia más o menos duradera que contribuye, entre otros factores, a incrementar el riesgo de accidentes de todo tipo: domésticos, de circulación, laborales, etc.

## Estudio psiquiátrico-psicopatológico

Los problemas de sueño con frecuencia son debidos, o influenciados en su curso, por problemas emocionales, dificultades de la vida diaria, trastornos psicológicos, reacciones de adaptación o consumo de tóxicos.

En ocasiones, son un síntoma más en el curso de múltiples trastornos psiquiátricos o del comportamiento, ya conocidos en el sujeto. Su estudio, nos revelará muchos factores que pueden ser causa del trastorno del sueño o contribuir a su cronificación.

La utilización complementaria de distintas escalas de evaluación de depresión o ansiedad, puede ser de interés para el médico de atención primaria, porque ambas patologías pueden ser causa, cuando no consecuencia de los trastornos del sueño.

Así, las reacciones a situaciones estresantes y la ansiedad consecuente, pueden originar insomnio transitorio o crónico en la mayoría de los pacientes, sobre todo cuando lo es de conciliación.

Los trastornos de ansiedad generalizada, los de personalidad y los distímicos son causas habituales de alteraciones del sueño de conciliación.

Muchos pacientes insomnes presentan rasgos obsesivos de personalidad.

Los trastornos depresivos son causa frecuente de insomnio de conciliación y/o de mantenimiento y de hipersomnia matutina. En pacientes depresivos, el despertar matutino precoz se acompaña de un empeoramiento del estado del ánimo y agravamiento de la ideación suicida. De hecho, muchos suicidas lo son *“del amanecer”* por el momento en el que lo realizan, tras un despertar precoz.

Los procesos orgánicos cerebrales, el alcoholismo y el consumo de otras sustancias de abuso, pueden ser causa de perturbaciones del sueño.

### Pruebas diagnósticas en los trastornos del sueño

El objetivo de estos estudios, es lograr conocer la distribución de las fases 1, 2, 3 y 4 del sueño No-REM y el REM, la duración del sueño y la presencia de posibles episodios peculiares durante el mismo. Las pruebas más habituales son la polisomnografía, el test de latencias múltiples, la actigrafía y la pulsioximetría.

Para estudiar el sueño es preciso colocar electrodos que miden la actividad eléctrica cerebral en el registro electroencefalográfico, y otro tipo de sensores que van a valorar los movimientos de los músculos de las piernas o brazos, movimientos respiratorios, saturación de oxígeno, posición corporal, pulso, ECG, EMG de mentón y movimientos de los ojos. Según el tipo de estudio que se desee realizar, se colocarán más o menos electrodos para la prueba.

La finalidad de los estudios de sueño es diagnosticar anomalías del sueño que pueden ser responsables directos o indirectos tanto de problemas del sueño nocturno, como de sus complicaciones diurnas. De hecho ahora se habla de disomnias y no sólo de hiper o insomnias, ya que muchas veces, las personas que duermen mal durante la noche, presentan somnolencia diurna anormal.

Existen distintos tipos de estudios según la alteración del sueño que se busca por los síntomas del paciente. La queja más habitual es la dificultad para dormir (insomnio). En estos

pacientes la polisomnografía corrobora y clasifica el tipo y gravedad del insomnio, porque indicará si existe una dificultad para conciliar el sueño, para mantenerlo, si existen despertares, o despertar precoz matutino.

Una queja muy frecuente para realizar estudio del sueño, es la presencia de somnolencia diurna. Aquí los estudios polisomnográficos van a ayudar al médico a conocer si existe un factor nocturno que influya en ese síntoma.

De hecho, pacientes con apneas obstructivas del sueño se quejan, no ya de roncar, de lo que se quejará el cónyuge, sino de su cansancio y somnolencia diurna. El síndrome de apnea del sueño es muy frecuente en pacientes de mediana edad, especialmente en roncadores con sobrepeso. Su importancia estriba en que puede tener complicaciones como hipertensión, problemas cardíacos o isquemia cerebral, por lo que es importante detectarlo pronto y tratarlo. En ocasiones adelgazar es suficiente para mejorar la situación, pero muchas veces requieren el tratamiento con un dispositivo de cámara que introduce aire a presión por la nariz, denominado CPAP.

Otros trastornos como los movimientos periódicos de las piernas pueden dar síntomas parecidos.

La enfermedad de más somnolencia, a veces en situaciones insospechadas, es la narcolepsia. En ella es conveniente estudiar la noche y además, realizar el test de las siestas o test de latencias múltiples, para confirmar el diagnóstico, ya que existe tratamiento eficaz y sin él la enfermedad es muy invalidante.

Con los estudios polisomnográficos es posible también diagnosticar episodios peculiares que aparecen por la noche, como despertares, somniloquios, sonambulismo, bruxismo, terrores nocturnos y otros.

Las crisis epilépticas son más frecuentes durante el sueño, y a veces es necesario estudiar el sueño para poderlas diagnosticar correctamente.

## Polisomnografía

La polisomnografía nocturna es un estudio inocuo para el paciente, ya que no presenta ningún efecto adverso o indeseable. No existen corrientes eléctricas hacia el paciente, ni radiaciones, y se realiza sin ningún tipo de anestesia o sedación. El paciente duerme espontáneamente, durante un tiempo variable, normalmente unas 8 horas, mientras los aparatos registran su sueño, lo que posibilita una mayor precisión diagnóstica,

La polisomnografía se realiza ingresado en la Unidad de Sueño del hospital.

Se colocan todos los electrodos y sensores posibles, ya que interesa conocer el máximo de variables corporales durante el período de sueño. Los electrodos se colocan por la tarde o a primera hora de la noche, y se registra lo acaecido durante un sueño lo más natural posible. A pesar de la incomodidad de los cables, suele conseguirse un sueño suficiente que nos dará una idea de su estructura habitual y de la existencia o no de fenómenos anormales.

Anteriormente se empleaban sistemas de registro en soporte papel, técnica que ha sido sustituida por sistemas más modernos de registro en cinta o digitalizados. Tras el registro,

el ordenador realiza un análisis automático, que luego es cotejado y corregido por el especialista en sueño.

En pantalla se revisan los sucesos del sueño, se ven las apneas u otros fenómenos, y se realiza el estadiaje de las distintas fases del sueño. Hay que revisar las 8-10 horas de sueño y sigue siendo, a pesar de los avances, un procedimiento largo.

Esta técnica neurofisiológica, estudia el sueño mediante el registro de múltiples parámetros fisiológicos durante el ciclo vigilia-sueño, entre los que se incluyen el electroencefalograma, el electromiograma, el electrooculograma (EOG), la pulsioximetría, flujo aéreo nasal y bucal, movimientos torácicos y abdominales, el ronquido, el electrocardiograma (ECG) y registros de la presión arterial.

Un buen sueño es aquel en el cual se distribuyen cíclicamente todas las etapas del mismo, incluyendo una duración y continuidad adecuadas y suficientes para reestablecer la dinámica de la vida diurna al despertar.

La polisomnografía permite diferenciar la apnea central, de la apnea obstructiva o de una mixta. Además, una vez instaurado el tratamiento oportuno, puede efectuarse un registro polisomnográfico para comprobar que está siendo eficaz.

### **Pulsioximetría**

Es la medición no invasiva del oxígeno transportado por la hemoglobina en el interior de los vasos sanguíneos. Se realiza con el pulsioxímetro, que solamente requiere la correcta colocación del sensor en el dedo, o en el lóbulo de la oreja. No se colocan otros electrodos. Por este motivo, no es un registro de sueño propiamente, sino complementario, ya que no sabemos si el paciente duerme durante ese tiempo o no.

El dispositivo emite luz con dos longitudes de onda distintas, una de 660 nm (roja) y otra de 940 nm (infrarroja), que son características respectivamente de la oxihemoglobina y la hemoglobina reducida. La mayor parte de la luz es absorbida por el tejido conectivo, piel, hueso y sangre venosa en una cantidad constante, produciéndose un pequeño incremento de esta absorción en la sangre arterial con cada latido, lo que significa que es necesaria la presencia de pulso arterial para que el aparato reconozca alguna señal.

Mediante la comparación de la luz que absorbe durante la onda pulsátil con respecto a la absorción basal, se calcula el porcentaje de oxihemoglobina. Sólo se mide la absorción neta durante una onda de pulso, lo que minimiza la influencia de tejidos, venas y capilares en el resultado.

El pulsioxímetro mide la saturación de oxígeno en los tejidos. Tiene un transductor con dos piezas, un emisor de luz y un fotodetector, generalmente en forma de pinza y se suele colocar en un dedo. La información en pantalla indica la saturación de oxígeno, la frecuencia cardíaca y la curva de pulso.

La correlación entre la saturación de oxígeno y la PaO<sub>2</sub> viene determinada por la curva de disociación de la oxihemoglobina.

Hay circunstancias en las que la curva se desvía hacia la derecha o hacia la izquierda. Se desplaza hacia la derecha cuando disminuye el pH, aumenta la PaCO<sub>2</sub>, aumenta la temperatura, aumenta la concentración intraeritrocitaria de 2,3 difosfoglicerato y el ejercicio intenso (disminuye el pH y aumenta la temperatura), lo que significa que la afinidad de la hemoglobina para el oxígeno disminuye. La curva se desplaza hacia la izquierda en las circunstancias contrarias.

Aunque la pulsioximetría mide la saturación de oxígeno en la sangre, no mide la presión de oxígeno (PaO<sub>2</sub>), la presión de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) o el pH. Por tanto, no sustituye a la gasometría en la valoración completa de los enfermos respiratorios. Sin embargo supera a la gasometría en rapidez y en la monitorización de estos enfermos. Los aparatos disponibles en la actualidad son muy fiables para valores entre el 80 y el 100%, pero su fiabilidad disminuye por debajo de estas cifras.

Existe un valor crítico: PaO<sub>2</sub> 60 mm de Hg que se corresponde con una saturación del 90%, por debajo de la cual, pequeñas disminuciones de la PaO<sub>2</sub> ocasionan desaturaciones importantes. Por el contrario, por encima del 95%, grandes aumentos de la PaO<sub>2</sub> no suponen incrementos significativos de la saturación de oxígeno.

El punto crítico que debe dar la señal de alarma es el de saturaciones inferiores al 95% o inferiores al 90 o 92% cuando coexiste patología pulmonar crónica previa.

Se ha sugerido la pulsioximetría como la quinta constante vital, junto con la TA, la frecuencia cardíaca, la frecuencia respiratoria y la temperatura.

## Actimetría

Otro tipo de estudio empleado en los trastornos del sueño, consiste en valorar el movimiento, generalmente del brazo, durante varios días. Se denomina actigrafía o actimetría. Sirve para dar una idea indirecta de la estructura del sueño en pacientes con problemas de sueño, por ciclos de menos o más de 24 horas. Aquí el único sensor es un velocímetro colocado a modo de reloj, que se lleva durante 4-10 días. No requiere más procedimiento. Hay que cuidar de no golpearlo ni introducirlo en agua.

La actigrafía es un examen que se usa para evaluar el ciclo actividad-reposo en el paciente. Esta especie de reloj registra, en una tarjeta electrónica, el ciclo actividad-reposo y permite indirectamente identificar las características del ciclo vigilia -sueño del paciente y establecer el patrón de sueño.

## Test de Inmovilización

Es una prueba usada como complemento diagnóstico del síndrome de piernas inquietas. Se realiza antes de iniciar la polisomnografía nocturna. Se pide al paciente que se mantenga completamente inmóvil durante una hora, tendido en la cama. Cada 10 minutos se le hace escribir en una escala analógico-visual, el grado de discomfort que siente en sus extremidades. Es habitual que el gráfico muestre un agravamiento progresivo de la inquietud, y muchos de los pacientes a los que se les realiza, no llegan siquiera a terminar el test.

### Test de latencias múltiples

El test de latencias múltiples se usa en los casos de excesiva somnolencia diurna para comprobar la latencia de entrada en sueño y en fase REM.

Normalmente se utiliza como ayuda para el diagnóstico de la narcolepsia.

Los electrodos se colocan a primera hora de la mañana. Suele bastar con colocar algunos de los electrodos de encefalograma, los del electrooculograma, y los de el electromiograma en mentón y en pierna.

Se indica al paciente que debe dormir cada dos horas, durante 20 minutos, de ahí que se haya denominado también test de las siestas. Puede realizarse en una habitación del hospital o en un área especial de la Unidad de Sueño. Los registros pueden hacerse en papel o en ordenador.

El médico revisa el registro midiendo el tiempo hasta que el paciente se duerme y si entra en fase REM. Una latencia de menos de 5 minutos, y dos o más entradas en fase REM son indicativas de narcolepsia.

Con el estudio polisomnográfico tradicional solamente se evalúa el sueño sin tener en cuenta los episodios de sueño excesivo durante la actividad diaria o somnolencia. Pero con el test de latencias múltiples, se pueden registrar estos problemas durante el día.

Se considera patológico cuando el exceso de sueño diario es acompañado de inicios cortos de sueño, con un promedio menor de cinco minutos. Algunas patologías como la apnea obstructiva severa o narcolepsia puede estar asociada con un resultado del test de latencia múltiple menor a dos minutos.

El test de latencia múltiple no se considera absolutamente necesario para el diagnóstico de síndrome de apnea obstructiva de sueño, sin embargo permite una evaluación objetiva del grado de somnolencia durante el día y colabora con la comprensión de la severidad de la obstrucción en algunos pacientes.

## Manejo clínico y terapéutico de los trastornos del sueño

El tratamiento de los trastornos del sueño tiene como objetivo conseguir un sueño reparador y satisfactorio, en cantidad y calidad, que permitan desarrollar al paciente una actividad diurna normalizada y eficiente.

El insomne crónico es un paciente preocupado por su problema, que presenta tendencia a la automedicación y frecuentes sentimientos de culpa por hacerlo.

Uno de los mayores riesgos que afronta el paciente insomne, es precisamente esa tendencia a la búsqueda y el empleo de sustancias pseudomilagrosas con las que paliar su problema. Es una búsqueda a ciegas, pues actúa guiado por su lógica ignorancia en el tema y sin criterio sólido alguno.



Así, no es infrecuente que comience su periplo terapéutico probando remedios más o menos caseros o tradicionales, entre los que se encuentran todo tipo de infusiones. Espera de ellas un efecto inmediato, que no le proporcionan y en consecuencia salta del empleo de una sustancia a otra erráticamente.

Cuando sus esperanzas se ven frustradas, suele descubrir el alcohol, que se le muestra en principio como algo más eficaz, sobre todo porque ignora los riesgos que con él va a correr al actuar como ansiolítico de acción corta y con alto poder de adicción.

En etapas posteriores, acudirá al consejo de herbolarios y similares, que con su atractivo y explotado halo de “ecológico” y de “*productos naturales*” parecen inspirarle una mayor confianza. Sin embargo, en un altísimo porcentaje de casos en tales establecimientos, el personal que los atiende, salvo su probada amabilidad, carece de cualquier tipo de preparación o de conocimientos básicos, salvo los adquiridos en ínfimos cursillos meramente comerciales.

Al poco, en sus conversaciones con sus compañeros o amigos, terminará por encontrarse con alguien que le aconsejará probar el uso de determinados fármacos hipnóticos, o incluso le proporcionará el que probablemente él mismo lleva en el bolsillo “*para esas ocasiones*”.

Los pasos siguientes le llevarán a adquirir hipnóticos sin prescripción médica, con o sin consejo o intervención farmacéutica, y a su uso indebido por largos períodos de tiempo, sin ningún tipo de control o reevaluación. El acceso a tales fármacos sin prescripción médica, desafortunadamente es mucho más fácil de lo que cabría imaginar.

Al final, la norma es el empleo indiscriminado de varias sustancias al unísono, sin criterio, entre las que no suelen faltar en mayor o menor medida la mezcla de alcohol, benzodiazepinas, *porros* si es joven y cualquier otra sustancia que le haya sido recomendada por su círculo de allegados.

Como quiera que en el resultado de todo ese peregrinaje pseudoterapéutico van apareciendo efectos secundarios indeseables, y que las repercusiones del trastorno del sueño sobre su calidad de vida son cada vez más negativas, un buen día decide recalar, a propia iniciativa o forzada por sus convivientes, en la consulta de su médico, que es por donde debiera de haber empezado, por simple lógica.

El problema fundamental estriba, en que en ese período de automedicación, lejos de conseguir solución alguna, lo que si conseguirá será añadirle a su problema de origen, otros varios más, como las consecuencias del consumo de alcohol, cannabis, benzodiazepinas, etc., y su acostumbramiento a tales sustancias potencialmente de abuso.

Esa escalada en la automedicación, no necesariamente sigue ese orden, de tal modo, por ejemplo, que habrá sujetos que comienzan por el alcohol y terminan con infusiones o benzodiazepinas, o a la inversa. En todo caso, el orden de factores no alterará el producto, y sea cual sea su recorrido por la automedicación, el resultado terminará siendo el mismo, es decir, un sumatorio de problemas al suyo de base.

Por ello, el médico, ante la llegada de ese tipo de pacientes a su consulta, debe indagar a fondo en la anamnesis, sobre el consumo actual o pasado de cualquier tipo de sustancias por

el paciente, tratando de averiguar las posibles interacciones farmacológicas que se estén produciendo, o pueda en su momento provocar él mismo con sus prescripciones, además de no repetir tratamientos que ya se han mostrado, en ese paciente, como ineficaces.

Por diversas encuestas sobre las opciones que los pacientes utilizan para tratar sus problemas de sueño por su cuenta y riesgo, se sabe que el 8-13% utiliza alcohol, el 7-10% productos de parafarmacia, terapias alternativas, acupuntura o preparados a base de plantas, y el 3-5% fármacos prescritos por su médico.

Efectuada una evaluación integral del problema, el objetivo es mitigar los problemas detectados para mejorar así la calidad de vida del paciente y tratar de impedir la progresión de un insomnio transitorio a crónico. Para ello se debe actuar sobre las causas reales del mismo, si fueren conocidas, ya que limitarse al intento de eliminar los síntomas mediante la utilización de fármacos, sería un grave error.

La farmacoterapia nunca debe ser una forma de tratamiento aislada, sino que su eficacia radica en su asociación con otras, como educación para la salud, higiene del sueño e implicación activa del paciente.

En el tratamiento, emplearemos dos tipos de estrategias complementarias:

- Biológicas (psicofarmacológicas y cronobiológicas).
- Psicológicas (cognitivas y conductuales).

Ambas, serán de aplicación mediante el uso de diversos recursos:

- Tratamiento etiológico: el de las causas conocidas subyacentes.
- Tratamiento no farmacológico: utiliza intervenciones psicológicas y educativas, con medidas higiénicas y cognitivo-conductuales del sueño.
- Tratamiento farmacológico: hipnóticos benzo o no benzodiazepínicos u otros.
- Cronoterapia y fototerapia.

### Tratamiento etiológico

Si tras la valoración integral del paciente se identifican factores determinados que causan o agravan el problema del sueño, ellos deben ser nuestro primer objetivo a corregir. Así sucede en:

- *Trastorno del sueño secundario a enfermedades psiquiátricas*, que requieren una valoración completa y un tratamiento adecuado. A veces su abordaje exclusivo no es suficiente para el control del insomnio por sus características multifactoriales, y se necesitará de un tratamiento complementario. Pero en otras muchas, el correcto manejo del problema psiquiátrico de base, resuelve por sí mismo las alteraciones del sueño presentes. Así, por ejemplo, los trastornos del sueño asociados a la presencia de la ansiedad, el trastorno bipolar en fase maníaca, o la depresión, suelen controlarse tras la mejoría y estabilización de esas patologías.

- *Trastorno del sueño secundario a enfermedades orgánicas*, en las que el dolor o el discomfort o la propia sintomatología de la enfermedad impide un descanso reparador. Es el caso de patologías como la insuficiencia cardíaca, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, el prurito que acompaña a múltiples patologías orgánicas, etc. En ellas lo prioritario, si fuere posible, es el control adecuado de la patología de fondo, y solo complementariamente, cuando con ello no se ha resuelto el problema, será necesario el empleo de medidas específicamente encaminadas al sueño.
- *Trastorno del sueño secundario a apneas del sueño*, en las que además de las medidas generales, se requieren medidas instrumentales, como las cámaras de presión aérea positiva (CPAP) o las de presión positiva doble (BIPAP). En ocasiones, se debe recurrir a medidas quirúrgicas, como la traqueotomía, reconstrucción nasal o uvulopalatofaringoplastia.

## Intervenciones no farmacológicas

Su éxito depende de la motivación e implicación del paciente en su tratamiento, y nuestra labor consistirá en conseguir las estimulando al paciente a ello de una forma activa y continuada.

## Educación para la salud

En el caso de los pacientes con trastorno del sueño, la educación consiste en aportar al paciente la información necesaria y suficiente para que comprenda el origen de su problema y las medidas a llevar a cabo, paso a paso, tendentes a su resolución.

Es un tipo de intervención a realizar siempre, mediante el que se facilita su implicación en la toma de decisiones y su adherencia a la terapéutica que se establezca, mediante la confianza que genera el aporte de la información adecuada. Se trata de corregir las ideas erróneas del paciente sobre el sueño y sus problemas, las medidas a tomar y los objetivos a conseguir, paso a paso.

Algunas informaciones que se deben abordar son:

- La estructura del sueño y sus diferentes fases.
- La influencia de la edad en la disminución de la necesidad de sueño.
- Número de horas de sueño necesarias y variaciones individuales.
- Lo común de los trastornos del sueño y la prevalencia del insomnio.
- La influencia de los factores físicos y ambientales en el sueño.
- Las repercusiones del sueño en el funcionamiento diurno y viceversa.
- Los procesos mentales que causan la aparición de un círculo vicioso que puede condicionar la persistencia del trastorno.
- La importancia de los problemas de la salud en el sueño.

- El lugar que ocupa la medicación en el tratamiento del insomnio, su temporalidad y futura retirada, tolerancia, abstinencia, etc...
- La influencia en los trastornos del sueño de múltiples sustancias, fármacos, alcohol y otras sustancias de abuso
- Establecimiento de metas reales y objetivos a conseguir mediante el tratamiento.

### Medidas de higiene del sueño

Las medidas de higiene del sueño son el denominador común de cualquier intervención terapéutica en los trastornos del sueño.

Ayudan al paciente a identificar los factores de su estilo de vida y ambientales presentes, que pueden estar dificultando el sueño y que se han de evitar por contraproducentes, recomendando otras alternativas que pueden facilitararlo o al menos no entorpecerlo.

Se trata de una corrección pactada de hábitos de estilo de vida presentes, que pueden estar ayudando a la cronificación del cuadro clínico. El seguimiento de estos consejos, habitualmente, no es suficiente para aliviar el insomnio crónico, pero ayudan al paciente a conseguir mejoras duraderas, y en cuadros menores son especialmente válidos.

Las medidas fundamentales de higiene del sueño son:

#### *Hábitos*

- Mantener horarios regulares, para acostarse y levantarse, incluso los fines de semana y vacaciones, norma básica de difícil aceptación.
- Evitar quedarse en la cama despierto más tiempo del necesario.
- Evitar la siesta en lo posible o reducirla a menos de 30 minutos.
- Realizar ejercicio físico en horas diurnas, por la tarde, pero evitarlo al menos 3 horas antes de dormir.
- La cama es para dormir. Si no lo consigue en 20 minutos, debe levantarse y salir del dormitorio hasta que vuelva a notar el sueño. Deberá proceder del mismo modo si se despierta y le cuesta conciliar de nuevo el sueño, y tantas veces como sea necesario.
- A la cama no se va a planificar, resolver problemas o a discutir. Esas tareas deben de hacerse en plena vigilia, y si causan intranquilidad, lo más lejanas posible a la hora de acostarse.
- Tomar un baño con agua caliente antes de acostarse es relajante. La ducha es más recomendable para empezar el día.

#### *Ambiente*

- No esforzarse en dormir, porque ese deseo aumenta la excitación, la preocupación y dificulta la llegada del sueño

- No mirar el reloj en la cama. Así como el tradicional tic-tac de los antiguos despertadores para los acostumbrados a él inducen el sueño, los digitales luminosos, especialmente pueden entorpecerlo. A veces es recomendable sacar el reloj del dormitorio.
- Evite realizar en la cama actividades no recomendables, como ver la televisión, utilizar el ordenador, escuchar la radio o leer. Mejor, hacerlo sentado en sillón, y fuera del dormitorio, y sólo al finalizar esa actividad, entrar en la cama.
- El ambiente que sea confortable en el dormitorio, con temperatura ideal entre 16 y 18 °C, y en todo caso inferior a 24 °C, mínimos niveles de luz y de ruidos, grado de humedad adecuada, etc.
- Para dormir utilizar ropa cómoda, sin estrechez, y sobre superficies agradables, colchón cómodo al gusto, evitando su rigidez excesiva, planos duros, etc.

### **Consumos**

- Evitar el consumo de sustancia estimulantes por la tarde, como aquellas que contengan cafeína, teína u otras.
- Limitar o mejor evitar el consumo del alcohol y tabaco desde varias horas antes.
- Evitar comidas copiosas o de difícil digestión antes de acostarse, y no ir a la cama al menos hasta dos horas después de la cena.
- No ir a la cama con hambre. Mejor tomar antes algo ligero, como algún lácteo con hidratos de carbono.
- No tomar chocolate, abundantes azúcares o líquidos en exceso en el preludio, especialmente para evitar la frecuencia miccional nocturna.
- Si se despierta a media noche, no coma nada, aún si tiene sensación de hambre. En caso contrario, corre el riesgo de comenzar a despertarse con frecuencia a la misma hora notando hambre.

### **Intervenciones psicológicas**

Las intervenciones psicológicas persiguen cambiar los hábitos desadaptativos del sueño, reducir la excitación autónoma y modificar las disfuncionales creencias que pueden exacerbar el insomnio.

Su objetivo es el de modificar las conductas y cogniciones aprendidas con respecto al sueño. Estas, son factores que tienden a perpetuar los trastornos, como malos hábitos, patrones irregulares de sueño-vigilia o la hiperactivación psicofisiológica.

### **Intervenciones conductuales**

Estas intervenciones conductuales producen beneficios seguros y duraderos a los pacientes, sin los riesgos iatrogénicos de los fármacos, entre los que se incluyen la sedación residual, la tolerancia y el insomnio de rebote por retirada.

Es cierto, que a corto plazo, los fármacos son más resolutivos que las terapias no farmacológicas. Sin embargo, en el medio plazo, 3-8 semanas, *el tratamiento conductual es igual de eficaz en el insomnio que los fármacos*. Y a largo plazo, 6-24 meses, los beneficios obtenidos con estas terapias, son mucho más duraderos que los conseguidos mediante el uso de los hipnóticos.

Por ello, *la terapia conductual es la de elección en el insomnio crónico* y puede ser de gran utilidad en aquellos otros que son secundarios a causas médicas o psiquiátricas.

La terapia conductual considera los síntomas como un aprendizaje de patrones de conducta desadaptativos e intenta su corrección a través de las diferentes técnicas de intervención, como son:

### Relajación y respiración

La mayoría de los pacientes con insomnio presentan altos niveles de excitación somática, como tensión muscular, y cognitiva noche y día. Las técnicas de relajación que ayudan a desactivar este sistema de excitación, son:

- Relajación muscular progresiva o de Jakobson: se instruye para tensar o relajar los diferentes grupos musculares y pasar después a un control cognitivo de los mismos, con lo que se induce la relajación muscular sólo con pensar en hacerlo.
- Respiración abdominal.
- Visualización guiada de imágenes: consiste en aprender a concentrarse en pensamientos agradables o neutros a fin de disminuir la excitación cognitiva y relajarse.
- Entrenamiento autógeno.

### Control de estímulos

Parte de la idea de que el insomnio se produce por una respuesta condicionada desadaptativa a la asociación de los estímulos ambientales del dormitorio y los rituales previos al sueño, con la imposibilidad de dormir:

Por ello, mediante este tratamiento se pretende reentrenar al paciente para que asocie la cama y el dormitorio con el rápido inicio del sueño.

Esto se consigue limitando las actividades incompatibles con el sueño, como comer, hablar, estar inquieto o permanecer dando vueltas en la cama, a la que el paciente va en un estado de activación emocional y fisiológica inadecuados para conciliar el sueño. Al no conseguir dormir, termina asociando los estímulos ambientales del propio entorno del dormir con su no dormir, como señales para permanecer despierto, por lo que con el tiempo termina teniendo miedo a ir a la cama, porque ello le provoca una excesiva activación emocional y fisiológica que se lo impiden y que cierran el círculo vicioso que se debe corregir:

Para ello el paciente recibe unas directrices claras, como son:

- Acuéstese sólo cuando note somnolencia.
- Utilice la cama y el dormitorio exclusivamente para dormir o mantener relaciones sexuales.

- Establezca rutinas regulares a seguir previas al sueño, siempre las mismas, que le recuerden que se acerca el momento de ir a dormir.
- Si no se duerme en 10-15 minutos, levántese, salga del dormitorio y vuelva a él sólo cuando esté de nuevo somnoliento.
- Y haga lo mismo si tras despertares nocturno no concilia el sueño de nuevo en 10-15 minutos. Repítalo tantas veces como sea necesario cada noche.
- Levántese cada mañana a la misma hora independientemente del tiempo que haya dormido esa noche.
- No haga ninguna siesta durante el día.

Al inicio, los pacientes pasarán un tiempo considerable fuera de la cama y tendrán una pérdida de horas de sueño, por lo que su funcionamiento diurno y su estado de ánimo pueden verse afectados temporalmente. Es necesario saber explicar al paciente que ese sacrificio inicial, producirá mejoras seguras y mantenidas a largo plazo.

Este método *tiene evidencia científica de efectividad* en el tratamiento del insomnio crónico, tanto de conciliación, como de mantenimiento.

### Restricción de sueño

En realidad son técnicas de restricción de tiempo pasado en cama, que tratan de asegurar un ciclo sueño-vigilia estable, basándose en que los que padecen insomnio, tienden a alargar su tiempo de permanencia en cama, con el que se pretende compensar el déficit de sueño.

Se persigue con este método producir una ligera privación de sueño, al reducir y ajustar las horas que pasa en cama, a las horas reales que ha reconocido dormir en la anamnesis. Posteriormente se va incrementándolas 15-20 minutos cada semana hasta conseguir una duración óptima. Y todo ello, a medida que va mejorando la eficiencia del sueño, es decir, la relación de tiempo dormido, respecto al tiempo total pasado en cama.

Aunque esta estrategia tiene sentido y a veces éxito, la inestabilidad del ciclo sueño-vigilia y la fragmentación y dilución del sueño en un tiempo más largo pasado en cama, puede ser contraproducente y a veces produce un sueño fragmentado y de poca calidad.

Es conveniente que el paciente fije la hora de levantarse de modo regular, con lo que podemos ajustar a lo largo del tratamiento su hora de acostarse, que en todo caso no implicará un tiempo menor a 4 o 5 horas de permanencia en cama por noche.

### Biofeedback

Proporciona al paciente una autorregulación visual o auditiva que le ayuda a controlar ciertos factores fisiológicos, como la tensión muscular, y a reducir así la hiperexcitación somática.

Se utiliza normalmente un electromiograma frontal, que registra mediante el uso de electrodos la tensión muscular de la frente y avisa, por medio de una señal auditiva o visual, del nivel de tensión.

Se entrena así al paciente a conseguir un grado de relajación muscular idóneo, al concentrarse en pensamientos o sensaciones que reducen la velocidad de la señal de retroalimentación biológica.

Al final el paciente termina aprendiendo a hacerlo en su dormitorio sin la ayuda del aparato del biofeedback.

La instrumentación requerida y el prolongado proceso de aprendizaje, hacen que su empleo actualmente esté bastante limitado.

### ***Intervenciones cognitivo-conductuales***

Combina la reestructuración cognitiva con las intervenciones conductuales.

Las técnicas cognitivas identifican y analizan los pensamientos y creencias disfuncionales del paciente sobre el sueño o las consecuencias del insomnio, y tratan de reducir la ansiedad anticipatoria, es decir, el miedo a no dormir, que se produce antes de ir la cama y que le dificultan la conciliación del sueño.

#### Intención paradójica

Es una técnica en la que se persuade al paciente de que no intente dormir. Se basa en la premisa de que la ansiedad anticipatoria por querer dormir, inhibe la aparición del sueño.

Se fundamenta en que, si el paciente deja de intentar dormir y procura permanecer despierto, esa ansiedad anticipatoria desaparecería y el sueño podría llegar más fácilmente.

#### Reestructuración cognitiva

Esta terapia está diseñada para abordar un rango de disfunciones cognitivas que juegan un papel importante en el insomnio:

- Expectativas de sueño poco realistas, por ejemplo, lograr dormir 8 horas todas las noches.
- Conceptos erróneos sobre las causas del insomnio.
- Ansiedad de actuación por querer controlar la cantidad y calidad del sueño.
- Amplificación de las consecuencias de una noche de sueño escaso, por la creencia errónea de que no podrá funcionar correctamente al día siguiente si duerme mal una noche.

En las sesiones terapéuticas se examinan los problemas y las creencias del paciente sobre el sueño, para identificar, discutir y tratar de corregir las que son contraproducentes. Se proporciona información correcta sobre el sueño y se ayuda a desarrollar ideas más positivas y optimistas, y menos perturbadoras sobre su problema.

#### Terapia cognitiva-conductual multicomponente

Esta estrategia intenta cambiar las creencias y actitudes del paciente sobre el insomnio y modificar las conductas desadaptativas que lo mantienen.



Combina para ello la terapia cognitiva, las técnicas conductuales (control de estímulos, restricción del sueño, relajación muscular progresiva) y las normas de higiene del sueño.

Terapia psicoanalítica orientada a la percepción

Pretende ser útil al clarificar y hacer emerger conflictos inconscientes que pueden estar alimentando el insomnio.

Los temas que surgen durante la psicoterapia son la pérdida de control, perjuicio, autoexposición, agresión y sexualidad.

Los pensamientos y sentimientos asociados con estos temas, llevan a la tensión y la ansiedad, y mantienen despierto al paciente. Por ello, el objeto de esta psicoterapia es exponer estos temas y examinarlos conscientemente durante las sesiones.

### **Visión general de tratamientos cognitivo-conductuales**

La Academia Americana de Medicina del Sueño, recomienda:

- Control de los estímulos, *como estándar*. Tratamiento generalmente aceptado que refleja un grado alto de certeza clínica y se apoya en una fuerte evidencia empírica.
- Relajación muscular progresiva, intención paradójica y biofeedback, *como norma*. Tratamiento que refleja un grado moderado de certeza clínica y algún apoyo empírico.
- Terapia de restricción del sueño y terapia cognitivo-conductual multicomponente, *como opcionales*. Tratamiento que refleja un uso clínico incierto debido a una evidencia no concluyente, evidencia contradictoria u opinión de expertos contradictoria.
- Higiene del sueño, visualización de imágenes y terapia cognitiva de componente único. Carecen de la suficiente evidencia como para recomendarlas como terapias aisladas.

### **Intervenciones farmacológicas**

El tratamiento farmacológico es *sólo una medida coadyuvante del tratamiento integral* del insomnio.

Para valorar la idoneidad de la terapia farmacológica, se tienen en cuenta tanto su duración como el tipo de insomnio.

Cuando el empleo de psicofármacos se estime justificado, se deberán valorar determinadas características individuales del paciente, como su personalidad o la presencia o no de psicopatología.

Aquellos tipos de personalidad que predisponen a la dependencia de fármacos o sustancias de abuso, deben de considerarse como una contraindicación en la prescripción de psicofármacos, porque al menos un tercio de esos pacientes no conseguirá deshacerse posteriormente de la toma de hipnóticos.

La elección de un determinado fármaco estará condicionada por los síntomas presentes, el objetivo del tratamiento, comorbilidad del paciente, su respuesta a tratamientos previos, posibles contraindicaciones e interacciones con otros medicamentos que utilice, los efectos secundarios previsibles y su coste.

En la relación entre beneficios y riesgos de la utilización de un hipnótico, se deberán tener en cuenta su eficacia, el desarrollo de tolerancia, los problemas a su retirada y las reacciones adversas.

### **Hipnóticos**

Los utilizados en la actualidad en el tratamiento del insomnio pertenecen a dos grandes grupos, según su estructura química:

- Benzodiazepínicos:
  - 1,4 benzodiazepinas.
  - triazolbenzodiazepinas.
- No-benzodiazepínicos:
  - Ciclopirrolonas.
  - Imidazopiridinas.
  - Pirazolopirimidinas.

Los hipnóticos son agonistas de los receptores benzodiazepínicos (ARB), y ejercen su acción en distintas subunidades del complejo receptor GABA benzodiazepina.

### Benzodiazepinas (BZD)

Las BZD son depresores del sistema nervioso, favorecen la relajación física y mental y reducen la actividad nerviosa en el cerebro (acción gabaérgica).

Son un grupo heterogéneo de fármacos de acuerdo a su estructura química, y a sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas.

Desde el punto de vista de la estructura química las tipo benzodiazepinas 1,4 y las triazolobenzodiazepinas son diferentes. No hay tolerancia cruzada entre ellas y tienen distinto perfil de reacciones adversas.

Su recomendación en el insomnio debe restringirse al insomnio agudo, con la menor dosis posible, con fármacos de eliminación rápida, no utilizando los de vida media corta y con duración no superior a las de 2 a 4 semanas.

Fármacos incluidos: flurazepam, estazolam, triazolam, quazepam, loperazolam, nitrazepam, midazolam, temazepam, flunitrazepam, brotizolam, diazepam y lorazepam.

Como efectos secundarios se han observado: somnolencia diurna, cefalea, vértigo, náuseas, fatiga, pérdida de memoria y mayor accidentabilidad.

A partir de las 2 semanas de utilización de las BZD hay un mayor riesgo de desarrollo de tolerancia, dependencia física y psíquica.

En caso de retirada brusca del tratamiento se registran manifestaciones de abstinencia más probables y más intensas con las benzodiazepinas de mayor potencia y vida media más corta.

Las de estructura química triazolo-BZD (triazolam, brotizolam, estazolam y alprazolam) tienen peor balance beneficio-riesgo.

Los fenómenos de abstinencia se asocian tanto con el desarrollo de tolerancia, como con el de dependencia, que son más rápidas cuanto más corta es su vida media y mayor su potencia.

Durante el embarazo las ventajas potenciales de su uso para la madre no superan a los posibles riesgos para el feto. En caso de utilización, para evitar el riesgo potencial de defectos congénitos, se debe usar a la dosis eficaz más baja, la duración más corta posible, y en monoterapia. En etapas avanzadas del embarazo o durante la lactancia, pueden causar efectos adversos en el neonato como hipotonía, síndrome de retirada, sedación e hipotermia.

## No benzodiazepínicos

En los últimos años se han introducido en el mercado varios fármacos de tres grupos químicos:

- Ciclopirrolonas (zopiclona y eszopiclona).
- Imidazopiridinas (zolpidem).
- Pirazolopirimidinas (zaleplon).

Han sido desarrollados con el objetivo de evitar las desventajas ligadas a los efectos secundarios de las BZD, como la sedación, la dependencia y los efectos de retirada.

Salvo la eszopiclona (no aprobado en España), los demás están aprobados para un uso inferior a cinco semanas.

Algunas características diferenciales:

- En latencia de sueño, zaleplon es más eficaz que el zolpidem y este más que la zopiclona.
- En duración y calidad de sueño, zaleplon es menos eficaz que zolpidem.
- El insomnio de rebote es menor con zaleplon.

Los efectos adversos de los hipnóticos no benzodiazepínicos son: somnolencia diurna, vértigo, fatiga, dolor de cabeza, alucinaciones, náuseas, desorientación y confusión, ansiedad o crisis de pánico, debilidad, temblor, palpitaciones, y taquicardia.

Se han descrito el insomnio de rebote y el síndrome de abstinencia y el riesgo de dependencia, tras uso prolongado. Se aconseja cautela en su prescripción en pacientes con abuso del alcohol y/o fármacos.

No se aconsejan su uso embarazadas.

Con los hipnóticos no-benzodiacepínicos, se investigan otras pautas de tratamiento, como el uso intermitente, la utilización a demanda o la formulación de liberación retardada y se sugiere una relación beneficio-riesgo favorable para el tratamiento discontinuo.

### Benzodiacepínicos frente a no-benzodiacepínicos

Actualmente *no hay pruebas concluyentes* sobre una diferencia clínicamente útil y significativa entre hipnóticos benzodiacepínicos y no-benzodiacepínicos.

Desde el punto de vista de eficacia, efectos secundarios y el potencial de dependencia o abuso, no hay base para sugerir que si un paciente no responde a una de las familias, probablemente pueda responder a otra.

Salvo un menor riesgo de agravación de las afecciones respiratorias, ambos hipnóticos tienen los mismos inconvenientes de uso.

Las comparaciones entre fármacos benzodiacepínicos y no-benzodiacepínicos no aportan pruebas convincentes de la superioridad en cuanto a utilidad clínica, de unos sobre otros, tanto en eficacia como en riesgos.

Salvo que un paciente tenga efectos secundarios directamente relacionados con un hipnótico específico, debe utilizarse el de menor coste antes que utilizar otra alternativa más cara.

### **Otros fármacos**

Pueden ser considerados en el tratamiento del insomnio:

#### Antidepresivos

Los antidepresivos con perfil sedante son los tricíclicos (doxepina, trimipramina y amitriptilina), la trazodona y la mirtazapina.

En el caso de los tricíclicos, la acción sedante parece asociarse con los efectos antihistamínicos y, posiblemente, con los efectos antagonistas del receptor adrenérgico alfa-1.

En el de la trazodona, parecen relacionarse con el antagonismo de los receptores 5-HT<sub>2</sub> y, posiblemente, de los alfa-adrenérgicos.

Otro posible mecanismo de acción en el caso de la trazodona, trimipramina y doxepina sería la reducción de la hipercortisolemia que presentan los insomnes crónicos.

Estos fármacos se usan como hipnóticos a dosis menores que las utilizadas en el tratamiento de las depresiones.

La indicación de los antidepresivos en el tratamiento del insomnio, es cuando este es un síntoma más de un síndrome depresivo, ya que hay poca evidencia sobre la efectividad y seguridad de los antidepresivos en el tratamiento del insomnio que no esté asociado a trastornos de depresión.

Aunque hay algunos antidepresivos conocidos por su acción sedante, como la amitriptilina y la trazodona, hay poca información sobre su empleo en el tratamiento del insomne no depresivo.

## Antipsicóticos atípicos y anticonvulsivantes

Las pruebas sobre la eficacia para el tratamiento del insomnio, y el potencial de efectos secundarios, de fármacos como la gabapentina, tiagabina, quetiapina, y olanzapina, son insuficientes, por lo que no están recomendados.

## Otros fármacos

No se recomiendan por su bajo índice terapéutico y sus significativos efectos adversos, incluyendo la probabilidad de tolerancia y dependencia, fármacos como el hidrato de cloral, el meprobamato y los barbitúricos.

## Otras alternativas de tratamiento

### Acupuntura

La acupuntura es un procedimiento terapéutico en el que se perforan áreas corporales específicas, los puntos meridianos, con agujas finas. Es una de las formas principales de tratamiento en la Medicina China Tradicional.

Además de la acupuntura tradicional con aguja, se emplean otras formas de acupuntura, como la electroacupuntura, la acupuntura láser, la acupresión, la terapia auricular y la estimulación eléctrica transcutánea (EET) del punto de acupuntura.

En algunos estudios se ha demostrado que la acupuntura puede ser útil en el tratamiento del insomnio comórbido asociado a trastornos psiquiátricos o médicos.

Así cuando con los tratamientos estándar de farmacoterapia, psicoterapia o la combinación entre ambos no resultan eficaces para un tipo de insomnio secundario, los pacientes podrán remitirse a la intervención de acupuntura.

Hay muy poca información sobre los efectos adversos asociados al uso de la acupuntura, que suelen ser del tipo dolor, infecciones y colocación inapropiada de las agujas, isquemia tisular o necrosis.

Las pruebas actuales no son suficientemente rigurosas como para permitir extraer conclusiones acerca de la aplicación extensa de cualquier forma de acupuntura en el tratamiento del insomnio, de cualquier etiología y en cualquier grupo de edad. Tampoco se conoce el efecto a largo plazo de la acupuntura y sus variantes y sus potenciales efectos adversos no están definidos.

### Hierbas medicinales

La utilización de remedios herbales en los trastornos de sueño, es muy antigua. Las hierbas medicinales son populares, se usan a nivel mundial y podrían considerarse una opción de tratamiento para el insomnio, si se demuestra que son efectivas y seguras.

El profesional sanitario tiene que saber reconocer tanto los beneficios como los riesgos que estos preparados tienen y evitar actitudes de rechazo, que pueden llevar al paciente a ocultar su uso, enmascarando posibles efectos adversos.

No hay estudios científicos concluyentes que evalúen la eficacia específica para el insomnio de los tratamientos herbales, salvo el innegable y no siempre bien ponderado efecto placebo.

Sin embargo, la existencia hoy de preparados de alta concentración de algunas de las plantas más tradicionalmente utilizadas con ese fin, junto a su empleo en combinaciones sin fundamento científico alguno de las mismas, prescritos por personal ajeno a la salud y no capacitado para ello por carecer de los mínimos conocimientos de fisiología humana, y buscando la potenciación de sus efectos, hacen que no sea infrecuente en los servicios hospitalarios de patología digestiva, la cada vez más preocupante consulta o ingreso por intoxicaciones con repercusiones muy serias en el funcionalismo hepático.

### ***Valeriana (Valeriana officinalis)***

Se le atribuyen propiedades sedantes e inductoras del sueño y es una de las hierbas medicinales más usada para el insomnio. Se utiliza en forma de hierba seca, de extracto o de tintura.

Por lo que respecta a la efectividad, se sugiere que la valeriana puede mejorar la calidad de sueño, pero no hay estudios de los que sacar conclusiones firmes.

Cuando se evalúa la seguridad, se constata que la valeriana es una hierba al parecer segura, con pocos efectos secundarios relatados y que cuando estos aparecen no difieren de aquellos que se asocian con la utilización del placebo. Sin embargo, se ha descrito la posibilidad de su tendencia adictiva.

No existen pruebas suficientes que demuestren la efectividad de la valeriana en comparación con el placebo en los trastornos del sueño, ni de las dosis que podrían ser eficaces.

También se emplea en combinación con otras plantas, como la pasiflora, la melisa o la grifonia por su contenido en 5-HTP.

### ***Otras hierbas***

Distintas especies vegetales se combinan con frecuencia con otras medicinales a las que se atribuyen propiedades sedantes, por ejemplo:

Pasiflora (*pasiflora incarnata* L.), Amapola de California (*eschscholtzia californica* Cham), Lavanda (*lavandula angustifolia* Mill.), Melisa (*melisa officinalis* L.), Tilo (*tilia cordata* Mill.), el Aceite Esencial de Naranja, la Grifonia *Simplicifolia*, e incluso la lechuga.

## **Bibliografía recomendada**

Aizpiri J, Barbado JA, Cañones P, Fernández A, Gonçalves F, Rodríguez JJ, De la Serna I, Solla JM. Manual de Habilidades en Salud Mental para Médicos Generales. Sociedad Española de Médicos Generales y de Familia. Madrid, 2003.

## 04 Los trastornos del sueño

Gonçalves Estella F, Zamorano Bayarri E, Esteban Sobrevuela JM. *Guía de Buena Práctica Clínica en Patología del Sueño*. Ministerio de Sanidad y Consumo. OMC Ed. IM&C, Madrid, 2005.

*Guía de Práctica Clínica para el Manejo de Pacientes con Insomnio en Atención Primaria. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad y Política Social. Unidad de Evaluación de Tecnologías Sanitarias. Agencia Laín Entralgo. Comunidad de Madrid; 2009.*

Stephen M. Stahl. *Psicofarmacología esencial*. 3.ª ed. Aula Médica. Madrid 2010.

Vela Bueno A. *Prevención de los trastornos del sueño. Higiene del sueño*. En: *Sueño y procesos cognitivos*. Ramos Platón MJ (ed). 1996. Madrid.

Westchester IL. *American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders (ICSD-2). Diagnostic and coding manual 2005.*

[www.nlm.nih.gov/medlineplus](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus)

# 05 Principales dermatosis en la práctica clínica

Principales dermatosis  
en la práctica clínica\*

Medidas higiénico-sanitarias para  
el cuidado de la piel\*\*

\* **Dra. Ana Belén Piteiro Bermejo**

*FEA de Dermatología. Hospital Universitario Príncipe de Asturias.  
Alcalá de Henares. Madrid.*

\*\* **Dr. Francisco José Esteban González**

*Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria. Licenciado en  
Medicina y Cirugía por la Universidad de Alcalá de Henares. Madrid.*





# Principales dermatosis en la práctica clínica

## Introducción

La piel es el órgano más grande del ser humano y su buen funcionamiento es indispensable para la vida. Es nuestra barrera defensiva frente a las agresiones externas, responsable de la regulación térmica y del control hidroelectrolítico y fundamental para relacionarnos con el mundo exterior a través de la sensibilidad táctil y dolorosa.

Es muy importante y necesario mantenerla íntegra y sana, pero diversas circunstancias pueden provocar su patología. La piel puede ser agredida por agentes externos (biológicos o físicos) provocando daño cutáneo y diversidad de patologías e incluso determinadas enfermedades sistémicas pueden cursar con manifestaciones cutáneas.

Las enfermedades cutáneas, por su frecuencia y por las propias características de la piel (órgano externo, siempre visible y accesible y de gran importancia estética), suponen un tema de especial interés y motivo frecuente de consulta, ya sea al farmacéutico o al médico de familia.

Dado que la patología cutánea es amplísima y la extensión del curso limitada, me voy a centrar en las 5 dermatosis más frecuentes y relevantes en la práctica clínica diaria. Las patologías que abordaremos serán: el acné, el eccema, la dermatitis atópica, la urticaria y la psoriasis. Estas entidades, que suponen el grueso de la consulta dermatológica de un día cualquiera, son a mi entender, las más necesarias de conocer, para un manejo dermatológico básico en la Oficina de Farmacia.

En este capítulo nos ocuparemos de su epidemiología, etiopatogenia, clínica, diagnóstico y tratamiento.

## Acné vulgar

### Definición

El acné es una inflamación crónica de la unidad pilosebácea de la cara y la parte superior del tronco. Es un proceso muy frecuente que afecta al 85% de la población durante el período de la adolescencia y juventud.

### Epidemiología

Es la enfermedad cutánea más frecuente, ya que, afecta en mayor o menor grado, a la práctica totalidad de los seres humanos. En España el 25% de las consultas al dermatólogo, así como el 20% de las consultas al médico de familia van a ser por esta patología.

La edad de mayor incidencia de la enfermedad se sitúa entre los 14 y 19 años. Afecta por igual a ambos sexos aunque suele ser más prolongado en las mujeres y más grave en los varones. Respecto a la raza es más frecuente en los caucásicos y menos frecuente en la raza negra y amarilla.

El 70% de los casos de acné van a ser leves, un 20% serán cuadros moderados y entre el 5-10% serán formas severas, con importante afectación psicológica del paciente y que suelen dejar cicatrices muy llamativas como secuela.

### Etiopatogenia

El acné es una enfermedad multifactorial, existiendo una serie de factores que actúan sobre la unidad pilosebácea y son los responsables de la patología. Están implicados: el sebo, factores hormonales como la testosterona y factores infecciosos, entre ellos el más destacado el *propionibacterium acnes*.

La teoría patogénica más aceptada considera el acné un fenómeno secuencial. Los andrógenos (testosterona) inducen una producción excesiva de sebo. Este, por hidrólisis, se transforma en ácidos grasos libres que irritan el folículo pilosebáceo, favoreciendo una descamación anormal del epitelio. Tanto el exceso de sebo como la hiperqueratinización del folículo provoca su obstrucción dando lugar al comedón. Este taponamiento del folículo favorece la multiplicación bacteriana, especialmente del *propionibacterium acnes*, que por su actividad lipolítica e inflamatoria perpetúa y agrava el proceso.

Otros factores menos importantes relacionados con el acné serían el estrés y el ciclo menstrual. El primero aumenta la secreción de esteroides suprarrenales, que influyen en las glándulas sebáceas, por lo que pueden empeorar el acné. Respecto al ciclo menstrual, muchas mujeres refieren empeoramiento del acné unos días antes de la menstruación, parece ser que las alteraciones en la secreción del sebo y especialmente el aumento de la hidratación de la capa córnea en esas fechas explicaría ese empeoramiento.

Respecto a la dieta existen muchos mitos que relacionan ciertos alimentos (chocolate, grasas animales, frutos secos y picantes) con exacerbación del acné, pero no hay fundamento científico para esa afirmación y dietas restrictivas de esos alimentos, no mejoran el acné.

### Clínica

Las lesiones del acné aparecen principalmente en la cara y en menor proporción en espalda, hombros y pecho (imagen 1). Generalmente, el cuadro de acné es polimorfo, existiendo en un mismo paciente lesiones cutáneas diversas acompañadas de aumento de la secreción sebácea (seborrea). Podemos encontrar lesiones no inflamatorias (comedones abiertos o cerrados), lesiones inflamatorias superficiales (pápulas y pústulas), lesiones inflamatorias profundas (nódulos y quistes) y lesiones residuales (máculas y cicatrices).

- **Comedón:** es la lesión más característica del acné, consecuencia de la obstrucción y taponamiento por el sebo y queratina del conducto folicular. Puede ser cerrado (pequeña elevación blanquecina) o abierto (pequeña elevación dura y de color negro).

- *Pápulas*: es la evolución del comedón cerrado. Este se enrojece y aumenta de tamaño dando lugar a una lesión sobreelevada y dolorosa.
- *Pústula*: lesión cutánea sobreelevada de contenido purulento.
- *Nódulo*: lesión profunda y redondeada, que se produce por la inflamación de todo el folículo y la dermis circundante. Es el responsable de la mayoría de las cicatrices.
- *Quiste*: elevación de la piel de tamaño variable. Es el resultado de roturas foliculares previas con inflamación y encapsulamiento.

**Imagen 1. Acné en la cara (papulopústulas y nódulos).**



- *Mácula*: las lesiones inflamatorias superficiales dejan en su evolución, durante un tiempo variable que oscila entre días y meses, un cambio de coloración de tono violáceo o pardo.
- *Cicatriz*: lesión residual resultado de la destrucción de la piel, que puede ser atrófica (en forma de hoyuelo), hipertrófica o queloidea.

### Clasificación

Se puede clasificar en función del tipo predominante de lesiones en: acné comedoniano, acné pápulo-pustuloso o acné nódulo-quístico (tabla 1). En el comedoniano predominarán las lesiones no inflamatorias tipo comedón. En el pápulo-pustuloso el predominio será de las lesiones inflamatorias superficiales tipo pápula o pústula, y en el nódulo-quístico, que es el más grave, predominarán las lesiones inflamatorias profundas (quistes y nódulos).

El predominio de unas lesiones u otras y también el número de estas determina el grado del acné y por tanto su gravedad. Podemos clasificar el acné en: acné leve (grado I y II), acné moderado (grado III) y acné grave (grado IV). (tabla 2). El acné leve, que generalmente es el comedoniano o el pápulo-pustuloso con pocas lesiones, tiene buen pronóstico y no suele dejar cicatrices residuales. El acné moderado presenta múltiples lesiones inflamatorias superficiales y alguna profunda y raramente deja cicatriz, sin embargo, el acné grave que serían aquellos cuadros en los que predominan las lesiones inflamatorias profundas como los nódulos y quistes, suelen dejar importantes cicatrices residuales. Esta clasificación por grados tiene utilidad a la hora de establecer el pronóstico y tratamiento.

**Tabla 1. Clasificación clínica del acné.**

<b>Clínica del acné</b>	<b>Tipo de lesión</b>	<b>Tipo de acné</b>
Lesión no inflamatoria	Comedón – Abierto (punto negro) – Cerrado (microquiste)	Acné comedoniano
Lesión inflamatoria superficial	Pápula Pústula	Acné pápulo-pustuloso
Lesión inflamatoria profunda	Nódulo Quiste	Acné nódulo-quístico
Lesión residual	Máculas Cicatrices	Acné cicatricial

**Tabla 2. Grados del acné, según la severidad.**

<b>Grado</b>	<b>Lesiones clínicas predominantes</b>
I	Comedones
II	Comedones, pápulas y pústulas superficiales
III	Múltiples pápulas y pústulas profundas. Algún nódulo
IV	Múltiples nódulos, quistes y cicatrices

### Diagnóstico del acné

Es eminentemente clínico, se basa en la presencia de las lesiones cutáneas ya descritas (comedones, pápulas, pústulas, nódulos, quistes y cicatrices). La lesión clave en el acné vulgar es el comedón, que no lo presentan otras patologías similares como la rosácea.

### Tratamiento del acné

El objetivo del tratamiento es eliminar el taponamiento del conducto pilosebáceo, disminuir la producción de sebo y tratar la colonización bacteriana. Por ello, en el acné son útiles los medicamentos que actúan sobre esos factores, como los agentes con acción queratolítica, los bloqueantes de andrógenos y los antibióticos (tabla 3). Según la gravedad del acné serán necesarios tratamientos tópicos o sistémicos para el control del cuadro clínico.

**Tabla 3. Acción de los tratamiento antiacnéicos.**

Fármaco (acción anti-)	Sebo	Comedón	Bacteria	Inflamación
Peróxido de benzoilo	No	Sí	Sí	No
Retinoide tópico	No	Sí	No	No
Antibiótico tópico	No	No	Sí	Sí
Acido azelaico	No	Sí	Sí	Sí
Antibiótico sistémico	No	No	Sí	Sí
Antiandrógenos	Sí	No	No	No
Isotretinoína oral	Sí	Sí	Sí	Sí

### Acné leve

Suele ser suficiente para su control el uso de tratamientos locales.

- Antibióticos vía tópica: actúan únicamente sobre las lesiones inflamatorias superficiales. Los principales antibióticos tópicos son la clindamicina 1% y la eritromicina 2%. La mejoría se establece a las 6 semanas del tratamiento.

Dentro de este grupo podemos incluir al peróxido de benzoilo al 2,5-10% que también tiene actividad antimicrobiana.

- Retinoides tópicos: su misión es mejorar la queratinización, disminuyendo el taponamiento del conducto pilosebáceo. Los más usados son la tretinoína, tazaroteno y más recientemente el adapaleno, que tiene menor potencial irritativo. Se aplican por la noche puesto que son fotosensibilizantes, y la mejoría ocurre sobre el 2º mes de aplicación. Son más eficaces cuando se combinan con antibiótico tópico, existiendo en la actualidad productos ya comercializados, como la combinación de adapaleno y peróxido de benzoilo.

### Acné moderado

Al regimen anterior se le añade antibioterapia oral o antiandrógenos.

- Antibióticos orales: el antibiótico más eficaz es la minociclina (50-100 mg/día, 2 veces/día) o la doxiciclina (50-100 mg/día, 2 veces/día). Son necesarios meses de tratamiento, generalmente un mínimo de 6 meses. Pueden pigmentar los dientes en desarrollo e inhibir el crecimiento esquelético fetal, por lo que están contraindicados en embarazadas y en niños menores de 14 años. A lo largo del tratamiento hay que realizar controles analíticos de transaminasas, pues pueden producir daño hepático.

- Antiandrógenos: en mujeres además de los antibióticos orales podemos emplear antiandrógenos, ya que bloqueando la testosterona se disminuye la producción de sebo. El más utilizado es el acetato de ciproterona a dosis de 50 a 100 mg/día. Generalmente se combina con estrógenos por su acción anticonceptiva, puesto que el acetato de ciproterona es teratógeno y por tanto, durante su uso está contraindicado el embarazo.

## Acné grave

En el acné nódulo-quístico o conglobata o en acné refractario a otros tratamientos, está indicado el tratamiento con isotretinoína oral. Se trata de un retinoide oral que tiene una acción múltiple en el acné, va a regular la queratinización anómala del acné, disminuye la producción sebácea y la proliferación bacteriana y reduce la inflamación. Es sumamente eficaz en el acné, consiguiendo remisiones completas en la gran mayoría de los pacientes. La dosis diaria es de 0,5-1 mg/día hasta alcanzar una dosis total de 120 mg/kg peso, generalmente 4-6 meses de duración del tratamiento. Como efectos secundarios destaca por su frecuencia la sequedad de piel y mucosas que afecta prácticamente al 100% de los pacientes y puede elevar los lípidos sanguíneos y las transaminasas. El efecto más grave es la teratogenicidad por lo que en mujeres es obligatorio la anticoncepción segura.

## Eccema

### Definición

Se trata de un cuadro clínico inflamatorio de etiología diversa y que se caracteriza por prurito y aparición de enrojecimiento cutáneo con formación de vesículas, exudado y costras, cuando el eccema es agudo, y descamación y liquenificación en el caso de eccemas más crónicos.

### Epidemiología

El eccema es una patología muy frecuente, ocupando el segundo lugar, tras el acné, en motivo de consulta al dermatólogo (8-10% de las consultas). Puede afectar a cualquier edad, desde niños a ancianos y afectar por igual a ambos sexos.

### Clasificación

Podemos clasificar el eccema en:

- Eccema atópico (hablaremos más adelante de esta patología).
- Eccema de contacto:
  - Irritativo.
  - Alérgico.

Otros eccemas:

- Eccema dishidrótico.
- Eccema numular.
- Eccema de estasis o varicoso.
- Eccema hiperqueratósico palmar.

### **Eccema de contacto**

La lesión eccematosa será producida por el contacto con un agente exógeno. El mecanismo puede ser irritativo (eccema de contacto irritativo), que es el más frecuente o por mecanismo inmunológico (eccema de contacto alérgico).

#### ***Eccema de contacto irritativo***

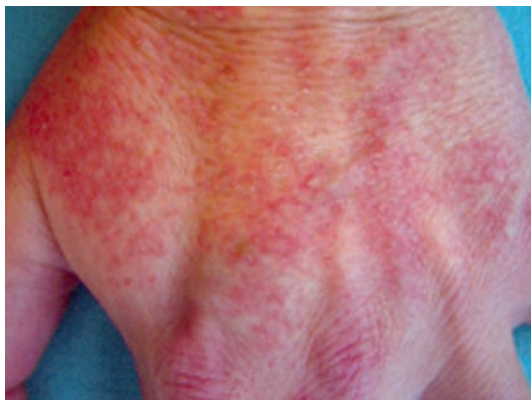
Es la variedad más frecuente de eccema. Se debe al contacto prolongado en la piel con ácidos o álcalis débiles (detergentes, champúes, productos de limpieza, aceites lubricantes, polvo del cemento, etc.). En el sitio donde se ha producido el contacto con estos agentes irritantes aparecen placas sonrosadas, escamosas y mal delimitadas, con una superficie seca y resquebrajada.

La localización más frecuente del eccema de contacto irritativo son las manos (imagen 2). En las mujeres, los principales agentes responsables del eccema de manos son los detergentes. La erupción comienza bajo el anillo o en un pliegue interdigital, donde han quedado atrapadas las partículas de un detergente alcalino. Muchas madres jóvenes tendrán dermatitis de las manos cuando sus niños son pequeños por el excesivo lavado de manos. Las peluqueras suelen presentar este tipo de eccema cuando empiezan a trabajar por primera vez, debido al uso frecuente de champúes. Las cocineras y las niñeras también están expuestas a padecerlo a causa del lavado repetido de las manos.

En varones, esta clase de eccema aparece principalmente en el dorso de las manos y se debe al contacto con el polvo del cemento o con los aceites solubles que se utilizan para enfriar las piezas móviles de una máquina industrial.

Dentro del grupo de eccemas de contacto irritativo hay una variedad muy frecuente en la clínica diaria que afecta a niños pequeños que usan pañales, es la denominada *dermatitis del pañal*. En su forma habitual, la dermatitis del

**Imagen 2. Eccema de contacto irritativo.**





**Imagen 3. Dermatitis del pañal.  
Placa eritematosa con erosiones  
y descamación.**



pañal es una reacción irritativa debida a que la orina y las heces permanecen en contacto con la piel cubierta por la ropa. Las bacterias fecales degradan la urea de la orina y forman amoníaco, que es muy irritante para la piel. Clínicamente, la erupción afecta desigualmente a las zonas convexas de la piel, sobre todo a las que están en contacto con el pañal (nalgas, genitales, muslos) más que a la piel de los pliegues. En los casos leves solamente hay eritema, pero cuando es grave, pueden aparecer erosiones e incluso úlceras (imagen 3). El área afectada es dolorosa y su limpieza o inmersión en el baño producen muchas molestias.

En el tratamiento de la dermatitis del pañal es fundamental el cambio frecuente de pañal. Estos deben cambiarse en cuanto están húmedos o manchados de heces, para limpiar y secar la piel a continuación. Se recomienda usar además una hidratante, como la pasta al agua, que se aplica a la piel que quedará cubierta por el pañal. Los pañales de un sólo uso son mucho mejores que los de felpa absorbente, porque impiden el contacto del líquido con la piel.

Si el exantema es muy intenso y no mejora con las medidas descritas anteriormente, se puede usar un esteroide tópico débil, como la pomada de hidrocortisona al 1% aplicándola dos veces al día durante varios días para acelerar la curación.

### ***Eccema o dermatitis alérgica de contacto***

Es una reacción alérgica tipo IV que afecta sólo a una pequeña parte de la población. El contacto con la sustancia (alérgeno) producirá una sensibilización en el paciente mediada por mecanismo inmunológico y en el siguiente contacto se producirá el eccema. La erupción cutánea aparecerá en el lugar del contacto con el alérgeno. La dermatitis alérgica de contacto puede tener un comienzo fulminante con aparición de eritema, vesículas, exudados y costras. Si aparece más lentamente, entonces la erupción es roja, escamosa y mal delimitada, igual que la de cualquier otro eccema.

Los agentes más frecuentes son algunos metales (cromo, níquel, cobalto y mercurio), cosméticos (fragancias y conservantes), gomas, parafenilendiamina (tintes), resinas y medicamentos (neomicina, anestésicos tópicos y bálsamo del Perú).

Las localizaciones más frecuentes del eccema alérgico de contacto, son la cara y las manos. (imágenes 4 y 5).

**Imagen 4. Eczema alérgico de contacto por guantes de latex.**



**Imagen 5. Eczema alérgico de contacto por colirio.**



*La dermatitis alérgica de contacto de la cara* puede deberse a productos de cosmética, tintes capilares, laca de uñas (cuando el paciente se toca la cara con la punta de los dedos), cremas aplicadas a la cara, medicamentos o colirios y a alérgenos aerotransportados como el polvo del cemento o el serrín. El patrón exacto de la erupción depende del alérgeno responsable. Los aerotransportados producen un eccema simétrico que afecta sobre todo a los párpados y mejillas, mientras que los alérgenos de los medicamentos y cosméticos sólo afectan a la áreas en las que se aplican. Las estrías lineales pueden deberse a la laca de uñas, mientras que la causa de una erupción alrededor del borde del pelo y las orejas puede ser un tinte capilar o una solución para la permanente. Todos los casos inexplicados de eccema facial deben consultarse con un dermatólogo para efectuar las pruebas del parche.

*El eccema de contacto alérgico de las manos* suele ser de evolución crónica y su etiología es difícil de averiguar porque las manos se ponen en contacto con muchas sustancias durante el día. Con todo, existen varios tipos de reacción bien conocidos:

- En las puntas de los dedos: el agente causal es la formalina en el personal de laboratorio, las resinas de formaldehído que contienen las máquinas de encuadernar o de plegar el cartón en las secretarías, los anestésicos locales en los dentistas, la cebolla y el ajo en los cocineros.
- En el centro de la palma de la mano y en la superficie de flexión de los dedos en quienes manejan gomas, níquel o plásticos.
- En toda la mano (palmas, dorso y muñecas) debida a los guantes de látex.
- En el dorso y palma de manos de los trabajadores de la construcción debido al cromo que contiene el cemento.
- En la superficie de flexión de la muñeca debida al níquel de la hebilla del reloj o a la resina de formaldehído de la correa del reloj de pulsera.

Probablemente convenga realizar una prueba del parche a toda persona con eccema de las manos que no mejora rápidamente con la aplicación de esteroides tópicos.

Otras localizaciones características del eccema de contacto, serían; el *eccema de contacto alérgico del dorso de los pies*, secundario al contacto con el cromo que contiene el cuero de los zapatos, y el *eccema en la zona perianal* en los pacientes que usan cremas hemorroidales, debido generalmente, a los anestésicos tópicos contenidos en ellas.

Especial atención merece el *eccema de contacto por antiinflamatorios y antihistamínicos tópicos*. Estos productos son altamente sensibilizantes y sin embargo, su uso está muy extendido en la población. Se aconseja no utilizar estos productos por vía tópica, por ser muy frecuente el eccema de contacto alérgico y para evitar una posible sensibilización al producto cuando se utilice por vía sistémica.

La *dermatitis fotoalérgica* es idéntica a la alérgica de contacto, pero para que ocurra se necesita una combinación de luz ultravioleta de onda larga (UVA) y un medicamento, los más frecuentes son: clorpromazina, sulfamidas, prometazina, alimemazina.

En el diagnóstico del eccema de contacto es fundamental la historia clínica interrogando sobre el contacto con sustancias tanto a nivel laboral como doméstico. Habrá que realizar pruebas alérgicas de contacto (PAC), que consisten en la colocación de unos parches en la espalda, que contienen los alérgenos más comunes y/o los alérgenos propios que sospechemos, y que serán positivas sólo en el caso de eccema de contacto alérgico.

En el tratamiento del eccema de contacto es fundamental evitar el contacto con la sustancia responsable, eliminando totalmente su uso, y si no fuera posible, evitar al máximo el contacto utilizando ropa protectora (guantes y ropa adecuada) y el uso de cremas emolientes.

Si el eccema afecta a las manos, hay que suprimir los lavados, la limpieza y el uso de detergentes y es imprescindible el uso de guantes de algodón para realizar las tareas domésticas, y guantes de PVC forrados de algodón para todos los trabajos que exigen contacto con el agua. También los obreros manuales deben proteger al máximo posible sus manos de los irritantes usando guantes. Si el eccema es en los pies, es probable que los calcetines de algodón blanco y los zapatos de piel sean más cómodos que los fabricados con fibra, salvo, por supuesto, que el eccema sea una dermatitis alérgica de contacto debida al cromo del cuero.

Además de estas medidas generales, que son fundamentales para la curación del eccema de contacto, se realizará el tratamiento de las lesiones de eccema, de la misma manera que se trata el eccema de cualquier otra etiología. Si el eccema es muy exudativo, aplicaremos apósitos húmedos con acción astringente como el permanganato potásico al 1/10.000 o el sulfato de cobre o zinc al 1/1.000, dos veces al día y a continuación una crema de corticoides tópicos durante unos días. Si el eccema es muy seco, no utilizaremos fomentos, y aplicaremos mejor pomadas o ungüentos de corticoides tópicos. Si la localización es en la cara o genitales, usaremos un corticoide de baja potencia, tipo hidrocortisona al 1%.

### Eccema dishidrótico

Se caracteriza por aparición de pequeñas vesículas muy pruriginosas, en caras laterales de los dedos, palmas y plantas de pies, que posteriormente dan lugar a placas descamativas. (imágenes 6 y 7) Se considera un eccema de causa endógena o constitucional, siendo más prevalente en los pacientes con atopia. Suele cursar en brotes de varios días de duración, más frecuente en época estival, y tras situaciones de estrés emocional. Es muy característico el intenso prurito con el que cursa este tipo de eccema. Debido al engrosamiento del estrato córneo, las vesículas epidérmicas pueden persistir intactas días o semanas, formando diminutos “granos” blanco-grisáceos en el espesor de la piel, que se parecen por su aspecto a la tapioca y que acaban estallando y dejando erosiones. Aunque la causa de este eccema es endógena, cuando tenemos un eccema dishidrótico en los pies, que es unilateral afectando sólo a un pie, hay que descartar la presencia de una tiña interdigital, pues en ocasiones, este eccema aparece como una reacción a la tiña localizada entre los dedos de los pies.

**Imagen 6. Eczema dishidrótico en manos.**  
**Vesículas y ampollas de contenido claro.**



**Imagen 7. Eccema dishidrótico. Vesículas de contenido líquido agrupadas en una placa descamativo-costrosa.**



### Eccema numular o discoide

El eccema discoide se manifiesta con placas rojas y escamosas, que característicamente tienen forma bien delimitada, redonda o en moneda (numulares) y que pueden ser secas o húmedas. (imagen 8). Estas últimas constan de placas formadas por numerosas vesículas que se rompen, exudan y forman costras en su superficie. Las placas secas son parecidas, pero están cubiertas de escamas y costras, sin exudación. En los jóvenes, estas lesiones suelen aparecer en el dorso de las manos y los dedos. En las personas mayores son más frecuentes en las piernas.

**Imagen 8. Eczema numular. Múltiples lesiones eritematodescamativas en forma de moneda en glúteos.**



Su causa es endógena, siendo más frecuente en pieles secas y en los meses de invierno.

Algunos pacientes con eccema atópico, dermatitis alérgica de contacto o eccema inclasificable tienen también placas de eccema discoide. Es muy frecuente que el eccema discoide, por su forma tan redondeada, se diagnostique erróneamente de tiña, pautando tratamientos antifúngicos que empeoran mucho más el cuadro.

Respecto al tratamiento del eccema numular, además del uso frecuente de emolientes para mejorar la sequedad cutánea y evitar los brotes, será necesario utilizar localmente

una pomada de esteroides potente cada 12 horas. Si la placa es húmeda con exudación, habrá que aplicar previamente fomentos secantes de sulfato de cobre o zinc al 1/1000. La respuesta al tratamiento es variable. En general, es un eccema de curso crónico, a veces, bastante resistente al tratamiento y que suele recaer rápidamente al suspender los esteroides tópicos. En estos casos, el alquitrán suele actuar mejor. También puede ser útil el uso de inmunomoduladores tópicos como pimecrolimus o tacrolimus, para evitar el uso continuado de corticoides tópicos.

### **Eccema por estasis**

Es un eccema que aparece en el tercio distal de las piernas de los pacientes con insuficiencia venosa de miembros inferiores. La piel está seca, agrietada con descamación, y en ocasiones pueden observarse vesículas con exudación. Se distingue de otras variedades de eccema por estar circunscrito a las piernas de un paciente que tiene otros signos de enfermedad venosa. En ocasiones el eccema crónico varicoso se agudiza aumentando el eritema y la aparición de vesículas con abundante exudación, esto nos debe hacer sospechar una dermatitis alérgica de contacto sobreañadida más que una celulitis, que es unilateral y está caliente. La dermatitis alérgica sobreañadida es muy frecuente en estos pacientes por el amplio uso de cremas y antibióticos tópicos, sobre todo cuando el eccema se acompaña de úlceras venosas.

Respecto al tratamiento del eccema varicoso, más importante que combatir el eccema, es tratar el problema subyacente (la estasis venosa crónica debida a incompetencia de las válvulas de las venas profundas de las piernas) con una sujeción elástica adecuada junto con las medidas posturales (piernas elevadas) y cirugía vascular si fuera necesario. Para el eccema se puede aplicar dos veces al día una pomada tópica de esteroides de potencia mode-

rada. A todos los pacientes con eccema varicoso hay que realizarles pruebas del parche para asegurarse de que las cosas no empeoran por utilizar pomadas, vendajes y apósitos causantes de reacciones alérgicas.

### **Eccema hiperqueratósico palmar**

Es un eccema crónico que afecta la palma de las manos, con importante hiperqueratosis (aumento del grosor de la capa córnea de la epidermis) seguida de la formación de fisuras y grietas, sobre todo en las articulaciones de los dedos, los pliegues de la piel y en la punta de los dedos, que pueden ser muy dolorosas y a veces muy incapacitantes. Es típica de varones de edad media y su causa es desconocida. Este eccema es muy semejante a la psoriasis palmar por lo que en ocasiones es muy difícil el diagnóstico diferencial; habrá que buscar las placas típicas de psoriasis en otras localizaciones para poder distinguir una de otra.

Hay que tratar tanto el eccema como la hiperqueratosis. La piel engrosada por el exceso de queratina va a impedir que los esteroides tópicos aplicados en la piel la atraviesen, por lo que suele ser útil la combinación de la pomada de corticoides de potencia moderada con una pomada de ácido salicílico al 5%, que facilitará la penetración de los corticoides al disminuir la hiperqueratosis cutánea.

Este tipo de eccema suele ser refractario al tratamiento, en estos casos puede ser útil el tratamiento sistémico con retinoides orales (acitretino y alitretinoína).

### **Tratamiento del eccema**

En el tratamiento del eccema suele ser suficiente la aplicación de medidas locales, pero si el eccema es muy extenso o rebelde al tratamiento, será necesario recurrir a tratamientos sistémicos.

#### **Tratamiento tópico**

- *Fomentos*: en caso de lesiones exudativas, se suelen utilizar compresas húmedas de sulfato de cobre o zinc al 1/1000, dos veces al día, como secante y desinfectantes del eccema.
- *Baños con avena o alquitran*: en caso de lesiones muy extensas.
- *Emolientes*: muy útiles aplicados a diario.
- *Corticoides tópicos*: es el tratamiento de elección en el eccema. Los hay de distinta potencia. Utilizar los potentes en eccemas muy crónicos o zonas de piel gruesa y los de poca potencia en cara y pliegues. Siempre intentando reducir al máximo los días de aplicación para evitar los efectos secundarios de los corticoides, sobre todo la atrofia cutánea.
- *Inmunomoduladores tópicos*: no tan eficaces como los corticoides, pero con la ventaja de que no producen atrofia cutánea, por lo que se están usando como ahorradores de los corticoides. Se comercializan actualmente el tacrolimus y el pimecrolimus.

### Tratamiento sistémico

- *Corticoides sistémicos*: es el tratamiento más eficaz para el eccema, pero debe reservarse para eccemas extensos o refractarios al tópico. Su duración debe ser limitada y no debe usarse como tratamiento de mantenimiento.
- *Antihistamínicos sistémicos*: su empleo es muy frecuente dado que el síntoma principal del eccema es el prurito. Se aconsejan los de nueva generación que no tienen efecto sedante (ebastina, desloratadina, rupatadina, levocetirizina).
- *Inmunomoduladores*: en casos excepcionales puede ser necesario el uso de ciclosporina oral para el control de la patología.

## Dermatitis atópica

### Definición

La dermatitis atópica es una dermatosis crónica recidivante que afecta predominantemente a la edad pediátrica, siendo el 85 % de los pacientes menores de 5 años. Esta patología es muy frecuente en los países desarrollados, donde, en los últimos años, se está experimentando un aumento considerable de su frecuencia, llegando a ser el motivo más frecuente de consulta en las unidades de dermatología pediátrica.

Se podría definir como una hipersensibilidad familiar de la piel y las mucosas contra sustancias de su entorno, que se asocia a un aumento de la producción de Ig E y/o una reactividad alterada inespecífica. Forma parte de la triada atópica, que sería la presencia o predisposición a padecer: asma bronquial extrínseca, rinitis alérgica o dermatitis atópica.

### Epidemiología

Se estima que la prevalencia de la dermatitis atópica está entorno al 5-20% de la población general. Afecta por igual a ambos sexos y no se han observado diferencias en las distintas razas, aunque sí, se ha observado una mayor prevalencia en los países industrializados y en las clases socioeconómicas más favorecidas. En el 60% de los casos la dermatitis atópica aparecerá en el primer año de vida y en el 85% de los pacientes este debut será en los primeros 5 años de vida.

### Etiopatogenia

En la patogenia de la dermatitis atópica van a interactuar una serie de factores intrínsecos (genética, alteraciones en la barrera cutánea y alteraciones inmunológicas), que predisponen a la enfermedad, con unos factores extrínsecos (alérgenos ambientales, alimentarios, microorganismos), que precipitan el desarrollo de esta.

### Factores intrínsecos

- *Genética*: se ha demostrado una clara predisposición familiar a la enfermedad. Los hijos de padres con dermatitis atópica tienen un 30% de riesgo de padecerla.

- *Alteraciones de la piel:* los pacientes con dermatitis atópica tienen una piel con un descenso de la cantidad total de lípidos y ceramidas, que condiciona una pérdida mayor de agua, por lo que la piel se vuelve más seca y se altera su capacidad de función barrera.
- *Alteraciones inmunológicas:* estos pacientes, incluso antes de padecer la enfermedad, tienen algunas alteraciones inmunológicas como un descenso de los linfocitos T CD8+ y alteración en los queratinocitos, células de Langerhans, monocitos y eosinófilos.

### Factores extrínsecos

- *Alergenos ambientales y alimentarios:* los niños con dermatitis atópica desarrollan con mayor frecuencia alergias a alimentos (huevo y proteína de la leche de vaca), a aeroalérgenos (ácaros del polvo) y a sustancias tóxicas (fragancias, bálsamo de Perú, neomicina y el níquel).
- *Microorganismos:* es común el desencadenamiento de los brotes de dermatitis atópica tras una infección respiratoria de vías altas. Además estos pacientes son más proclives a las infecciones cutáneas bacterianas (*staphilococo aureus*), víricas (herpes simple, virus del papiloma y molluscum) y micóticas.

### Clínica

La dermatitis atópica se caracteriza por la aparición de lesiones eccematosas en la piel junto con un prurito muy intenso, que es el principal síntoma de la enfermedad. Además de las lesiones específicas de la atopia, podemos encontrar otras lesiones secundarias al intenso picor como son las excoriaciones, costras y placas liquenificadas, producidas por el rascado.

Se reconocen tres formas clínicas de la dermatitis atópica, según la edad del paciente:

- *Dermatitis atópica del lactante:* aparece en los dos primeros años de vida. En esta fase el eccema es agudo con exudación y vesiculación, afectando predominantemente la cara, sobre todo las mejillas, respetando la zona centro facial. Puede extenderse a la superficie de extensión de extremidades y glúteos.
- *Dermatitis de la infancia:* afecta a niños entre 2 y 14 años. Las lesiones eccematosas se vuelven más crónicas, secas y con liquenificación, y en estos casos la afectación es típica de las flexuras, característicamente hueco popliteo y fosa antecubital (imagen 9).
- *Dermatitis del adulto:* a partir de los 14 años, el eccema afectará fundamentalmente los párpados, los labios y la región peribucal. También es frecuente la afectación de las manos. En esta etapa, el tipo de eccema es crónico, al igual que en la etapa infantil, predominando la liquenificación, secundaria al rascado, que consiste en un engrosamiento de la piel con una acentuación de los pliegues cutáneos.

En la dermatitis atópica acompañando al eccema, que sería la principal manifestación clínica, aparecen otras *manifestaciones clínicas menores:*

- *Sequedad cutánea o xerosis:* la piel del paciente con dermatitis atópica es una piel seca con descamación fina, consecuencia de la alteración de los lípidos, que presentan estos pacientes en su piel.



- Queratosis pilar: debido a la sequedad de la piel, en la desembocadura de los folículos pilosos existe una hiperqueratosis o aumento de la capa cornea, que da lugar a un tacto rasposo o aspecto de piel de lija. Típicamente, afecta las mejillas y superficie de extensión de extremidades.
- Pitiriasis Alba: son pequeñas placas redondeadas de color blanquecino y con descamación muy fina en la superficie. Aparecen en mejillas y superficie extensora de brazos y piernas.
- Prúrgo atópico: consiste en una erupción cutánea muy pruriginosa formada por pápulas con una pequeña vesícula en su superficie, que se rompe fácilmente con el rascado, dejando una pequeña costra. Predomina en extremidades, en los sitios más accesibles al rascado.
- Dermatitis plantar juvenil: cursa con enrojecimiento, descamación y fisuración de la superficie plantar de los dedos de los pies, debido a la fricción de estos con el zapato. Es por tanto, más frecuente en el verano cuando no se usa calcetín, y típico de niños y adolescentes.
- Pliegue de Dennie-Morgan: estos niños, debido a la sequedad y a la inflamación reiterada del párpado, tienen el pliegue palpebral inferior doble.

**Imagen 9. Dermatitis atópica de la infancia.**  
**Predominan las lesiones de eczema crónico con liquenificación, en flexuras.**



### Diagnóstico

El diagnóstico de la dermatitis atópica es clínico. No hay datos analíticos que permitan realizar el diagnóstico definitivo. Por tanto, se va a basar en la presencia de una serie de manifestaciones clínicas, entre ellas las más relevantes, el prurito y las lesiones eccematosas en las localizaciones típicas. Apoya el diagnóstico los antecedentes familiares y/o personales de atopía, es decir, asma alérgico extrínseco, rinoconjuntivitis alérgica o dermatitis atópica.

Existe una serie de criterios diagnósticos mayores y menores para facilitar el diagnóstico de estos pacientes (tabla 4).

**Tabla 4. Criterios diagnósticos de la dermatitis atópica.**

<b>Criterios mayores (3 de 4)</b>	Conjuntivitis recurrente
Prurito	Pliegue de Dennie-Morgan
Morfología y distribución típicas	Queratocono
Evolución crónica o recidivante	Catarata subcapsular anterior
<b>Antecedentes familiares o personales de atopia</b>	Ojeras
Criterios menores (3 de 23)	Palidez/eritema facial
Xerosis	Pitiriasis Alba
Queratosis folicular	Pliegues cervicales anteriores
Hipersensibilidad tipo I en pruebas cutáneas	Prurito con el sudor
Ig E sérica elevada	Intolerancia a la lana y disolventes lipídicos
Edad precoz de comienzo	Acentuación perifolicular
Tendencia a infecciones cutáneas	Intolerancia alimentaria
Dermatitis inespecífica de pies y manos	Curso influido por factores ambientales o emocionales
Eczema del pezón	Dermografismo blanco retardado
Queilitis	

## Tratamiento

Es importante conocer que no existe un tratamiento curativo definitivo para la dermatitis atópica. Esta patología tiende a mejorar con la edad, llegando a desaparecer en el 90% de los pacientes cuando llegan a la adolescencia.

El tratamiento se basa en unas medidas generales de la piel como mejorar la hidratación y evitar los desencadenantes de los brotes, y unas medidas de choque cuando se producen estas exacerbaciones, generalmente utilizando corticoides tópicos o inmunomoduladores tópicos.

### Medidas generales (dirigidas a disminuir el prurito de estos pacientes)

- Evitar el contacto con fibras, lanas y plásticos (mejor ropa de algodón).
- Evitar el contacto excesivo con el agua (mejor ducha que baño y siempre agua templada).
- Uso de jabones sin detergente y con ph ácido.
- Evitar la sequedad ambiental (uso de humidificadores).

- Evitar el calor (no abrigar mucho al niño y la temperatura ambiental entorno a 21-22 °C).
- Evitar alimentos ricos en histamina (fresas, frutos secos, marisco, etc.).
- Uso de emolientes: cremas hidratantes para reconstituir la pérdida de lípidos que presenta la piel del atópico. El uso diario de cremas emolientes reduce el número y severidad de los brotes de eccema, disminuyendo la necesidad de corticoides tópicos.

### Tratamientos tópicos

- *Corticoides tópicos*: siguen siendo el tratamiento de elección de la dermatitis atópica, siendo muy eficaces para disminuir la inflamación y el prurito. Los hay de distinta potencia (baja, media, alta y muy alta) y con distinto vehículo (crema, pomada, ungüento y solución), en función del área a tratar y de la extensión de la dermatitis. En general, en niños, en áreas extensas o áreas de piel fina como la cara, pliegues y genitales, hay que usar un corticoide de baja-media potencia y mantenerlo pocos días. En áreas de piel gruesa como palmas o plantas, o lesiones muy crónicas podemos usar un corticoide de potencia elevada con una duración más prolongada. Para lesiones eccematosas agudas o subagudas es preferible el uso de cremas o soluciones, y para lesiones muy secas, la pomada o el ungüento. Los corticoides tienen una serie de efectos adversos locales como atrofia cutánea, aumento del vello y estrías, y otros más raros, sistémicos, como la supresión del eje hipotálamo-hipofisario, retraso del crecimiento y cataratas.
- *Inmunomoduladores tópicos*: también conocidos como inhibidores de la calcineurina, actúan bloqueando la expresión de citoquinas inflamatorias. En la actualidad disponemos de 2 principios activos: tacrolimus y pimecrolimus. El primero es algo más potente pero presenta peor tolerancia, irritando algo más que pimecrolimus. Estos preparados se utilizan como ahorradores de los corticoides, no como sustitutos. Tienen la ventaja respecto a los corticoides que no producen atrofia cutánea. Tacrolimus tiene su indicación en la dermatitis atópica moderada, tanto en tratamiento a corto plazo de los brotes (aplicándose 2 veces al día) como en terapia de mantenimiento a largo plazo (aplicándose 2 veces por semana). Pimecrolimus está indicado en la dermatitis atópica leve, desde el inicio de los síntomas hasta el control del brote. En el eccema de la cara, cuello y pliegues está indicado como tratamiento de primera elección, desbancando a los corticoides tópicos.

### Tratamientos sistémicos

Cuando los brotes son severos o no se controlan con tratamiento tópico puede ser necesario recurrir a tratamientos sistémicos.

- *Antihistamínicos orales*: el control del prurito es fundamental en el paciente atópico. Romper el círculo vicioso de prurito-rascado se convierte en una de las metas principales del tratamiento, aunque en ocasiones es muy difícil controlar el prurito del atópico, ya que no está mediado únicamente por la histamina. Son más eficaces los antihistamínicos clásicos, por su efecto sedante que los de nueva generación. Generalmente se utiliza un antihistamínico sedante por la noche y uno no sedante a altas dosis por la mañana.

- *Corticoides sistémicos*: se utilizan en cuadros agudos graves o en exacerbaciones de cuadros crónicos. Su eficacia es debida a su capacidad antiinflamatoria e inmunosupresora. La dosis oscila entre 0,5-1 mg/kg/día de prednisona, que se mantiene hasta el control del brote con disminución progresiva de la dosis.
- *Ciclosporina*: es un inmunosupresor que interviene en la expresividad de las citoquinas inflamatorias con la consecuente disminución de la inflamación cutánea. Se reserva para dermatitis atópica severa que no responden a corticoides sistémicos. Hay que vigilar la función renal y controlar la tensión arterial durante su uso.
- *Fototerapia*: la radiación ultravioleta A y B es otro tratamiento utilizado en dermatitis atópicas graves, que no responden o no toleran otros tratamientos sistémicos. Su efecto es debido a sus propiedades antiinflamatorias y de inhibición de la proliferación celular.

## Urticaria

### Definición

La urticaria es una de las dermatosis más comunes en la práctica diaria, constituye una de las patologías cutáneas más atendidas en los servicios de urgencias.

Se caracteriza por la aparición de lesiones cutáneas denominadas habones, intensamente pruriginosos y que característicamente son evanescentes, es decir, duran menos de 24 horas y se resuelven sin dejar lesión residual (imagen 10). Cuando el edema es muy extenso, afectando a la hipodermis, o si se afectan las mucosas se producirá el angioedema, cuya duración puede ser algo mayor que la del habón, generalmente 2-3 días. En la mitad de los pacientes con urticaria se combinan las ronchas con el angioedema.

### Epidemiología

Su frecuencia en la población general es alrededor del 1 al 5 %. Ligeramente superior en las mujeres con una proporción de 2:1 respecto a los hombres.

### Patogenia

La formación del habón es secundaria a la salida de plas-

**Imagen 10. Urticaria. Habones en espalda (lesiones eritematoedematosas evanescentes).**



ma hacia la piel o mucosas, debido a la dilatación de los vasos cutáneos. Esta vasodilatación es consecuencia de la acción de una serie de mediadores químicos, que se liberan del mastocito activado. De todos los mediadores liberados el más importante es la histamina. Debido a que también hay mastocitos en la mucosa digestiva y respiratoria, la urticaria puede acompañarse de síntomas sistémicos como broncoespasmo, dolor abdominal, hipotensión e incluso shock.

## Clasificación clínica

### Según su evolución

- *Urticaria aguda*: cuando la duración de la urticaria es inferior a 6 semanas, generalmente suele durar 2 o 3 días. La causa más frecuente son las infecciones virales del tracto respiratorio superior, seguidas por los medicamentos y alimentos.
- *Urticaria crónica*: cuando la duración de la urticaria es superior a 6 semanas. La mayoría de los casos de urticaria crónica son idiopáticos y sólo encontraremos la causa en el 5-10% de los casos. Puede ser debida a infecciones, enfermedades sistémicas, medicamentos, etc.

### Según su etiología

- *Urticaria inmunológica*: cuando la activación del mastocito es por mecanismos inmunológicos, mediada por Ig E. La urticaria se va a producir a los pocos minutos del contacto o de la ingestión del alérgeno. La erupción desaparece de forma espontánea en una hora. Los alérgenos más comunes son algunos alimentos como mariscos, pescados, huevos, carne, hortalizas, perfumes, saliva o epitelio de animales, medicamentos.
- *Urticaria no inmunológica*: es el tipo de urticaria más frecuente, en esta no existe sensibilización previa. Generalmente se produce por liberación directa de histamina por parte del mastocito. Los agentes más comunes son los medicamentos, plantas (ortigas, prímula), animales (oruga, medusa) cosméticos, colorantes y aromatizantes alimenticios.

### Según la clínica

- *Urticaria espontánea*: las ronchas aparecen sin un claro desencadenante, como ya hemos visto las dividimos en agudas o crónicas.
- *Urticaria física*: las lesiones aparecen como consecuencia de un estímulo físico específico, que puede ser calor, frío, radiación ultravioleta, presión, o un estímulo mecánico o vibratorio. De todas las urticarias físicas la más frecuente es el *dermografismo*. En este tipo, las ronchas aparecen en la zona de aplicación de una fuerza de apoyo en la piel. Es típico en estos pacientes la aparición de lesiones en las zonas de compresión del elástico de la ropa interior.

### Tipos especiales

- *Urticaria colinérgica*: se produce por el aumento de la temperatura corporal, ya sea tras el ejercicio físico, estrés emocional, estímulos gustativos, baños calientes etc. Se

caracteriza por la aparición de pequeños habones con halo eritematoso en la zona alta del tronco. Típica de pacientes jóvenes.

- Urticaria de contacto: aparecen habones en la zona de contacto con una sustancia. En la actualidad, esta cobrando especial importancia, por el aumento de su frecuencia, la urticaria de contacto alérgica al latex, sobre todo en el personal sanitario. Otras urticarias de contacto bien conocidas, de mecanismo no inmunológico, serían las producidas por algunas plantas como las ortigas o ciertos animales como la oruga.
- Urticaria acuagénica: se produce por contacto con el agua independientemente de la temperatura de esta.

### Diagnóstico

- Urticaria aguda: la mayoría de las urticarias agudas son por medicamentos o alimentos. En estos casos, es relativamente sencillo el relacionar la toma o ingesta de estos agentes y la aparición de la urticaria. Por tanto, el diagnóstico se va a basar en la historia clínica y se confirmará, si es posible, con prick test o determinación en suero de la Ig E específica al alérgeno.
- Urticaria crónica: en más del 80% de los pacientes no se va a encontrar la causa de la urticaria. No obstante, conviene hacer una buena anamnesis y un estudio diagnóstico básico para poder descartar posibles etiologías (tabla 5). Generalmente se realiza una analítica con hemograma, VSG y complemento.

**Tabla 5. Test diagnósticos más usados en la urticaria.**

Test diagnósticos	De rutina	Ampliación
Urticaria crónica	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hemograma</li> <li>• VSG</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hormonas tiroideas</li> <li>• Anticuerpos antitiroideos</li> <li>• Autoanticuerpos (ANA)</li> <li>• Serologías hepatitis B y C</li> <li>• Test del aliento</li> <li>• Ig E específica (Anisakis)</li> </ul>
Urticaria física	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Frío: test cubito de hielo</li> <li>• Calor: test agua caliente</li> <li>• Presión</li> <li>• Solar: fototest</li> <li>• Dermografismo: rascado</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Crioproteínas</li> </ul>
Otras	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acuagénica</li> <li>• Colinérgica</li> <li>• Contacto</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pieza mojada</li> <li>• Ejercicio y baño caliente</li> <li>• Prick test e Ig E específica</li> </ul>

Si se sospecha algún factor causal se puede ampliar el estudio con serologías de hepatitis, hormonas tiroideas, anticuerpos antitiroideos, autoinmunidad (ANA), parásitos en heces, Ig E específica de anisakis y el test del aliento para determinar la presencia del *Helicobacter pylori*.

Si estamos ante una posible urticaria física habrá que confirmar la sospecha con los test de provocación específicos (test del cubito de hielo, test del agua caliente, aplicación de presión, fototest y provocación por rascado).

### Pronóstico

La urticaria aguda se resuelve en horas o días. Sin embargo, la crónica puede durar meses. Aproximadamente la mitad de ellas se van a resolver a los 6 meses, pero hay un pequeño porcentaje que durarán años.

### Tratamiento

- Urticaria aguda: si es leve, el tratamiento con antihistamínicos anti-H1 (vía oral o parenteral) será suficiente para controlar los síntomas. Obviamente, habrá que suspender el agente responsable de la urticaria.

Si el cuadro es grave o estamos ante un shock anafiláctico, lo principal es mantener la vía aérea permeable y la administración de adrenalina subcutánea o intramuscular a dosis de 0,5-1 mg de una solución salina al 1/10.000.

- Urticaria crónica: lo principal es eliminar los estímulos o agentes causales de la urticaria. Como ya hemos comentado la mayoría de las urticarias crónicas son de causa desconocida, por lo que la eliminación del agente no siempre es posible, por lo que tendremos que limitarnos a un tratamiento sintomático.

El más utilizado es la terapia con antihistamínicos anti-H1 por vía oral. Estos fármacos se unen a los receptores H1 de la histamina presentes en los órganos diana, bloqueando de esta manera el efecto de la histamina liberada de los mastocitos. Se dividen en dos clases: los clásicos o sedantes (hidroxicina y clorfeniramina) y los de nueva generación o no sedantes (loratadina, desloratadina, ebastina, rupatadina, cetirizina, levocetirizina) (tablas 6 y 7).

Podemos utilizar tanto los clásicos como los nuevos, pero debido a la sedación que producen los primeros, se suele recurrir a los de nueva generación o no sedantes, que poseen un perfil de seguridad muy bueno y con escasos efectos secundarios.

Generalmente se inicia la terapia con un anti-H1 no sedante, si no se controlan los síntomas se añade otro anti-H1 no sedante, y si sigue sin responder, añadimos un anti-H1 sedante por la noche. En casos refractarios pueden ser necesarias terapias de segunda línea como antileucotrienos o corticoides sistémicos.

**Tabla 6. Antihistamínicos anti-H1 sedantes.**

<b>Grupo</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Dosis habitual</b>
Piperacinas	Hidroxicina	10-50 mg/8-12h
	Ciclina	50 mg/6h
Fenotiacinas	Prometacina	25 mg/8-12h
	Isopentidil	8 mg/6-8h
Etanolaminas	Difenhidramina	25-50 mg/8-12h
	Clemastina	1 mg/12-24h
Alquilaminas	Clorfeniramina	2-6 mg/6-12h
	Tripeolidina	10 mg/12-24h
Etilendiaminas	Clemizol	20 mg/6-12h
	Pirilamina	25-50 mg/6-8h

**Tabla 7. Antihistamínicos anti-H1 no sedantes.**

<b>Fármaco</b>	<b>Dosis habitual</b>
Astemizol	10 mg/24h
Cetirizina	10-20 mg/24h
Levocetirizina	5-10 mg/24h
Fexofenadina	180 mg/24h
Mizolastina	10-20 mg/24h
Ebastina	10-20 mg/24h
Loratadina	10-40 mg/24h
Desloratadina	5-10 mg/24h
Terfenadina	60-120 mg/24h

## Psoriasis

### Definición

La psoriasis es una enfermedad cutánea de carácter inflamatorio, generalmente de curso crónico y recidivante y de etiología desconocida. Las localizaciones de las lesiones



nes suelen ser típicas, afectando codos, rodillas, región sacra y cuero cabelludo. Suele evolucionar con remisiones y recaídas espontáneas, y puede persistir toda la vida o durar sólo unos meses.

## Epidemiología

La psoriasis es una enfermedad común que afecta tanto a adultos como a niños, aunque es rara por debajo de los 5 años. Se estima que 125 millones de personas padecen psoriasis en todo el mundo. La prevalencia media es del 2% de la población mundial, siendo en España algo inferior afectando a un 1,17-1,43% de los españoles. Afecta por igual a ambos sexos y es más prevalente entre los 20 y 50 años. Hay diferencias notable respecto a la raza, siendo muy frecuente en la raza caucásica y muy rara en la raza negra o amarilla.

A menudo se asocia con otros procesos. Las comorbilidades más frecuentes incluyen artritis psoriásica y trastorno de ansiedad/depresión. Más recientemente, se ha asociado trastornos de tipo metabólico incluyendo obesidad, dislipemia, resistencia a la insulina y diabetes. La importancia del síndrome metabólico es que puede favorecer un riesgo cardiovascular más alto, disminuyendo la esperanza de vida de los pacientes con psoriasis.

## Etiología

Es de causa desconocida, pero la *predisposición genética*, probablemente poligénica, se comprueba en el 40% de los pacientes. La mayor parte de los estudios apuntan hacia alteraciones genéticas en el cromosoma 6 (PSORS1). Por otra parte, se ha visto que la posibilidad de padecer psoriasis aumenta de 13 a 25 veces en los pacientes que presentan el antígeno HLA-Cw6.

Además de los factores genéticos, existen diversos *factores ambientales* que actuarían como desencadenantes o agravantes de la enfermedad. Entre estos factores los más importantes son el estrés emocional y las infecciones (faringitis estreptocócica en la psoriasis en gotas e infecciones virales de vías respiratorias altas). Las alteraciones hormonales, los traumatismos, ciertos medicamentos (litio, salicilatos, yodo, aines, betabloqueantes y antipalúdicos), alcohol y tabaco y clima (frío o cambios de estación) pueden precipitarla.

## Patogenia

Actualmente se piensa que, en un individuo determinado genéticamente, un estímulo epidérmico (antígeno) de naturaleza desconocida (infeccioso, inmunológico, mecánico) produciría una serie de mediadores químicos que generarían un infiltrado inflamatorio dérmico, principalmente de células T, responsable de las alteraciones epidérmicas. Estas consisten en un crecimiento epidérmico alterado, con engrosamiento de la epidermis y maduración anormal de los queratinocitos.

## Clínica

Las lesiones de psoriasis son de color rojo vivo, tienen bordes muy bien definidos y escamas plateadas en la superficie que se desprenden con facilidad.

Es característico que las lesiones sean simétricas y afecten sobre todo a los codos, rodillas, región sacra y parte inferior de las piernas, pero es posible encontrarlas en cualquier parte del cuerpo, incluidos el cuero cabelludo y las uñas. La mayoría de los pacientes sólo tienen algunas placas, pero la psoriasis puede extenderse mucho.

A diferencia del eccema, no es habitual que la psoriasis curse con prurito importante, generalmente, si hay picor suele ser leve, salvo cuando afecta al cuero cabelludo, donde sí suele ser intensamente pruriginosa.

Según la zona afectada o el tipo de lesión podemos distinguir diversas *formas clínicas de psoriasis*: (tabla 8).

<b>Tabla 8. Formas clínicas de psoriasis.</b>	
<b>Formas típicas</b>	<b>Otras formas</b>
• Psoriasis vulgar	• Psoriasis de cuero cabelludo
– En gotas	• Psoriasis invertida
– En pequeñas placas	• Psoriasis genital
– En grandes placas	• Psoriasis ungueal
• Artropatía psoriásica	• Psoriasis de mucosas
• Formas graves	• Psoriasis eczematosa
– Eritrodermia psoriásica	
– Psoriasis pustulosa (generalizada o palmoplantar)	

## Psoriasis en placas

Es la forma más frecuente, aparece en el 75% de los pacientes psoriásicos. Presenta múltiples placas eritematoescamosas de diversos tamaños, que afectan preferentemente y de forma simétrica las superficies extensoras de miembros, codos, rodillas, sacro y cuero cabelludo. Pueden ser placas pequeñas (<3 cm.) denominándose psoriasis en placas pequeñas, que corresponde al 50% de los pacientes, o de gran tamaño (>3 cm), que se conoce como psoriasis en grandes placas y afecta al 25% de los pacientes. Suelen ser persistentes y con tendencia a la cronicidad persistiendo meses o años (imágenes 11 y 12).

**Imagen 11. Psoriasis en pequeñas placas. Placas eritematoescamosas en codos.**



**Imagen 12. Psoriasis en grandes placas. Placa eritematosa con escamas nacaradas en muslo.**



## Psoriasis en gotas

Es una forma aguda de psoriasis que aparece de repente, 7-10 días después de una faringitis estreptocócica. Las lesiones son uniformes y pequeñas (0,5-1 cm de diámetro). La erupción suele ser extensa, afectando generalmente al tronco y miembros. Mejora de forma espontánea en 2-3 meses.

## Psoriasis del cuero cabelludo

Son placas eritematoescamosas con afectación preferente por las zonas retroauriculares, occipital y borde de implantación anterior del cuero cabelludo.

## Psoriasis palmo-plantar

Suelen ser placas muy hiperqueratósicas con grietas y de contorno muy definido, que afectan las superficies palmo-plantares y muy frecuentemente los nudillos (imagen 13).

## Psoriasis ungueal

Es una manifestación muy frecuente, que está presente en la

**Imagen 13. Psoriasis plantar. Placa bien delimitada hiperqueratósica con grietas.**



mitad de los pacientes con psoriasis. Las lesiones típicas son los pitted (piqueado en la lamina ungueal), la mancha de aceite (decoloración amarillenta distal de la uña) y la onicodistrofia.

### **Psoriasis invertida o de los pliegues**

Es cuando están afectados los pliegues (axilares, inguinales, submamaros, intergluteo). En esta localización, debido a la humedad habitual de estas zonas, no vamos a encontrar las escamas características de la psoriasis, simplemente encontraremos una placa de color rojo vivo.

### **Eritrodermia psoriásica**

Es una forma grave de psoriasis, en la que aparece un enrojecimiento descamativo que afecta a más del 90% de la superficie corporal, y que se acompaña de afectación sistémica como fiebre, escalofríos, malestar general y leucocitosis.

### **Psoriasis pustulosa generalizada**

Es una variante aguda y poco frecuente de psoriasis, que puede ser muy grave. Se caracteriza por aparición brusca de enrojecimiento generalizado, con fiebre y afectación general, y a los pocos días la superficie eritematosa se llena de pequeñas lesiones pustulosas.

### **Diagnóstico**

Su diagnóstico es fundamentalmente clínico y se basa en la identificación de las típicas placas eritematosas con escamas nacaradas y bordes bien definidos. La topografía también es peculiar; en codos, rodillas, zona lumbar y cuero cabelludo.

### **Tratamiento (tabla 9)**

Existe una amplia variedad de tratamientos para la psoriasis, sin embargo todavía no se ha conseguido una terapia que cure la enfermedad, por lo que los objetivos del tratamiento se centran en controlar los síntomas, inducir la remisión de las lesiones y mejorar la calidad de vida de los pacientes.

La terapéutica utilizada dependerá de la gravedad de la enfermedad. La mayoría de los pacientes presentan una psoriasis leve, que afecta a menos del 10% de la superficie corporal, por lo que el tratamiento de elección serán los tratamientos tópicos.

En los pacientes con cuadros moderados o graves, será necesario recurrir a terapias sistémicas para poder controlar los brotes de la enfermedad.

**Tabla 9. Tratamiento de la psoriasis en placas.****Placas grandes y escasas**

- Pomada de ácido salicílico o emolientes
- Análogos de la vitamina D3
- Ditranol
- Alquitrán
- Esteroides tópicos
- Láseres excimer y de colorante pulsado

**Placas pequeñas y múltiples**

- Emolientes
- Alquitrán
- UVB

**Placas grandes y extensas**

- UVB banda estrecha
- PUVA
- Tratamiento sistémico
- Clásico (metotrexato, ciclosporina y acitretino)
- Biológicos (infliximab, adalimumab, etanercept y ustekinumab)

**Tratamientos tópicos**

- *Esteroides tópicos*: en general hay que usar el corticoide más débil que sea eficaz. Como efectos secundarios de los corticoides tópicos los más frecuentes son la atrofia cutánea y la aparición de estrías. En la psoriasis hay que limitar su uso, por el riesgo de producir rebrote de la enfermedad cuando se interrumpe su administración. Su aplicación es una vez al día hasta la mejoría de la lesión e intentar suspender su uso lo antes posible.
- *Retinoides tópicos*: el más usado es el gel de tazaroteno al 0,05 o 0,1%, aplicado una vez al día, preferiblemente de noche. Su eficacia es debida a que modifican la diferenciación anormal de la epidermis. Como todos los retinoides tópicos provocan una irritación importante de la piel, por lo que no deben de usarse en zonas de piel delicada como cara, pliegues o genitales.
- *Análogos de la vitamina D3*: se utiliza pomada de calcitriol, tacalcitol y calcipotriol, este último también disponible en crema. La aplicación es 1 o 2 veces al día. Son los tratamientos de primera línea para la mayoría de los pacientes con psoriasis, porque no producen atrofia cutánea ni los otros efectos de los corticoides. El inconveniente es que pueden irritar; sobre todo al aplicarlos en cara y pliegues. Las placas de psoriasis suelen mejorar en 2-4 semanas. Tres cuartas partes de los pacientes mejoran, pero sólo alrededor del 10% cura por completo. Es más eficaz si se combina con un esteroide tópico potente como los preparados comercializados que combinan betametasona con calcipotriol. No debe usarse más de 4 semanas debido a los efectos a largo

plazo de los esteroides tópicos. Lo más habitual es tratar con la pomada de esteroide más calcipotriol y cuando mejoren la lesiones de psoriasis, realizar tratamiento de mantenimiento sólo con el análogo de la vitamina D.

- *Ditranol o antralina*: se puede aplicar en forma de crema, pomada o pasta. Su efecto es por inhibición de la proliferación y queratinización cutánea. Se utiliza en caso de psoriasis de placas grandes y escasas. Es muy irritante y mancha la piel y la ropa.
- *Alquitrán de hulla*: se utiliza en la psoriasis con placas pequeñas. En caso de lesiones muy extensas puede realizarse baños de alquitrán seguidos de irradiación con UVB.
- *Acido salicílico*: su utilidad en la psoriasis es por su efecto queratolítico, reduciendo el grosor de la escama. Muy utilizado para la psoriasis del cuero cabelludo en forma de aceite al 3% y en placas muy gruesas, sobre todo de palmas y plantas, en forma de vaselina salicílica al 10%. Existen preparados de corticoide tópico con ácido salicílico, favoreciendo este último la penetración del corticoide y por tanto, aumentando su eficacia.

### Tratamientos sistémicos

- *Luz ultravioleta (UV)*: se dispone de radiación UVB, UVB de banda estrecha y UVA asociado a tratamiento oral con psoralenos (PUVA). Estos tratamientos son muy eficaces en psoriasis extensas de grandes placas y es el tratamiento de elección para la psoriasis en gotas. Su acción es por su efecto inmunomodulador y antiinflamatorio.
- *Metotrexato*: es un inmunosupresor que inhibe la división celular. Es, probablemente, el más eficaz de los fármacos sistémicos clásicos utilizados para la psoriasis y actúa con gran rapidez (en 48 horas). La dosis más usada es de 10-25 mg por vía oral o intramuscular una vez a la semana. Entre los efectos secundarios más graves se incluye la teratogenicidad, la supresión de la médula ósea y la fibrosis hepática.
- *Ciclosporina A*: es un inmunosupresor muy útil en psoriasis. La dosis inicial es de 3-5 mg/kg/día. Su efecto es rápido (en 2 semanas). Es el tratamiento de elección en la psoriasis pustulosa y en la eritrodermia psoriásica. El efecto secundario más importante es la nefrotoxicidad y la hipertensión arterial.
- *Acitretino*: es un retinoide sistémico, derivado de la vitamina A. Su acción en la psoriasis viene mediada por la inducción de la diferenciación de las células epidérmicas. Se administra en dosis de 10-50 mg/día. Muy útil en psoriasis palmo-plantar. Su efecto secundario más grave es la teratogenicidad. Otros efectos serían la sequedad de piel y mucosas, dolores musculoesqueléticos, aumentos de lípidos sanguíneos y elevación de las enzimas hepáticas.
- *Terapias biológicas*: son indicación en pacientes con psoriasis moderada o severa que no responden a terapias sistémicas clásicas o que tienen contraindicaciones para usarlas. Se utilizan actualmente 4 medicamentos biológicos para el tratamiento de la psoriasis. Tres de ellos (Etanercept, Infliximab y adalimumab) son anti-TNF, es decir bloqueantes del factor de necrosis tumoral (TNF) y un cuarto (ustekinumab) es inhibidor selectivo de IL-12/IL23. Se utilizan por vía subcutánea salvo infliximab que es

por vía intravenosa en infusión. Los fármacos biológicos están dirigidos contra las moléculas que intervienen en el desarrollo de la inflamación que determina la psoriasis. Generalmente son inmunoglobulinas o proteínas de fusión, obtenidas mediante ingeniería genética y al ser su diana muy específica, carecen de la toxicidad específica de órgano (hígado, médula ósea, riñón, etc.), tanto aguda como acumulativa, que presentan los tratamientos sistémicos convencionales a sus dosis eficaces. El principal efecto adverso de los biológicos se debe a su mecanismo de acción: al bloquear moléculas que intervienen tanto en la inflamación como en la respuesta a determinadas infecciones, pueden favorecer la diseminación de algunas infecciones, como por ejemplo la tuberculosis, y cualquier infección en estos pacientes requiere un tratamiento precoz y proactivo, pero los problemas que de ello derivan en la práctica clínica son mínimos. Todos ellos tienen una eficacia igual o superior a los mejores tratamientos sistémicos, tanto a corto plazo (12 semanas) como a medio y largo plazo (6 y 12 meses o más).

## Bibliografía recomendada

### ACNÉ:

Chan JJ, Rohr JB. *Acne vulgaris: yesterday, today and tomorrow. Australas J Dermatol* 2000; 41 (suppl.):S69-72.

Gollnick H, Cunliffe W, Berson D, et al. *Acne. J Am Acad Dermatol* 2003; 49(1 suppl.):S1-S37.

Guerra A. *Enfermedades de los folículos sebáceos y las glándulas sudoríparas. En: Tratado de Dermatología. Iglesias, L. Mcales Graw Hill Interamericana de España. 2004.*

Guerra A. *Estudio epidemiológico descriptivo transversal sobre la prevalencia del acn en la población adolescente española. Act Dermatolog* 2001; 11:1-6.

Zaenglein AI, Thiboutot DM. *Expert committee recommendations for acne management. Pediatrics* 2006; 118:1.188-99.

### ECCEMAS:

Cohen D. *Dermatitis irritativa de contacto. En: Bologna JL. Dermatología. Elsevier. Madrid, 2004; 241-50.*

Conde-Salazar L, Azcona Alayón A. *Dermatología profesional. Ediciones Aula Médica. Madrid, 2004.*

Fritsch P. *Otras erupciones eccematosas. En: Bologna JL. Dermatología. Elsevier. Madrid, 2004; 215-26.*

Heras-Mendoza F, Conde-Salazar L. *Eccema de manos. Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:583-5.

Mowad C. *Dermatitis alérgica de contacto. En: Bologna JL. Dermatología. Elsevier. Madrid, 2004; 227-40.*

### DERMATITIS ATÓPICA:

Baselga E. *Tratamiento de la dermatitis atópica en la infancia. Actas Dermosifiliogr* 2003; 94:345-55.

Conde-Taboada A, González-Barcalai FK, Toribio J. *Review and update of current understanding of childhood atopic dermatitis. Actas Dermosifiliogr* 2008; 99:690-700.

Kang K, Polster AM, Nedorost ST, Stevens SR, Cooper KD. *Dermatitis atópica*. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP, eds. *Dermatología*. Elsevier. Madrid, 2004; 199-214.

Wasserbauer N, Ballow M. *Atopic dermatitis*. *Am J Med* 2009; 122:121-5.

### **URTICARIA:**

Bindslev-Jensen C, Finzi A, Greaves M, et al. *Chronic urticaria: diagnostic recommendations*. *JEADV* 2000; 14:175-80.

Doutre MS. *Chronic urticaria and thyroid autoimmunity*. *Clin Rev Allergy Immunol* 2006; 30:31-7.

Grattan C, Sabroe R, Greaves M. *Chronic urticaria*. *J Am Acad Dermatol* 2002; 46:645-57.

Grattan C, Black A. *Urticaria y angioedema*. En *Dermatología*. Bologna JL. Elsevier-Mosby. Edición española. 2004; 287-302.

Hennino A, Bérard F, Gillot I, et al. *Pathophysiology of urticaria*. *Clinical Reviews in Allergy and Immunology* 2006; 30:3-10.

Zuberbier T, Maurer M. *Urticaria: current opinions about etiology, diagnosis and therapy*. *Acta Derm Venereol* 2007; 87:196-205.

### **PSORIASIS:**

Boehncke WH, Boehncke S. *Actas Dermosifiliogr* 2009; 100(Supl. 2):22-7.

Ferrándiz C, Bordas X, et al. *Prevalence of psoriasis in Spain*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2001; 15:20-3.

Ferrandiz C. *Dermatosis eritematoescamosas*. En: Ferrándiz C, ed. *Dermatología Clínica*, 3.<sup>a</sup> edición. Barcelona, Harcourt. 2001; 165-74.

Gottlieb AB, Chao C, Dann F. *Psoriasis comorbidities*. *J Dermatolog Treat* 2008; 19(1):5-21.

Henderson WI. *Psoriatic conditions and their treatment*. *Practitioner* 2006; 250:52-8.

Pathirana D, Ormerod AD, Saiag P, et al. *Guías europeas S3 para el tratamiento sistémico de la psoriasis vulgar*. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2009; 23(Suppl. 2):1-69.

Van der Kerkhof PCM. *Psoriasis*. En: Bologna JL, Jorizzo JL, Rapini RP. *Dermatología*. Elsevier. Madrid, 2004; 125-49.





# Medidas higiénico-sanitarias para el cuidado de la piel

## Introducción

La piel es el órgano más extenso del ser humano. Recubre la totalidad de su cuerpo y se extiende a través de los orificios naturales a las mucosas (oral, anal, genital, etc.).

Está formada por tres estratos diferentes: la epidermis, la dermis y la hipodermis donde, además, podemos localizar los anejos cutáneos (glándulas sebáceas, glándulas sudoríparas ecricinas y apocrinas, pelo y uñas).

- La **epidermis** es la capa más superficial y constituye la primera barrera de protección del organismo. Es un epitelio estratificado pavimentoso formado por células epiteliales distribuidas en capas cuyas células superficiales se cornifican.
- La **dermis**, situada debajo de la epidermis, es una capa formada por tejido conjuntivo laxo. En ella existe un entramado vascular complejo y una abundante red nerviosa con receptores sensoriales para el frío, el calor, la presión y el tacto.
- La **hipodermis** o tejido celular subcutáneo está formada por lóbulos de tejido graso limitados por tabiques de tejido conectivo. Está surcada por vasos sanguíneos y nervios.

La piel es la frontera física que nos separa del exterior y desempeña funciones de protección (tabla 1) frente a agresiones externas (mecánicas, físicas, químicas, biológicas), homeostasis (regulación de la temperatura corporal, equilibrio hidroelectrolítico, etc.), metabólica (síntesis de vitamina D, metabolismo periférico de hormonas sexuales, etc.), inmunológica, (relación a través de la gran cantidad de terminaciones nerviosas y receptores especializados que posee —tacto, presión, calor, frío, dolor—).

**Tabla 1. Algunas funciones de la piel.**

Protección frente a agresiones externas	<ul style="list-style-type: none"><li>• Mecánicas</li><li>• Físicas</li><li>• Químicas</li><li>• Biológicas</li></ul>
Homeostasis	<ul style="list-style-type: none"><li>• Regulación de la temperatura corporal</li><li>• Equilibrio hidroelectrolítico</li></ul>
Metabólica	<ul style="list-style-type: none"><li>• Síntesis de vitamina D</li><li>• Metabolismo de hormonas sexuales</li></ul>
Inmunológica	
Relación	<ul style="list-style-type: none"><li>• Terminaciones nerviosas y receptores especializados (tacto, presión, calor, frío, dolor)</li></ul>

## Tipos de piel

Podemos clasificar la piel en: piel normal o eudérmica, seca, grasa o mixta.

### Piel normal

Es aquella que no presenta alteraciones en su estructura y composición. Es equilibrada, sin exceso de grasa ni humedad. Tiene un aspecto firme, aterciopelado, con coloración uniforme, elástica y suave al tacto.

La limpieza de la misma se basa en el uso de un cosmético limpiador junto a un producto tonificante.

### Piel seca

Está compuesta por menor cantidad de lípidos, lo que la hace menos resistente a los agentes externos. Se caracteriza por un tacto áspero. Es más sensible al contacto con el agua y el frío que la piel normal.

Su limpieza debe realizarse una vez al día con una crema/emulsión limpiadora con pH ácido y con alto porcentaje en grasa y sustancias hidratantes. Posteriormente se recomienda aplicar productos emolientes para mantener una buena hidratación de la misma.

### Piel grasa

En este tipo de piel existe una mayor producción de grasa por las glándulas sebáceas, sobre todo de la nariz, frente y mentón. Tiene una textura gruesa e irregular; sus poros están dilatados y se caracteriza por el brillo que le confiere el exceso de grasa.

Soporta bien los cambios ambientales.

Se recomienda la limpieza de la misma dos veces al día con jabones y emulsiones limpiadoras bajas en grasas y con elevado poder detergente.

### Piel mixta

Se caracteriza por presentar zonas de piel normal o seca en las mejillas y zonas de piel grasa en la región mediofacial (nariz, frente, mentón).

## Principios básicos para mantener una piel sana

Todos los tipos de piel, incluso la normal, requieren una serie de cuidados como son una buena limpieza, tonificación e hidratación.

El sobrepeso y el adelgazamiento excesivo alteran el estado de la piel. Una alimentación y ejercicio físico adecuados acordes con la edad y circunstancias de cada uno ayudarán a mantener una piel sana.

Se debe evitar la exposición solar excesiva, ya que la radiación ultravioleta es causa de fotoenvejecimiento, tumoraciones y cambios en la coloración de la piel.

Por último, no hay que olvidar una actitud mental positiva, ya que la ansiedad, la depresión y el insomnio contribuyen al envejecimiento cutáneo y producen la aparición de ojeras y bolsas palpebrales.

### **Piel y dietética**

El estado de nuestra piel está directamente relacionado con nuestra alimentación. Mantener una dieta sana y equilibrada ayuda a cuidar y mejorar el estado de la piel.

Tendremos que evitar tanto el exceso de peso como las dietas hipocalóricas y desequilibradas desde el punto de vista nutricional, ya que pueden dar lugar a una piel envejecida, frágil, sin brillo y seca.

Es recomendable seguir una dieta de las llamadas “mediterráneas” con consumo abundante y variado de frutas frescas, verduras, hortalizas, cereales y frutos secos, aceite de oliva como fuente principal de grasa, consumo diario de leche y yogures en cantidad moderada, consumo moderado de pescado, aves de corral, y huevos, bajo consumo de carnes rojas y grasas sólidas como la mantequilla y la margarina y uso frecuente de hierbas aromáticas y especias en lugar de la sal.

Los cereales y patatas deben constituir la base de nuestra alimentación. Son ricos en fibra, vitaminas, minerales y antioxidantes.

Los frutos secos aportan mucha energía por su elevado contenido en lípidos. Son ricos en ácidos grasos insaturados y fibra.

Los vegetales y frutas crudas son ricos en fibra, vitaminas y minerales. Aportan además fitocomponentes como flavonoides y terpenos con efectos antioxidante y anticancerígeno.

Los productos lácteos aportan proteínas, lactosa, vitaminas y constituyen la principal fuente de calcio. Se recomienda el consumo de productos semidesnatados y desnatados para evitar el alto contenido en ácidos grasos saturados.

Las carnes son una excelente fuente de proteínas de alto valor biológico, minerales (hierro, zinc) y vitaminas del grupo B. Debido a su alto aporte de grasas saturadas, colesterol y sodio debe aconsejarse su consumo moderado, siendo más recomendables las carnes magras de aves (pollo, pavo) y conejo.

El pescado es una buena fuente de proteínas, ácidos grasos  $\omega$ -3, vitaminas (A y D) y minerales (yodo, calcio, magnesio y fósforo).

El huevo es rico en proteínas de alto valor biológico, vitaminas (A, B2, B12, D y E), y minerales (fósforo, selenio, yodo, hierro y zinc).

Los aceites de girasol y maíz son ricos en ácido linoleico y el aceite de oliva es rico en ácido oleico.

## Deporte y piel

La práctica frecuente de una actividad física moderada y adaptada a las necesidades de cada uno mejora el funcionamiento de los órganos vitales de nuestro cuerpo, aumenta nuestras defensas, elimina toxinas, mejora el tono muscular y ayuda a tener una piel más limpia y sana.

Sin embargo, el deportista se expone a una amplia gama de lesiones y patologías de la piel si no observa una serie de medidas preventivas y mantiene una buena higiene e hidratación corporal tras el ejercicio.

- Infecciones dermatológicas: fúngicas (pie de atleta, tiñas, intertrigo candidiásico), víricas (herpes, verrugas, molluscum), bacterianas (impétigo).
- Deshidratación cutánea.
- Irritación cutánea, procesos alérgicos.
- Pérdida del manto hidrolipídico protector.
- Cabello reseco, sin brillo y frágil. Alopecia.
- Durezas y callosidades.

### Recomendaciones para la prevención de lesiones y cuidados de la piel en la práctica deportiva

- Protegerse de las condiciones meteorológicas adversas (frío, calor, lluvia, viento).
- Protegerse de las radiaciones solares aplicando un fotoprotector solar en las zonas expuestas al sol. Usar gorra para protegerse de las quemaduras solares.
- Usar ropa que permita la transpiración.
- Utilizar calzado deportivo adecuado y que no produzca rozaduras.
- Lubricar las zonas sometidas a fricción (axilas, ingles, pezones).
- Mantener las uñas de los pies cortas, rectas y sin picos.
- Retirar la ropa utilizada lo antes posible y ducharse al acabar la actividad. Usar un jabón que respete el pH fisiológico.
- Usar calzado en las duchas e instalaciones públicas.
- No compartir toallas ni productos de higiene personal con otras personas.
- Secarse muy bien tras la ducha, sobre todo en pliegues (interdigitales, axilares, inguinales, etc.).
- Hidratar bien la piel tras la ducha.

- Hidratarse durante y tras la actividad física.
- Actuar precozmente sobre las lesiones.
- Evitar los deportes acuáticos y de contacto si se padece una infección cutánea. Consultar con su médico.

## Cuidados de la piel en situaciones especiales

### La piel del recién nacido y del lactante

La piel del recién nacido a término, comparada con la del adulto, es más delgada, más hidratada, más irritable y menos resistente a las agresiones debido a la escasa cornificación que presenta y la inmadurez inmunitaria.

Podemos bañar al bebé desde el primer día, aunque sólo es necesario bañarlo en agua tibia (a unos 37 °C) y durante un corto período de tiempo. En caso de usar jabones estos deberán tener un pH neutro o ligeramente ácido, desaconsejándose aquellos que sean antibacterianos y perfumados. Debemos realizar un buen aclarado para retirar los restos del mismo.

No es preciso lavar el pelo con champú a la mayoría de los niños. En caso de requerirlo este será suave (existen champús especiales para bebés), aplicando la menor cantidad posible.

Tampoco es necesario el baño diario salvo en determinadas zonas como la anogenital, oronasal, y grandes pliegues (axilar e inguinal).

En el caso de que el niño presentase signos de dermatitis seborreica en el cuero cabelludo (costra láctea) se podrá usar una sustancia oleosa (p. ej.: aceite de oliva) para facilitar su desprendimiento y evitar la progresión del proceso.

Tendremos especial cuidado con la zona del ombligo para evitar el riesgo de infección bacteriana. Podemos limpiarlo con clorhexidina o alcohol de 70°. El cordón umbilical se cae a los 7-10 días del nacimiento.

Para secar al niño utilizaremos una toalla y lo haremos suavemente y sin frotar. Hay que insistir en los pliegues (axilas, ingles, cuello, etc.).

Emplearemos productos emolientes sólo en el caso de que el bebé tenga una piel seca, fisurada o descamada, siempre después del baño con la piel todavía húmeda.

No se recomienda el uso de talco, ya que puede provocar granulomas en la piel lesionada y existe el riesgo de afecciones respiratorias por inhalación.

Las uñas deberán mantenerse cortas y limpias. Se pueden cortar a partir del primer mes de vida, con tijeras de punta redonda, en ángulo recto.

Para evitar la dermatitis del pañal, ocasionada por la oclusión producida por el pañal que favorece la humedad y la posterior maceración de la piel afectada, que puede conducir a una simple irritación o a una sobreinfección por *C. albicans*, y que cursa con lesiones eritematosas bien delimitadas y algo exudativas en genitales externos, nalgas y zona perianal, hay que mantener una buena higiene de la zona, que debe permanecer seca y limpia. Para ello realizaremos una limpieza con agua tibia o con jabón ácido o neutro y mediante cambios frecuentes de los pañales. Tras cada cambio de pañal aplicaremos un producto protector que aisle la piel del contacto con el pañal. En niños con episodios repetidos de dermatitis del pañal es recomendable mantenerlos unas horas al día sin pañales. Sólo en caso de dermatitis moderadas o graves emplearemos corticoides tópicos de potencia baja y en el caso de sobreinfección por *C. albicans* un antifúngico imidazólico tópico.

Para vestir al recién nacido evitaremos abrigarlo demasiado, el empleo de ropas de fibras sintéticas y de lana, y las ropas demasiado ajustadas. Los tejidos más indicados para vestir al niño serán el algodón y el hilo.

### La piel en el embarazo

Los cambios cutáneos, provocados por el aumento de los estrógenos y progesterona, en la mujer gestante son sumamente frecuentes. Entre ellos caben destacar los cambios en el espesor de la piel y de las mucosas, en la pigmentación, en el pelo, las uñas, las glándulas sudoríparas y sebáceas y a nivel vascular.

En el embarazo, por la secreción aumentada de aldosterona y de hormonas sexuales que favorecen la retención hidrosalina, se produce un discreto aumento de volumen y turgencia de la piel.

Los estrógenos y gestágenos al principio de la gestación y posteriormente la actividad placentaria provocan un aumento de la pigmentación melánica cutánea (pezones, areolas, vulva, línea alba) que remite después del parto.

En algunas mujeres (entre el 13% y el 75%) puede aparecer una hiperpigmentación melánica localizada en frente, mejillas, labio superior y mentón en forma de máculas irregulares, simétricas de bordes bien delimitados provocada por un exceso de melanina en la epidermis (70% de los casos), en la dermis (10% de los casos) o en ambas (20% de los casos) y en cuya etiología intervienen una serie de factores hormonales, genéticos y ambientales (radiación ultravioleta). Una vez instaurado el cuadro clínico su eliminación puede ser difícil por lo que habrá que incidir en las medidas preventivas mediante la fotoprotección, el uso de filtros solares y la evitación de la exposición solar directa (ver más adelante recomendaciones para una correcta fotoprotección). Para su tratamiento se pueden usar sustancias como el ácido azelaico al 20%, el ácido kójico o el ácido ascórbico.

Durante el embarazo, debido a los cambios hormonales, se produce un aumento de folículos en la fase anágena, con lo que el pelo aparece con más vigor y brillo, más fuerte y en mayor cantidad. En algunas mujeres puede presentarse cierto grado de hirsutismo en la segunda mitad del embarazo que, en general, remite espontáneamente después del parto. Suele ser provocado por folículos pilosos hipersensibles a los andrógenos. Hay que tener en cuenta que la secreción sebácea tiende a incrementarse durante el embarazo por

lo que en mujeres con el pelo de tipo graso el lavado del mismo deberá ser realizado con una mayor frecuencia para no aumentar el acúmulo y exceso de grasa.

Debido al aumento generalizado del metabolismo y de la circulación periférica se produce una velocidad de crecimiento acelerada de las uñas durante el embarazo. En algunas gestantes, afectadas por ferropenia, pueden observarse uñas quebradizas. Se pueden utilizar fortalecedores y endurecedores.

Las estrías son líneas de piel atrófica provocadas por la ruptura de las fibras elásticas de la dermis, y que aparecen entre el 77% y el 90% de las embarazadas, sobre todo a partir del tercer trimestre. Se producen alrededor del ombligo, la pared abdominal, las caderas y los muslos. Los factores que favorecen su aparición son la distensión de la piel, los cambios hormonales y la predisposición genética. Se puede prevenir su aparición favoreciendo la hidratación de la piel, controlando el peso y evitando aumentos bruscos del mismo realizando una dieta equilibrada y ejercicios físicos moderados. Pueden ser útiles las cremas antiestrías que favorecen la síntesis de colágeno y elastina aplicándolas desde el primer trimestre del embarazo antes de su aparición, ya que una vez formadas son de difícil eliminación.

En la mujer embarazada los cambios hormonales y la dificultad del retorno venoso por la compresión que el útero grávido provoca en las venas pélvicas pueden favorecer la aparición de hemorroides, varices en las piernas, arañas vasculares (imagen 1), sensación de piernas cansadas. Suelen desaparecer después del parto, si bien en algunos casos puede dar lugar a una insuficiencia venosa crónica. Las medidas terapéuticas más eficaces son la elevación de piernas, el reposo, los ejercicios físicos que reactivan la circulación, el evitar el uso de tacones y las ropas ajustadas, una dieta que favorezca la defecación y el uso de medias de compresión.

**Imagen 1. Araña vascular.**

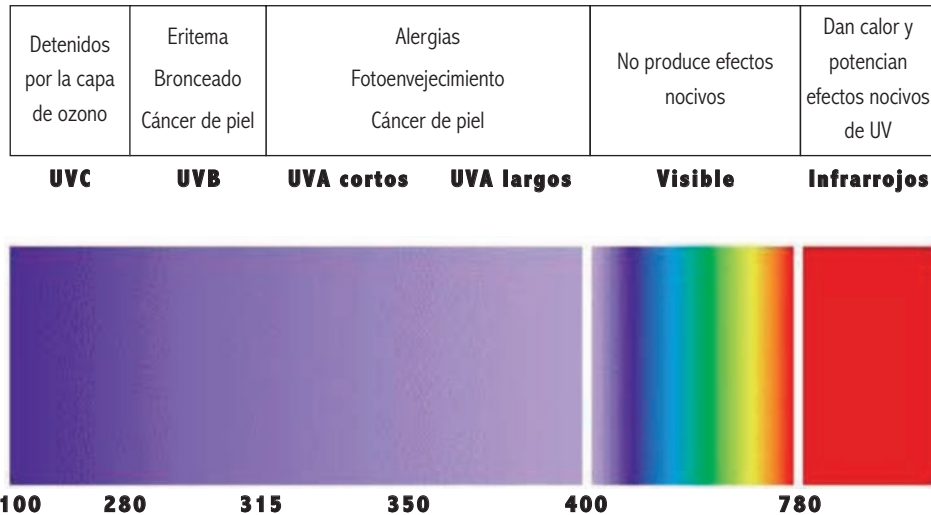


## Fotoprotección

### Tipos de radiaciones solares

El espectro solar que alcanza la superficie terrestre comprende las radiaciones infrarrojas (50%), visible (40%) y ultravioleta (10%) (figura 1).



**Figura 1. Espectro de la radiación solar.**

La **radiación infrarroja** suele llegar hasta la hipodermis provocando vasodilatación debido a su acción calórica.

La **radiación visible** no penetra en la piel. Es la que nos permite percibir los colores.

La **radiación ultravioleta** comprende las longitudes de onda comprendidas entre los 100 y 400 nm y se dividen en ultravioletas A, B y C (UVA, UVB y UVC).

- **UVA** (315-400 nm): atraviesa la dermis y es la responsable del bronceado y de la mayoría de los efectos adversos a corto y largo plazo (fotoenvejecimiento, inmunosupresión, fotosensibilidad, melanoma, cataratas).
- **UVB** (280-315 nm): penetra en la epidermis, que la absorbe hasta en un 90%, estimulando directamente a los melanocitos. Son la causa principal del eritema y las quemaduras solares a corto plazo y de carcinoma de piel (epiteliomas basocelulares y espinocelulares principalmente) a largo plazo.
- **UVC** (100-280 nm): son las más peligrosas para el hombre, con un alto poder de penetración, y están relacionadas con la mutagénesis y carcinogénesis. No suelen alcanzar la superficie terrestre al quedar retenidas por la capa de ozono.

### Efectos de la radiación solar sobre el organismo

El sol tiene unos efectos beneficiosos en el organismo como son la prevención del raquitismo y la osteoporosis debida a la síntesis de vitamina D, mejora el estado de ánimo a partir de la síntesis de neurotransmisores cerebrales y favorece la circulación sanguínea.

Sin embargo, si la exposición solar es excesiva o inadecuada pueden aparecer efectos negativos, ya sea de forma inmediata o retardada. Entre los efectos negativos inmediatos podemos encontrar el golpe de calor, las quemaduras e irritaciones solares y las alergias fotoinducidas. A largo plazo puede provocar fotoenvejecimiento (imagen 2), aumento de cáncer cutáneo (epiteliomas basocelulares y espinocelulares, melanoma), lesiones actínicas (queratosis actínicas, lentigos solares) y cataratas.

**Imagen 2. Fotoenvejecimiento cutáneo.**



### Factores que condicionan los efectos de la radiación solar en el organismo

Existe una serie de factores geográficos y climáticos que influyen en la intensidad con la que la radiación solar llega al organismo, así como una serie de factores intrínsecos que harán al individuo más sensible o resistente a los efectos de dicha radiación.

La intensidad de las radiaciones solares en el punto de exposición estará condicionada por:

- Época del año: mayor intensidad en verano y menor en invierno (hemisferio norte).
- Latitud geográfica: mayor radiación según nos acerquemos al ecuador.
- Hora del día: influye en el ángulo de irradiación siendo perpendicular al mediodía. Esto provocará que la radiación recibida sea máxima entre las 10 y las 17 horas.
- Altitud: la intensidad de la radiación ultravioleta aumenta aproximadamente un 20% cada 1.000 metros de altura al disminuir la trayectoria que tiene que recorrer a través de la atmósfera.
- Superficie: provocará una mayor o menor reflexión de la radiación ultravioleta sobre la misma con lo que se aumenta la intensidad recibida. Por ejemplo, la nieve o el hielo pueden reflejar hasta el 80% de la radiación que les llega.
- Condiciones meteorológicas: nubosidad, niebla, disminución de la capa de ozono, etc.

Los factores intrínsecos que influyen en los efectos de la radiación ultravioleta en el individuo son:

- Edad: mayor sensibilidad en ancianos y niños.

- Tratamiento con medicamentos (Antiinflamatorios no esteroideos (AINE), antihistamínicos, diuréticos, etc.) y agentes sensibilizantes (perfumes, psoralenos, etc.).
- Embarazo y toma de anticonceptivos hormonales.
- Enfermedades concomitantes (Lupus eritematoso sistémico (LES), fotodermatosis, etc.).
- Características de la piel: grado de queratinización, capacidad de melanogénesis, capacidad de sudoración, etc.

Dependiendo de la capacidad de adaptación al sol que tiene cada individuo desde el nacimiento reflejado en su capacidad de bronceado y su facilidad para quemarse o no con la radiación solar, podemos clasificar la piel en seis fototipos (tabla 1).

**Tabla 1. Escala de fototipos de Fitzpatrick.**

<b>Fototipo</b>	<b>Características de piel, ojos y pelo</b>	<b>Acción del sol sobre la piel</b>
I	Individuos de piel muy clara, ojos azules, con pecas en la piel. Pelirrojos. Su piel, habitualmente no expuesta al sol, es blanco-lechosa	Individuos que presentan intensas quemaduras solares, prácticamente no se pigmentan nunca y se descaman de forma ostensible
II	Individuos de piel clara, pelo rubio o pelirrojos, ojos azules y pecas, cuya piel, no expuesta habitualmente al sol, es blanca	Individuos que se queman fácil e intensamente, pigmentan ligeramente y descaman de forma notoria
III	Razas caucásicas (europeas), piel blanca no expuesta habitualmente al sol. Pelo rubio a castaño	Individuos que se queman moderadamente y se pigmentan
IV	Individuos de piel blanca o ligeramente amarronada, pelo y ojos oscuros (razas mediterráneas, mongólicas, orientales). Piel habitualmente morena o algo amarronada	Individuos que se queman moderada o mínimamente, se pigmentan con bastante facilidad y de forma inmediata al ponerse al sol
V	Piel muy morena (amerindios, indostánicos, árabes e hispanos)	Raramente se queman. Se broncean con facilidad e intensidad. Pigmentación inmediata
VI	Razas negras	No se queman nunca. Pigmentan intensamente y de manera inmediata

### Fotoprotectores solares

Son productos cosméticos que aplicados tópicamente previenen los daños ocasionados por la radiación solar. Los podemos encontrar en el mercado en forma de geles, cremas, lociones, aceites, sprays y lápices de protección labial.

Los protectores pueden ser físicos, químicos o biológicos.

Los **filtros físicos** actúan como una barrera impermeable que refleja la radiación solar; no sólo la ultravioleta, sino también la infrarroja y visible por lo que se los denomina también pantallas solares. Los más utilizados son el dióxido de titanio, óxido de zinc, mica-óxido de zinc y silicatos, todos ellos en partículas micronizadas para hacerlos transparentes a la luz visible. Tienen una escasa reactividad lo que les hace especialmente recomendables en niños pequeños, pieles alérgicas y reactivas, pieles lesionadas o intolerantes a los filtros químicos. Pueden aplicarse en el mismo momento de la exposición solar.

Los **filtros químicos** son moléculas orgánicas que absorben la radiación ultravioleta y la transforman en radiación térmica, inocua para la piel. Se distinguen en función de la longitud de onda absorbida como filtros UVA (benzofenonas, derivados del dibenzoilmetano), UVB (derivados del ácido paraaminobenzoico, salicilatos, cinamatos, derivados del alcanfor y derivados benzimidazoles), y de amplio espectro. Pueden absorberse por la piel por lo que el riesgo de intolerancia es mayor que con los filtros físicos no recomendándose su uso en niños, pieles lesionadas o intolerantes. Es necesario aplicarlos unos 30 minutos antes de la exposición solar para dar tiempo a que la piel los absorba.

Los **filtros biológicos** tienen una acción antioxidante y antirradicales libres. Además, estimulan el sistema inmunitario cutáneo para hacer frente a las radiaciones ultravioleta. Son útiles como complemento a los filtros físicos y químicos. Los más utilizados son las vitaminas A (betacarotenos), C y E, así como sus derivados.

### Elección del fotoprotector

Para elegir correctamente un fotoprotector tenemos que tener en cuenta una serie de elementos básicos como son la edad y el tipo de piel del usuario por un lado, y el factor de protección solar (FPS), la capacidad de protección frente a radiación UVA y la resistencia al agua del fotoprotector por otro.

El **FPS** es un índice que mide la capacidad protectora del producto frente a la radiación UVB responsable del eritema solar. Nos orienta sobre el tiempo que se puede prolongar la exposición solar sin riesgo de quemadura al usar el fotoprotector respecto a no utilizarlo. La elección del factor de protector solar dependerá de la sensibilidad individual y de la intensidad de la radiación UVB en el lugar de exposición. A mayor FPS, más alta será la protección contra el sol. Por ejemplo, si una persona teóricamente resiste 20 minutos al sol sin quemarse, la correcta aplicación de un fotoprotector con FPS 10 le permitiría permanecer 10 veces más al sol que sin protección alguna. En una piel sana productos con FPS 30 son suficientes, no así en pacientes con algunas dermatosis (p. ej.: LES, vitíligo, lucitis alérgica, etc.) que podrán llegar a necesitar productos con un FPS superior a 50.

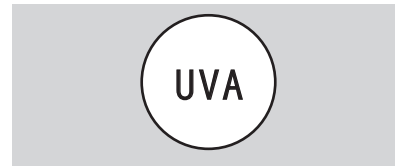
Las directrices de la Unión Europea desde el 2006 establecen cuatro categorías de protección solar (tabla 2).

Actualmente no existe un método oficial consensuado y aplicado por la totalidad de los fabricantes para determinar la capacidad protectora contra los rayos ultravioleta A. No obstante, se ha introducido un símbolo normalizado que asegura una protección cuantificada mínima frente a los rayos UVA. (figura 2).

**Tabla 2. Categorías de protección solar.**

Categoría que indica la etiqueta	FPS que corresponde
Protección baja	6-10
Protección media	15-20-25
Protección alta	30-50
Protección muy alta	50+

La resistencia al agua es la capacidad del producto para permanecer sobre la piel tras el contacto con el agua. Se clasifican en *water-resistant* (la capacidad protectora permanece después de 40 minutos en el agua) y *water-proof* (cuando supera los 80 minutos).

**Figura 2.**

### Recomendaciones para una correcta fotoprotección

- Tomar el sol con moderación los primeros días de exposición. Aplicar un fotoprotector con mayor FPS y rebajarlo posteriormente.
- Evitar la exposición solar directa en las horas de máxima irradiación (entre las 11 y 16 horas).
- Usar prendas de vestir que permitan la transpiración, gorra y gafas de sol homologadas capaces de filtrar los rayos UVA y UVB.
- Tener en cuenta el efecto potenciador de las superficies reflectantes, especialmente la nieve, pero también la arena, el agua y las superficies de color claro o blanco.
- Beber abundantes líquidos (agua, zumos, bebidas no alcohólicas) durante y tras la exposición solar para reponer la pérdida de líquidos provocada por el calor y favorecer los mecanismos termorreguladores fisiológicos.
- Extremar las precauciones en las zonas más sensibles del cuerpo (escote, nariz, lóbulos de las orejas, nuca, ingles, calva, labios).
- Mantener la piel limpia e hidratada.

- Evitar el uso de maquillajes, colonias, perfumes y desodorantes, ya que pueden provocar reacciones de fotosensibilidad.
- Elegir el fotoprotector en función del fototipo, la edad, zona de aplicación y condiciones geográficas y ambientales.
- Aplicar el fotoprotector sobre la piel seca, en cantidades adecuadas y de forma repetida. Extender por toda la superficie cutánea y cada 2-3 horas en función de la actividad.
- Secar bien después de cada baño. Las gotas de agua favorecen las quemaduras solares por un efecto lupa. Aplicar de nuevo el fotoprotector inmediatamente después de un baño prolongado.
- Tras la exposición solar y la ducha con agua tibia hidratar la piel para reponer el manto hidrolipídico y recuperar la pérdida de agua.
- Utilizar fotoprotectores labiales con índice alto debido a la fragilidad de esta zona.
- Consultar a su médico o farmacéutico si está tomando alguna medicación o aplicando alguna crema, ya que algunos fármacos pueden provocar reacciones de fotosensibilidad.

### Recomendaciones en situaciones especiales

**Embarazo:** se recomienda evitar la exposición solar y extremar la protección solar para evitar la aparición del melasma.

**Niños:** la piel del niño tiene una capa córnea más delgada que la del adulto, presenta una melanogénesis menos desarrollada y está menos protegido frente a los radicales libres. Se recomienda que no se expongan directamente al sol a los niños menores de 6 meses. Evitar los riesgos de exposición a la radiación ultravioleta, ya que los daños más relevantes provocados por el sol se producen antes de los 20 años. Existen estudios que relacionan el desarrollo de melanoma con las quemaduras solares sufridas en la infancia. Aplicar fotoprotectores con un FPS muy alto.

**Ancianos:** presentan una piel traumatizada y un sistema inmunológico debilitado.

**Tratamiento con medicamentos y sustancias fotosensibilizantes:** AINE (ibuprofeno, naproxeno, etc.), diuréticos (tiazidas, del asa, etc.), antibióticos (antimicóticos, quinolonas, tetraciclinas, etc.), antidepresivos (heterocíclicos, tricíclicos), antidiabéticos orales (sulfonilureas), antihistamínicos tópicos, antipsicóticos (clorpromazina, haloperidol, etc.), citostáticos (5-fluoracilo, metotrexate, etc.), antiarrítmicos (amiodarona, quinidina), anticonceptivos orales, benzodiazepinas, antiépilépticos (valproico, fenitoína, carbamazepina, etc.), anestésicos locales, antihipertensivos (Inhibidores de la enzima convertidora de aldosterona (IECA), antagonistas de los receptores de la angiotensina II (ARA II), antagonistas del calcio), retinoides (isotretinoína, etc.). Se recomienda evitar la exposición solar o extremar la fotoprotección (tabla 3).

**Tabla 3. Sustancias fotosensibilizantes.**

Antibióticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antimicóticos: griseofulvina</li> <li>• Quinolonas: ciprofloxacino</li> <li>• Sulfametoxazol-Trimetropim</li> <li>• Tetraciclinas: demeclociclina, doxiciclina, minociclina, oxitetraciclina, tetraciclina</li> </ul>
Antidepresivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Heterocíclicos: maprotilina</li> <li>• Tricíclicos: amitriptilina, imipramina, nortriptilina</li> </ul>
Antidiabéticos orales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sulfonilureas: clorpropamida, glipizina</li> </ul>
Antihistamínicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ciproheptadina, difenhidramina, prometazina</li> </ul>
AINE	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Arilpropiónicos: desketoprofeno, ketoprofeno, naproxeno</li> </ul>
Antipsicóticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenotiazinas: clorpromazina</li> <li>• Butirofenonas: haloperidol</li> </ul>
Citostáticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 5-fluoracilo, metotrexate, procarbacin, vinblastina</li> </ul>
Diuréticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ahorradores de potasio: amilorida</li> <li>• Del asa: furosemida</li> <li>• Tiazidas: hidroclorotiazida</li> </ul>
Antiarrítmicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Amiodarona, quinidina</li> </ul>
Anestésicos locales	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Benzocaína</li> </ul>
Antiepilépticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carbamazepina</li> </ul>
Hipolipemiantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fenofibrato</li> </ul>
Anticonceptivos orales	
Antihipertensivos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Antagonistas del calcio: nifedipino</li> <li>• IECA: captopril</li> </ul>
Retinoides	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Isotretinoina</li> </ul>
Antipalúdicos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Quinina, quinidina</li> </ul>
Alquitranes	
Colorantes	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rosa de Bengala</li> <li>• Fluoresceína</li> <li>• Mercurocromo</li> <li>• Azul de metileno</li> </ul>
Cosméticos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Protectores solares</li> <li>• Fragancias</li> </ul>

**Enfermedades concomitantes:** algunas enfermedades cutáneas como el LES, las fotodermatosis, el herpes simple, el cáncer de piel, el vitíligo y la cuperosis requieren una mayor protección solar.

## Cuidados de la piel en algunas enfermedades dermatológicas frecuentes

### Acné

El acné es una enfermedad inflamatoria crónica de la glándula pilosebácea asociada con un aumento en la secreción de grasa. Es más frecuente en adolescentes, pero puede observarse a cualquier edad. Se manifiesta por la formación de comedones, pápulas eritematosas, pústulas, nódulos y quistes (estos últimos en las formas graves).

Aunque los cuidados higiénicos y cosméticos no sustituyen al tratamiento dermatológico, sí colaboran con él.

El principio fundamental del tratamiento del acné debe ser una adecuada limpieza de la piel para retirar el exceso de sebo. Se recomienda limpiar la zona a tratar dos veces al día con agua templada y un jabón adecuado para pieles grasas y acnéicas.

También hay que mantener una correcta higiene del cabello y las manos para evitar diseminar la contaminación bacteriana que podría incrementar las lesiones. Se desaconseja la manipulación de las lesiones para evitar sobreinfecciones y heridas que puedan dejar cicatriz.

Hay que elegir cuidadosamente los cosméticos a utilizar, ya que algunos, que contienen sustancias grasas en su composición (manteca de cacao, derivados de la lanolina) tienen propiedades comedogénicas.

En los hombres el afeitado se realizará con cuchilla y de forma suave para no provocarse heridas.

Es recomendable utilizar un protector solar libre de grasa, ya que la exposición prolongada a las radiaciones solares puede provocar un agravamiento del cuadro acnéico por engrosamiento de la capa córnea y oclusión de los folículos.

### Dermatitis atópica

Es una enfermedad crónica inflamatoria de la piel caracterizada por una mayor hiperreactividad a diversos estímulos que cursa en brotes y se manifiesta con sequedad cutánea, prurito y lesiones eccematosas.

En esta entidad es imprescindible la aplicación regular de productos hidratantes y nutritivos de la piel para combatir la sequedad cutánea. Previamente habremos limpiado la zona con jabones no detergentes.

Se recomienda realizar baños hidratantes breves evitando el agua muy caliente. No emplear esponjas ni manoplas.

Tras el baño secar sin frotar y aplicar una crema emoliente sobre la piel ligeramente húmeda.

Mantener las uñas cortas y limpias para evitar escoriaciones por rascado y sobreinfección.



Hay que evitar ropas de tejidos sintéticos, la exposición al calor excesivo, la sequedad ambiental y las sustancias irritantes de la piel (p. ej.: agua de piscina con alto contenido en cloro).

La ropa debe ser ligera, suave y no debe oprimir al paciente. Conviene eliminar las etiquetas, ya que pueden producir irritación. Es preferible que las prendas sean de algodón o lino, debiéndose evitar las fibras sintéticas y la lana.

Lavar la ropa con un detergente suave aclarando con abundante agua.

Evitar las situaciones estresantes, ya que pueden desencadenar una crisis o agravar los síntomas.

No utilizar antihistamínicos tópicos por el riesgo de fotosensibilización.

### **Dermatitis seborreica**

La dermatitis seborreica del adulto es un proceso crónico, que cursa en brotes y que se manifiesta como máculas, pápulas o placas eritematodescamativas en áreas pilosas de la cabeza, cara y línea mediotorácica. El tratamiento trata de controlar las manifestaciones clínicas no la enfermedad.

La enfermedad tiende a mejorar con los años. No es contagiosa.

Frecuentemente se agrava por factores emocionales, sequedad cutánea y falta de higiene. Puede tener empeoramientos estacionales. También puede agravarse por el consumo de alcohol y los alimentos picantes o muy especiados.

Suelen ser bien tolerados los lavados con agua y jabón de uso corriente. En el caso de mala tolerancia a los productos convencionales se recomienda el uso de limpiadores sin detergentes con un pH neutro o ácido.

No son recomendables los cosméticos grasos o muy ocluyentes, así como aquellos que contengan alcohol en su composición, ya que pueden causar irritación.

### **Dermatomicosis**

Las dermatomicosis son infecciones producidas por hongos que afectan a la piel y anejos cutáneos. Son favorecidas por la humedad, el calor, la oclusión y una mala higiene cutánea.

Existe una serie de pautas sencillas para prevenir la aparición de estas infecciones:

- No caminar sin calzado en lugares públicos y húmedos como pueden ser gimnasios, duchas y vestuarios.
- Secar bien la piel, sobre todo en zonas de pliegue, tras la ducha.
- No compartir toalla, peine ni productos de aseo personal con otra persona.
- Utilizar ropa interior de tejidos naturales (algodón) y evitar las fibras sintéticas.

### Bibliografía recomendada

Azcona Barbed L. Champúes y acondicionadores capilares. *Cuidado integral. Farmacia profesional* 2003; 17(9):75-82.

Azcona Barbed L. Cuidado de la piel en el embarazo. *Farmacia profesional* 2009; 23(4):46-50.

Azcona Barbed L. Dermatomicosis comunes en verano. Identificación y tratamiento. *Farmacia profesional* 2003; 17(6):78-82.

Azcona Barbed L. Higiene diaria del bebé. Piel y cabello. *Farmacia profesional* 2003; 16(10):62-6.

Benaiges A. Hidratación corporal. Principales activos cosméticos. *Offarm* 2005; 24(9):92-8.

Bernabéu A. Acné. Etiología y tratamiento. *Offarm* 2008; 27(8):76-80.

Bonet R. Alteraciones del cabello y del cuero cabelludo. *Cosmética capilar de tratamiento. Offarm* 2008; 27(3):72-8.

Bonet R, Garrote A. Dermatitis atópica. La enfermedad del bienestar. *Offarm* 2009; 28(4):80-6.

Bonet R, Garrote A. Fotoprotección. Novedades. *Offarm* 2010; 29(3):78-84.

Caraballo España LG. et al. Estudio y consejos para el cuidado de la piel sana-normal. *SESCAM* 2008.

Centelles i Mas. Higiene y deporte. Consejos prácticos. *Farmacia profesional* 2002; 16(11):70-1.

Dalmau Arias J, Vila AT, Puig Sanz LI. Dermatitis seborreica. Clínica y tratamiento. *Farmacia profesional* 2004; 18(2):58-62.

Esteva E. Protección solar y melanoma. Ámbito de acción de la farmacia. *Offarm* 2009; 28(5):73-80.

Garrote A, Bonet R. Fotoprotección. Factores de protección y filtros solares. *Offarm* 2008; 27(5):63-72.

Guerra Tapia A. Embarazo y piel. Cambios fisiológicos y trastornos con repercusión estética. *Actas Dermosiflogr* 2002; 93(2): 77-83.

Marín D, Del Pozo A. Filtros solares. Características, tipos y requerimientos. *Offarm* 2005; 24(9):175-8.

Puig Sanz LI. Dermatitis atópica. Piel pruriginosa. *Farmacia profesional* 2002; 16(2):61-8.

Sangorrín Iranzo A, García-Tornel Florensa S. Dermatitis atópica. *Offarm* 2010; 29(3):102-5.

Vilarrasa E, Puig LI. La piel del recién nacido. *Farmacia profesional* 2008; 22(11):36-42.



# 06 Enfermedades pulmonares

Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y  
síndrome de apneas-hipopneas del sueño\*

Asma y rinitis\*\*

\* **Dr. Francisco García Río**

*Servicio de Neumología. Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina.  
Universidad Autónoma de Madrid.*

\*\* **Dr. Carlos Villasante Fernández-Montes**

*Jefe de Sección de Neumología del Hospital Universitario La Paz. Madrid.*



# Enfermedad pulmonar obstructiva crónica y síndrome de apneas-hipopneas del sueño

## Introducción

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) afectan aproximadamente a un 10 y a un 2-4% de la población adulta, respectivamente. Además, se presentan conjuntamente en algunos enfermos, de tal forma que en torno a un 10-15% de enfermos con EPOC parecen tener un síndrome de solapamiento con SAHS.

A lo largo de este capítulo se revisarán sucintamente las características clínicas más destacadas de ambas entidades, así como los procedimientos de control y seguimiento de estos enfermos.

## Enfermedad pulmonar obstructiva crónica

Actualmente, se considera a la enfermedad pulmonar obstructiva crónica como un estado de enfermedad prevenible y tratable, que se caracteriza por una limitación al flujo aéreo que no es totalmente reversible. La limitación al flujo aéreo es normalmente progresiva y está asociada a una respuesta inflamatoria anómala de los pulmones a partículas o gases nocivos, siendo la principal causa el humo del tabaco. Aunque en la EPOC afecta principalmente el pulmón, también se producen significativas consecuencias sistémicas.

En todas las normativas nacionales e internacionales se establece que debe considerarse el diagnóstico de EPOC en cualquier paciente que presenta síntomas como tos, aumento de la producción de esputo o disnea, o antecedentes de exposición a los factores de riesgo de la enfermedad. El diagnóstico de certeza sólo resulta posible establecerlo mediante la confirmación espirométrica de un cociente volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV<sub>1</sub>)/capacidad vital forzada (FVC) posbroncodilatador  $\leq 70\%$ .

## Situación epidemiológica

La EPOC es un trastorno muy frecuente y que presenta importantes variaciones entre países y también locales. La enfermedad está ligada estrechamente al consumo de tabaco, lo que explica las diferencias entre géneros en aquellas zonas en las que la incorporación de la mujer al hábito de fumar ha sido más tardía. Las previsiones de la prevalencia de la EPOC son de incremento muy importante en los próximos 30 años, con un aumento muy significativo de su morbilidad y mortalidad en la mujer. Los estudios epidemiológicos muestran que la EPOC está insuficientemente diagnosticada y tratada. En este hecho concurre una falta de interés del paciente por acudir al médico y la falta de utilización de espirometrías en el diagnóstico y seguimiento de la enfermedad.

En nuestro entorno, el estudio IBERPOC ha permitido conocer la epidemiología de la EPOC y sentar las bases para que el diagnóstico y tratamiento se realice sobre unos datos reales. De una población diana de 236.412 sujetos entre 40 y 69 años, se extrajo de forma aleatoria una muestra estratificada por género y edad. Sus resultados mostraron una prevalencia global del 9,1%. Estas cifras extrapoladas a la población española suponen que 1.232.000 ciudadanos entre 40 y 69 años padecen la enfermedad. Resulta tres veces y media más frecuente en varones que en mujeres.

Una información todavía más reciente proviene del Epidemiologic Study of COPD in SpAin (EPI-SCAN), un estudio observacional, transversal, de base poblacional y multicéntrico realizado en 10 ciudades españolas, representantes de las diferentes regiones geográficas, climáticas y socioeconómicas del país. A partir de un muestreo poblacional de 4.274 adultos, se reclutaron 3.802 participantes, en los que se obtuvo una prevalencia de EPOC del 10,2% (IC 95% 9,2-11,1%), según criterios GOLD. La prevalencia resultó superior en hombres (15,1%) que en mujeres (5,6%), e incrementaba con la edad, el consumo de cigarrillos y la existencia de un bajo nivel educativo. En sólo un 27% de los casos de EPOC, existía un diagnóstico previo de la enfermedad.

En Estados Unidos, la mortalidad ajustada por edad atribuible a la EPOC experimentó un incremento del 71% entre 1966 y 1986. Esta tendencia contrasta con la evolución de la mortalidad originada por las enfermedades cardiovasculares, que disminuyó un 45%. Es llamativo que este incremento de la mortalidad de la EPOC corresponde especialmente a una mayor mortalidad en mujeres.

La EPOC es responsable de una parte significativa de consultas médicas, visitas a los servicios de urgencias y hospitalizaciones. Supone la cuarta causa de muerte a nivel mundial y puede estimarse un aumento de la prevalencia y la mortalidad por esta enfermedad en las próximas décadas. En Estados Unidos, la mortalidad por EPOC es muy baja entre las personas menores de 45 años, pero asciende a la cuarta o quinta posición como causa de muerte entre los individuos mayores de 45 años.

El Estudio del Impacto Global de las Enfermedades auspiciado por la Organización Mundial de la Salud (OMS) ha estimado la repercusión de la mortalidad e invalidez atribuibles a las principales enfermedades y lesiones, utilizando una medida compuesta por el impacto de cada problema de salud, conocido como "año de vida ajustado por invalidez" (*Disability-Adjusted Life Year*, DALY), equivalente a la suma de los años perdidos por mortalidad prematura y aquellos otros vividos con incapacidad, ajustados por la gravedad de la propia incapacidad. Según estas proyecciones, la EPOC pasará de ser la décimosegunda causa mundial de pérdidas DALY en 1990, a convertirse en la quinta causa en 2020, por detrás de la cardiopatía isquémica, la depresión mayor, los accidentes de tráfico y la enfermedad cerebrovascular.

### **Etiopatogenia**

Los factores de riesgo de la EPOC incluyen los propios del huésped y otros relacionados con la exposición al medio ambiente. El factor de riesgo genético mejor documentado es el déficit de alfa-1 antitripsina. La deficiencia grave de la alfa-1 antitripsina se aso-

cia con un desarrollo precoz de EPOC en fumadores y no fumadores, aunque la velocidad de deterioro de la función pulmonar es mayor entre los fumadores. La hiperrespuesta bronquial y un desarrollo pulmonar incompleto también se han propuesto como factores de riesgo para el desarrollo de EPOC ligados al huésped. El papel del género como factor de riesgo de EPOC es aún incierto.

Los factores medioambientales de mayor importancia son el humo del tabaco, la exposición a polvos y sustancias químicas industriales (vapores, irritantes, humos) y la contaminación ambiental, ya sea en espacios abiertos (atmosférica) o cerrados. También se ha propuesto que las infecciones respiratorias, algunas carencias nutricionales y un bajo nivel socioeconómico aumentan el riesgo de la enfermedad.

El consumo de tabaco es el factor de riesgo más poderoso para el desarrollo de EPOC. Aproximadamente, entre el 75 y el 85% de los pacientes diagnosticados de EPOC son o han sido fumadores, si bien sólo un 15-20% de los fumadores son susceptibles de desarrollar EPOC a lo largo de su vida. Un reciente estudio poblacional realizado en nuestro país ha confirmado que el 15% de los fumadores de 40 a 65 años tenía una EPOC. Los fumadores con EPOC fueron más frecuentemente varones de 46 o más años de edad, con bajo nivel educacional y que habían fumado más de 30 paquetes al año. En ellos se encontró un mayor grado de dependencia de la nicotina y más altas concentraciones de monóxido de carbono exhalado.

El tabaquismo es una enfermedad adictiva, recidivante y crónica que afecta al 36% de la población general española y que causará muerte prematura en el 50% de los que lo padecen a través de enfermedades cardiovasculares, pulmonares y tumorales. Más del 80% de los fumadores se han iniciado en el consumo de tabaco antes de cumplir los 18 años de edad. En España, la edad de inicio se sitúa en torno a los 13-14 años, detectándose una mayor precocidad en los últimos 10 años.

La dificultad para controlar el papel del tabaco como variable de confusión sobre la EPOC ha limitado su asociación directa con la exposición a humos o polvo ambiental. Estudios longitudinales han demostrado una mayor caída del FEV<sub>1</sub> en trabajadores expuestos a polvos minerales, en mineros de carbón y de oro, en trabajadores de fundiciones y también en trabajadores expuestos a polvos vegetales, granos y algodón. El papel de la contaminación atmosférica como causa de EPOC es incierto, aunque parece existir un cierto riesgo cuando se compara con el del humo del tabaco. Por el contrario, existen suficientes evidencias que demuestran una asociación entre contaminación atmosférica y el desarrollo de agudizaciones de la enfermedad y hospitalizaciones.

### Mecanismos patogénicos

La enfermedad pulmonar obstructiva crónica está causada fundamentalmente por una reacción inflamatoria frente al humo del tabaco, si bien es posible que tenga un componente multifactorial que incluya tanto elementos ambientales como de susceptibilidad individual. Origina una afectación del parénquima pulmonar y de las vías aéreas centrales y periféricas, con participación desde su inicio de trastornos asociados en las arterias pulmonares. Sin embargo, son las vías aéreas periféricas las que presentan mayor trascendencia



patológica y funcional, con un estrechamiento de su luz como consecuencia de cambios inflamatorios crónicos, impactaciones mucosas, metaplasia de células caliciformes, fibrosis e hipertrofia del músculo liso.

En el desarrollo y progresión de la EPOC intervienen toda una serie de procesos interrelacionados, de entre los que cabe destacar fenómenos de estrés oxidativo, de inflamación y reparación, de acción de las proteasas y de la apoptosis. Todo ello dentro de un sistema en movimiento activado por las fuerzas mecánicas que expanden el pulmón durante el ciclo respiratorio y que podrían colaborar en la destrucción del parénquima pulmonar.

En casi todas las personas que fuman, existe cierto grado de inflamación en las vías aéreas, especialmente en las de menor calibre. En la EPOC se produce una amplificación de esta respuesta protectora fisiológica ante las toxinas inhaladas, que conduce a una destrucción tisular; daño de los mecanismos de defensa que limitan tal destrucción y bloqueo de los mecanismos de reparación.

En general, los cambios inflamatorios y estructurales de las vías aéreas aumentan con la gravedad de la enfermedad y persisten hasta después del abandono del tabaquismo. Además de la inflamación, otros dos procesos están implicados en la patogénesis de la EPOC: un desbalance proteasas/antiproteasas y un desequilibrio entre oxidantes y antioxidantes pulmonares (estrés oxidativo).

En las vías aéreas de los pacientes con EPOC, se observa un incremento del número de neutrófilos, macrófagos y linfocitos T (más CD8 que CD4). En general, el grado de inflamación se relaciona con el grado de obstrucción al flujo aéreo. Estas células inflamatorias liberan una gran variedad de citoquinas y mediadores que participan en el proceso de la enfermedad, siguiendo un modelo inflamatorio muy diferente al del asma.

### Repercusiones fisiopatológicas

La destrucción de las paredes alveolares, la fibrosis peribronquiolar y el aumento de la secreción de moco tienen importantes consecuencias fisiopatológicas.

*Hipersecreción mucosa y disfunción ciliar:* la hipersecreción mucosa causa una tos crónica productiva. Esto es característico de la bronquitis crónica, pero no está necesariamente asociado con la existencia de limitación al flujo aéreo, y no todos los pacientes con EPOC tienen hipersecreción mucosa sintomática.

*Obstrucción al flujo aéreo, atrapamiento aéreo e hiperinsuflación:* la obstrucción al flujo aéreo se produce principalmente en las pequeñas vías aéreas de conducción. Esto es debido a la inflamación y estrechamiento (por el remodelado de las vías aéreas), así como al exudado inflamatorio que se produce en las pequeñas vías aéreas. Otros factores que contribuyen a la limitación al flujo aéreo son la pérdida de retracción elástica pulmonar; debido a la destrucción de las paredes alveolares, y la desaparición del soporte alveolar a través de las uniones alveolares.

La obstrucción al flujo aéreo favorece que, al final de la espiración, cada vez quede más aire atrapado dentro de los pulmones. Al progresivo aumento del volumen pulmonar se le denomina hiperinsuflación y se habla de hiperinsuflación dinámica cuando este fenómeno se potencia durante el ejercicio. Esta situación dificulta la inspiración, puesto que requiere que el paciente realice un mayor trabajo respiratorio, y justifica buena parte de la disnea y de la limitación al ejercicio que tienen los enfermos con EPOC. La identificación de obstrucción al flujo aéreo por espirometría es un requisito previo para el diagnóstico de EPOC.

*Alteraciones en el intercambio gaseoso:* ocurren en la enfermedad avanzada y se caracterizan por hipoxemia arterial con o sin hipercapnia. El principal responsable de las alteraciones en el intercambio de gas es el desequilibrio ventilación/perfusión, debido a los cambios anatómicos encontrados en la EPOC. El grado de afectación de la capacidad de difusión de monóxido de carbono en relación al volumen alveolar se relaciona con la gravedad del enfisema.

*Hipertensión pulmonar:* se desarrolla en pacientes con EPOC cuando experimentan alteraciones graves en el intercambio gaseoso. Entre los factores contribuyentes, se incluye la vasoconstricción hipóxica, la disfunción endotelial, el remodelado de las arterias pulmonares (con hipertrofia e hiperplasia del músculo liso) y la destrucción del lecho capilar pulmonar.

Estos cambios estructurales en las arteriolas pulmonares origina hipertensión pulmonar persistente e hipertrofia o dilatación del ventrículo derecho con disfunción del mismo (*cor pulmonale*).

*Efectos sistémicos de la EPOC:* la inflamación sistémica y el deterioro de la musculatura esquelética contribuyen a la limitación al ejercicio de pacientes con EPOC y empeora su pronóstico con independencia del grado de obstrucción al flujo aéreo. Estos enfermos también tienen un mayor riesgo cardiovascular; que se asocia con un incremento de la proteína C reactiva.

*Fisiopatología de las exacerbaciones:* durante las mismas, se produce un incremento de la inflamación neutrofilica y, en las exacerbaciones leves, un aumento del número de eosinófilos. En las exacerbaciones leves, apenas se incrementa la obstrucción al flujo aéreo. Por el contrario, las exacerbaciones graves se asocian a un deterioro del intercambio gaseoso por la fatiga de los músculos respiratorios y por un mayor desequilibrio ventilación/perfusión. Este último es debido a la inflamación de las vías aéreas, al edema, a la hipersecreción mucosa y a la broncoconstricción, que reducen la ventilación y causan vasoconstricción hipóxica de las arteriolas pulmonares, que, a su vez, empeora la perfusión.

La fatiga de los músculos respiratorios y la hipoventilación alveolar pueden contribuir a la hipoxemia, hipercapnia y acidosis respiratoria y desencadenar una insuficiencia respiratoria grave, que lleve al paciente a su muerte. A su vez, la hipoxia y la acidosis respiratoria pueden inducir vasoconstricción pulmonar; que aumenta la poscarga del ventrículo derecho y, junto con cambios renales y hormonales, origina edema periférico.

### Manifestaciones clínicas

Aunque el diagnóstico de confirmación de la EPOC se lleva a cabo mediante la realización de una espirometría, se puede sospechar por medio de la anamnesis y la exploración física.

La tríada de síntomas principales de la EPOC consiste en disnea, tos y expectoración mucosa. Suelen manifestarse a partir de la quinta década de la vida, comenzando con tos crónica y expectoración matutina en el 80% de los casos. Son frecuentes las infecciones respiratorias de repetición durante los inviernos, sobre todo en los pacientes con mayor hipersecreción bronquial, que van a agravar el pronóstico por la liberación de mediadores de la inflamación y proteasas que aumentan el daño pulmonar. La disnea de esfuerzo, generalmente progresiva, no suele aparecer hasta la sexta década de la vida, cuando la mayoría de los pacientes llevan fumando durante años.

La tos crónica y productiva es habitualmente el primer síntoma. Al principio resulta intermitente, y más tarde persiste durante todo el día, aunque suele predominar por la mañana. La tos supone la segunda causa de todos los motivos de consulta en atención primaria. No obstante, los fumadores ignoran durante años su tos y expectoración. Estos síntomas son considerados por la mayoría de los pacientes como normales en fumadores, relegando su importancia.

La expectoración es debida a la hipersecreción mucosa, con aumento de la cantidad y con modificaciones en los componentes habituales del moco. La expectoración habitual consiste en esputos mucoides, más abundantes por las mañanas, y que no excede de 60 ml/día. Cuando el esputo es hemoptoico puede que la causa sean las alteraciones morfológicas propias de la EPOC, pero será obligado establecer un diagnóstico diferencial con el carcinoma broncopulmonar o con infecciones respiratorias.

La disnea es el síntoma que más incomoda y angustia al paciente, y el principal motivo de consulta médica. Se trata de un síntoma frecuente producido por múltiples causas, difícil de definir y cuantificar de una manera objetiva por lo que a veces es un problema clínico complejo de evaluar. De forma consensuada, se acepta como definición de este síntoma la sensación subjetiva de dificultad en la respiración, que engloba sensaciones cualitativamente distintas y de intensidad variable. Su origen es multifactorial, pudiendo estar influida por factores fisiológicos, psíquicos, sociales y medioambientales.

Aunque la disnea generalmente se incrementa de forma proporcional a la gravedad del proceso causal, existen discrepancias importantes entre la intensidad del síntoma referido por el paciente y las medidas objetivas de la función respiratoria.

En el curso de la EPOC, con frecuencia pueden producirse exacerbaciones que cursan con un aumento de toda la sintomatología habitual. En tal circunstancia, se intensifica la disnea, la tos y la expectoración, que se hace purulenta y aumenta su consistencia. En la mayoría de las ocasiones, las exacerbaciones son causadas por infecciones víricas o bacterianas, suponiendo hasta el 75% de las mismas. Los restantes casos son debidos a otros procesos, como inhalación de irritantes, neumotórax o cardiopatías.

La incidencia de la pérdida de peso es particularmente elevada entre pacientes con EPOC grave e insuficiencia respiratoria crónica, en los que puede alcanzar prácticamente el 50%.

Se desconoce el origen de estas alteraciones nutricionales. La pérdida de peso puede ser consecuencia del mayor gasto energético basal, debido a un incremento en el consumo de oxígeno de los músculos respiratorios por un aumento del trabajo respiratorio secundario a la obstrucción crónica al flujo aéreo. Si este incremento del consumo energético no está compensado por una ingesta calórica superior, se produciría un balance energético negativo y la pérdida de peso.

Otras posibles causas serían, una malabsorción intestinal de nutrientes o los efectos de la inflamación sistémica sobre la masa muscular. La pérdida de peso en los pacientes con EPOC es un fenómeno con relevancia clínica. La supervivencia del enfermo con bajo peso es significativamente menor que la del paciente que no pierde peso durante el curso de la enfermedad, siendo un valor pronóstico independiente.

En general, se acepta que los pacientes con EPOC tienen una peor calidad de vida relacionada con la salud (CVRS) que los sujetos sanos y que pacientes con otras enfermedades crónicas. La relación entre deterioro de la CVRS y la gravedad de la EPOC es débil. Sin embargo, la CVRS mantiene una muy estrecha relación con la intolerancia al ejercicio, con la disnea y con la existencia de comorbilidad.

Los cuestionarios específicos más habitualmente empleados para medir la CVRS en la EPOC son el Cuestionario de las Enfermedades Respiratorias Crónicas (CRQ) y el Cuestionario Respiratorio St. George (SGRQ).

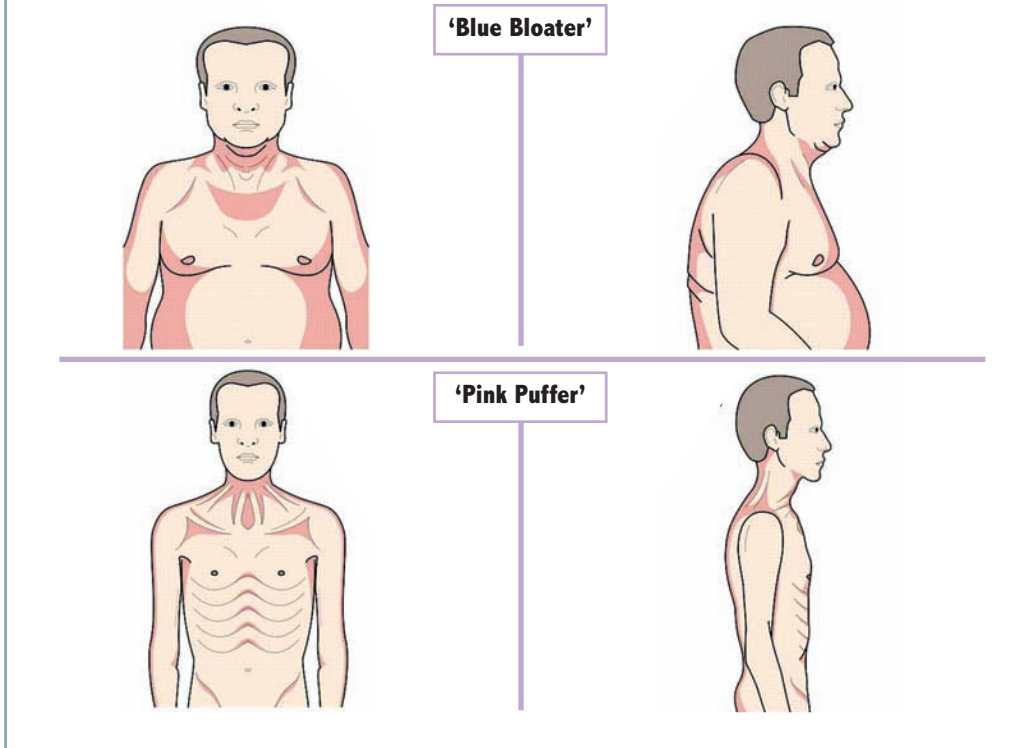
### Diagnóstico

Se debería sospechar EPOC en cualquier fumador habitual o exfumador que consulte por disnea, opresión torácica, sibilancias, expectoración, tos, infecciones respiratorias frecuentes o intolerancia al ejercicio. Sin embargo, también puede existir una EPOC en ausencia de síntomas claros, por lo que es importante considerar esta posibilidad diagnóstica en fumadores o ex-fumadores.

A causa de la heterogeneidad de la EPOC (figura 1), los pacientes pueden mostrar una amplia gama de fenotipos clínicos. Además, el examen físico puede ser normal, sobre todo en pacientes con enfermedad leve. En las formas graves, es posible identificar cianosis periférica, hiperinsuflación torácica, respiración con labios fruncidos, empleo de músculos accesorios, tiraje, hipoventilación alveolar y movimiento paradójico de las costillas inferiores, aunque estos hallazgos también están presentes en otras enfermedades respiratorias crónicas, por lo que, además de su baja sensibilidad, no alcanzan una elevada especificidad.

Algunos pacientes con EPOC grave pueden mostrar signos compatibles con *cor pulmonale* (ingurgitación yugular; refuerzo del segundo tono pulmonar; soplo de insuficiencia tricúspide, edema periférico y hepatomegalia).

**Figura 1. Fenotipos más habituales en los pacientes con EPOC.**



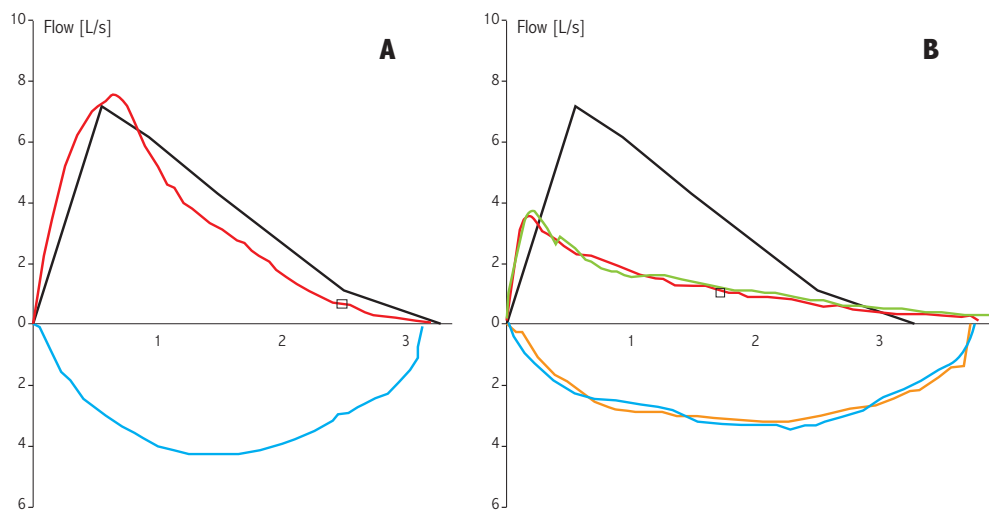
### Espirometría

El diagnóstico de la EPOC se sospecha ante cualquier paciente con factores de riesgo (fundamentalmente el consumo de tabaco) que presenta tos, expectoración o disnea, más o menos permanentes. La confirmación requiere una espirometría con un cociente  $FEV_1/FVC \leq 70\%$  (figura 2).

A su vez, el valor del  $FEV_1$  con respecto a su valor de referencia permite clasificar la gravedad de la EPOC (leve  $>80\%$ , moderada: 50-80%, grave: 30-50% y muy grave:  $<30\%$ ) (tabla 1).

El  $FEV_1$  también permite predecir el estado de salud, la utilización de recursos sanitarios, el desarrollo de agudizaciones y la mortalidad, aunque en esta última valoración se sugiere añadir el valor del índice de masa corporal (BMI) y la escala MRC de disnea. El papel tan destacado del  $FEV_1$  para valorar la situación de la EPOC debe sopesarse con la información que aporta otro tipo de variables (calidad de vida relacionada con la salud, IMC, tolerancia al ejercicio, magnitud de la disnea,  $PaCO_2$ ,  $PaO_2$ , entre otras). Del conjunto de esta información y de la interpretación de los valores de estos indicadores resultará una mejor evaluación del paciente con EPOC.

**Figura 2. Espirometría de un sujeto sano (A) y de un paciente con EPOC (B). En esta última, se aprecia la ausencia de cambio después del broncodilatador (trazado en rojo).**



**Tabla 1. Clasificación de la gravedad de la EPOC.**

	<b>FEV<sub>1</sub>/FVC</b>	<b>FEV<sub>1</sub> (% teórico)</b>
Leve	≤70 %	>80%
Moderada	≤70 %	50-80 %
Grave	≤70 %	30-50 %
Muy grave	≤70 %	<30 %

Dada la importancia de la espirometría en el diagnóstico de la EPOC, hay que exigir que esta prueba sea realizada correctamente, con un equipo adecuado y por personal cualificado.

Aunque pueda parecer paradójico, las mediciones realizadas durante una espiración forzada, tan alejadas de la respiración habitual durante las actividades de la vida diaria, resultan muy reproducibles, con un coeficiente de variación muy bajo para una determinación biológica (3-5%). Su estabilidad y consistencia son algunas de las razones por las que el FEV<sub>1</sub>

se relaciona con otras variables clínicas o funcionales. La monitorización del valor absoluto del  $FEV_1$  y el estudio de sus modificaciones con el paso del tiempo aportan información muy valiosa sobre el pronóstico de la enfermedad.

No obstante, tampoco debe olvidarse otra modalidad de la espirometría, la obtenida mediante maniobras lentas. En las últimas décadas, se ha prestado una creciente atención a la capacidad inspiratoria, puesto que constituye un índice indirecto de la hiperinsuflación.

La prueba de broncodilatadores también es útil en la evaluación del paciente con EPOC. Las recomendaciones internacionales más recientes proponen que sea la relación  $FEV_1/FVC$  obtenida tras la administración del broncodilatador la que defina la existencia de enfermedad. Además, proporciona información sobre el posible solapamiento con hiperrespuesta bronquial o atrapamiento aéreo.

### Otras pruebas de función respiratoria

La determinación de los volúmenes estáticos pulmonares [es decir, el volumen residual (RV), la capacidad residual funcional (FRC) y la capacidad pulmonar total (TLC)], aporta interesante información adicional en muchos pacientes con EPOC. En estos enfermos, es recomendable el método pletismográfico al dilucional, puesto que la subestimación de los volúmenes pulmonares alcanzados por los procedimientos dilucionales es mayor que la sobreestimación de la pletismografía. Los volúmenes pulmonares permiten evaluar el grado de atrapamiento aéreo o la coexistencia de una alteración ventilatoria de tipo restrictivo asociada. Debe recordarse que uno de los principales mecanismos de disnea en los pacientes con EPOC es el progresivo incremento del RV y de la FRC secundarios a la limitación al flujo aéreo espiratorio. La existencia de un mayor o menor grado de atrapamiento aéreo (incremento en el RV) o de una disminución en la fuerza muscular de estos pacientes (descenso en la capacidad inspiratoria y en la TLC) proporcionan información de cómo deberán orientarse los programas de rehabilitación respiratoria. En el primer caso se concentrarán esfuerzos en la respiración con los labios fruncidos y en el entrenamiento de los músculos espiratorios. En el segundo caso se priorizará el entrenamiento de los músculos periféricos, en general, y de los inspiratorios en particular.

La medición de la capacidad de difusión de monóxido de carbono a través de la membrana alveolocapilar ( $DL_{CO}$ ) y de su relación con el volumen alveolar ( $DL_{CO}/VA$  o  $K_{CO}$ ) proporciona información sobre la verdadera superficie de intercambio gaseoso del pulmón. Una de las entidades más implicadas en la EPOC, el enfisema, cursa con una reducción de esta superficie y ello puede evaluarse de forma adecuada mediante este tipo de pruebas. La reducción en la capacidad de difusión no siempre guarda una relación directa con el intercambio de gases en el pulmón ( $PaO_2$  y  $PaCO_2$ ), ya que estas variables dependen más del equilibrio ventilación-perfusión que del área de intercambio en una región más o menos extensa del pulmón.

De forma inicial el intercambio de gases y el equilibrio ácido-básico se pueden estimar a partir de la interpretación del pH, la  $PaO_2$  y la  $PaCO_2$ . El valor del pH informa objetivamente de la situación metabólica y de las necesidades de una intervención más o menos rápida en cuanto a la oxigenación o a la ventilación. Permite, asimismo, realizar un cronograma de la situación previa del paciente y de su pronóstico. La cantidad de bicarbonato,

la posibilidad de compensación metabólica y renal, y la situación del hiato aniónico (*anion gap*) complementan la información y ayudan en la toma de decisiones.

La  $\text{PaO}_2$  es una de las variables básicas más utilizadas en el ámbito de la neumología, particularmente en el diagnóstico y seguimiento de los pacientes con EPOC. A partir de su valor, se toman un importante número de decisiones clínicas, todas ellas de gran relevancia médica, económica y social. La indicación de oxigenoterapia, durante la estancia hospitalaria o en el domicilio del propio paciente, el alta médica o el ingreso en una unidad especializada se fundamentan en el valor de la  $\text{PaO}_2$ . No es de extrañar, pues, que se insista en la importancia de asegurar la corrección de su determinación analítica. La variabilidad de la determinación de la  $\text{PaO}_2$ , aún en las mejores condiciones analíticas, no es desdeñable y se sitúa alrededor de los 8 mmHg.

En muchos casos, generalmente con fines de monitorización, la saturación de oxihemoglobina obtenida mediante un pulsioxímetro proporciona una estimación indirecta de la  $\text{PaO}_2$ . Debe recordarse que esta determinación no sustituye a la  $\text{PaO}_2$  para la toma de decisiones clínicas importantes, pero es de gran ayuda en el control de los pacientes con EPOC. En los pacientes fumadores, la  $\text{SaO}_2$  que se obtiene en el pulsioxímetro no descarta la posibilidad de que existan valores elevados de carboxihemoglobina y puede proporcionar una falsa sensación de seguridad.

Finalmente, una determinación de gran importancia clínica y sobre la que también se fundamentan numerosas decisiones es la  $\text{PaCO}_2$ . Aunque es menos variable que la determinación de  $\text{PaO}_2$ , debe también obtenerse en condiciones basales estrictas y reproducibles, ya que se producen oscilaciones durante el día o la noche que pueden modificar las decisiones terapéuticas. Las indicaciones de conexión o desconexión de un ventilador, ya sea con tecnología invasiva o no invasiva, se basan a menudo en el valor del pH y de la  $\text{PaCO}_2$ . No es de extrañar, pues, que deba exigirse siempre su obtención con el máximo rigor y meticulosidad.

Además de la exploración funcional, que resulta imprescindible para establecer el diagnóstico de EPOC, existen otros procedimientos que pueden aportar información útil en el diagnóstico de estos pacientes. A continuación, se revisan brevemente algunos de ellos.

### Técnicas de imagen

La radiografía de tórax debe incluirse en la valoración inicial de todo paciente con EPOC. Aunque puede resultar normal en algunos enfermos, los hallazgos más habituales son hiperinsuflación (aumento de la altura del pulmón derecho, aplanamiento diafragmático y ensanchamiento del espacio retroesternal), oligohemia, engrosamiento de las paredes bronquiales e intensificación de tractos lineales en las bases. También es útil para detectar signos de hipertensión pulmonar y *cor pulmonale*, aunque el calibre de las arterias pulmonares tiene una muy débil correlación con la presión arterial pulmonar. En las reagudizaciones, estará indicada repetir la radiografía ante la sospecha de neumotórax, neumomediastino, neumonía o carcinoma broncopulmonar.

La tomografía computerizada de alta resolución (TCAR) es el procedimiento radiológico más rentable para el diagnóstico de enfisema. Proporciona una mejor imagen anatómica, sin



superposición de estructuras, y con una resolución muy superior a la radiografía convencional. Identifica áreas de baja atenuación, opacidades en vidrio deslustrado, bullas, engrosamiento de las paredes bronquiales, hiperinsuflación, atrapamiento aéreo y dilatación arterial central. Tiene una elevada sensibilidad en la detección precoz de enfisema clínicamente relevante, aunque también identifica lesiones en sujetos sin evidencia funcional de enfermedad.

### Otras exploraciones complementarias

El electrocardiograma resulta útil para valorar la existencia de una cardiopatía isquémica asociada. Los signos clásicos de *cor pulmonale* crónico (desviación a la derecha del eje del QRS, amplitud de la onda P  $>0,20$  mV y patrón  $S_1S_2S_3$ ) son poco sensibles, pero resultan específicos y son predictores de mortalidad.

La ecocardiografía sólo está indicada en caso de sospecha de hipertensión pulmonar o de disfunción ventricular izquierda. La evaluación del flujo tricuspídeo retrógrado mediante ecografía-doppler es el método más aconsejable para la valoración cuantitativa de la presión en la arteria pulmonar de forma no invasiva, aunque su aplicación en pacientes con EPOC está limitada por la hiperinsuflación.

El hemograma es útil para la detección de anemia o de poliglobulia. El estudio de la alfa-1 antitripsina se aconseja en pacientes jóvenes con EPOC o en los que existe una historia familiar de la enfermedad. Aunque en función de una reciente recomendación de la OMS, se podría plantear su determinación en todo paciente con EPOC, al menos una vez en la vida. El diagnóstico se basa en la detección de un nivel de alfa-1 antitripsina en plasma menor del 35% del valor de referencia del laboratorio, acompañado del examen fenotípico de alfa-1 antitripsina. La cuantificación de alfa-1 antitripsina en muestras de gota seca tiene una excelente sensibilidad y correlación con el método estándar en plasma, por lo que podría extenderse a procedimientos de escrutinio en la población general.

Como ya se ha mencionado con anterioridad, la EPOC es un trastorno progresivo, en el que se produce un deterioro paulatino de la función pulmonar, pudiendo precipitar una insuficiencia respiratoria, un grado considerable de incapacidad física y hasta el fallecimiento del paciente.

No obstante, resulta llamativo que las causas de muerte de estos enfermos son de origen neoplásico o cardiovascular. En este sentido, el desarrollo de comorbilidad cardiovascular debería ser vigilado atentamente y considerado como un factor de mal pronóstico.

Hasta la fecha, se han identificado diversos factores con capacidad predictora de mal pronóstico, entre los que destacan el grado de limitación al flujo aéreo, la hiperinsuflación, la hipoxemia, la disminución del factor de transferencia de monóxido de carbono, la intensidad de la disnea, la intolerancia al ejercicio, la desnutrición y el número de exacerbaciones anuales. Recientemente, se ha propuesto la clasificación de la gravedad de la EPOC en función del índice BODE, que integra  $FEV_1$ , disnea por MRC, tolerancia al ejercicio mediante la distancia recorrida en la prueba de la caminata de 6 minutos e índice de masa corporal. Dicho índice discrimina mejor la supervivencia de los pacientes que las clasificaciones basadas únicamente en el  $FEV_1$ . En el último año, se ha propuesto incluir en dicho índice el número de exacerbaciones anuales, con lo que pasaría a denominarse BODEX.

Es importante recordar que, hasta la fecha, las únicas intervenciones terapéuticas que aumentan la supervivencia de la EPOC son el abandono del hábito tabáquico y la oxigenoterapia domiciliaria, en aquellos enfermos que se encuentran en insuficiencia respiratoria. No obstante, existen datos preliminares que sugieren que los corticoides inhalados también podrían tener un efecto sobre la supervivencia en aquellos enfermos con un FEV<sub>1</sub> menor del 60%.

### Tratamiento

La intervención más coste-eficiente para evitar el desarrollo y progresión de la EPOC es la supresión del tabaquismo. Al margen de esta actuación, que debe figurar en primer lugar, existen diversas medidas farmacológicas y no farmacológicas que son útiles en estos enfermos.

### Deshabitación tabáquica

Se ha estimado que un 15-20% de los fumadores desarrolla EPOC aunque estudios más recientes sugieren que el porcentaje podría llegar al 50% si el paciente alcanza una edad avanzada. La cesación del hábito tabáquico es la única medida que ha demostrado reducir la morbilidad y la mortalidad de la EPOC. Por lo tanto, es muy importante animar al abandono del tabaco a aquellos pacientes que han empezado a fumar, pero que aún no han desarrollado la enfermedad.

**Tabla 2. Aspectos a considerar en la realización de una intervención mínima dentro de un programa de deshabituación tabáquica.**

<b>Ask</b>	<b>Averiguar si fuma</b>	Identificar la condición de fumador en todos los pacientes en cada visita
<b>Advise</b>	<b>Aconsejar dejar de fumar</b>	De forma clara, firme y personalizada exhortar a todos que deben dejarlo
<b>Assess</b>	<b>Apreciar la disposición para un intento</b>	¿Quiere el paciente realizar un intento de deshabituación tabáquica?
<b>Assist</b>	<b>Ayudar a dejar de fumar</b>	A todos lo pacientes que quieren dejarlo En los que no están dispuestos, facilitar intentos futuros
<b>Arrange</b>	<b>Acordar un seguimiento</b>	Con los que van a realizar un intento, programar visitas Si no quieren dejarlo aún: hablar de nuevo del tabaquismo y de la disposición para el abandono en próximas visitas

De forma global, las intervenciones para la deshabituación tabáquica se agrupan en intervención mínima, intervención psicológica e intervención farmacológica. Aunque todas ellas pueden resultar accesibles desde Atención Primaria, la estructura organizativa de los distintos servicios de salud puede establecer pautas de derivación tanto para la intervención

psicológica como para la farmacológica. En cualquier caso, la intervención mínima, mediante el consejo antibaíquico, constituye la etapa inicial de cualquier procedimiento y debería ser realizada desde cualquier ámbito de asistencia sanitaria. Este tipo de intervención, que debe ser realizada por todo el personal sanitario, no requiere más de 3 minutos, y aumenta la motivación para dejar de fumar, incita al abandono e incrementa la posibilidad de futuros intentos, por lo que tiene una elevada relación de coste-efectividad.

La intervención mínima antitabaquismo consiste en identificar a los fumadores en cada visita, aconsejar de manera amable, pero firme el cese del hábito, evaluar si el paciente realmente desea realizar un intento de dejar el tabaco y, si es el caso, proporcionarle un plan de deshabituación o derivarlo a una unidad especializada en tabaquismo (tabla 2). Se estima que solamente con estos consejos se produce un abandono a largo plazo del hábito en el 5 al 10% de los fumadores, mientras que tras la utilización de terapia farmacológica y cognitivo-conductual el porcentaje aumenta hasta aproximadamente el 30%.

### Medidas farmacológicas

El tratamiento farmacológico de la EPOC incluye diversos grupos de fármacos entre los cuales encontramos los agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de acción corta y larga, los anticolinérgicos de acción corta y larga, los corticoides inhalados, las combinaciones fijas de corticoide y agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos, las teofilinas y la acetilcisteína.

En general, se debe iniciar el tratamiento con broncodilatadores de larga duración a partir de una afectación moderada e ir añadiendo fármacos de forma escalonada según la gravedad de la obstrucción y la sintomatología del paciente. Los corticoides inhalados se utilizarán en aquellos pacientes respondedores (aproximadamente un 10%) y en los pacientes con enfermedad grave para disminuir la frecuencia y la gravedad de las agudizaciones. Las teofilinas, debido a su estrecho margen terapéutico y a la necesidad de monitorización estrecha, quedan reservadas para los pacientes con EPOC grave y, por tanto, circunscritas al ámbito de la atención especializada.

Aunque estas pautas de actuación son generales, el tratamiento debe ser individualizado para cada paciente. En un estudio realizado en nuestro medio, que comparaba la prescripción farmacológica entre especialistas en neumología y médicos de Atención Primaria, se observó que en el primer nivel asistencial prácticamente no se observaban diferencias en las pautas de tratamiento según la gravedad de la EPOC, el grado de disnea y la calidad de vida de los pacientes, mientras que en la atención especializada las diferencias fueron más consistentes. En este mismo estudio se insistía en la necesidad de lograr que las pautas de tratamiento establecidas en Atención Primaria se ajusten más a las guías de práctica.

La instauración de oxigenoterapia crónica domiciliaria, ventilación mecánica no invasiva o la indicación de cirugía de reducción de volumen pulmonar deben ser establecidas por un especialista en neumología.

### Tratamiento de las exacerbaciones

Una agudización o exacerbación es aquel evento dentro del curso de la enfermedad caracterizado por un deterioro en la situación clínica del paciente que curse con aumento de

la disnea, de la cantidad o purulencia del esputo o cualquier combinación de estos tres síntomas.

Los pacientes subsidiarios de tratamiento ambulatorio y que, por lo tanto, pueden ser manejados por el médico de atención primaria son aquellos con una reagudización de EPOC leve o moderada en los que no esté presente ninguno de los factores que permiten clasificarla como reagudización grave.

Así, la gravedad de las agudizaciones depende de tres factores: la gravedad de la enfermedad de base, los factores de riesgo del paciente y las características clínicas de la agudización.

Se consideran factores de riesgo para una agudización grave: la edad >70 años, la presencia de comorbilidades, la historia de exacerbaciones frecuentes en el último año (cuatro o más).

Entre los hallazgos físicos que nos orientan hacia una mayor gravedad de la agudización encontramos la disnea intensa que limita movilidad, ingesta o sueño, la cianosis cutánea, la taquipnea (>30 respiraciones por minuto y la taquicardia >110 latidos por minuto), el uso de musculatura accesoria, el deterioro del nivel de conciencia y la presencia de insuficiencia respiratoria.

El tratamiento de estas agudizaciones se realizará con antibióticos cuando aparezcan cambios en el esputo o fiebre. El tratamiento de las exacerbaciones se debe establecer según la gravedad de la agudización.

Ante una agudización de EPOC leve o moderada se debe optimizar el tratamiento broncodilatador; combinar ipratropio con agonistas  $\beta_2$ -adrenérgicos de corta duración a dosis elevadas, iniciar antibioterapia si procede y considerar la administración de corticoides sistémicos en especial si la agudización cursa con broncospasmo. Una vez establecido el tratamiento se debe realizar una reevaluación a los 48-72 horas. Si transcurrido este tiempo no se produce una mejoría el paciente debería ser remitido a un servicio de urgencias.

### Otras medidas

Una vez establecida la enfermedad, el objetivo debe ser la prevención de la aparición de complicaciones y exacerbaciones. Para ello se debe fomentar la vacunación contra la gripe estacional anual y la vacunación antineumocócica cada 5-7 años. Aunque esta medida se encuentra recogida en todas las guías de práctica clínica, existen estudios realizados en Atención Primaria en los que se demuestra que un elevado porcentaje de estos enfermos no se vacuna.

Otras medidas a considerar para un mejor control de la enfermedad son:

- Evitar factores de riesgo ocupacionales (polvos y sustancias químicas).
- Educación al paciente con EPOC, incluyendo el conocimiento de su enfermedad, la importancia del ejercicio físico y de una dieta adecuada, el uso correcto de la medicación inhaladora y el reconocimiento y manejo de las exacerbaciones.
- Rehabilitación pulmonar: sus objetivos principales son reducir los síntomas derivados de la enfermedad y mejorar la calidad de vida de los pacientes. Un programa de rehabilita-

ción respiratoria debe tener una duración de al menos 6 semanas e incluir educación al paciente, consejo nutricional, entrenamiento físico y fisioterapia respiratoria.

## Síndrome de apneas-hipopneas del sueño

El síndrome de apneas-hipopneas del sueño (SAHS) se caracteriza por la presencia de episodios repetidos de obstrucción de la vía aérea superior; debido al colapso de las partes blandas durante el sueño. Estas obstrucciones producen una reducción importante de la cantidad de oxígeno arterial, así como múltiples despertares no conscientes que ocasionan un sueño no reparador; somnolencia diurna excesiva, trastornos neuropsiquiátricos, metabólicos, respiratorios y cardiacos.

Se define apnea como el cese completo de la señal de flujo inspiratorio de al menos 10 segundos de duración. Mientras que se entiende por hipopnea una reducción objetiva de la señal respiratoria mayor del 30 y menor del 90% que cursa con una disminución de la saturación  $\geq 3\%$  y/o un microdespertar en el electroencefalograma. Si durante las apneas o hipopneas se mantiene el esfuerzo ventilatorio, el trastorno se considerará obstructivo, mientras que si no existe dicho esfuerzo se considerará de origen central. En ocasiones, se producen eventos mixtos, que comparten características centrales y obstructivas.

El número de apneas más hipopneas dividido por las horas de sueño es el índice de apnea-hipopnea (IAH). Un IAH  $>5-10$  se considera anormal. El Consenso Nacional sobre SAHS define esta enfermedad como un “cuadro de somnolencia excesiva, trastornos cognitivo-conductuales, respiratorios, cardiacos, metabólicos o inflamatorios secundarios a episodios repetidos de obstrucción de la vía respiratoria superior durante el sueño”, que se evidencian por IAH superior a 5.

### Factores de riesgo

Los principales factores de riesgo para padecer SAHS son la edad, el género masculino y la obesidad.

La obesidad constituye uno de los principales factores de riesgo, habiéndose demostrado que pequeñas reducciones en el peso disminuyen la gravedad de la enfermedad. Cerca del 70% de los pacientes con SAHS son obesos y este constituye el único factor de riesgo claramente reversible. Existen estudios que establecen una correlación entre la distribución de grasa predominantemente central y el SAHS. Parece ser que el depósito de grasa en torno a la pared faríngea aumenta la colapsabilidad de la misma, y que el depósito a nivel abdominal produce una reducción de la capacidad residual funcional, disminuyendo la fuerza de tracción sobre la tráquea.

No está claro porqué el SAHS es más prevalente en varones. Los estudios de imagen demuestran un mayor depósito de grasa en la vía aérea, así como una mayor longitud de dichos depósitos, en comparación con las mujeres. Además, existe la posibilidad de una influencia hormonal, hecho que explicaría la mayor propensión de las mujeres a padecer un SAHS una vez alcanzada la menopausia.

La frecuencia del SAHS aumenta con la edad, pero este incremento experimenta una meseta a partir de los 65 años siendo independiente del índice de masa corporal.

### Importancia sociosanitaria del SAHS

Se ha comprobado que el SAHS alcanza una prevalencia del 4-6% en los varones de edad media y del 2-4% en las mujeres, aumentando en estas en la edad posmenopáusica.

En España se estima que hay entre 5-7 millones de personas con apneas de sueño y entre 1.200.000 y 2.150.000 personas sufren enfermedad relevante (definido por un índice de apneas/hipopneas patológico asociado a síntomas) y, por tanto, subsidiarios de ser tratados. Sin embargo, sólo el 5-9% de estos enfermos está diagnosticado y tratado.

Además de su grave infradiagnóstico, el SAHS presenta importantes consecuencias sobre la salud relativas al deterioro en la calidad de vida, la presencia de hipertensión arterial y el desarrollo de enfermedades cardio y cerebrovasculares, sin olvidar su estrecha relación con los accidentes de tráfico, laborales y domésticos, intolerancia a la glucosa y resistencia a la insulina.

En España, la Dirección General de Tráfico estima que en el 30% de los accidentes existe una relación con la somnolencia. Además, los accidentes relacionados con la somnolencia suelen ser los más graves, ya que ocurren con el vehículo a más velocidad, en general sin frenada previa, y en su mayor proporción son choques frontales. Se ha demostrado que padecer un SAHS no tratado aumenta el riesgo de sufrir un accidente de tráfico entre 3 y 7 veces, y que este se eleva hasta 11 si además se ingiere alcohol, por lo que la apnea de sueño y el alcohol son una combinación muy peligrosa para estos pacientes.

Además, el SAHS repercute sobre el sistema cardiovascular; en unión a otros cofactores como la edad, sexo, hiperlipidemias, tabaco, diabetes u obesidad. Como consecuencia de ello se inducen cambios estructurales y funcionales del sistema cardiovascular, manifestados inicialmente como hipertensión arterial, y que a largo plazo originan infarto de miocardio, accidentes cerebrovasculares o incluso la muerte de estos pacientes. Sin duda alguna, la hipertensión arterial es la más frecuente, oscilando entre un 40-60%, aunque en alguna serie se ha descrito su presencia hasta en un 80% de enfermos con SAHS. En general, se acepta que el SAHS supone una *odds ratio* de 2-5 para el desarrollo de hipertensión arterial. La elevada frecuencia de hipertensión arterial en este grupo de pacientes ha llevado a postular la existencia del síndrome Z, que se caracterizaría por obesidad central, resistencia a la insulina, hiperlipidemias, SAHS e hipertensión arterial.

Entre un 10-20% de pacientes con SAHS desarrollan hipertensión pulmonar. Se propone que la hipoxemia diurna producida por la hipoventilación crónica es la causa más habitual de la hipertensión pulmonar en estos pacientes. Debe considerarse, no obstante, que la obesidad o la existencia de una obstrucción crónica al flujo aéreo puede potenciar el efecto de la hipoxemia diurna.

La insuficiencia cardíaca congestiva es otra complicación descrita en pacientes con SAHS, mientras que la aparición de arritmias constituye un hallazgo muy frecuente. Más del 80% de estos enfermos sufren episodios de bradicardia-taquicardia sinusal de escasa repercu-

sión clínica. Hasta un 10% de pacientes con SAHS experimentan bloqueos aurículo-ventriculares. Se detectan extrasístoles ventriculares en un 57-74% de enfermos y taquicardias ventriculares en un 0,4%. Se ha especulado si la presencia de taquicardias ventriculares podría relacionarse con los casos de muerte súbita por SAHS.

Desde hace algunos años, se ha demostrado que el SAHS supone un factor de riesgo para cardiopatía isquémica. Un estudio clásico, atribuye un riesgo relativo para el desarrollo de infarto de miocardio de 23 a aquellos pacientes con un índice de apnea mayor de 5,3. Por otra parte, se ha comprobado que en los pacientes con un primer episodio de accidente isquémico transitorio existe una mayor incidencia de trastornos respiratorios asociados al sueño que en la población general.

Tanto por su elevada prevalencia como por el infradiagnóstico asociado y las frecuentes y graves complicaciones desarrolladas, el SAHS constituye un problema sociosanitario de primera magnitud.

### Manifestaciones clínicas

Los tres síntomas principales del SAHS son el ronquido habitual, las apneas observadas por la pareja del paciente o por otros convivientes y la somnolencia diurna excesiva. El paciente tipo es un hombre de 40 a 65 años con los síntomas mencionados, obeso (con un patrón central de disposición de la grasa) e hipertenso. Sin embargo, el SAHS es frecuente también en mujeres (sobre todo postmenopáusicas), en jóvenes y en personas no obesas y no hipertensas.

El ronquido es el síntoma más frecuente, existiendo hasta en el 95% de los pacientes. No obstante, se trata de un síntoma muy frecuente en la población general adulta, ya que el 25-30% de las mujeres y el 40-45% de los hombres ronca habitualmente. Este hecho explica que el ronquido tenga escaso valor predictivo para el diagnóstico. Los pacientes que consultan por sospecha de SAHS suelen tener una larga historia previa de ronquido habitual, que ha ido haciéndose más intenso e irregular con el transcurso de los años, muchas veces en relación con ganancia de peso, con la toma de alcohol o fármacos miorrelajantes, o con la menopausia en mujeres.

Las apneas observadas son un motivo de consulta frecuente, porque suelen preocupar a la pareja del paciente, que las describe como pausas respiratorias o periodos de silencio que interrumpen el ronquido mientras el paciente sigue haciendo esfuerzos para respirar.

La somnolencia diurna excesiva es el síntoma diurno más importante del SAHS y se debe a fragmentación del sueño producida por los despertares electroencefalográficos recurrentes que suelen poner fin a las apneas e hipopneas. No obstante, es poco útil para predecir la existencia de un SAHS y suele haber escasa correlación entre su intensidad y parámetros objetivos de la gravedad de la enfermedad, como el índice de apnea-hipopnea. La escala de somnolencia de Epworth constituye el instrumento más habitualmente usado para evaluar la somnolencia. En la misma, se le solicita al propio paciente que evalúe en una escala entre 0 (nunca) y 3 (casi siempre) la probabilidad que tiene de adormilarse en ocho situaciones distintas (tabla 3). El margen de puntuación se sitúa entre 0 y 24, y suele con-

siderarse indicativa de somnolencia diurna excesiva una puntuación superior a 10, aunque algunos estudios sugieren que el límite superior de la normalidad podría ser 12.

**Tabla 3. Escala de somnolencia de Epworth.**

1. Sentado leyendo
2. Viendo la televisión
3. Sentado, inactivo, en un lugar público
4. Como pasajero en un coche durante una hora seguida
5. Descansando echado por la tarde cuando las circunstancias lo permiten
6. Sentado charlando con alguien
7. Sentado tranquilamente después de una comida sin alcohol
8. En un coche, al pararse unos minutos en el tráfico

0 puntos: nunca se adormilaría	2 puntos: es posible que se adormilase
1 punto: pocas posibilidades de que se adormilase	3 puntos: grandes posibilidades de que se adormilase

Al margen de los síntomas referidos por el propio enfermo, debería hacerse una búsqueda activa de síntomas de SAHS en estas situaciones:

- Obesidad, con un índice de masa corporal superior a 30 kg/m<sup>2</sup>, fundamentalmente si se trata de obesidad central.
- Alteraciones morfológicas cráneo-faciales (obstrucción nasal crónica, hipertrofia adenoamigdalor o uvulopalatina) y/o maxilofaciales (retrognatia, micrognatia).
- Existencia de hipertensión arterial, cardiopatía isquémica o enfermedad cerebrovascular.
- También debería realizarse una búsqueda activa si el paciente presenta diabetes mellitus tipo 2, síndrome metabólico, enfermedad por reflujo gastroesofágico o depresión.

### Diagnóstico

El diagnóstico del SAHS requiere la presencia de clínica compatible y la demostración de alteraciones respiratorias durante el sueño.

El método “gold estándar” para el diagnóstico del SAHS es la *polisomnografía*. Se trata del registro simultáneo, realizado en el laboratorio de sueño de forma vigilada por un técnico, de las variables neurofisiológicas: electroencefalograma (EEG), electrooculograma (EOG) y electromiograma (EMG) mentoniano, y de las variables respiratorias: flujo oronasal, esfuerzo respiratorio y saturación de oxígeno en la sangre arterial. Con este registro se evalúa la



calidad y cantidad de sueño, requiere un mínimo de 12 canales y una duración mínima de registro de 6 horas.

La monitorización de las variables neurofisiológicas permite separar el sueño de la vigilia, identificar las fases 1, 2, 3 y 4 de sueño NREM y el sueño REM y detectar los arousals corticales. Estos son cambios bruscos en la frecuencia del EEG, con una duración mínima de 3 segundos y en caso de ocurrir durante el sueño REM, han de acompañarse de un aumento del tono del EMG, aunque hay discrepancias sobre estos aspectos.

Los criterios para establecer el diagnóstico de SAHS, así como su gravedad, se basan en el índice de apneas-hipopneas (IAH). Según dicho índice, el SAHS se clasifica en leve (IAH de 5 a 15), moderado (de 15 a 30) y grave (mayor de 30).

La alta prevalencia del SAHS hace necesario el considerar otros métodos diagnósticos simplificados en casos seleccionados. La menor disponibilidad, mayores costes y relativa complejidad de la polisomnografía, hace que este procedimiento no pueda llegar a toda la población afecta, lo que ha originado la búsqueda de alternativas sencillas.

La *poligrafía respiratoria* puede realizarse en el laboratorio de sueño o en el domicilio, y consiste en el análisis de las variables respiratorias y cardíacas sin evaluar las variables neurofisiológicas. Generalmente se evalúan el flujo nasal, movimientos toracoabdominales, posición corporal, saturación de oxihemoglobina y también puede registrarse frecuencia cardíaca y ronquido. Es un sistema aceptado como abordaje diagnóstico en SAHS. La ventaja es su simplicidad y bajo coste. La desventaja más importante es que no permite evaluar las variables neurofisiológicas y no se conoce la cantidad y calidad de sueño, por lo que el número de eventos no puede dividirse por el número de horas de sueño, sino por tiempo de registro en cama, lo que tiende a infraestimar la gravedad por falsos negativos en caso de que el paciente no haya dormido correctamente.

Los pacientes más adecuados para estudio mediante poligrafía respiratoria son aquellos con baja probabilidad clínica de SAHS, ya que se podrá descartar SAHS, y aquellos con alta probabilidad, en quienes se podrá establecer el diagnóstico.

## Tratamiento

La aplicación de presión positiva continua en la vía aérea (CPAP) mediante una mascarilla nasal es el tratamiento más eficaz para el SAHS. Los objetivos del tratamiento del SAHS con CPAP son eliminar la obstrucción respiratoria y, por lo tanto, las apneas o las hipopneas, y lograr que el sujeto duerma bien, mejorando su calidad de sueño y disminuyendo o eliminando los despertares.

La CPAP corrige las apneas obstructivas, mixtas y, frecuentemente, las centrales (muchas de ellas porque, aunque aparentemente centrales, son en origen obstructivas), elimina las hipopneas y también suprime el ronquido. Produce una remisión de los síntomas, con disminución y/o eliminación de la somnolencia diurna, desaparición del cansancio y mejora de la calidad de vida. También reduce el riesgo de accidentes de tráfico en los pacientes con SAHS y disminuye ligeramente las cifras de tensión arterial.

No obstante, su naturaleza invasiva y no curativa, así como la dificultad de adaptación de muchos pacientes plantea la necesidad de delimitar sus indicaciones. En la actualidad, las indicaciones para el tratamiento con CPAP del SAHS son:

- Pacientes con un número elevado de eventos respiratorios durante el sueño (IAH  $\geq 30$ ), que presenten somnolencia en una situación activa clínicamente significativa y limitante de las actividades, y/o enfermedad cardiovascular y/o cerebrovascular relevante, o enfermedades que cursen con insuficiencia respiratoria.
- En los pacientes con síntomas claros secundarios al SAHS y/o con enfermedad cardiovascular pero IAH  $< 30$ , además de las medidas generales, se valorará la aplicación de CPAP. En este grupo, la indicación de CPAP, si así se decide, se llevará a cabo siempre después de una cuidadosa aplicación de las medidas higiénico-dietéticas y se considerará provisional hasta que se compruebe una resolución manifiesta de los síntomas que pueda ser claramente atribuida a su uso.
- En los casos con un elevado número de eventos respiratorios durante el sueño (IAH  $\geq 30$ ), sin síntomas referidos por el paciente o sus familiares o sin factores de riesgo importantes, en principio, el tratamiento con CPAP no está claramente indicado. Deberá individualizarse y aplicarse sólo en casos concretos de modo provisional hasta evaluar su efecto clínico.

### Recomendaciones generales

El objetivo de estas recomendaciones generales es controlar algunos factores que favorecen o empeoran el síndrome. Se deben establecer en todos los pacientes diagnosticados de SAHS, tanto si está indicado o no el tratamiento con CPAP. Sin embargo, en aquellos con un SAHS leve-moderado y que no cumplan criterios de tratamiento con CPAP, se convertirá en el tratamiento de elección sobre el que habrá que incidir en su cumplimiento a largo plazo para controlar la enfermedad.

Las recomendaciones generales comprenden diversas medidas higiénico-dietéticas generales, además del tratamiento específico de determinados factores individuales.

### Higiene de sueño

En un porcentaje elevado de la población general la excesiva somnolencia diurna está relacionada con un mal hábito de sueño. Se denomina higiene de sueño al conjunto de conductas necesarias para favorecer una cantidad y una calidad de sueño adecuadas. Se considera que existe privación de sueño cuando el tiempo de descanso en fin de semana o festivo supere en 2 horas al del día laboral.

En todo paciente afecto de SAHS, independientemente de su gravedad, se deben recomendar las siguientes medidas para conseguir una buena higiene de sueño:

- Mantener un horario regular de sueño. Se ha demostrado que la adherencia a una regularidad horaria disminuye la colapsabilidad de la vía aérea superior y favorece una adecuada consolidación del sueño.

- Asegurar un ambiente adecuado. Se aconseja dormir en una cama cómoda, con control de la temperatura y el ruido de la habitación, que deben proporcionar un ambiente relajado.
- Se recomienda no acostarse sin tener necesidad de descanso y evitar en las horas previas actividades que requieran concentración mental importante, realizar ejercicio físico intenso o una ingesta alimenticia abundante y calórica.
- Evitar prolongar excesivamente el tiempo en cama. Los tiempos prolongados en la cama se relacionan con un sueño superficial y fragmentado.
- Individualizar las siestas. Son muy útiles en personas que realizan turnos o que no pueden dormir un número de horas suficiente de forma continuada. Sin embargo, pueden dificultar la conciliación del sueño nocturno en otros sujetos.

### Hábitos tóxicos

El *alcohol* favorece el edema de la vía aérea superior y la hipotonía de los músculos dilatadores faríngeos. La ingesta de alcohol se asocia con un incremento del número y duración de las apneas, de la desaturación arterial y de la fragmentación del sueño. En todos los pacientes con SAHS debe evitarse el consumo de alcohol en las 6 horas previas al momento de acostarse.

El *tabaco* incrementa la inflamación de la vía aérea superior y se relaciona con un mayor riesgo de desarrollar ronquidos y SAHS. En el manejo del SAHS es recomendable el abandono del hábito tabáquico, pero siempre con un control del aumento de peso secundario.

### Fármacos

Las benzodiazepinas y sus derivados pueden agravar el SAHS a través de su efecto sobre la colapsabilidad de la vía aérea superior y la respuesta ventilatoria a la hipoxia e hipercapnia, por lo que es aconsejable evitar su administración en estos pacientes. Si es necesario utilizar inductores del sueño, son preferibles los hipnóticos no benzodiazepínicos como el zolpidem o la zoplicona, o antihistamínicos de cuarta generación. Se ha descrito también somnolencia y letargo en pacientes en tratamiento con beta-bloqueantes, y alteración del inicio del sueño tras la ingesta de diuréticos. El efecto de estos fármacos puede, por tanto, agravar la sintomatología asociada al SAHS.

### Obesidad

La obesidad es un potente factor predictor del SAHS. Así, en pacientes con un índice de masa corporal superior a 40 kg/m<sup>2</sup> la prevalencia de SAHS oscila entre un 40 y un 90%. Cuando hay sobrepeso u obesidad, la recomendación de la pérdida de peso es obligada en estos pacientes. Se ha demostrado que la reducción ponderal entre un 5-10% disminuye el IAH, mejora la oxigenación nocturna y la arquitectura del sueño, y la somnolencia diurna. La intervención mínima en la consulta mediante recomendaciones de cambio de hábitos alimentarios y de estilo de vida consigue una reducción del 10% en el índice de masa corporal. Sin embargo, en la obesidad grave, la dificultad del mantenimiento de la pér-

didia de peso plantea la necesidad de estrategias más duraderas. La cirugía de la obesidad (cirugía bariátrica) es una alternativa muy eficaz para aquellos pacientes con obesidad mórbida, en los que fracasa el tratamiento conservador.

### Tratamiento postural

El tratamiento postural consiste en evitar la postura de decúbito supino en aquellos pacientes diagnosticados de SAHS posicional o postural. Se define el SAHS como posicional cuando el IAH se dobla al adoptar la posición de decúbito supino en relación a la lateral. Su prevalencia es superior en pacientes con un trastorno leve o moderado.

Se han utilizado diferentes técnicas para el tratamiento del SAHS posicional:

- La utilización de una pelota de tenis fijada a la espalda del paciente es un método simple que puede ser utilizado para mantener la posición lateral durante el sueño.
- La posición del paciente también puede controlarse con la utilización de un chaleco con alarma integrada que avisa en el momento en que se adopta el decúbito supino.
- La extensión de la columna cervical mediante la elevación de la cabecera de la cama 30° o con almohadas de diseño específico disminuye la colapsabilidad de la vía aérea, favorece el aumento del diámetro de la vía aérea superior y la reducción de la resistencia de la misma.

Aunque los estudios a largo plazo sobre los efectos del tratamiento postural en el SAHS son muy escasos, se recomienda su inclusión sistemática en el conjunto de medidas generales que se incluyen en el tratamiento del SAHS, con más énfasis, por supuesto, en aquellos pacientes en los que claramente se haya detectado la dependencia postural.

### Tratamiento de las alteraciones nasales

La rinitis crónica, la poliposis o la desviación septal pueden provocar un aumento de la resistencia nasal, y predisponer o agravar un SAHS preexistente. Si bien el tratamiento tópico, ya sea con descongestionantes o con corticoides, no ha mostrado en la mayoría de los casos una disminución del IAH, sí que mejora la calidad del sueño nocturno, su fragmentación y, en algunos casos, la tolerancia y el cumplimiento del tratamiento con CPAP.

El tratamiento mediante descongestionantes nasales no está recomendado de forma crónica puesto que la vasoconstricción de la mucosa nasal que generan da lugar a una vasodilatación de rebote con efectos secundarios en la permeabilidad nasal. Además, su uso crónico puede provocar una rinitis medicamentosa en pacientes susceptibles. Por el contrario, el tratamiento con corticoides tópicos en pacientes con SAHS y rinitis puede mejorar el IAH y ser de utilidad, asociado a otras medidas terapéuticas. La respuesta terapéutica es, sin embargo, variable, por lo que su efecto siempre debe evaluarse con posterioridad.

En los pacientes en tratamiento con CPAP es recomendable detectar y controlar los posibles efectos secundarios nasales que pueden interferir en la adherencia y el cumplimiento de la terapia.

## Conclusiones

Debido a la elevada prevalencia de la EPOC y del SAHS, cada vez son más los enfermos diagnosticados de ambas entidades. Pese a ello, existe una elevada tasa de infradiagnóstico, por lo que es importante potenciar la sospecha diagnóstica ante fumadores que desarrollan síntomas respiratorios o ante sujetos con somnolencia diurna excesiva con o sin ronquidos nocturnos.

Por otra parte, y dado el carácter crónico de ambas enfermedades, cobra especial importancia el adecuado manejo de estos pacientes, fomentando las medidas encaminadas a incrementar el cumplimiento terapéutico y disminuir los efectos adversos del mismo.

Además de la vertiente farmacológica, resulta importante considerar diversas intervenciones sobre el consumo de tabaco, estilo de vida o hábitos de sueño, entre otros, que tienen un destacado papel en el control de estas enfermedades.

## Bibliografía recomendada

Anthonisen NR. Prognosis in chronic obstructive pulmonary disease: results from a multicenter clinical trials. *Am Rev Respir Dis* 1989;133:95-9.

Antó JM, Vermeire P, Vestbo J, Sunyer J. Epidemiology of chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J*. 2001; 17:982-94.

Barberá JA, Peces-Barba G, Agustí AG, Izquierdo JL, Monsó E et al. Guía clínica para el diagnóstico y el tratamiento de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica. *Arch Bronconeumol* 2001;37:297-316.

Barnes PJ. Chronic obstructive pulmonary disease. *N Engl J Med*. 2000; 343:269-80.

Celli BR, MacNee W, Agustí A, Anzueto A, Berg B et al. Standards for the diagnosis and treatment of patient with COPD: a summary of the ATS/ERS position paper. *Eur Respir J*. 2004; 23:932-46.

Consenso Nacional sobre el síndrome de apneas-hipopneas del sueño. *Arch Bronconeumol*. 2005; 41(supl. 4):1-101.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, Izueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 years. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163:685-9.

Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008; 5:144-53.

Hogg JC. Pathophysiology of airflow limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Lancet* 2004; 364:709-21.

Marín JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005; 365:1.046-53.

McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 5:154-60.

O'Donnell DE, Bertley JC, Chau LKL, Webb KA. Qualitative aspects of exertional breathlessness in chronic airflow limitation. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155:109-15.

Patil SP, Schneider H, Schwart AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea. Pathophysiology and diagnosis. *Chest* 2007; 132:325-37.

Pauwels RA, Buist AS, Calverley PMA, Jenkins CR, Hurd SS. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease. NHLBI/WHO Global initiative for chronic obstructive lung disease (GOLD) workshop summary. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001; 163:1.256-76.

Peces-Barba RG. Etiopatogenia del atrapamiento aéreo en la EPOC. *Arch Bronconeumol* 2005; 41(Supl. 3):9-17.

Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008; 15:185-92.

Soriano JB, Vestbo J, Pride NB, Kiri V, Maden C. et al. Survival in COPD patients after regular use of fluticasone propionate and salmeterol in general practice. *Eur Respir J* 2002; 20:819-25.

Terán-Santos J, Jiménez-Gómez A, Cordero-Guevara J, and the Cooperative Group Burgos-Santander. The association between sleep apnea and the risk of traffic accidents. *N Engl J Med*. 1999; 340:847-51.

Young T, Plata M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Bard S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med*. 1993; 328:1.230-5.



# Asma y rinitis

## Introducción

El asma es, junto con la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, la enfermedad respiratoria más prevalente. Hoy se considera más un síndrome con fenotipos muy diversos que puede comenzar a cualquier edad de la vida y que puede presentarse con síntomas leves e intermitentes o con manifestaciones graves que ponen en peligro la vida del enfermo. Ese carácter variable es el que condiciona la dificultad que tienen algunos pacientes en entender que deben seguir un tratamiento de forma regular aunque con dicho tratamiento se encuentren perfectamente asintomáticos. El asma viene condicionada por una inflamación eosinofílica de la vía aérea que responde bien al tratamiento con corticoides administrados casi siempre por vía inhalatoria. En algunos casos la respuesta al tratamiento no es tan brillante y hay que asociar otros fármacos y valorar aspectos que puedan influir en esa mala respuesta como cumplimiento, desencadenantes y otros diagnósticos que confundan por la similitud de los síntomas. La educación es un aspecto fundamental en el manejo de un paciente con asma y debe proveerse por todos los profesionales sanitarios en contacto con el enfermo.

Muy relacionada con el asma cuando es persistente, la rinitis es un motivo muy frecuente de consulta médica o farmacéutica en su forma aguda, generalmente vírica. La rinitis alérgica o la asociada a pólipos o sinusitis forma parte de la inflamación común de la vía aérea junto con el asma. La tríada asma, poliposis e intolerancia a aspirina estructura un fenotipo especialmente asociado a mala evolución y necesidad de mucha cantidad de medicación para conseguir el mejor control de los síntomas posible.

## Conceptos generales

### Definición

Desde un punto de vista pragmático la última edición de 2009 de la Guía Española de Manejo del Asma (GEMA), define al asma como una enfermedad inflamatoria crónica de las vías aéreas en la que participan diversas células y mediadores de la inflamación, que está condicionada en parte por factores genéticos, que se asocia a hiperrespuesta bronquial y que provoca una obstrucción variable al flujo aéreo total o parcialmente reversible sea por acción del tratamiento o de forma espontánea.

Es una definición compleja y descriptiva que contiene tres elementos clave: inflamación crónica aunque los síntomas sean variables, hiperrespuesta bronquial frente a estímulos específicos o inespecíficos y obstrucción variable que es la que condiciona los síntomas y la gravedad.

### Prevalencia

Su prevalencia es elevada, tanto en niños como en adultos. Los estudios epidemiológicos muestran resultados variables debido a la diferencia de metodología y de definición que se



han utilizado en ellos. No obstante, se estima que la prevalencia oscila entre el 1 y el 18% en los distintos países. En general las tasas de prevalencia en España no son muy altas, si bien en el Estudio Europeo de Salud Respiratoria se observa una gran variabilidad en pacientes con síntomas de asma siendo la más alta en Albacete (4,7%) y la más baja en Huelva (1%). De gran interés es el hallazgo de que un 52% de las personas con asma no habían sido diagnosticadas y que a pesar de padecer síntomas frecuentes, un 26% no seguían ningún tratamiento. Muchos estudios internacionales muestran un crecimiento de la prevalencia entre la década de los 60 y los 90. Aunque no disponemos de información sobre las tasas de prevalencia en adultos en nuestro país, por análisis retrospectivos indirectos se calcula que el crecimiento es similar al encontrado en dichos estudios.

Se estima que cada año mueren en el mundo 250.000 personas por causa del asma. En España la tasa estandarizada de mortalidad por asma para todas las edades ha pasado de 37,8 muertes por millón de habitantes en 1980 a 10,1 en 1996, aunque esta tendencia no se presenta en los enfermos más jóvenes. Los factores relacionados con la mortalidad parecen ser la infravaloración de la gravedad por parte del médico o del paciente, el mal control del asma, el tratamiento por exceso con beta-agonistas o por defecto con corticoides inhalados (CI) y un bajo nivel socioeconómico. Un 20-30% de las muertes por asma se produce de forma brusca.

El asma supone un problema sanitario debido al gran consumo de recursos que genera, aunque la perspectiva varía si se observa desde el punto de vista de los pacientes, de los médicos o de las administraciones sanitarias y las comparaciones con estudios internacionales son difíciles por la diversidad de modelos sanitarios. En Estados Unidos se estima que el asma consume entre el 1 y el 2% de los recursos sanitarios. En general el coste del asma depende del nivel de control sobre todo por la influencia en el coste de las agudizaciones y los ingresos hospitalarios. El tratamiento del asma de acuerdo a las guías es coste-efectivo. Además, los costes no médicos (costes indirectos) son muy importantes. En un estudio reciente (Asmacost) se ha comprobado que el coste total de un paciente con asma en España, incluyendo los costes no sanitarios (perspectiva social) asciende a 1.726 euros, correspondiendo el 11,2% del gasto a recursos no sanitarios. El coste es superior en los pacientes mayores de 65 años (2.079 euros) y en aquellos con asma de mayor gravedad (959; 1.598; 1.553, y 2.635 euros para asma intermitente, leve, moderada y grave, respectivamente). De acuerdo con estos resultados, se estima que el coste anual del asma en España es de 1.480 millones de euros (IC del 95%, 382-2.565 millones) y de 3.022 millones de euros (IC del 95%, 2.472-3.535 millones) considerando el diagnóstico por hiperreactividad bronquial y sólo sintomático, respectivamente.

Aunque el coste del control del asma es alto, tanto para el paciente como para la sociedad, son mayores los costes derivados de un control inadecuado con los tratamientos que requiere.

## Etiopatogenia

### Inflamación

Existe una base genética que provoca predisposición a la atopia y/o a la hiperrespuesta bronquial, junto con otros factores del huésped como el sexo y la obesidad (tabla 1). Los

factores genéticos no son simples. El riesgo relativo de padecer asma entre los familiares de primer grado de un asmático oscila entre el 2,5 y 6. Los análisis de segregación sugieren un modelo poligénico para el asma y un gen mayor para la IgE con un modelo de transmisión hereditaria aún no aclarado. Puede haber muchos genes implicados aunque la búsqueda se ha centrado en los que están involucrados en la producción de anticuerpos IgE específicos (atopia), modulación de la hiperrespuesta bronquial, producción de mediadores de inflamación y factores de crecimiento.

**Tabla 1. Factores que influyen en el desarrollo y expresión del asma.**

**Factores del huésped**

- Genéticos
  - Genes que condicional atopia
  - Genes que condicionan hiperrespuesta bronquial
- Obesidad
- Sexo

**Factores ambientales**

- Alérgenos de interior o de exterior
- Infecciones respiratorias
- Sensibilizantes ocupacionales
- Tabaquismo
- Irritantes
- Contaminación ambiental
- Dieta

La obesidad es un factor de riesgo para desarrollar asma, especialmente en mujeres a través de ciertos mediadores como la leptina.

Se desconoce el motivo, pero el asma es más frecuente en los niños que en las niñas hasta los 14 años. A partir de esta edad la prevalencia por sexos se iguala y en los adultos es mas frecuente el asma en las mujeres.

Asimismo existen factores desencadenantes de síntomas del asma que pueden ser directos o indirectos (tabla 2).

La inflamación bronquial que define al asma se asocia a hiperrespuesta y obstrucción de la vía aérea, causante de los síntomas (figura 1). Sin embargo, esta relación no está bien establecida. La inflamación es similar a otras enfermedades alérgicas e implica a diversas células y mediadores.

El patrón característico está formado por mastocitos y eosinófilos activados macrófagos y células dendríticas con un aumento de los linfocitos con un perfil de citoquinas Th2 que liberan mediadores que dan lugar a las manifestaciones clínicas habiéndose identificado hasta un centenar de estos mediadores (histamina, derivados del ácido araquidónico, interleuquinas, quimioquinas, endotelinas, óxido nítrico, etc.). Incluso en los casos de asma intermitente la inflamación bronquial suele ser persistente. En el asma grave de larga evolución puede presentarse un patrón celular distinto con aumento de los neutrófilos y mala respuesta al tratamiento con corticoides.

**Tabla 2. Factores desencadenantes de síntomas o agudizaciones (GEMA, 2009).**

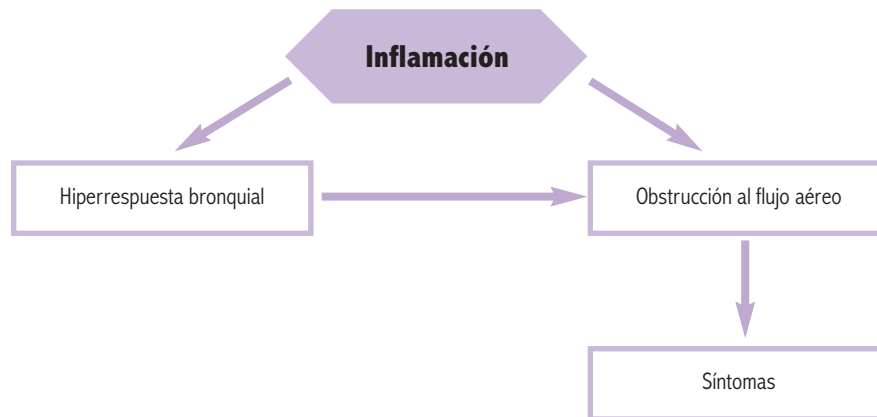
**Factores directos**

- Infección viral respiratoria
- Alérgenos
- Tabaco
- Contaminantes atmosféricos
- Frío y humedad

**Factores indirectos**

- Ejercicio físico
- Alérgenos y aditivos alimentarios (sulfitos)
- Fármacos
- Sinusitis
- Menstruación
- Embarazo
- Reflujo gastroesofágico
- Tormentas e inversión térmica

**Figura 1. Factores de riesgo para desarrollar asma (modificado de GEMA, 2009).**



Además, en paralelo a la inflamación, se producen cambios estructurales en la vía aérea, conocidos como remodelado bronquial, que provocan una pérdida progresiva de función pulmonar y pérdida de la capacidad broncodilatadora en los estadios más avanzados de la enfermedad. El remodelado incluye la pérdida del epitelio bronquial, engrosamiento de la membrana basal, fibrosis subepitelial, hipertrofia e hiperplasia del músculo liso bronquial, cambios en la vascularización bronquial e hiperplasia de las glándulas mucosas. Estos cambios se acompañan de pérdida progresiva de función pulmonar y responden poco al tratamiento.

## Fisiopatología

La obstrucción del calibre bronquial, responsable de los síntomas se debe a diversos factores: contracción del músculo liso bronquial, edema de la pared de la vía aérea y cambios estructurales junto con secreción mucosa y restos celulares que obturan la luz bronquial. La hiperreactividad bronquial (HRB) es la alteración funcional característica del asma y es la responsable de la obstrucción como respuesta a un estímulo que no la provocaría en una persona normal. La HRB se relaciona con la inflamación pero sólo parcialmente. También está asociada a la gravedad, a los cambios estructurales y a factores hereditarios. La obstrucción es reversible de forma espontánea o por la acción del tratamiento, a diferencia de la obstrucción que se produce en otros procesos como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC).

## Manifestaciones clínicas

### Síntomas

Los síntomas característicos del asma son disnea, sibilancias, tos y opresión torácica. Todos ellos son inespecíficos y se pueden presentar de forma muy variada de manera que en unos enfermos predominan algunos como la disnea y las sibilancias, mientras que en otros son la tos o la opresión torácica los más importantes. Lo que es típico de asma es su variabilidad, que se presenten como respuesta a determinados estímulos como exposición a alérgenos o el esfuerzo, que se presente de madrugada y que se acompañen de otras manifestaciones como alergia, intolerancia a aspirina, enfermedad rinosinusal o reflujo gastroesofágico (tabla 3). Es muy importante la buena respuesta de los síntomas al tratamiento. En pacientes jóvenes no es rara la presentación del asma como disnea, sibilancias y/o tos que se presentan exclusivamente tras el esfuerzo y que desaparecen después de unos minutos en reposo. Es la denominada asma inducida por el esfuerzo que se favorece por el frío y se previene con la inhalación de un beta-adrenérgico de acción rápida.

**Tabla 3. Enfermedades respiratorias. Segunda edición.**

<b>Características clínicas que apoyan el diagnóstico de asma</b>		
• Síntomas más frecuentes	• Formas de presentación de los síntomas	• Condiciones asociadas
– Disnea	– Variable, dependiendo de los días	– Rinoconjuntivitis
– Sibilancias referidas por el paciente	– Intermitente, dependiendo de factores desencadenantes	– Poliposis nasal
– Tos	– Predominio nocturno	– Dermatitis
– Opresión torácica	– Provocados por desencadenantes: infecciones, irritantes, alérgenos, etc.	– Intolerancia a antiinflamatorios no esteroideos
		– Reflujo gastroesofágico

Ante la sospecha de asma hay que realizar el diagnóstico diferencial con otras enfermedades obstructivas de la vía aérea, siendo sin duda la más importante la EPOC. En la tabla 4 se indican algunas de las diferencias más importantes entre ambos procesos.

**Tabla 4. Diagnóstico diferencial entre asma y EPOC (GEMA, 2009).**

	<b>ASMA</b>	<b>EPOC</b>
Edad de inicio	A cualquier edad	Después de los 40 años
Tabaquismo	Indiferente	Prácticamente siempre
Rinitis, conjuntivitis, dermatitis	Frecuente	Infrecuente
Antecedentes familiares	Frecuentes	No valorables
Variabilidad síntomas	Sí	No
Reversibilidad obstrucción	Significativa	Habitualmente menos significativa
Respuesta a glucocorticoides	Muy buena	Indeterminada o variable

## Diagnóstico

Ante la sospecha clínica el diagnóstico debe confirmarse mediante exploraciones objetivas que comprueben la existencia de obstrucción bronquial reversible, hiperrespuesta bronquial o inflamación eosinofílica de la vía aérea. La sospecha se establece por los síntomas referidos que se relacionan con desencadenantes específicos (alérgenos, sensibilizantes laborales) o inespecíficos (humo, irritantes, frío, infecciones), se presentan fundamentalmente por la noche y responden al tratamiento antiasmático.

La prueba fundamental para determinar la existencia de obstrucción bronquial es la espirometría. Mediante la determinación de la capacidad vital forzada (FVC), el volumen espirado forzado en el primer segundo ( $FEV_1$ ) y la relación entre ambos ( $FEV_1/FVC$ ) se establecen los dos patrones ventilatorios básicos: obstructivo y restrictivo. La disminución del cociente  $FEV_1/FVC$  por debajo de 0,7 expresa obstrucción bronquial y el grado de disminución del  $FEV_1$  respecto a su valor teórico indica la intensidad de dicha obstrucción. De esta forma la espirometría nos permite confirmar la obstrucción y valorar su gravedad. Para confirmar el diagnóstico de asma no basta con demostrar obstrucción sino que hay que objetivar su reversibilidad. Para ello se realiza una prueba broncodilatadora que consiste en repetir la espirometría 15-20 minutos después de la administración de un beta-agonista inhalado de acción rápida como salbutamol a una dosis de 200-400  $\mu$ g o terbutalina 500  $\mu$ g y demostrar que el  $FEV_1$  ha aumentado en 200 ml y un 12% respecto al valor de la espirometría basal. Si esta prueba es positiva y el paciente responde adecuadamente al tratamiento, se confirma el diagnóstico de asma sin necesidad de otras pruebas.

Dada la variabilidad del proceso puede que la espirometría no muestre obstrucción y en ese caso el diagnóstico precisa la realización de otras exploraciones que van encaminadas a poner de manifiesto la obstrucción, la variabilidad o la inflamación eosinofílica y que son las siguientes:

- Prueba de broncoconstricción o de provocación bronquial: consiste en hacer inhalar al sujeto un agente que a determinadas dosis provoca hiperrespuesta bronquial en sujetos asmáticos y no provoca respuesta en los normales. Los agentes pueden ser directos (metacolina, histamina), indirectos (adenosina, manitol) o específicos (alérgenos, agentes del medio laboral).
- Variabilidad domiciliaria: se registra un parámetro sencillo de obstrucción como el flujo espiratorio máximo (FEM) mediante un dispositivo sencillo y barato (*peak flow meter*) las veces que se crea conveniente a lo largo del día (generalmente cada 12 horas) y se obtiene la variabilidad entre el registro más alto y el más bajo, siendo positiva cuando la diferencia es mayor del 20%. Es una medida fundamental cuando no existe una buena correlación entre los síntomas y la espirometría, mala percepción de la disnea o cuando se quiere establecer una asociación entre los síntomas y la exposición a determinados ambientes, fundamentalmente laborales.
- Determinación de la fracción de óxido nítrico en el aire exhalado (FeNO): está elevado en sujetos con inflamación eosinofílica de la vía aérea, como sucede en el asma. Esta medida es muy sensible a la acción de los corticoides inhalados por lo que debe hacerse sin que el paciente esté bajo dicho tratamiento. En la actualidad se establece la cifra de 30 partes por billón de FeNO como el punto de corte para establecer el diagnóstico de asma.

En todos los asmáticos con síntomas persistentes debe hacerse una valoración alérgica mediante pruebas cutáneas o IgE para determinar si existe algún alérgeno que influya en el desarrollo del asma o de sus exacerbaciones. La elección de los aeroalérgenos a valorar (pólenes, ácaros, hongos, epitelios de animales, sustancias ocupacionales) depende de la historia clínica y la zona geográfica.

El diagnóstico diferencial hay que establecerlo con otros procesos que cursan con síntomas similares. Pueden cursar con tos crónica similar a la del asma enfermedades como el reflujo gastroesofágico, el goteo posnasal y la bronquitis eosinofílica. Los síndromes de ansiedad e hiperventilación pueden provocar disnea que confunde con la del asma. La patología de la vía aérea superior como la disfunción de cuerdas vocales, la obstrucción por tumores o cuerpos extraños suelen provocar estridor inspiratorio y el diagnóstico se establece por la morfología de la curva flujo-volumen. La diferencia con otras enfermedades obstructivas de la vía aérea como EPOC o bronquiectasias se establece por la reversibilidad pero es difícil en pacientes de larga evolución que son o han sido fumadores.

En ancianos la insuficiencia cardiaca puede manifestarse con disnea y sibilancias nocturnas en lo que antes se denominaba como asma cardial. Por último, hay enfermedades como la aspergilosis broncopulmonar alérgica o el síndrome de Churg-Strauss que generalmente cursan con asma.

## Clasificación

El asma se puede clasificar en función de la gravedad o en función del grado de control. La gravedad del asma es una propiedad intrínseca de la enfermedad que refleja la intensidad de las alteraciones fisiopatológicas que la conforman. Una vez iniciado el tratamiento, la gravedad se modifica por la acción de este, por lo que la clasificación por gravedad sólo es útil antes de comenzar el tratamiento. Una vez que el paciente está tratado, es la clasificación según el grado de control la que nos permite ir modificando el tratamiento de mantenimiento para adecuarlo a la mejor situación clínica.

En ambos casos (gravedad y control) se valoran los mismos parámetros: síntomas diurnos y nocturnos, uso de medicación de rescate o alivio, limitación de la actividad, función pulmonar objetiva mediante espirometría o FEM y agudizaciones. La gravedad determina el nivel de tratamiento de inicio y el control del mantenimiento.

Según la gravedad el asma puede ser intermitente o persistente y en este caso leve, moderada o grave (tabla 5), según el parámetro más afectado.

**Tabla 5. Clasificación de la gravedad del asma en adultos (GEMA, 2009).**

	<b>Intermitente</b>	<b>Persistente leve</b>	<b>Persistente moderado</b>	<b>Persistente grave</b>
Síntomas diurnos	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana	Síntomas a diario	Síntomas continuos (varias veces al día)
Medicación de alivio (agonista $\beta_2$ adrenérgico de acción corta)	No (2 días o menos a la semana)	Más de 2 días a la semana, pero no a diario	Todos los días	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 ( $FEV_1$ o PEF)% teórico	>80%	>80%	>60% - <80%	≤60%
Exacerbaciones	Ninguna	Una o ninguna al año	Dos o más al año	Dos o más al año

El control refleja como las manifestaciones del asma se modifican con el tratamiento pudiendo estar bien controlada, parcialmente controlada o mal controlada (tabla 6). Existen cuestionarios validados de síntomas que permiten determinar el grado de control con unas pocas preguntas sencillas y que son muy útiles para valorar la actitud ante un enfermo asmático. Los dos más utilizados son el *Asthma Control Test* (ACT), que consta de 5 ítems que valoran síntomas diurnos y nocturnos y necesidad de medicación de rescate, y el *Asthma Control Questionnaire* (ACQ) que consta de 7 ítems, uno de los cuales ha de ser completado por el profesional sanitario ya que se refiere a los resultados de la espirometría. Existe una versión simplificada (ACQ-5) que elimina este aspecto, más fácil de completar.

**Tabla 6. Clasificación del control del asma en adultos (GEMA, 2009).**

	<b>Bien controlado</b> (todos los siguientes)	<b>Parcialmente controlado</b> (Cualquier medida en cualquier semana)	<b>Mal controlado</b>
Síntomas diurnos	Ninguno o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	
Limitación de actividades	Ninguna	Cualquiera	
Síntomas nocturnos/despertares	Ninguno	Cualquiera	Si $\geq 3$ características de asma, parcialmente controlada
Necesidades de medicación de alivio (rescate) (agonista $\beta_2$ adrenérgico de acción corta)	Ninguna o $\leq 2$ días a la semana	$> 2$ días a la semana	
Función pulmonar			
– FEV <sub>1</sub>	$> 80\%$ del valor teórico	$< 80\%$ del valor teórico	
– PEF	$> 80\%$ del mejor valor personal	$> 80\%$ del mejor valor personal	
Cuestionarios validados de síntomas			
– ACT	$\geq 20$	16-19	$\leq 15$
– ACQ	$\leq 0,75$	$\geq 1,5$	no aplicable
Exacerbaciones	Ninguna	$\geq 1/año$	$\geq 1$ en cualquier semana

## Tratamiento del asma

El objetivo principal del tratamiento del asma es conseguir y mantener el control de la enfermedad lo antes posible, así como prevenir las agudizaciones, el deterioro de la función pulmonar y reducir la mortalidad. Estos objetivos se pueden alcanzar en la mayoría de los pacientes con un tratamiento adecuado. La estrategia de tratamiento implica tres medidas: tratamiento farmacológico, control ambiental y educación del paciente. Estas medidas deben ajustarse en cada caso en función de la gravedad y deben establecerse mecanismos para un seguimiento periódico que permita valorar la respuesta obtenida.

### Tratamiento farmacológico

Los fármacos para tratar el asma pueden ser de alivio o rescate y de mantenimiento. Los primeros se utilizan a demanda por parte del paciente en todos los escalones para tratar de forma rápida la broncoconstricción y los de elección son los beta-agonistas inhalados de acción rápida (salbutamol, terbutalina) y en las agudizaciones el bromuro de ipratropio. Los corticoides inhalados (CI) son la base del tratamiento de mantenimiento por su acción sobre la inflamación asmática. En la tabla 7 se indican las equivalencias de los diferentes CI, algunos de los cuales (mometasona, ciclesonida) todavía no están comercializados en nuestro país para el asma. Deben iniciarse cuando es necesario el uso de medicación de rescate durante 2-3 días seguidos. Si con una dosis baja de CI no se consigue un buen control se asocia un beta-agonista inhalado de acción larga (LABA) en una combinación que incluya ambos fármacos (CI + LABA, tabla 8). Nunca



debe usarse un LABA sólo, sin asociar al CI porque puede aumentar la mortalidad en el asma. Cuando no se consiga el control con la dosis máxima de la combinación elegida se van asociando otros fármacos de forma escalonada como inhibidores de los leucotrienos (montelukast), teofilinas de acción retardada, corticoides por vía oral y, en los casos de asma grave de causa alérgica, anticuerpos anti-IgE (omalizumab). El tratamiento farmacológico de mantenimiento es, por lo tanto, un tratamiento escalonado de subida y de bajada, añadiendo o retirando fármacos y modificando la dosis con el objetivo de conseguir el mejor grado posible de control. Los cambios de escalón deben plantearse cada 3 meses (tabla 9).

**Tabla 7. Equivalencia de dosis para los corticoides inhalados (modificado de GEMA, 2009).**

Fármaco	Dosis baja ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )	Dosis media ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )	Dosis alta ( $\mu\text{g}/\text{día}$ )
Budesonida	200-400	401-800	801-1.600
Fluticasona	100-250	251-500	501-1.000
Ciclesonida	80-160	161-320	321-1.280
Mometasona	200-400	201-800	801-1.200
Beclometasona extrafina	100	200	400

**Tabla 8. Combinaciones de CI + LABA.**

Combinación	MDI	Polvo seco
Salmeterol + Fluticasona	25/50	50/100
	25/125	50/250
	25/250	50/500
Formoterol + Budesonida		4,5/80
		4,5/160
		9/320
Formoterol + Beclometasona	6/100	

La vía de elección para la administración de CI, LABA y agonistas beta-adrenérgicos de acción corta en la inhalada. Para ello existen una gran variedad de dispositivos que permiten la administración de aerosoles presurizados (ICP) con o sin cámara de inhalación o de polvo seco (DPS) con los diversos fármacos disponibles.

**Tabla 9. Tratamiento de mantenimiento del asma del adulto (GEMA, 2009).**

Escalones terapéuticos						
← Bajar		Escalones terapéuticos		Subir →		
	Escalón 1	Escalón 2	Escalón 3	Escalón 4	Escalón 5	Escalón 6
Tratamiento de mantenimiento	De elección					
		Glucocorticoide inhalado a dosis bajas	Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + agonista $\beta_2$ adrenérgico acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + agonista $\beta_2$ adrenérgico acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista $\beta_2$ adrenérgico acción larga	Glucocorticoide inhalado a dosis altas + agonista $\beta_2$ adrenérgico acción larga + glucocorticoides orales
	Otras opciones					
		Antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias Glucocorticoide inhalado a dosis bajas + antileucotrieno	Glucocorticoide inhalado a dosis medias + antileucotrieno	Añadir Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab	Añadir Antileucotrieno y/o teofilina y/o omalizumab
A demanda						
	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta	Agonista $\beta_2$ adrenérgico acción corta
Educación, control ambiental, tratamiento de las comorbilidades						
Considerar inmunoterapia con alérgenos						

### Tratamiento de la exacerbación

Las agudizaciones o exacerbaciones son episodios agudos o subagudos de aumento de los síntomas de asma junto con aumento de la obstrucción basal. La instauración puede ser lenta, en días o semanas o rápida, en menos de tres horas. Las causas pueden ser muy diversas aunque muchas veces son debidas a infecciones respiratorias o abandono del tratamiento las de instauración lenta o a exposición a alérgenos o irritantes, ingesta de fármacos (AINE, beta-bloqueantes) o alimentos o estrés emocional las rápidas.

Es fundamental valorar los factores que predisponen al asma de riesgo vital, que, como indica su nombre, pone en peligro la vida del paciente y que vienen indicados en la tabla 10.

El tratamiento inicial es un beta-agonista de acción rápida inhalado que se administrará cada 20 minutos hasta obtener mejoría. Si no se consigue en un plazo de dos horas debe remitirse al paciente a un Servicio de Urgencias para valoración de la gravedad y continuar el tratamiento con corticoides sistémicos, oxigenoterapia y aerosoles nebulizados. Hay que tener presente que algunas crisis se pueden instaurar de forma muy rápida y esos enfer-

mos deben ser remitidos a Urgencias inmediatamente. Los factores que predisponen a estas crisis de riesgo vital son episodios previos de ingreso en UCI por asma, hospitalizaciones frecuentes, comorbilidad cardiovascular; instauración brusca y pacientes que abusan de la medicación de rescate.

**Tabla 10. Factores que predisponen al asma de riesgo vital (GEMA, 2009).**

- Episodios previos de ingreso en UVI
- Hospitalizaciones frecuentes por asma en el año previo
- Visitas frecuentes a Urgencias en el año previo
- Trastornos psicológicos que afectan a la adherencia al tratamiento
- Comorbilidad cardiovascular
- Abuso de utilización de beta-agonistas de acción corta
- Instauración brusca de la crisis
- Pacientes sin control previo

## Educación en el asma

Se entiende por educación la enseñanza de los conceptos y habilidades necesarios para que los pacientes puedan cooperar en el tratamiento y controlar su enfermedad. Con la educación el enfermo debe adquirir información y habilidades de autocuidado que le permitan cumplimentar y modificar el tratamiento para conseguir el mayor grado posible de control de su enfermedad.

Un programa de educación debe: 1) transmitir información que permita al paciente adquirir habilidades y 2) hacer que el enfermo modifique su comportamiento para aplicar los cambios en la práctica. Para conseguirlo los programas deben incluir un plan de acción por escrito, enseñanzas de automonitorización y un plan de revisiones periódicas. Con estos requisitos los programas educativos consiguen reducir la morbilidad por asma (Evidencia A). En la tabla 11 se indican cuales son la información y habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma a través de un programa de educación. La educación es un proceso continuo en el que deben participar todos los profesionales sanitarios implicados en el manejo del enfermo con asma.

El plan de acción es un conjunto de instrucciones escritas individualizadas que ayuden al paciente a detectar lo más precozmente posible el deterioro de sus síntomas, que indique cual es su tratamiento de mantenimiento y cuales son las medidas a tomar en caso de empeoramiento.

**Tabla 11. Información y habilidades básicas que debe conocer un paciente con asma.**

- Conocer que es una enfermedad crónica que necesita tratamiento a largo plazo, aunque no tenga molestias
- Conocer la diferencia entre inflamación y broncodilatación, y entre fármacos controladores y aliviadores
- Reconocer los síntomas de la enfermedad
- Usar correctamente los inhaladores
- Identificar los desencadenantes y saber evitarlos
- Monitorizar los síntomas y el flujo espiratorio máximo (PEF)
- Reconocer los signos y síntomas de empeoramiento
- Actuar ante el deterioro para prevenir una crisis

## Utilización de inhaladores

El tratamiento de primera elección del asma se realiza mediante inhaladores. Sin embargo es frecuente una incorrecta utilización de los diversos dispositivos de inhalación por falta de una correcta indicación de uso.

Está demostrado que con adiestramiento la técnica de inhalación mejora sustancialmente, pero sólo un 16% de los profesionales sanitarios incluyen aspectos educacionales en sus centros (A).

Los dispositivos de inhalación pueden ser de cartucho presurizado (ICP) con o sin activación por la aspiración o dispositivos de polvo seco (DPS). Los ICP tiene la ventaja de que son sencillos y fáciles de mantener; se nota la inhalación, no precisan generar un flujo determinado y se pueden acoplar a una cámara de inhalación, lo cual es de gran importancia en las agudizaciones y en algunos pacientes especiales.

El inconveniente principal es que se precisan la coordinación entre la pulsación para liberar la dosis y la inhalación lo cual no siempre se consigue por parte de los pacientes. Este inconveniente se reduce con los dispositivos ICP que incorporan un sistema que permite que se active la liberación de la dosis cuando el sujeto inicia la inspiración.

Los DPS pueden ser monodosis (se introduce una cápsula en el dispositivo) o multidosis. Los más utilizados son el sistema Turbuhaler y el Accuhaler.

Ambos disponen de la combinación de CI + LABA y de cada componente por separado, aunque ya hemos dicho que es recomendable utilizar la combinación cuando se quiera administrar un LABA. Requieren un flujo inspiratorio determinado que en ocasiones puede no ser alcanzado por algunos pacientes.

## Asma en circunstancias especiales

### Asma y embarazo

El asma es el trastorno respiratorio más frecuente en el embarazo. Un 20% de las asmáticas embarazadas tienen agudizaciones y un 6% precisan ingreso hospitalario. Cuando el asma está mal controlada, la hipoxemia en una agudización puede provocar complicaciones como parto pretérmino, retraso del crecimiento intrauterino y nacimientos con bajo peso.

Todos los medicamentos que se utilizan en el tratamiento del asma atraviesan la placenta, sin embargo pocos tienen repercusiones sobre el feto. En general un mal control del asma conlleva mayor riesgo para el feto que los posibles efectos teratógenos de la medicación antiastmática. Por tanto, los CI con o sin LABA son el tratamiento de elección en la asmática embarazada.

### Asma de control difícil

Se acepta que un 5% de los asmáticos padecen una forma de la enfermedad denominada asma de control difícil (ACD). Se denomina ACD al asma mal controlada cuando se ha verificado que el nivel de tratamiento es el adecuado y se cumple correctamente, se han descartado otros procesos que se asemejan o se asocian al asma y se han controlado los factores desencadenantes o agravantes de la enfermedad. Este tipo de pacientes es el que requiere un mayor nivel de tratamiento farmacológico, siendo necesarios en muchos casos los corticoides orales de mantenimiento a la dosis más baja para conseguir un nivel de control aceptable, aunque no pueda ser el óptimo. En pacientes con ACD de causa alérgica está indicado el tratamiento con omalizumab, un anticuerpo anti-IgE que se administra por vía subcutánea cada 2 o 4 semanas.

### Asma relacionada con el trabajo

Cuando la causa que produce el asma se encuentra en el ambiente laboral del paciente, se denomina asma ocupacional. Cuando los agentes presentes en el lugar del trabajo deterioran un asma, ya existente previamente, se habla de asma agravada por el trabajo. El asma ocupacional puede suponer hasta el 25% de todos los casos de asma de inicio en el adulto.

Los agentes laborales pueden actuar mediante un mecanismo inmunológico mediado por IgE (agentes de alto peso molecular como enzimas, cereales, animales, látex) o no mediado por IgE (agentes de bajo peso molecular como isocianatos, metales, antibióticos, aminas).

También existen agentes que pueden desencadenar asma por un mecanismo inmediato, no inmunológico sino irritativo como lejía, humos, gases, etc. En función de estos agentes existe una gran diversidad de industrias y trabajos que pueden estar implicados en el asma, por lo que la profesión y el puesto de trabajo es un dato fundamental en la historia clínica de todos los pacientes con asma.

## Rinitis

La rinitis se define como un proceso inflamatorio de la mucosa nasal caracterizado por la presencia de rinorrea anterior o posterior; estornudos, congestión nasal y picor nasal. Cuando se asocia a inflamación de los senos paranasales se denomina rinosinusitis. Cuando dicha inflamación es secundaria a una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE se denomina rinitis alérgica.

### Clasificación

En la tabla 12 se expone una clasificación de la rinitis en función de su etiología. La rinitis infecciosa es la más frecuente y puede ser aguda vírica (menos de 10 días de duración), aguda no vírica o rinosinusitis crónica (más de 12 semanas de duración). La rinitis alérgica es la más frecuente de las no infecciosas y la que con más frecuencia se relaciona con el asma. Se clasifica según su duración en intermitente (menos de 4 días a la semana o menos de 4 semanas consecutivas) o persistente (más de 4 días a la semana y más de 4 semanas consecutivas) y según su gravedad en leve (curso sin alteración del sueño, sin afectación de actividades cotidianas, laborales o escolares y sin síntomas molestos), moderada (dos de los 3 ítems anteriores presentes) o grave (todos los ítems presentes).

**Tabla 12. Clasificación de la rinitis (ARIA).**

• Infecciosa	• Ocupacional
– Vírica	– Según la duración
– Bacteriana	– Según la gravedad
– Otros agentes infecciosos	• Inducida por fármacos
• Alérgica	– Aspirina
– Según el alérgeno responsable	– Otros
– Según la duración: intermitente, persistente	• Hormonal
– Según la gravedad: leve, moderada, grave	• Otras causas
	• Idiopática

### Diagnóstico

El diagnóstico de la rinitis es fundamentalmente clínico por los síntomas mencionados anteriormente. En caso de sospecha de una etiología alérgica se pueden confirmar mediante la realización de pruebas cutáneas o IgE frente a aeroalergenos, aunque una sensibilización alérgica no significa necesariamente que sea la responsable de los síntomas.

## Tratamiento

La estrategia terapéutica de la RA incluye la educación del paciente, evitación de alérgenos el tratamiento farmacológico y/o la inmunoterapia específica en los casos indicados. En la rinitis intermitente leve el tratamiento de elección son los antihistamínicos por vía oral o intranasal a demanda. En la rinitis intermitente moderada-grave o en la persistente leve, se puede optar por los antihistamínicos, los corticoides intranasales o los antileucotrienos como tratamiento de mantenimiento. Si los síntomas no mejoran o en caso de rinitis persistente moderada-grave, las opciones son aumentar la dosis de los corticoides intranasales o valorar la utilización de corticoides sistémicos para intentar desbloquear la vía nasal y permitir la acción del tratamiento tópico.

## Bibliografía recomendada

Bousquet J, Khaltaev N, Crus AA et al. *Allergic Rhinitis and its Impact on Asthma (ARIA). 2008 Update. Allergy. 2008; 63:8-160.*

*Global Initiative for Asthma. www.ginasthma.com*

*Guía Española de Manejo del Asma 2009. www.gemasma.com*

*Normativa para el asma de control difícil. Arch Brononeumol. 2005; 41:513-23.*

Plaza V, Bolívar I, Giner J, et al. *Knowledge of and Attitudes and Adherence to the Spanish Guidelines for Asthma Management (GEMA) Among Spanish Health Care Professionals: The GEMA TEST Project. Arch Bronconeumol. 2008; 445:245-51.*

Ruiz Cobos MA, Vargas Hidalgo T, Celdrán Gil J. *Asma: clínica, diagnóstico y clasificación. En C. Villasante: Enfermedades respiratorias. Segunda edición. Ed. Aula Médica. Madrid. 2009; 553.*

# 07 Trastornos funcionales en el tracto digestivo inferior y superior

Trastornos funcionales digestivos del tracto gastrointestinal alto: dispepsia funcional\*

Trastornos funcionales del tracto digestivo bajo\*\*

\* **Dr. José Luis Calleja Panero**

*Profesor Titular de Medicina. Servicio de Gastroenterología y Hepatología.  
Hospital Universitario Puerta de Hierro. Universidad Autónoma de Madrid.*

\*\* **Dr. Enrique Rey Díaz-Rubio**

*Profesor Titular de Medicina. Departamento de Medicina. Universidad Complutense. Jefe de Sección. Servicio de Aparato Digestivo.  
Hospital Clínico San Carlos. Madrid.*





# Trastornos funcionales digestivos del tracto gastrointestinal alto: dispepsia funcional

## Introducción

La dispepsia (del griego *dys*: 'difícil' y *peptos*: 'digestión') es un síndrome que afecta al 35-40% de la población general atendida en el médico de cabecera.

Se define, según los criterios de Roma III, descritos por un comité de expertos en la materia, como "el síntoma o conjunto de síntomas que la mayoría de médicos piensa que tiene su origen en la región gastroduodenal", entre los que se incluyen la pesadez posprandial, el ardor epigástrico y la saciedad precoz.

La dispepsia es un motivo de consulta médica frecuente, existiendo además un porcentaje importante de personas que, aunque presentan síntomas de dispepsia, no acuden al médico y optan por la automedicación.

En España, se estima que la dispepsia afecta a 1 de cada 4 personas. En la mayoría de los casos, la dispepsia se considera una enfermedad benigna, pero la persistencia y recidiva de sus síntomas pueden interferir con las actividades de la vida diaria y producir una considerable morbilidad.

La dispepsia se clasifica en funcional y orgánica, siendo la funcional la más común.

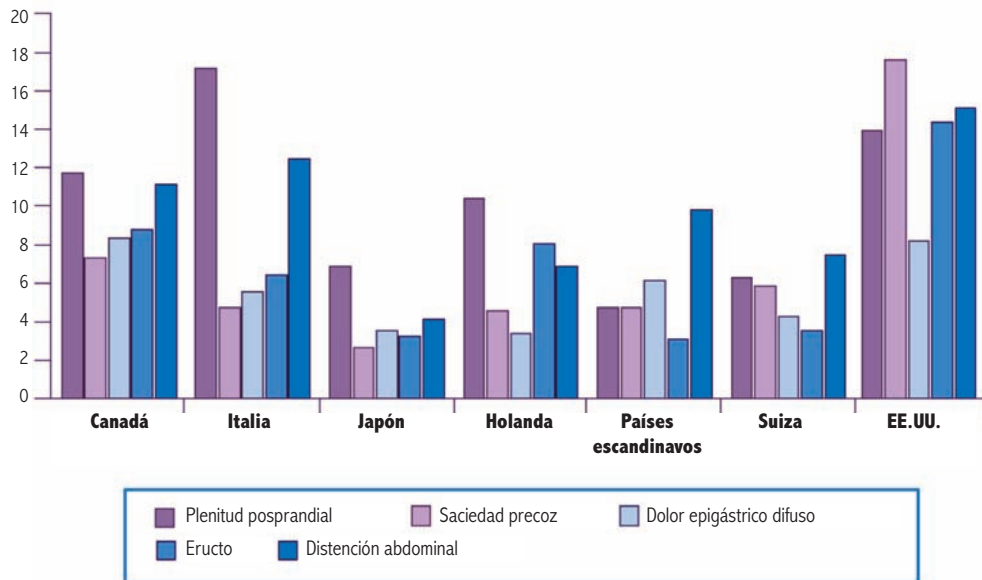
Las causas orgánicas que pueden explicar los síntomas de la dispepsia son diversas y pueden deberse tanto a una posible patología benigna, como la úlcera péptica, o a una maligna, como el cáncer de estómago. La dispepsia funcional es un diagnóstico de exclusión, una vez realizada una endoscopia digestiva alta, que descarte la presencia de una causa orgánica subyacente.

Según una revisión sistemática (1), la prevalencia de los síntomas de dispepsia en la población general varía entre el 8 y el 54%, dependiendo de la definición que se utilice. La amplia variabilidad de prevalencia depende de la metodología del estudio, habitualmente imperfecta, y el tipo de población estudiada. Algunos estudios sugieren la superposición entre los síntomas de la dispepsia, la enfermedad por reflujo gastro-esofágico (ERGE) y el síndrome del intestino irritable (SII) (2). La prevalencia en distintos países aparece representada en la figura 1 (3).

La etiología más común, tomando como base los resultados de la dispepsia investigada con endoscopia, es la dispepsia funcional (60%), seguida de la úlcera péptica (15-25%), la esofagitis por reflujo (5-15%) y el cáncer de esófago o de estómago (<2%) (4, 5). Estudios realizados en nuestro país reproducen este patrón de distribución (6).

En general, la prevalencia de la úlcera péptica, en las últimas dos décadas, debido en parte a la erradicación del *H. pylori*, ha disminuido. Asimismo, la incidencia del cáncer de estómago, en las últimas décadas y en muchos países, incluido España, también está disminuyendo (7).

**Figura 1. Prevalencia de los síntomas característicos de dispepsia según los diferentes países participantes en el estudio DIGEST.**



## Fisiopatología

Las causas y mecanismos fisiopatológicos de la dispepsia funcional probablemente sean múltiples, y son todavía poco conocidos, e incluyen: alteraciones de la motilidad digestiva, de la regulación autonómica, de la sensibilidad visceral y de la respuesta general al estrés (8, 9).

A pesar de ser un síndrome bien definido, no ha sido establecida ninguna causa de forma definitiva, siendo varios los factores que parecen estar implicados. Entre ellos, el de mayor aceptación es la **hipersensibilidad visceral**, que se podría explicar como una percepción anómala de funciones normales, es decir, estímulos que no serían percibidos como anómalos o molestos en la mayoría de los individuos, tales como la distensión del estómago o la estimulación química de este (como hemos dicho, procesos normales), lo son para un porcentaje de pacientes dispépticos.

Otras causas incriminadas en la aparición de dispepsia son **alteraciones de la motilidad** del estómago o del intestino, factores psicosociales, alteraciones de la secreción de ácido por el estómago o agentes infecciosos.

Ello, a pesar de que no existan datos concluyentes al respecto, conlleva la consideración de distintos tipos de tratamiento (modificación de los estilos de vida, tratamiento farmacológico y psicológico). Debido a que los síntomas se presentan de forma variable en el tiempo, el tratamiento se debe ajustar a los episodios sintomáticos.

El médico necesita conocer las circunstancias individuales y las razones que llevaron al paciente a realizar la consulta, ya que muchas veces es suficiente una explicación o un consejo tranquilizador. Por tanto, una buena relación médico-paciente es importante, ya que facilita una adecuada comunicación y seguimiento.

### Clínica

Los síntomas clave de la dispepsia son:

- **Pesadez posprandial**, o después de las comidas. Sensación de molestia o de “sentirse lleno” después de las comidas de un volumen normal, o que en ocasiones impida terminar una comida normal, siempre y cuando este síntoma aparezca con una frecuencia importante, es decir, varias veces a la semana. Esta molestia puede acompañarse de hinchazón, náuseas y eructos excesivos.
- **Saciedad precoz**. Cuando el paciente siente sensación de plenitud o de “estar lleno” aún sin haber ingerido una cantidad normal ni excesiva de comida.
- **Dolor o ardor epigástrico**, en “la boca del estómago”. El comité de expertos hace énfasis en diferenciar este síntoma de la pirosis o ardor en la región del esternón, que se trata de un síntoma más específico de la enfermedad por reflujo gastro-esofágico. Este dolor debe ser intermitente, de una intensidad al menos moderada, localizarse exclusivamente en esta región y no aliviarse con la defecación o el ventoseo, ni modificarse con la ingesta de comida.

### Historia clínica

La historia clínica es esencial para evaluar el patrón sintomático, así como para descartar la presencia de enfermedades y para diferenciarla de otras entidades, como la enfermedad por reflujo gastro-esofágico o el síndrome de intestino irritable, que pueden compartir síntomas con la dispepsia.

La historia clínica debe incluir datos sobre las características del dolor, la existencia de posibles transgresiones dietéticas y/o del estilo de vida (tabaco, alcohol, etc.), la ingesta de fármacos (sobre todo AINE), los antecedentes personales de úlcera péptica, cirugía gástrica e infección por *H. pylori* y la historia familiar de úlcera péptica.

Es imprescindible valorar la presencia o no de signos y síntomas de alarma y la edad del paciente. La pérdida de peso significativa no intencionada, los vómitos importantes y recurrentes, la disfagia, el sangrado digestivo (hematemesis, melenas, anemia) y la presencia de una masa abdominal palpable son signos que nos obligan a un estudio rápido para descartar la presencia de malignidad (10).

En el caso del cáncer gástrico, varios estudios retrospectivos han mostrado que la práctica totalidad de los pacientes con dispepsia presentan al menos un síntoma de alarma en el momento del diagnóstico (11, 12).

La edad también es importante. La mayor parte de las guías de consenso recomiendan realizar una endoscopia, como prueba diagnóstica básica, en los pacientes con dispepsia mayores de 45 años (13). Esta recomendación surge de la relación que guarda el progresivo aumento de la incidencia de cáncer con la edad y de la idea de que un retraso en el diagnóstico se relacionaría con un estadio más avanzado del tumor (14). En zonas de baja prevalencia de tumores esófago-gástricos, como es la nuestra, se podría subir la edad hasta 55 años para considerar la necesidad de realizar endoscopia.

## Factores de riesgo para la dispepsia funcional

Se ha descrito de manera recurrente en la literatura médica la asociación entre los trastornos psicológicos y psiquiátricos y la dispepsia funcional (15, 16). Diversos estudios han mostrado que existe una relación entre la ansiedad, depresión, neurosis, estrés crónico, hostilidad, hipocondriasis, crisis de pánico y la dispepsia funcional.

La evidencia disponible indica que existe una asociación débil entre el *H. pylori* y la dispepsia funcional, que ha llevado a los intentos de erradicación de esta bacteria como estrategia inicial en el tratamiento de la dispepsia.

Para determinados factores de riesgo, los resultados disponibles son contradictorios. Mientras que algunos estudios han demostrado asociación con el café, el tabaco, la obesidad, las clases sociales más desfavorecidas y los eventos vitales estresantes recientes, otros estudios no han demostrado tal asociación (18, 19, 20).

## Diagnóstico

Como hemos dicho, la dispepsia se define como la presencia de una serie de síntomas en ausencia de una causa orgánica que los justifique, por tanto, **el diagnóstico es principalmente clínico**. El tipo de molestia, su duración, desencadenantes, ausencia de medicamentos o tóxicos y una minuciosa historia clínica y exploración física pueden establecer el diagnóstico en un porcentaje alto de los casos.

Sin embargo, si esta no es lo suficientemente precisa o si, sobre todo, aparecen síntomas de alarma (dificultad para tragar, pérdida de peso, anemia, masa palpable en la exploración, vómitos, etc.) o en pacientes mayores de 45 años, puede estar indicada la realización de pruebas diagnósticas, siempre con el fin de descartar una causa orgánica.

Entre estas técnicas diagnósticas destaca la **endoscopia alta**, que permite visualizar la mucosa gástrica y duodenal, así como tomar biopsias. Se suele indicar cuando los síntomas no mejoran con el tratamiento, aparecen en pacientes mayores de 45 años o ante la aparición de síntomas de alarma.

Otra estrategia a debate es la de determinar la presencia de infección por el *Helicobacter pylori*, una bacteria implicada en la enfermedad ulcerosa péptica, pero esta estrategia posee

ciertas desventajas y no está ampliamente aceptada para descartar una causa orgánica de dispepsia.

Existen otras múltiples técnicas diagnósticas que se realizarán cuando la sospecha se oriente a otro tipo de patologías, como la tomografía computarizada (TC), la resonancia magnética, la ecografía abdominal u otras técnicas más específicas, como la manometría gastrointestinal, el estudio de secreción o de sensibilidad gástrica.

## Tratamiento

Los tratamientos en la dispepsia funcional se pueden dividir en medidas higiénico-dietéticas, tratamiento farmacológico y tratamiento psicológico.

### Medidas higiénico-dietéticas

A pesar de la escasa evidencia disponible, modificar determinados hábitos de vida no saludables puede ser beneficioso: dejar de fumar; evitar alimentos que causen molestias, modificar determinados hábitos de vida no saludables que empeoren los síntomas, evitar el café, el alcohol, etc.

No existen unos alimentos concretos que siempre empeoren los síntomas dispépticos. Existe, por tanto, una gran variabilidad individual en la influencia de los alimentos en los síntomas.

Es tarea de los profesionales sanitarios ayudar al paciente a identificar y modificar los posibles factores desencadenantes, así como promover unos hábitos de vida saludables.

### Tratamiento farmacológico

Los antiácidos no se han mostrado superiores al placebo (21), aunque esta intervención ha sido estudiada en un sólo estudio.

En el caso de otros agentes citoprotectores (el sucralfato y el misoprostol), los estudios disponibles presentan resultados discordantes, a menudo sin diferencias respecto al placebo, o con importantes limitaciones en su metodología (21).

Las revisiones sistemáticas disponibles (21, 22) señalan que los inhibidores de la bomba de protones (IBP) son superiores al placebo en la desaparición o mejora de los síntomas. Cinco de los ensayos clínicos aleatorizados (ECA) evaluaron el omeprazol, y uno de ellos el lansoprazol. Resultados de otra revisión no sistemática muestran que el omeprazol presenta mayor eficacia en el grupo de los pacientes con síntomas ulcerosos o de reflujo gastro-esofágico en comparación con aquellos pacientes con síntomas de tipo dismotilidad (sensación de plenitud, flatulencia).

Dentro de los fármacos procinéticos, se incluyen cisaprida, domperidona, metoclopramida, cinitaprida, levosulpirida y mosaprida. Estos fármacos producen un aumento de la motili-

dad digestiva, especialmente del vaciamiento gástrico, siendo esta la base fisiopatológica por la que son eficaces en el paciente con dispepsia. Algunos estudios han señalado que los procinéticos son más eficaces en los pacientes en que los síntomas de dismotilidad son los predominantes.

En el momento actual, la relación entre la infección por *H. pylori* y la dispepsia funcional es controvertida, y la evidencia disponible no concluyente. Diversas revisiones sistemáticas (17, 24) han comparado la eficacia del tratamiento erradicador del *H. pylori* con el placebo. Por un lado, tres de ellas (17, 25) han demostrado que el tratamiento erradicador no se asocia a una mejora de los síntomas de la dispepsia. Por otro lado, una revisión Cochrane (26) concluye que existe una reducción relativa del riesgo del 9% (IC del 95%: 4-14%). Solamente una revisión sistemática (24) ha mostrado una mejora importante de los síntomas digestivos al cabo de 1 año, aunque esta ha sido muy criticada por las diversas inconsistencias metodológicas. Otros estudios posteriores (27) no encontraron un beneficio terapéutico en la desaparición o reducción significativa de los síntomas dispépticos al año de seguimiento. No obstante, es posible que un pequeño subgrupo de pacientes con dispepsia funcional pueda beneficiarse de la erradicación del *H. pylori*.

### Tratamiento psicológico y fármacos antidepresivos

La asociación entre las alteraciones psicológicas y psiquiátricas y la dispepsia funcional (15, 16) han propiciado el estudio de las intervenciones psicosociales y el tratamiento con fármacos antidepresivos en estos pacientes.

Una revisión sistemática (28) concluye que las intervenciones psicosociales (psicoterapia psicodinámica y terapia cognitiva) podrían ser útiles en el tratamiento de la dispepsia funcional, aunque todavía son necesarios estudios de calidad para poder entrever su verdadera eficacia.

Los diferentes estudios llevados a cabo con antidepresivos no permiten por el momento conocer su verdadera eficacia. Los resultados de una revisión sistemática concluyen que el tratamiento de la dispepsia funcional con antidepresivos es efectivo, aunque, no obstante, la mayoría de estudios disponibles son de baja calidad. Un estudio reciente ha señalado que la hipnoterapia podría ser más efectiva que el placebo en el tratamiento de la dispepsia funcional.

## Recomendaciones desde la Oficina de Farmacia

La prevalencia de este trastorno, que llega a afectar a 1/3 de la población, hace que, de manera frecuente, sea motivo de consulta a otros agentes de salud diferentes de los médicos.

En este sentido es frecuente que se produzcan consultas sobre síntomas tan típicos como la flatulencia, la presencia de eructos, sensación de distensión abdominal postprandial o, en general, las molestias epigástricas.

Es necesario aplicar el sentido común, intentando investigar mediante la entrevista con el paciente la intensidad y la duración de los síntomas. Es un motivo de preocupación la aparición reciente de los síntomas, mientras que la presencia de estos mismos síntomas desde hace años tranquiliza. No hay que olvidar que, como se ha expuesto en este capítulo, los síntomas de dispepsia pueden enmascarar la presencia de un tumor esófago-gástrico.

Es necesario en la entrevista preguntar por la presencia de signos obvios de alarma. No hay que olvidar que la pérdida de peso, la presencia de sangre en las deposiciones fresca o digerida (heces negras), o la presencia de dificultad para tragar deben hacernos aconsejar la visita a su médico de familia lo antes posible. Hay que ser especialmente cuidadoso en la entrevista en aquellos pacientes mayores de 45 años en los que la incidencia de tumores lógicamente se incrementa.

Es, por tanto, muy importante que cuando se consulte por estos síntomas se tenga en cuenta esta serie de preguntas sencillas para hacer una recomendación que puede salvar la vida al paciente.

Si es un trastorno crónico estudiado, o si el paciente es joven o sin síntomas de alarma es posible dar algún consejo terapéutico desde la farmacia.

Las medidas higiénico-dietéticas que pueden aliviar los síntomas deben incluir la realización de una dieta variada, manteniendo el peso y realizando un ejercicio físico regular.

Es importante insistir en la necesidad de repartir la alimentación diaria en cinco comidas en vez de tres, con el objeto de disminuir la cuantía de las mismas y facilitar su digestión. Igualmente es necesario cuidar la rapidez con la que se ingiere, que puede facilitar, si se hace muy rápido, la ingestión de aire que puede empeorar los síntomas.

Con respecto a los alimentos a evitar es necesario conocer que no hay un patrón constante en los pacientes. La regla más sensata es restringirle al paciente los alimentos que le reproduzcan la sintomatología.

Sin embargo, hay una serie de alimentos que muy comúnmente suelen asociarse a un empeoramiento de los síntomas, como las legumbres, embutidos, pimientos, zumos ácidos, etc. La verdura, que es muy sana, sin embargo, con frecuencia produce flatulencia.

Con frecuencia estas medidas higiénico-dietéticas suelen ser insuficientes para el control de los síntomas. El consejo desde la Oficina de Farmacia debe ser acudir a su médico de cabecera, para que, de acuerdo con su perfil sintomático, reciba tratamiento farmacológico con fármacos antisecretores y procinéticos, solos o en combinación.

Un aspecto esencial es también reconocer la especial asociación que existe entre estos trastornos funcionales digestivos y los trastornos psicológicos. Así, en la entrevista se puede detectar la presencia de ansiedad o de depresión, que puede claramente empeorar la percepción de los síntomas. En este sentido, suele tener un efecto terapéutico beneficioso el reconocer esta condición psicológica asociada.



## Bibliografía recomendada

1. Heading RC. Prevalence of upper gastrointestinal symptoms in the general population: a systematic review. *Scand J Gastroenterol Suppl* 1999; 231:3-8.
2. Agreus L. Natural history of dyspepsia. *Gut* 2002; 50(Supl. 4):2-9.
3. Guía de Práctica Clínica de Dispepsia. AEG 2005.
4. Talley NJ, Silverstein MD, Agreus L, Nyren O, Sonnenberg A, Holtmann G. AGA technical review: evaluation of dyspepsia. *American Gastroenterological Association. Gastroenterology* 1998; 114:582-95.
5. Fisher RS, Parkman HP. Management of non ulcer dyspepsia. *N Engl J Med* 1998; 339:1.376-81.
6. Barenys M, Abad A, Pons JM, Moreno V, Rota R, Granados A, et al. Scoring system has better discriminative value than *Helicobacter pylori* testing in patients with dyspepsia in a setting with high prevalence of infection. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 2000; 12:1.275-82.
7. Ferlay J, Bray F, Pisani P, Parkin DM. GLOBOCAN 2000: cancer incidence, mortality and prevalence worldwide, Version 1.0. IARC Cancer Base n.º 5. Lyon, IARC Press, 2001. Limited version available from: <http://www-dep.iarc.fr/globocan/globocan.htm>. Last updated on 03/02/2001.
8. Schmulson MJ, Mayer EA. Gastrointestinal sensory abnormalities in functional dyspepsia. *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12:545-56.
9. Malagelada JR. Functional dyspepsia. Insights on mechanisms and management strategies. *Gastroenterol Clin North Am* 1996; 25:103-12.
10. Madsen LG, Bytzer P. The value of alarm features in identifying organic causes of dyspepsia. *Can J Gastroenterol* 2000; 14:713-20.
11. Williams B, Luckas M, Ellingham JH, Dain A, Wicks AC. Do young patients with dyspepsia need investigation? *Lancet* 1988; 2:1.349-51.
12. Canga C 3rd, Vakil N. Upper GI malignancy, uncomplicated dyspepsia, and the age threshold for early endoscopy. *Am J Gastroenterol* 2002; 97:600-3.
13. American Gastroenterological Association medical position statement: evaluation of dyspepsia. *Gastroenterology* 1998; 114:579-81.
14. Ofman JJ, Rabeneck L. The effectiveness of endoscopy in the management of dyspepsia: a qualitative systematic review. *Am J Med* 1999; 106:335-46.
15. Olden KW. Are psychosocial factors of aetiological importance in functional dyspepsia? *Baillieres Clin Gastroenterol* 1998; 12:557-71.
16. Olden KW, Drossman DA. Psychologic and psychiatric aspects of gastrointestinal disease. *Med Clin North Am* 2000; 84:1.313-27.
17. Danesh J, Lawrence M, Murphy M, Roberts S, Collins R. Systematic review of the epidemiological evidence on *Helicobacter pylori* infection and nonulcer or uninvestigated dyspepsia. *Arch Intern Med* 2000; 160:1.192-8.
18. Nandurkar S, Talley NJ, Xia H, Mitchell H, Hazel S, Jones M. Dyspepsia in the community is linked to smoking and aspirin use but not to *Helicobacter pylori* infection. *Arch Intern Med* 1998; 158:1.427-33.

19. Woodward M, Morrison CE, McColl KE. The prevalence of dyspepsia and use of antisecretory medication in North Glasgow: role of *Helicobacter pylori* vs lifestyle factors. *Aliment Pharmacol* 1999; 13:1.505-9.
20. Bytzer P, Howell S, Leemon M, Young LJ, Jones MP, Talley NJ. Low socioeconomic class is a risk factor for upper and lower gastrointestinal symptoms: a population based study in 15000 Australian adults. *Gut* 2001; 49:66-7.
21. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Innes M, Forman D. Pharmacological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, n.º 3, 2002. Oxford: Update Software.
22. Shiau JY, Vijay K, Shula B, Dubé C. The efficacy of proton pump inhibitors in adults with functional dyspepsia. Ottawa: Canadian Coordinating Office for Health Technology Assessment, 2002. Technology report n.º 22.
23. Talley NJ, Lauritsen K. The potential role of acid suppression in functional dyspepsia: the BOND, OPERA, PILOT, and ENCORE studies. *Gut* 2002; 50(Supl. 4):36-41.
24. Jaakkimainen RL, Boyle E, Tudiver F. Is *Helicobacter pylori* associated with non-ulcer dyspepsia and will eradication improve symptoms? A meta-analysis. *BMJ* 1999; 319:1.040-4.
25. Laine L, Schoenfeld P, Fennerty MB. Therapy for *Helicobacter pylori* in patients with nonulcer dyspepsia. A meta-analysis of randomized, controlled trials. *Ann Intern Med* 2001; 134:361-9.
26. Moayyedi P, Soo S, Deeks J, Delaney B, Harris A, Innes M, et al. Eradication of *Helicobacter pylori* for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, n.º 3, 2002. Oxford: Update Software.
27. Koelz HR, Arnold R, Stolte M, Fischer M, Blum AL, The Frosch Study Group. Treatment of *Helicobacter pylori* in functional dyspepsia resistant to conventional management: a double blind randomised trial with a six month follow up. *Gut* 2003; 52:40-6.
28. Soo S, Moayyedi P, Deeks J, Delaney B, Lewis M, Forman D. Psychological interventions for non-ulcer dyspepsia (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, n.º 3, 2002. Oxford: Update Software.
29. Jackson JL, O'Malley PG, Tomkins G, Baldin E, Santoro J, Kroenke K. Treatment of functional gastrointestinal disorders with antidepressant medications: a meta-analysis. *Am J Med* 2000; 108:65-72.



# Trastornos funcionales del tracto digestivo bajo

## Introducción

Los síntomas digestivos son muy frecuentes en la población. El generalmente se suelen clasificar síntomas digestivos atribuibles al tracto digestivo superior y al tracto digestivo inferior. Estos últimos se atribuyen al intestino delgado o al colon e incluyen síntomas tan familiares como el dolor abdominal, la diarrea, el estreñimiento, el meteorismo, la hinchazón abdominal o la incontinencia de heces. Todos estos síntomas pueden ocurrir de forma puntual, aguda y tener un curso breve, respondiendo en algunos casos a transgresiones dietéticas o cambios puntuales de los hábitos y en otros menos afortunados a la presencia de enfermedades agudas.

En otras ocasiones los síntomas son frecuentes, reiterativos y con un curso oscilante, pero crónico. Hasta un 40% de la población presenta estos síntomas digestivos bajos de forma crónica. En muchos casos estos síntomas son irrelevantes y la persona convive con ellos de forma habitual, sin que en realidad les cause ningún problema. En otros casos, estos síntomas crónicos interfirieren con la vida diaria o son causa molestias y es estos casos cuando se habla de trastornos funcionales digestivos.

Se les denomina trastornos funcionales digestivos porque se atribuyen a un trastorno del funcionamiento digestivo, sin que exista una enfermedad de naturaleza inflamatoria, inmunológica, neoplásica, etc. que los justifique. No existe por tanto ninguna lesión identificable en el tubo digestivo ni alteración hormonal, metabólica o bioquímica que justifique estos síntomas.

Hay dos aspectos comunes a todos los trastornos funcionales digestivos bajos. El primero es que los síntomas son muchas veces indistinguibles de otras enfermedades del tubo digestivo bajo debidas a lesiones orgánicas o problemas metabólicos, como el cáncer de colon, la enfermedad inflamatoria intestinal o el hipertiroidismo. El segundo es que presentan un excelente pronóstico vital, ya que no son causa de mortalidad ni, en general, son responsables de complicaciones importantes. Sus principales consecuencias son un deterioro de la calidad de vida, tan valorada actualmente, un alto consumo de recursos sanitarios (consultas a personal sanitario, uso de pruebas diagnósticas, consumo de fármacos) y una interferencia con la productividad laboral (absentismo, presentismo) y con las actividades de ocio.

Por ello, la actitud ante una persona con síntomas digestivos bajos crónicos debe ser siempre cautelosa y, aunque lo más probable por su frecuencia es que se trate de un trastorno funcional digestivo, siempre se deben perseguir indicios que nos puedan indicar una enfermedad más grave. Para el farmacéutico, como persona dedicada al cuidado sanitario de la población y muchas veces en primera fila de la batalla con la enfermedad, es de vital importancia conocer no sólo cuáles son las recomendaciones a realizar ante pacientes con estos síntomas digestivos crónicos, sino también ser capaces de identificar aquellos problemas de salud más graves, subsidiarios de un tratamiento médico de cuya precocidad dependerá probablemente el pronóstico.

La primera dificultad con la que nos enfrentamos al abordar los trastornos funcionales digestivos es su clasificación. En uno casos los síntomas se presentan de forma individual (o predominantemente individual) y en otros casos se presentan como una constelación de síntomas, muchas veces cambiantes a lo largo del tiempo. Las clasificaciones de estos síntomas en síndromes obedecen a la necesidad de producir diagnósticos uniformes y racionalizar las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas y a lo largo de las últimas décadas se han realizado a partir del consenso de expertos mundiales. La clasificación actual es denominada Clasificación de Roma III y define las diversas agrupaciones de síntomas y los requisitos temporales necesarios para definir cada trastorno individualmente. Puesto que estos criterios cambiaran con el tiempo (como han cambiado a lo largo de los años) y la proliferación de trastornos es útil fundamentalmente desde el punto de vista médico (sobre todo en el ámbito de atención especializada e investigación) es mucho más práctico desde la perspectiva de la formación del farmacéutico, centrarnos en aquellos problemas por los que habitualmente consultan las personas y que en general se corresponden con los complejos sintomáticos más frecuentes: el estreñimiento, la diarrea, el síndrome de intestino irritable (otrora síndrome de colon irritable) y los problemas anales, en especial la incontinencia fecal.

## Estreñimiento

El estreñimiento es un síntoma y no propiamente una enfermedad. Aunque pueda parecer lo contrario, no es fácil proporcionar una definición precisa del estreñimiento, por la propia naturaleza subjetiva de las características de la defecación y sobre todo porque la percepción de satisfacción con ella es muy individual. El único parámetro estandarizado es la frecuencia de deposiciones y, según este, define el estreñimiento como la presentación de menos de tres deposiciones semanales (si sigue una dieta occidental). Sin embargo, no todas las personas que se consideran a sí mismas como estreñidas (de hecho relativamente pocas) cumplen este criterio objetivo, por lo que se debe evaluar también otras características subjetivas, como el esfuerzo por defecar, el volumen y consistencia de las heces, para catalogarlos como portadores de un estreñimiento o no.

El estreñimiento puede ser agudo o crónico. Cuando el estreñimiento se presenta de forma aguda responde en general a una de tres causas: 1) relación con un proceso agudo (apendicitis aguda, cólico hepático, cólico renal, procesos agudos febriles, obstrucción intestinal, postoperatorio, etc.) que requiere atención médica; 2) la prescripción de un fármaco o, 3) un cambio de hábito de vida, por lo que en estos casos la significación patológica no la da el estreñimiento por sí mismo, sino la razón por la que ocurre. En líneas generales, desde la perspectiva del farmacéutico, suelen ser fácilmente identificables estas razones (y de hecho la propia persona que lo sufre suele identificarlo por sentido común).

Más relevante en la práctica es el estreñimiento que ocurre de forma crónica, que puede responder a un origen orgánico o funcional; este último es mucho más frecuente en la población.

La definición práctica de estreñimiento viene proporcionada por el Grupo de Roma III, que considera el estreñimiento crónico como una disminución de la frecuencia defecatoria o un

aumento del esfuerzo defecatorio. Para cuantificar estas altas alteraciones en la práctica es razonable adoptar definiciones objetivas, aunque basadas en la información proporcionada por el paciente, para definir quien sufre estreñimiento y quién no. En este sentido la definición de Roma III para el estreñimiento funcional (tabla 1) es perfectamente aplicable.

**Tabla 1. Definición de Roma III para el estreñimiento crónico.**

- Presencia de dos o más de los siguientes síntomas:
  - Esfuerzo para defecar al menos el 25% de las veces
  - Heces duras al menos el 25% de las veces
  - Sensación de evacuación incompleta al menos el 25% de las veces
  - Necesidad de ayuda manual para realizar la defecación al menos el 25% de las veces
  - Menos de 3 deposiciones a la semana
- Raramente deposiciones blandas si no se utilizan laxantes
- El estreñimiento comenzó hace más de 6 meses

## Epidemiología y consecuencias socioeconómicas

El estreñimiento crónico es muy frecuente en la población. En España, casi un 30% de la población se considera estreñida, aunque aplicando criterios definidos, la prevalencia desciende al 14%. El estreñimiento es mucho más frecuente entre las mujeres y en general aumenta de frecuencia con la edad, aunque existen estudios discrepantes respecto a esto último. Los factores asociados con estreñimiento más importantes en la población están relacionados con los hábitos de vida, especialmente la dieta occidental (pobre en fibra) y la vida sedentaria.

El estreñimiento se asocia con un alto costo económico: más del 40% de las personas con estreñimiento crónico consultan al médico en un año por ello en nuestro país y más del 15% de la población reconoce el uso de laxantes de forma habitual. Además de este coste directo, deben considerarse los costes indirectos derivados del absentismo escolar y laboral y los gastos generados por el aumento de otros problemas médicos que se asocian con frecuencia al estreñimiento crónico, como la incontinencia fecal (especialmente en el anciano) o el aumento de la incidencia de infecciones urinarias (en mujeres).

## Causas de estreñimiento

El número de enfermedades que pueden ser causa de estreñimiento crónico es realmente muy extensa (tabla 2) por lo que desde el punto de vista práctico es más fácil clasificarla en tres grandes grupos:

- Estreñimiento secundario a alteraciones estructurales del colon: donde se agrupan todos aquellos procesos que producen estreñimiento por entorpecer físicamente el tránsito a través del colon, ya sea de forma permanente o intermitente. El ejemplo típico es un cáncer de colon que produce una obstrucción de la luz colónica.
- Estreñimiento secundario funcional: donde se agrupan todos aquellos procesos sistémicos o fármacos que producen estreñimiento por afectar la función del colon. De especial interés para los farmacéuticos son los fármacos, que a menudo pueden dar lugar a consultas. En la tabla se incluyen aquellos más frecuentemente implicados, pero el número de fármacos capaces de producir estreñimiento es larga y necesariamente es una lista incompleta.
- Estreñimiento idiopático: donde se agrupan todos aquellos pacientes con estreñimiento en los que no se encuentra ninguna de las causas anteriores y que es conocido como estreñimiento crónico funcional. Este grupo es, sin duda, el más frecuente en la práctica clínica, variando desde un estreñimiento leve que depende de los hábitos dietéticos hasta un estreñimiento severo que requiere la evacuación colónica regular con enemas.

**Tabla 2. Enfermedades que pueden ser causa del estreñimiento crónico idiopático.**

• Colon	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Neoplasias (adenocarcinoma, leiomiomasarcoma, linfoma)</li> <li>• Estenosis inflamatorias (divertículos, Crohn) y Adherencias</li> <li>• Lesiones intermitentes (Vólvulo, hernia, invaginación)</li> <li>• Otros: endometriosis, compresiones extrínsecas (tumores, quistes)</li> </ul>
• Recto	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Rectocele</li> <li>• Debilidad del suelo pélvico</li> <li>• Prolapso mucoso intrarrectal</li> </ul>
• Enfermedades sistémicas	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Endocrinas y Metabólicas. Diabetes mellitus (tránsito colónico disminuido, probablemente neuropatía autonómica, conservan repuesta colinérgica); Hipotiroidismo (disfunción motora e infiltración mixedematosa); Hipercalcemia; Uremia; Hipopotasemia; Porfiria</li> <li>• Miopatías. Amiloidosis, Esclerodermia, dermatomiositis, distrofia muscular</li> <li>• Embarazo</li> </ul>
• Fármacos	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Opiáceos y derivados</li> <li>• Anticolinérgicos. Espasmolíticos, antidepressivos (tricíclicos, antiparkinsonianos)</li> <li>• Cationes: antiácidos de calcio o aluminio, Hierro, Bismuto, intoxicación por metales pesados (plomo, arsénico, mercurio)</li> <li>• Abuso de laxantes</li> <li>• Antagonistas del calcio</li> <li>• Simpaticomiméticos (terbutalina, efedrina)</li> </ul>
• Neurogénico	<ul style="list-style-type: none"> <li>• SNC: ACV, Demencia, tumores, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple.</li> <li>• Lesiones espinales (traumáticas, tumorales, discales)</li> <li>• Sistema nervioso periférico: neuropatía autonómica familiar, neurofibromatosis, neuropatías agudas</li> <li>• Sistema nervioso entérico: Enfermedad de Hirschsprung e hipoganglioneosis congénita (ausencia de relajación anal), Displasia neuronal intestinal, Neuropatías adquiridas (Enfermedad de Chagas, Neuropatía visceral paraneoplásica)</li> </ul>

**Tabla 2. Enfermedades que pueden ser causa del estreñimiento crónico idiopático (continuación).**

- Factores psicológicos
  - Depresión
  - Anorexia y bulimia
  - Negación de defecación

## Estreñimiento crónico idiopático

### Fisiopatología del estreñimiento crónico idiopático

Para entender la fisiopatología del estreñimiento es necesario conocer, aunque sea someramente la fisiología del colon y de la defecación.

Fisiología del colon. La actividad motora del colon es uno de los aspectos más importantes de su fisiología, puesto que es la que regula el contacto de los residuos con la flora bacteriana y sobre todo porque es la encargada de almacenar las heces y regular de forma adecuada la expulsión de las heces de forma que no entorpezca la actividad normal. La actividad motora colónica se compone de movimientos de mezclado, también llamados de segmentación, que tienen como misión facilitar la digestión bacteriana, y los movimientos de propulsión, que tienen el objeto de hacer avanzar los restos fecales a lo largo del colon hacia el recto. Esta motilidad está regulada por el SNC (inhibición de la motilidad durante el sueño) y por el sistema nervioso autónomo, a través de reflejos neuronales o neurohormonales entre las diferentes zonas del intestino.

Fisiología de la defecación. La defecación es un mecanismo reflejo que permite la evacuación de las heces, aunque su inicio o contención puede ser modificado voluntariamente. Cuando los movimientos del colon hacen avanzar el contenido fecal hasta distender el recto, se produce el deseo de defecar. Cuando la persona considera que la defecación es apropiada, se inicia el reflejo, que se inicia con una maniobra de Valsalva, que genera una relajación refleja del esfínter anal interno y de una relajación voluntaria de los músculos puborrectal y anal externo. Estos fenómenos producen un alineamiento del canal rectal y anal y el gradiente de presión generado impulsa las heces hacia el exterior.

Fisiopatología del estreñimiento. Son varias las alteraciones de la función colorrectal que se han encontrado en pacientes con estreñimiento idiopático que permiten conformar dos grandes grupos:

- Defecto propulsivo (inercia colónica): el estreñimiento es debido a un enlentecimiento en el tránsito a través del colon que se ha puesto en relación con una actividad motora defectuosa, (reducción de las contracciones propulsivas y/o reducción de las respuestas motoras a la ingesta) cuya causa última podría encontrarse en una alteración estructural del plexo mientérico colónico.



- Defecto expulsivo: el estreñimiento es debido a una dificultad funcional para su evacuación con la maniobra defecatoria, que básicamente se ha puesto en relación con dos posibles trastornos: un defecto del reflejo recto-anal inhibitorio y una disinergia pélvica (falta de relajación del músculo puborrectal y del esfínter anal externo).
- Percepción rectal anómala: la hiposensibilidad rectal a la distensión es frecuente en pacientes con estreñimiento y puede ser causa del mismo al faltar el estímulo necesario para comenzar la maniobra defecatoria. Aunque no se conoce si esta alteración es primaria o secundaria, la mayor parte de los datos sugieren que es un problema primario.
- Estreñimiento asociado al síndrome de intestino irritable: se propone que el estreñimiento asociado al síndrome de intestino irritable podría estar relacionado con una obstrucción segmentaria por hiperactividad motora del colon sigmoide.

A pesar de esta aparentemente clara delimitación de los mecanismos fisiopatológicos, lo cierto es que estos grupos no están tan claramente definidos en la clínica, tanto por el solapamiento de diferentes mecanismos como por la existencia de pacientes en los que no se identifica ninguno de ellos.

### Aspectos clínicos

Cuando una persona consulta por estreñimiento al farmacéutico, este debe considerar una serie de aspectos relevantes para poder proporcionarle un consejo adecuado. De forma lo más práctica posible abordaremos las preguntas relevantes que debe hacerse el farmacéutico y para las que debe buscar respuesta en la persona que consulta:

- ¿Realmente sufre estreñimiento?

Como ya hemos señalado anteriormente, muchas personas tienen la percepción de ser estreñidas, pero objetivamente no lo son. Las preguntas no deben dirigirse tan sólo a la frecuencia defecatoria, sino también abordar otros síntomas como son el esfuerzo defecatorio, la sensación de bloqueo anal o la sensación de no haber evacuado completamente. Igualmente debe intentar conocerse la frecuencia con que ocurre. Aplicar criterios objetivos ayuda considerablemente a distinguir que problema es relevante y que problema es irrelevante.

- ¿Desde cuándo tiene el estreñimiento?

La evolución temporal del estreñimiento también es un dato de gran importancia, pudiendo identificarse tres grupos: 1) desde la infancia; 2) de larga evolución, en general más de uno o dos años y 3) de corta evolución, en general menos de uno o dos años, incluyendo dentro de estos último a aquellos pacientes con estreñimiento de larga evolución que se ha acentuado recientemente. Cuando el estreñimiento es de corta evolución siempre debe tenerse presente la posibilidad de un problema orgánico como causa del mismo, así como cuando se trata de una acentuación del estreñimiento habitual sin que exista una clara causa para ello. En estos casos, debe recomendarse siempre consultar con su médico.

- Además del estreñimiento, ¿tiene la persona otros síntomas?

Los síntomas acompañantes pueden resultar muy orientativos en dos sentidos: 1) para sospechar que exista una causa orgánica del estreñimiento, y 2) para identificar dicha causa.

La sospecha de una enfermedad orgánica es a veces difícil, puesto que esta no necesariamente manifiesta otros síntomas. Sin embargo, la presencia de sangrado rectal, una pérdida de peso no intencionada relevante, el tener anemia o la presencia de fiebre deben inducir a recomendar al paciente acudir a su médico. Además, toda persona con más de 50 años o con antecedentes familiares de cáncer de colon debe ser evaluada por el médico.

La presencia de dolor abdominal o síntomas dispépticos sugieren que el paciente pueda sufrir un trastorno digestivo funcional más complejo, como un síndrome de intestino irritable; la presencia de síntomas genitourinarios sugiere un estreñimiento neurogénico; la sensación de frío, pérdida de cabello, ronquera sugieren hipotiroidismos. La simple investigación de las enfermedades que sufre el paciente y de los fármacos que toma puede darnos la pista fundamental para saber la causa del mismo.

- ¿Qué pruebas diagnósticas le puede realizar un médico al paciente?

A veces las consultas al farmacéutico puede deberse a las pruebas que el médico le ha realizado por su estreñimiento. En general, entre las pruebas realizadas suele estar un análisis de sangre donde se podrá descubrir la presencia de anemia o ferropenia, alteraciones de las hormonas tiroideas, de la glucemia o electrolíticas. Una prueba de sangre oculta en heces positiva puede ser orientativa.

Para el estudio morfológico del colon se dispone de técnicas radiológicas (enema opaco) y endoscópicas (colonoscopia). En general, la indicación para realizar una colonoscopia descansa en la presencia de síntomas o signos de alarma, antecedentes familiares de neoplasia de colon o enfermedad inflamatoria intestinal y en aquellos pacientes con estreñimiento de reciente comienzo (o modificación reciente de su estreñimiento).

Cuando el paciente con estreñimiento no presenta causa para el mismo después de un estudio exhaustivo y existen dificultades para el tratamiento, el médico puede solicitar un estudio del funcionamiento colónico y anorrectal, que intenta conocer cuál es el mecanismo fisiopatológico por el que se produce el estreñimiento.

La función colónica se puede valorar con tres tipos de estudios: estudio de la función anorrectal, defecografía y estudio del tránsito colónico. La elección de una u otra depende en gran parte de los síntomas del paciente. En los pacientes que presentan una disminución de la frecuencia defecatoria, el estudio inicial debe ser un TTC, mientras en aquellos que el problema es la dificultad evacuatoria se debe realizar un estudio anorrectal con manometría y defecografía. No obstante, es difícil definir la verdadera rentabilidad de estos estudios.

- ¿Puede tener complicaciones el estreñimiento crónico?

No es frecuente que el estreñimiento habitual produzca complicaciones, pero puede ocurrir en determinados casos, especialmente en el anciano; algunas complicaciones debidas al esfuerzo defecatorio como insuficiencia coronaria, arritmias, síncope o

accidentes isquémicos transitorios pueden ser severas e incluso fatales. Otras complicaciones intestinales son el vólvulo sigmoide, colitis isquémica e incluso perforación cecal, si bien es discutible que estas complicaciones sean directamente debidas al estreñimiento. Es más frecuente en personas estreñidas la presencia de hemorroides, fisuras, impactación fecal y prolapso rectal y el estreñimiento se asocia a una mayor incidencia de infecciones urinarias en mujeres.

## Tratamiento

Las opciones terapéuticas disponibles en el estreñimiento funcional son las modificaciones del estilo de vida, los fármacos, el biofeedback y la cirugía.

Modificaciones del estilo de vida. Ciertas modificaciones del estilo de vida contribuyen a mejorar el estreñimiento, y en los casos con estreñimiento leve pueden ser suficientes para resolver el problema. Debe evitarse la vida sedentaria y es recomendable el ejercicio físico moderado y el aumento de la fibra en la dieta. Las modificaciones dietéticas ocupan sin duda un lugar predominante en el tratamiento del estreñimiento. Debe recomendarse una dieta rica en fibra, lo cual se puede obtener cambiando el hábito dietético o complementando la dieta con salvado (20-30 g/día). Debe recomendarse una ingesta líquida abundante, salvo que exista otra patología que lo contraindique.

**Tabla 3. Tipos de laxantes y su efecto clínico.**

Grupo terapéutico	Efecto clínico	Fármacos (dosis oral diaria)
Formadores de bolo	Ablandamiento de heces	Psillium (7 g) Metilcelulosa (4-6 g) Goma Guar
Emolientes	Ablandamiento de heces	Aceite mineral (vaselina líquida) (15-40 ml) Docusatos (50-500 mg)
Osmolares	Ablandamiento de heces	Lactulosa (15-60 ml) Sorbitol al 25% (120 ml)
	Heces líquidas	Polietilen glicol (3-22 l)
	Efecto recto-anal. Ablanda y lubrica heces	Glicerina ( 3 g vía rectal)
Salinos	Heces líquidas	Sulfato de magnesio (15 g) Fosfato sódico (10 g)
Estimulantes	Heces líquidas	Aceite de ricino (15-60 ml)
	Heces blandas o semilíquidas	Fenoltaleina (60-100 mg) Bisacodilo (30 mg) Antraquinonas Cascara sagrada (1 ml) Dantron (75-150 mg)

Sin embargo, estas recomendaciones dietéticas no deben seguirse en los pacientes con algún tipo de obstrucción mecánica, con megacolon o megarrecto ni en los pacientes que padezcan problemas neurogénicos, demencia o se encuentren encamados.

**Fármacos.** Las alternativas farmacológicas para el tratamiento de estreñimiento están representadas por los laxantes, y los agentes procinéticos (tabla 3).

Existen varios tipos de laxantes y su utilización debe ser cautelosa. En situaciones puntuales puede optarse por laxantes enérgicos (estimulantes, salinos) pero en el tratamiento del estreñimiento a largo plazo sólo son recomendables de una manera general los laxantes formadores de bolo. Una alternativa son los laxantes osmóticos, cuya utilización fuera del control médico debe hacerse de forma cautelosa, puesto que pueden provocar desequilibrios hidroelectrolíticos, especialmente graves en pacientes con enfermedades cardíacas o renales crónicas. La falta de eficacia de los laxantes habituales es un criterio para recomendar a la persona acudir al médico.

Los fármacos procinéticos no se deben recomendar fuera del control médico.

**Biofeedback.** Consiste en monitorizar la actividad anorrectal defectuosa durante los esfuerzos defecatorios para que el paciente pueda ver los resultados y modificar sus esfuerzos para corregir las alteraciones. Existen múltiples técnicas y los ensayos controlados muestran su eficacia en el estreñimiento relacionado con disinergia pélvica. Se utilización está reservada a centros de atención médica altamente especializados

**Cirugía.** En casos extremos de estreñimiento incapacitante por inercia colónica puede considerarse la colectomía total o subtotal con anastomosis ileorrectal. No obstante, se debe ser extremadamente cuidadoso al recomendarla, ya que no siempre resuelve el problema y hay mortalidad posquirúrgica.

## Diarrea

La diarrea se ha definido clásicamente como un aumento del peso diario de las heces (más de 200 g/día) o de la frecuencia de defecación (más de 3 veces diarias). Actualmente se tiende a eliminar el criterio de aumento del peso diario de las heces de la definición de diarrea porque el peso de las heces depende de la cantidad de sólidos insolubles (fibra dietética fundamentalmente) y su capacidad para ligar agua, porque muchos pacientes con un aumento del peso fecal diario no presentan una disminución de la consistencia de las heces y no refieren diarrea, y, sobre todo porque desde el punto de vista social, el concepto de diarrea se entiende como una disminución de la consistencia de las heces y/o un aumento del número de deposiciones. Por tanto, actualmente se entiende por diarrea la disminución de la consistencia de las heces asociado o no a un aumento del número de deposiciones (más de 3 diarias). Este concepto se ajusta más al concepto social de diarrea y por ello coincide más objetivamente con lo que les preocupa a las personas y los motivos por los que consultan al personal sanitario.

Aparte de la importancia de las diarreas infecciosas agudas como causa de mortalidad en países en vías de desarrollo, no se debe minusvalorar su importancia en países occidenta-

les como el nuestro. Los gastos derivados de la hospitalización por diarrea son enormes (del orden de billones de dólares en EE UU), a lo que debemos unir los gastos por bajas laborales y atención ambulatoria.

Desde el punto de vista práctico se define como un aumento de la frecuencia de defecación (más de 3 veces diarias), en general asociado a una disminución de la consistencia de las heces. Se pueden diferenciar la diarrea aguda, de comienzo brusco y evolución recordada, y la diarrea crónica, que se prolonga más de tres semanas.

## Fisiopatología

La diarrea se puede producir por cuatro mecanismos:

**Diarrea osmótica:** producida por el aumento de sustancias osmóticamente activas (y que por tanto retienen agua) en la luz intestinal. Entre las diarreas que responden a esta causa se encuentran aquellas debidas a la presencia de sustancias difícilmente digeribles por el tubo digestivo, como el sorbitol y manitol de golosinas, la fibra, algunos laxantes – lactulosa, PEG, sales sódicas, magnesio, y aquellas debidas a sustancias osmóticamente activas normalmente digeridas, pero no digeribles por la existencia de algún defecto intestinal (déficit de disacaridasas, síndrome de malabsorción).

**Diarrea secretora:** producida por un trastorno del transporte iónico a través de la barrera intestinal, bien un defecto de absorción de iones o más frecuentemente un aumento de la secreción activa intestinal. Las causas más frecuentes de este mecanismo son las toxinas producidas por bacterias, que interfieren con la absorción o producen un aumento de secreción produce un aumento de  $\text{Na}^+$  y agua en la luz intestinal.

**Diarrea motora:** producida por una alteración en la motilidad del colon. La razón es que el aumento del tránsito intestinal disminuiría el tiempo de contacto con la mucosa intestinal y secundariamente disminuiría la tasa de absorción. La causa más frecuente es la hiperomotilidad asociada al síndrome de intestino irritable.

**Diarrea exudativa:** producida por la presencia de inflamación de la pared intestinal. La presencia de lesiones extensas en el intestino produciría la liberación hacia la luz de proteínas séricas, exudado y sangre. Se considera que en su mayor parte se combina con un mecanismo secretor por incapacidad absorptiva de agua y electrolitos por la mucosa inflamada. Las causas más frecuentes son la infecciones bacterianas y la enfermedad inflamatoria intestinal crónica

**Aspectos clínicos.** Desde el punto de vista práctico, de cara especialmente a la evaluación por parte del farmacéutico, es conveniente distinguir la diarrea aguda de la diarrea crónica.

La diarrea aguda es aquella con una evolución inferior a 3 semanas. Lo más importante ante una diarrea aguda es identificar aquellas personas que presentan una diarrea aguda que puede ser grave y por tanto que requiere una evaluación médica. Cuando la diarrea es profusa en número de deposiciones o condiciona una repercusión importante sobre el organismo, especialmente deshidratación, u ocurre en personas con enfermedades de base importantes (por ejemplo cardiópatas, inmunosuprimidos) o presenta rectorragia

o fiebre importante asociada. Las dos causas más frecuentes de diarrea aguda son la administración de fármacos y los agentes infecciosos, muchas veces fácilmente identificables simplemente por la historia clínica, pero con un diagnóstico diferencial muy amplio (tabla 4).

**Tabla 4. Principales causas de una diarrea aguda.**

Diarrea acuosa		Diarrea con sangre	
Causas infecciosas	Causas no infecciosas	Causas infecciosas	Causas no infecciosas
Por toxinas preformadas:	<b>Fármacos</b>	Por producción de citotoxinas:	Colitis isquémica
Bacillus cereus	Laxantes	Cl difficile	Colitis por fármacos
St aureus	Mecanismo osmótico:	E coli enterohemorrágico	Enfermedad inflamatoria intestinal
Cl perfringens	Antiácidos (magnesio)	Por invasión:	
Por producción de toxinas:	Colchicina	Salmonella	
Vibrio cholerae	Colestiramina	Campylobacter	
E coli enterotoxigenica	Neomicina	Vibrio parahemolítico	
Klebsiella pneumoniae	Otros mecanismos:	Shigella	
Aeromonas sp	Dureticos	E coli enteroinvasiva	
Por adhesión:	Teofilina	Entamoeba	
E coli enteroadherente	Hormonas tiroideas		
Giardia	Agentes colinérgicos		
Criptosporidium	Procinéticos,		
Helminfos	Antisecretores		
Por citotoxinas:	<b>Alimentos</b>		
Cl difficile	Mecanismo osmótico:		
Por invasión:	chicle, caramelos, alcohol		
Rotavirus	Mecanismo secretor:		
Agente Norwalk	caféina, alcohol		
Cuadros leves por			
Salmonella			
Campylobacter			
Vibrio parahemolítico			

**Tratamiento de la diarrea aguda.** El tratamiento de la diarrea aguda debe considerar tres aspectos: tratamiento de soporte, tratamiento sintomático y tratamiento etiológico. La diarrea infecciosa aguda es la situación modelo y a ella nos referiremos.

La mortalidad asociada a la diarrea aguda depende fundamentalmente de la deshidratación y los trastornos hidroelectrolíticos secundarios, por lo que es prioritario realizar un tratamiento de soporte adecuado. En los casos más graves debe realizarse en un hospital, utilizando la vía intravenosa. En casos moderados o leves se puede utilizar las solu-

ciones sustitutoria comerciales por vía oral. La solución rehidratante oral de la OMS (Sueroral,) es más aconsejable que otros productos (bebidas refrescantes comerciales, las bebidas isotónicas para deportistas).

La dosificación varía según el grado de deshidratación; pueden ser necesarios hasta 5 litros en el primer día y se aconseja mantenimiento con 2-3 litros diarios hasta que ceda la sintomatología. Su principal inconveniente es el mal sabor, que se puede solucionar añadiendo un poco de Coca-Cola o zumo de limón.

*Alimentación.* La reducción de la ingesta oral se asocia normalmente con una mejoría sintomática del paciente, sobre todo si presenta síntomas digestivos altos (náuseas, vómitos) o un reflejo gastrocólico exacerbado, aunque no se ha demostrado que mejore la evolución de la diarrea. Se aconseja evitar la ingestión de leche, cafeína y alcohol. En los casos de gastroenteritis, con náuseas y vómitos prominentes que interfieren la ingesta oral, puede ser necesaria la administración de antieméticos (metoclopramida o, preferiblemente, domperidona) para garantizar una adecuada hidratación.

*Antidiarreicos.* Los antidiarreicos no son aconsejables en casos de diarrea sanguinolenta o purulenta o cuando una sigmoidoscopia ha encontrado signos de una diarrea invasora. Cuando la diarrea no presenta síntomas de alarma (rectorragia, fiebre, deshidratación) puede recomendarse su uso.

Existen múltiples fármacos disponibles y productos homeopáticos para el tratamiento de la diarrea aguda, aunque pocos de ellos han mostrado realmente su eficacia. Las formulaciones a base de lactobacilos son útiles en las diarreas infecciosas agudas. El subsalicilato de bismuto (4,2 g/día) mejora la diarrea del viajero y diarreas acuosas, probablemente por su capacidad adsorbente de toxinas. El grupo farmacológico más utilizado es el de los derivados opiáceos.

El difenoxilato (5 mg v.o. cada 6-8 horas) y la loperamida (2-12 mg v.o. diarios) son muy eficaces como antidiarreicos, prefiriéndose en general este último por sus escasos efectos colaterales. La codeína tiene también efectos antidiarreicos (10 mg de codeína son aproximadamente equivalentes a 2 mg de loperamida en su efecto antidiarreico); es importante tener en cuenta este hecho puesto que la codeína forma parte de varios analgésicos-antipiréticos de uso común. Finalmente, el racecadocriilo a dosis de 100 mg cada 8-12 horas se ha mostrado tan eficaz como la loperamida en la diarrea aguda.

*Antibióticos:* no es una práctica recomendable la administración de antibióticos a todos los pacientes con una diarrea aguda que se sospecha infecciosa y en cualquier caso debe realizarse bajo supervisión médica.

**Diarrea crónica.** La evaluación de una diarrea crónica es muchas veces difícil y su diagnóstico diferencial incluye múltiples procesos (tabla 5).

En general, las diarreas crónicas deben ser evaluadas por un médico, ya que su tratamiento es fundamentalmente etiológico. La actitud más adecuada de consejo farmacéutico ante una diarrea crónica es aconsejar la consulta al médico.

**Tabla 5. Principales causas de diarrea crónica según el mecanismo predominante.**

• Malabsorción	• Maldigestión (cirrosis, obstrucción biliar, sobrecrecimiento bacteriano, insuficiencia pancreática exocrina) • Lesión mucosa (enfermedad celiaca, esprue tropical, enfermedad de Whipple, abetalipoproteinemia) • Linfangiectasia intestinal (linfoma, tuberculosis, cáncer) • Otros (síndrome de intestino corto, malnutrición, tirotoxicosis)
• Diarreas osmóticas	• Déficit de disacaridasas, diarrea por ácidos biliares (resección ileal), diarrea posvagotomía
• Diarreas secretoras	• Tumores productores de hormonas, alcohol, diarrea del diabético
• Diarrea inflamatoria	• Enfermedad inflamatoria intestinal, colitis colágena, alergia alimentaria, gastroenteritis eosinofílica, colitis actínica
• Diarrea funcional	• Síndrome de intestino irritable

## Síndrome de intestino irritable

### Concepto y epidemiología

El síndrome del intestino irritable (SII) es un cuadro crónico caracterizado por dolor abdominal asociado a cambios del ritmo intestinal (diarrea, estreñimiento o ambos) acompañado o no de una sensación de distensión abdominal, sin que exista una alteración morfológica, metabólica o infecciosa que lo justifique.

El SII representa el trastorno funcional digestivo paradigmático. La ausencia de criterios diagnósticos objetivos para realizar el diagnóstico ha llevado a la necesidad de una definición práctica del SII, habiéndose propuesto diferentes criterios clínicos, siendo los llamados criterios de Roma-III los actualmente vigentes (tabla 6).

El síndrome de intestino irritable es un trastorno muy frecuente, cuya prevalencia se sitúa en torno al 10-15% de la población. En España, sólo la mitad de las personas que sufren SII consultan al médico por ello, lo que significa que buscan ayuda o soluciones a sus problemas en otros profesionales. El SII comportan un enorme gasto, no sólo directo en forma de consultas, fármacos y exploraciones, sino también indirecto, derivado de la limitación funcional y laboral que impone al que lo sufre, con cifras de absentismo laboral tres veces superior a la población general.

Afecta más frecuentemente al sexo femenino (2:1), señalándose habitualmente una mayor prevalencia entre los 20 y 50 años.



**Tabla 6. Criterios diagnósticos de SII (Roma III).**

Dolor abdominal recurrente o malestar de al menos 3 días por mes; síntomas al menos de 3 meses asociados a dos o más de los siguientes supuestos:

- Alivio del dolor o malestar con la defecación
- Aparición del dolor o malestar asociado a cambios del hábito intestinal
- Aparición del dolor o malestar asociado a cambios en la forma de las heces (duras o blandas)

### Fisiopatología

No se conoce ningún mecanismo único que explique por los pacientes con SII sufren estos síntomas de forma crónica y desde hace más de 40 años se propone la participación de múltiples factores. Los factores que participan en la fisiopatología del SII pueden agruparse en factores que actúan en la vida temprana, factores fisiológicos, y factores psicosociales.

**Factores que actúan en la vida temprana.** Hay datos que señalan que hay una predisposición para sufrir SII asociado con factores que actúan en las primeras etapas del desarrollo. Aunque los factores genéticos tienen sin duda un cierto papel, la influencia ambiental en la infancia parece tener un papel al menos tan importante en la predisposición a desarrollar SII, además de influir en la actitud ante los síntomas. Recientemente se ha sugerido que incluso el desarrollo intrauterino puede tener influencia en la expresión de los síntomas.

**Factores fisiológicos.** Los factores biológicos que se considera participan en la fisiopatología del SII son alteraciones motoras, trastorno de la sensibilidad intestinal, alteración de hormonas digestivas, intolerancia alimentaria.

Las alteraciones motoras juegan un papel en la fisiopatología del SII. Aunque las alteraciones motoras basales tienen escasa relevancia y consistencia, se ha encontrado de forma uniforme una **mayor reactividad motora** del intestino delgado y el colon frente a diversos estímulos en pacientes con SII, tanto fisiológicos (ingesta, estímulos psicológicos) como estímulos mecánicos, químicos o farmacológicos.

Los pacientes con SII presentan una **mayor sensibilidad** que los sujetos sanos a la distensión del recto, del colon, del intestino delgado e incluso del tramo digestivo superior. Esta hipersensibilidad es selectiva para los estímulos mecánicos, habiéndose señalado que predispone a la percepción de estímulos fisiológicos ligeramente superiores a las normales que en otras condiciones no serían percibidos.

La **dieta** puede jugar un papel en la fisiopatología del SII, comportándose bien un factor desencadenante del cuadro clínico o bien como un factor colaborador. Lo cierto es que

los pacientes con SII relacionan con frecuencia sus molestias con la ingesta, especialmente el dolor abdominal y la distensión.

La posibilidad que el SII se relacione con **fenómenos inflamatorios** está sobre todo ligado al llamado SII posgastroenteritis y a la identificación de alteraciones microinflamatorias en la mucosa colónica en el SII. Sin embargo, hoy por hoy no sabemos exactamente cuál es el papel de estos cambios inflamatorios mínimos.

Se ha propuesto que el **sobrecrecimiento bacteriano** fuera el responsable de algunos casos de SII, lo que ha aumentado el interés por el papel que juega la flora bacteriana y su contribución al desarrollo de los síntomas, incluso al estreñimiento. No obstante, la información disponible es muy limitada y controvertida.

Existe suficiente información para afirmar que los **factores psicosociales** tienen una participación en la fisiopatología del SII. Más del 50% de los pacientes diagnosticados de SII refieren que las situaciones estresantes coinciden con el inicio de la sintomatología o exacerban los síntomas preexistentes y los pacientes con SII sufren un mayor número e intensidad de situaciones estresantes en su vida comparados con sujetos controles o con otras enfermedades digestivas.

Otro aspecto importante es la actitud ante los síntomas, habiéndose descrito un mayor comportamiento de enfermedad, estrategias de afrontamiento más negativas e hipervigilancia sobre los síntomas digestivos, contribuyendo todo ello probablemente a la persistencia de los síntomas, a su percepción como más graves, o simplemente a consultar por ellos.

### Aspectos clínicos

El dolor abdominal es el síntoma característico del SII. Puede ser difuso o localizado, con más frecuencia en hemiabdomen inferior. Las características que se observan con mayor frecuencia en los pacientes con SII es su alivio tras la defecación y su relación con deseos de defecar o con cambios en la frecuencia o consistencia de las deposiciones, datos considerados de gran valor diagnóstico.

Los trastornos de la evacuación intestinal se encuentran presentes en el 90% de los pacientes, y están representados habitualmente por la presencia de estreñimiento, diarrea o una alternancia de ambas. Aunque cada paciente es diferente, la subagrupación del SII se basa en los cambios del hábito intestinal. En general, los cambios del hábito defecatorio suelen ser más manifiestos por un cambio en la consistencia de las heces, más que por un cambio en la frecuencia, siendo frecuentes otros síntomas diarrea y estreñimiento, como la urgencia defecatoria, el tenesmo, la sensación de evacuación incompleta o el esfuerzo defecatorio.

Finalmente destacar la distensión abdominal, que aunque no es definitoria de SII es frecuentemente referida por lo pacientes.

Otros síntomas digestivos no relacionados directamente con la localización intestinal son frecuentes en estos pacientes. Entre ellos, cabe destacar la presencia de síntomas dispépti-

cos, como saciedad posprandial precoz, náuseas y vómitos, calculándose la presencia de estos síntomas entre el 75 y el 90% de los pacientes con SII. De igual forma, la pirosis y los episodios de dolor torácico no cardíaco son frecuentes en pacientes con SII.

## Diagnóstico

El diagnóstico del SII es complejo, porque existen numerosas enfermedades del intestino que pueden producir los mismos síntomas (tabla 7). Los elementos fundamentales que hay que tener en cuenta, especialmente en un ámbito no médico, es que los síntomas sean crónicos (de larga evolución, más de un año en la mayoría de los casos) y que no existan indicios de que pudiera existir otra enfermedad subyacente. Estos indicios son habitualmente conocidos como síntomas de alarma.

Entre estos síntomas de alarma cabe incluir la presencia de anemia, sangrado digestivo, alteración marcada del ritmo intestinal, cambio en la sintomatología habitual de la persona, fiebre, pérdida de peso, edad por encima de 50 años o antecedentes familiares de cáncer de colon o enfermedad inflamatoria intestinal.

**Tabla 7. Enfermedades que pueden producir síntomas similares al síndrome de intestino irritable.**

### Patología digestiva

- Úlcera gastro-duodenal
- Enfermedad diverticular
- EII
- Intolerancia a la lactosa
- Enfermedad celíaca
- Colecistopatías
- Síndrome carcinoide, gastrónoma
- Infecciones bacterianas
- Colitis microscópica (linfocítica o colágena)
- Cáncer de colon

### Patología extradigestiva

- Enfermedades endocrinológicas:
  - Hiper/hipotiroidismo
  - Diabetes mellitus
  - Enfermedad de Addison
  - Hiperparatiroidismo
- Patología psiquiátrica:
  - Ansiedad/depresión
  - Trastornos por somatización
- Otras patologías:
  - Patología renal (litiasis renal)
  - Patología ginecológica
  - Porfiria aguda intermitente

## Tratamiento

Al paciente con síndrome de intestino irritable lo que busca es obtener alivio para sus molestias. Como ya decíamos antes la alimentación es para muchos pacientes la culpable de sus síntomas, por lo que es frecuente que una de las primeras preguntas sea: **¿qué puedo comer?** Es difícil dar un consejo concreto que sea acertado para todos los pacientes, puesto que cada uno somos un mundo, incluso para el síndrome de intesti-

no irritable. Desde el punto de vista general, si no hay un alimento concreto que claramente se relacione con los síntomas, es muy poco útil intentar quitar alimentos para ver si se encuentra uno que perjudique. Lo único que es razonable intentar es hacer la prueba de disminuir las grasas de las comidas (la grasa estimula mucho las reacciones del intestino) durante un período de tiempo para ver si esto tiene una influencia positiva sobre los síntomas. También suele ser beneficioso aumentar los alimentos ricos en fibra (verduras, frutas, etc.), tanto si predomina el estreñimiento como la diarrea, aunque también es verdad que en algunos pacientes resulta perjudicial, ya que aumenta la flatulencia y empeora los síntomas. Es recomendable también una ingesta moderada de café y alcohol, especialmente en aquellas personas con síndrome de intestino irritable en el que predomina la diarrea. Tampoco los caramelos y los chicles son buenos en este grupo de pacientes. Quizás el mejor consejo dietético que se puede hacer desde el punto de vista general es hacer una dieta sana (la dieta mediterránea es ideal para esto) e intentar no obsesionarse con la alimentación. Además, recomendar disminuir el estrés de la vida diaria supone siempre una medida acertada, si bien es difícil de realizar por las personas.

Hay medicamentos que son eficaces en el síndrome de intestino irritable. Es verdad que los medicamentos que tenemos ahora no son eficaces en el 100% de los pacientes y que no sirven todos por igual para todos los pacientes, pero son mejores que no dar ningún tratamiento y al menos 2 de cada 3 pacientes consiguen aliviar los síntomas.

Como el tratamiento con medicamentos hay que hacerlo muy ajustado a los síntomas concretos que tiene cada paciente, la única manera de tener un buen tratamiento farmacológico es acudir al médico.

Las posibilidades farmacológicas para tratar el SII son limitadas y su eficacia discutida, debido en gran medida a las limitaciones de los ensayos clínicos disponibles y al gran efecto placebo que se observa en estos pacientes.

En la práctica, el tratamiento farmacológico debe orientarse en función de la alteración del tránsito predominante. En los pacientes en los que predomina la diarrea se puede utilizar antidiarreicos a dosis bajas (fundamentalmente loperamida), con lo que habitualmente conseguiremos corregir el ritmo intestinal (y las molestias para la vida cotidiana que ello conlleva), pero no tendremos seguridad de aliviar el dolor (incluso puede aumentar). Como alternativa tenemos los espasmolíticos, bromuro de octilonio (20 mg tres veces al día), meveberina (135 mg tres veces al día), y trimebutina (300 mg/día), fármacos de uso frecuente, que mejoran predominantemente el dolor y pueden corregir el ritmo intestinal.

En los pacientes con predominio de estreñimiento, la mejor alternativa actualmente es el incremento de la fibra, bien con la dieta o bien con laxantes formadores de bolo, que suelen producir una mejoría. En aquellos que no mejoran se pueden utilizar lactulosa o similares, aunque el manejo debe ser cuidadoso por la formación de gas y la posibilidad de incrementar el dolor. Es de destacar, sin embargo, que con excepción de los espasmolíticos, ni los antidiarreicos ni los laxantes han demostrado una eficacia global en el SII.

El uso de fármacos psicotropos se ha mostrado eficaz en estudios clínicos, pero en general deben utilizarse en casos graves y manejándolos con cuidado, por los efectos secundarios que conllevan. Los antidepresivos tricíclicos a dosis bajas son eficaces, aunque no deben utilizarse en pacientes con predominio de estreñimiento porque pueden empeorarlo. Los estudios con inhibidores de la recaptación de serotonina han producido resultados dispares.

## Incontinencia fecal

La continencia anorrectal se ha definido como la habilidad del control voluntario de la defecación, de sentir la calidad del contenido fecal y de mantener el control nocturno. La incontinencia fecal es la pérdida de dicha habilidad que se manifiesta por el escape involuntario de heces.

Fisiología de la continencia. La continencia es un proceso complejo que depende de varios factores, entre ellos, el estado mental, el volumen y consistencia de las heces, el tránsito colónico, la distensibilidad rectal la función del esfínter anal la sensibilidad y los reflejos anorrectales y que puede alterarse en diferentes puntos. Las barreras anatómicas que ayudan a preservar la continencia incluyen el recto, el esfínter anal interno (EAI), y externo (EAE) y la musculatura puborrectal.

La incontinencia anal se define como la pérdida recurrente involuntaria de materia fecal (>10 ml) o gases a través del canal anal durante al menos un mes en sujetos mayores de 4 años. Constituye un importante problema para los pacientes afectos y un grave problema sociosanitario. Su frecuencia en la sociedad es importante, especialmente en personas mayores de 60 años

La incontinencia fecal es un problema común de la atención sanitaria y afecta entre el 5-10% de los adultos de la comunidad (1; 8), con una repercusión significativa sobre la actividad diaria, siendo especialmente frecuente en mayores de 60 años.

Aunque afecta a ambos sexos, parece existir un discreto predominio en mujeres cuando se trata de incontinencia mayor; además la prevalencia aumenta con la edad.

Hay varias formas de clasificar la incontinencia:

1) Por la magnitud se pueden distinguir dos grupos:

- Incontinencia menor: escape inadvertido de gases o manchado parcial de la ropa interior con las heces líquidas. Englobamos en este punto:
  - Manchado de ropa interior.
  - Incontinencia a gases.
  - Urgencia defecatoria.
  - Incontinencia verdadera heces líquidas.
- Incontinencia mayor: excreción involuntaria de heces.

2) Por el material al que la persona es incontinente (Clasificación de Parks):

- Grado I: continencia normal.
- Grado II: dificultad en el control de gases y líquidos.
- Grado III: incontinencia total para líquidos.
- Grado IV: incontinencia a heces sólidas.

3) Desde el punto de vista práctico, la clasificación basada en los mecanismos de incontinencia es la más útil, distinguiéndose:

- Incontinencia de urgencia: supone una pérdida involuntaria de heces, a pesar de que el paciente intente retenerlas. Este tipo de incontinencia se ha relacionado con lesiones del EAE y alteraciones de la distensibilidad rectal. Su factor precipitante fundamental es la urgencia defecatoria que suele asociarse con diarrea.
- Incontinencia pasiva: hay una pérdida involuntaria de heces sin que el paciente sea consciente de ello. Es más frecuente en los casos de lesión del EAI y en los prolapso rectales.
- Manchados posdefecación: aparece en situaciones en las que hay un vaciado rectal incompleto, como cuando existe un rectocele o un prolapso mucoso.

En cualquier caso, para decir que una persona es incontinente debe recurrirse formalmente a **los criterios diagnósticos internacionalmente aceptados (criterios de Roma III)**:

- Paso recurrente e incontrolado de materia fecal durante al menos los últimos tres meses en un individuo con un desarrollo de al menos 4 años y 1 o más de los siguientes:
  - Funcionamiento alterado de una musculatura estructuralmente intacta y normalmente inervada.
  - Alteraciones menores de la estructura y/o inervación del esfínter.
  - Hábito intestinal normal o alterado (retención fecal o diarrea).
  - Causas psicológicas.
- Se considera que es funcional si se han excluido todos los siguientes (tabla 8):
  - Inervación anormal causada por lesión cerebral, médula espinal o raíces nerviosas sacras o como parte de una neuropatía generalizada periférica o autonómica.
  - Alteraciones del esfínter asociadas a enfermedades multisistémicas.
  - Alteraciones estructurales o neurogénicas consideradas causantes del problema de incontinencia.

**Tabla 8. Causas orgánicas de incontinencia fecal.****Alteraciones anatómicas**

- Anomalías anorrectales congénitas
- Traumatismo anorrectal: cirugía, parto, etc.
- Secuela de infecciones anorrectales, enf. de Crohn, etc.

**Enfermedades neurológicas**

- Trastornos del sistema nervioso central:
  - Demencia, sedación, retardo mental
  - Accidente cerebrovascular, tumores cerebrales
  - Lesiones de médula espinal
  - Esclerosis múltiple
  - Tabes dorsal
- Trastornos del sistema nervioso periférico:
  - Lesiones de la cauda equina
  - Polineuropatías: DM, síndrome Shy-Drager, neuropatía tóxica, etc.
  - Neuropatía: descenso perineal, posparto, etc.
- Alteraciones de la sensibilidad rectal:
  - Impactación fecal
  - Síndrome de sensibilidad retardada

**Trastornos del músculo esquelético**

- Miestenia gravis
- Miopatías, distrofia muscular

**Trastornos del músculo liso**

- Alteraciones de la distensibilidad rectal:
  - Proctitis secundaria a enfermedad inflamatoria intestinal (EII)
  - Proctitis por radiaciones
  - Isquemia rectal
  - Implantación fecal
- Debilidad de esfínter anal interno:
  - Radiación
  - Diabetes mellitus
  - Encopresis de la infancia

**Aspectos clínicos.** La evaluación de las personas con incontinencia fecal requiere una dedicación minuciosa y a menudo la utilización de pruebas diagnósticas, algunas de ellas muy sofisticadas.

Uno de los principales problemas de la incontinencia es la vergüenza de la persona que la sufre para relatar los síntomas. Esto hace que muchos pacientes se demoren años en buscar ayuda médica, ayuda que podría haber sido mucho más efectiva en los momentos más precoces de su enfermedad. Por ello, el farmacéutico como profesional sanitario debe ser muy consciente de este hecho. Es frecuente que los pacientes usen durante años pañales o salvaslips, muchas veces comprados en farmacias; una adecuada orientación del farmacéutico para intentar superar la vergüenza por los síntomas, un tratamiento natural del problema puede facilitar que el paciente acuda al médico.

**Medidas terapéuticas.** Las medidas iniciales del tratamiento de la incontinencia persiguen normalizar la frecuencia deposicional y la consistencia fecal, pues tanto la diarrea, como la presencia de heces líquidas o blandas favorecen la presencia de la incontinencia anal. Para ello, se pueden indicar modificaciones dietéticas y suplementos de fibra.

El éxito del tratamiento farmacológico es variable, dependiendo de la causa subyacente y de la gravedad de la incontinencia. Entre las opciones de las que disponemos están:

- Agentes formadores de bolo.
- Antidiarreicos: sobretudo en aquellos casos de diarrea funcional, se pueden emplear antidiarreicos tipo loperamida (de elección, por los reducidos efectos secundarios), codeína (con precaución, ya que puede originar dependencia) y la resincolestiramina. La loperamida posee además efecto incrementador del tono del esfínter y mejoría de la distensibilidad rectal.
- Anticolinérgicos: tomados antes de las comidas puede ser de utilidad en pacientes con pérdidas posprandiales.
- Antiepresivos tricíclicos: el uso de amitriptilina ha sido muy limitado; puede mejorar los síntomas en pacientes con IF idiopática al disminuir la amplitud y frecuencia del complejo motor rectal y aumentar el tiempo de tránsito colónico.

En aquellos pacientes con impactación fecal como causa de la incontinencia se debe mejorar la evacuación, incluso con enemas de limpieza, para vaciar el recto, y evitar, por tanto, la incontinencia.

Existen otros tratamientos más sofisticados para el tratamiento de la incontinencia, muy eficaces si se seleccionan adecuadamente los pacientes. Entre ellos se encuentra el biofeedback, la electroestimulación de raíces sacras y/o tibial posterior y la cirugía.

### Bibliografía recomendada

Azpiroz F. *Practical guide of anal incontinence*. *Rev Esp Enferm Dig* 2003 Oct; 95(10):722-6, 717-21.

Díaz-Rubio M, Rey E, Domínguez Muñoz E, Mearin F, Peña Forcada E. *Manejo de la diarrea aguda del adulto*. Ed. You&Us 2010.

Díaz-Rubio M, Rey E. *Recomendaciones para pacientes con enfermedades digestivas*. Ed. Fundación MM 2004.

Díaz-Rubio M, Rey E. *Trastornos funcionales del aparato digestivo: de los criterios de Manning a Roma III*. *En Enfermedades Funcionales Digestivas*. Ed. Díaz-Rubio M. You&US 2009.

García Alonso MO, Rey E, Díaz-Rubio M. *Trastornos funcionales anales*. *En Trastornos Motores del Aparato Digestivo*. Ed. Díaz-Rubio M y Rey E. Editorial Médica Panamericana, 2007 (ISBN 978-84-9835-113-2).

Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. *Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain*. *Am J Epidemiol* 2004; 159:520-6.

Rey E, Álvarez Sánchez A, Díaz-Rubio M. *Intestino grueso*. *En Fisiología Humana 3.ª edición*. Ed. JAF Tresguerres. McGraw-Hill Interamericana 2005.

Rey E, Talley NJ. *Novel views on the epidemiology of IBS and risk factors*. *Dig Liv Dis* 2009; 41(11):772-80.





