

Manual de Práctica Clínica en
Neurofarmacología, Start & Stop

6

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2019



Manual de Práctica Clínica en
Neurofarmacología, Start & Stop

RECOMENDACIONES

diagnóstico-terapéuticas de la

SEN2019

COMITÉ EDITORIAL

David García Azorín

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Jesús Porta-Etessam

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Ángel Luis Guerrero Peral

Unidad de Cefaleas

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario de Valladolid





Luzan5
NOS HACE DIFERENTES

Realización: LUZAN 5 HEALTH CONSULTING, S.A
Pasaje de la Virgen de la Alegría, 14
28027 Madrid
e-mail: luzan@luzan5.es
<http://www.luzan5.es>

Título original: Manual de Práctica Clínica en Neurofarmacología, Start & Stop.
Recomendaciones diagnóstico-terapéuticas de la SEN 2019.

© 2019, Sociedad Española de Neurología
ISBN: 978-84-17372-84-2. Depósito legal: M-29787-2019.

Los contenidos expresados en cada uno de los capítulos reflejan la opinión de los autores de cada uno de ellos. En ningún caso, los miembros del comité de redacción, la editorial o los patrocinadores de la obra han de compartir necesariamente el contenido de cada uno de los capítulos, debiéndose remitir el lector a la bibliografía original o a los autores de cada supuesto en caso de precisar información adicional sobre lo publicado.

El titular del *copyright* se opone expresamente a cualquier utilización del contenido de esta publicación sin su expresa autorización, lo que incluye la reproducción, modificación, registro, copia, explotación, distribución, comunicación pública, transformación, transmisión, envío, reutilización, publicación, tratamiento o cualquier otra utilización total o parcial en cualquier modo, medio o formato de esta publicación. La infracción de los derechos mencionados puede ser constitutiva de delito contra la propiedad intelectual (artículos 270 y siguientes del Código Penal). Reservados todos los derechos. Ninguna parte de esta publicación puede ser reproducida ni transmitida en ninguna forma o medio alguno, electrónico o mecánico, incluyendo las fotocopias o las grabaciones en cualquier sistema de recuperación de almacenamiento de información, sin el permiso escrito de los titulares del *copyright*.

INTRODUCCIÓN

El cerebro humano funciona mucho mejor de lo que a día de hoy somos capaces de comprender. La investigación ha permitido y sigue permitiendo un mejor conocimiento de la fisiología y la patología humanas, no obstante, cada respuesta genera nuevas incógnitas por resolver. El doctor Gregorio Marañón, hace al menos tres décadas, era preguntado sobre cuál era, a su criterio, la innovación más importante de los últimos años. Su respuesta fue clara, certera y escueta: la silla. En la especialidad de la Neurología, la anamnesis y la exploración siguen siendo actualmente los pilares fundamentales de la atención médica, no obstante, el modelo de atención sanitaria ha evolucionado de los grandes debates entre colegas sobre síndromes neurológicos inusuales, en ocasiones con el paciente como protagonista, a una medicina en la que el tiempo es oro y el neurólogo debe priorizar los aspectos fundamentales, incluyendo el tratamiento.

La superespecialización de la Medicina y en concreto de la Neurología hacen harto difícil el permanecer totalmente actualizados y recordar ciertos detalles que van asociados a la experiencia y al uso frecuente. Pese a que existen numerosas guías y recomendaciones de práctica clínica, la Medicina actual debe combinar la evidencia científica de mayor calidad con una atención personalizada para cada enfermo.

Desde el grupo de Neurofarmacología y Neuroquímica, aprovechando el carácter transversal del grupo, hemos intentado crear una herramienta de ayuda para práctica clínica habitual, tanto para el neurólogo general como para el “subespecialista” que ha de realizar consulta de Neurología General.

La presente guía tiene la intención de convertirse en un libro de “cajón”. Un libro de referencia en el cual se aporte de manera clara, breve y precisa el manejo básico de las principales patologías neurológicas, incluyendo, no sólo la descripción

del tratamiento de las principales enfermedades de las distintas subespecialidades neurológicas, sino también las principales precauciones y consideraciones a tener en cuenta.

Un tema abordado con menor frecuencia, pero de gran importancia, es cuándo y cómo debe suspenderse cada tratamiento. La presente obra pretende ayudar al clínico en la toma de dicha decisión, incluyendo los principales aspectos a tener en cuenta antes de interrumpir un tratamiento y una serie de recomendaciones de seguimiento.

El esquema de la presente guía se representa según el presente esquema:

► **Start:**

- Indicaciones de inicio de tratamiento.
- Fármacos de primera elección.
- Dosis y escalada de dosis si procede.
- Consideraciones especiales.
- Principales contraindicaciones o precauciones.

► **Stop:**

- Monitorización del resultado.
- Stop por fracaso terapéutico.
- Stop por respuesta terapéutica.
- Duración del tratamiento.
- Indicaciones de suspensión.
- Forma de suspensión.

► **Tras el stop:**

- Conducta en caso de recidiva.
- Recomendaciones de seguimiento del paciente.

CREACIÓN DE LA GUÍA

Para la realización de la presente guía, tras la aprobación pertinente del Área Científica de la Sociedad Española de Neurología, se estableció contacto y se invitó a participar a los

coordinadores de los principales grupos de estudio en dicho momento: cefaleas, epilepsia, enfermedades desmielinizantes, demencias, enfermedades cerebrovasculares y trastornos del movimiento. Todos los grupos anteriormente enumerados, salvo el de enfermedades cerebrovasculares, se unieron al proyecto. Además, se incluyó un capítulo de enfermedades infecciosas del sistema nervioso central. En cada grupo, el coordinador designó a un conjunto de colaboradores que participó en la revisión y elaboración del material de acuerdo a las directrices emitidas por el comité editorial y la Sociedad Española de Neurología. Tras la creación del material, el texto fue sometido a una tripe revisión, tanto por los coordinadores de los Grupos de Estudio participantes como por el Área Científica de la SEN y el comité editorial de la obra.

La clasificación de la evidencia disponible fue realizada según los siguientes criterios:

- ▶ Estudios prospectivos bien diseñados que incluyeran un espectro amplio de personas en los que se sospechara la enfermedad. El test diagnóstico debía evaluarse de manera "ciega". La definición de la enfermedad debía basarse en criterios patrón oro.
- ▶ Estudios prospectivos bien diseñados que incluyeran un espectro reducido de personas en los que se sospechara la enfermedad. Estudios retrospectivos bien diseñados en los que se incluyera un espectro amplio de pacientes con la enfermedad según criterios patrón oro comparado con un espectro amplio de controles. La evaluación del test diagnóstico debería haberse realizado de manera "ciega".
- ▶ Estudios retrospectivos en los que el test diagnóstico se evaluase de manera "ciega" pero con un espectro reducido tanto de pacientes como de controles.
- ▶ Estudios en los que el test diagnóstico no se evaluase de manera "ciega". Opiniones de expertos. Series de casos.

La clasificación de la evidencia disponible respecto a las intervenciones terapéuticas debía realizarse según los siguientes criterios:

- ▶ Evidencia procedente de un ensayo clínico aleatorio o metanálisis con las siguientes características:
 - La población estudiada debía ser representativa.
 - Los objetivos debían estar claramente definidos.
 - Los criterios de inclusión y exclusión debían ser claramente establecidos.
 - La valoración del resultado había de ser ser “ciega” respecto al tratamiento realizado.
 - La justificación debía ser adecuada a las pérdidas de los pacientes. Generalmente se recomendaba que la pérdida de pacientes debe ser inferior al 10 %.
 - Las características basales relevantes debían ser equiparables en los grupos estudiados.
- ▶ Ensayos clínicos aleatorios que no cumplieran los criterios para ser clasificados como nivel de evidencia 1. También se incluirían como nivel de evidencia 2 los estudios prospectivos no aleatorios en poblaciones representativas, con grupo control, con valoración “ciega” del resultado y que cumplieran los criterios señalados en el párrafo anterior.
- ▶ Otros estudios con grupo control en los que la valoración del resultado fuera independiente del tratamiento recibido.
- ▶ Estudios sin grupo control. Series de casos. Opiniones de expertos.

Las recomendaciones se clasificarán en los siguientes grados en función del nivel de evidencia en que se basan:

- ▶ Apoyado en al menos un trabajo (preferiblemente más de uno) con nivel de evidencia I.
- ▶ Apoyado en al menos un trabajo con un nivel de evidencia II.
- ▶ Apoyado por estudios con nivel de evidencia III o IV.

ACLARACIONES

Las presentes recomendaciones constituyen un texto de consulta, básico, de primer nivel, que por su carácter y extensión no representan una revisión pormenorizada ni exhaustiva de ninguno de los temas. En caso de que se pretenda realizar una consulta específica, se sugiere al lector consultar las guías de práctica clínica de cada uno de los grupos de estudio u otros textos de referencia en cada campo.

Por suerte y por desgracia, la Medicina avanza continuamente y esto implica que parte del texto puede quedar desactualizado. El carácter estático de la obra impide la revisión y corrección continua, de modo que se recomienda revisar regularmente las actualizaciones surgidas en la literatura científica.

Para concluir, damos las gracias a todos los autores por el excelente trabajo realizado, a la Sociedad Española de Neurología por su apoyo en la elaboración de la presente obra y a Novartis por el patrocinio de la obra, apoyando la Neurociencia en España. Deseamos que este texto resulte de utilidad y ayude a las dos personas que queden a ambos lados de él, paciente y médico.

David García Azorín
Jesús Porta-Etessam
Ángel Luis Guerrero Peral

Bibliografía

1. El País, La silla del doctor Marañón, 28 Oct 1989.

ÍNDICE DE AUTORES

COMITÉ EDITORIAL

David García Azorín

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Jesús Porta-Etessam

Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Ángel Luis Guerrero Peral

Unidad de Cefaleas
Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

AUTORES

Leire Ainz Gómez

Servicio de Neurología y Neurofisiología
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Daniel Apolinar García Estévez

Servicio de Neurología
Complejo Hospitalario Universitario de Orense.

Luis Brieva Ruiz

Unidad de Esclerosis Múltiple
Servicio de Neurología
Hospital Arnau de Vilanova. Lleida

Núria Caballol Pons

Unidad de Trastornos del Movimiento
Servicio de Neurología
Hospital de Sant Joan Despí Moisès Broggi, Consorci Sanitari Integral. Barcelona

Dulce Campos Blanco

Unidad de Epilepsia.
Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

Beatriz de la Casa Fages

Unidad de Trastornos del Movimiento
CSUR enfermedades raras que cursan con trastornos
del movimiento
Servicio de Neurología
Hospital General Universitario Gregorio Marañón

Mercè Falip Centellas

Unidad de Epilepsia
Servicio de Neurología
Hospital Universitario de Bellvitge. Barcelona

Juan García-Caldentey

Unidad de Trastornos del Movimiento
Servicio de Neurología
Hospital Quironsalud Palmaplanas
Clínica Rotger
OMS42 Centro Neurológico
Palma de Mallorca

Irene García Morales

Unidad de Epilepsia.
Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario San Carlos. Madrid

Ángel Luis Guerrero Peral

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario de Valladolid

María José Gil Moreno

Unidad de Deterioro Cognitivo.
Servicio de Neurología
Hospital Universitario de Torrejón. Madrid

María Gómez Gallego

Universidad de Murcia

Gerardo Gutiérrez Gutiérrez

Unidad de Enfermedades Neuromusculares.

Servicio de Neurología.

Hospital Universitario Infanta Sofía. San Sebastián de los Reyes. Madrid

Francisco Javier López González

Unidad de Epilepsia Refractaria

Servicio de Neurología

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Sagrario Manzano Palomo

Unidad de Demencias.

Servicio de Neurología

Hospital Universitario Infanta Leonor. Madrid

Mar Mendibe Bilbao

Unidad de Esclerosis Múltiple

Servicio de Neurología

Hospital de Cruces. Bilbao

Sergio Muñoz Castrillo

Servicio de Neurooncología

Centro de Referencia Nacional de Síndromes

Paraneoplásicos y Encefalitis Autoinmunes

Hospital Neurologique. Lyon. Francia

José Antonio Oliván Usieto

Servicio de Neurología

Hospital de Alcañiz. Teruel

Javier Pagonabarraga Mora

Unidad de Trastornos del Movimiento

Servicio de Neurología

Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

Alfredo Palomino García

Servicio de Neurología y Neurofisiología
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Blanca Pardo Galiana

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Virgen del Rocío. Sevilla

Juan José Poza Aldea

Servicio de Neurología
Hospital Universitario Donostia

Patricia Pozo Rosich

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Cristina Ramo Tello

Unidad de Esclerosis Múltiple y Neuroinmunología del sistema nervioso central
Servicio de Neurología
Hospital Germans Trias i Pujol. Badalona

Estevo Santamarina Pérez

Unidad de Epilepsia
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

Sonia Santos Lasaosa

Unidad de Cefaleas. Servicio de Neurología
Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza

Manuel Toledo

Unidad de Epilepsia.
Servicio de Neurología
Hospital Universitario Vall d'Hebrón. Barcelona

ÍNDICE

| | |
|---|------------|
| INTRODUCCIÓN | 3 |
| ÍNDICE DE AUTORES | 9 |
| BLOQUE 1. CEFALEA | 15 |
| 1. Migraña. | 17 |
| 2. Cefalea tipo tensión | 45 |
| 3. Cefalea en racimos | 51 |
| 4. Neuralgia del trigémino | 67 |
| BLOQUE 2. EPILEPSIA | 77 |
| 5. Tratamiento básico del estado epiléptico | 79 |
| 6. Primera crisis de inicio focal: tratamiento antiepiléptico: indicaciones, fármacos y consideraciones. | 89 |
| 7. Primera crisis generalizada. Tratamiento antiepiléptico: indicaciones, fármacos y consideraciones. | 101 |
| 8. Epilepsia con crisis de ausencias: tratamiento específico | 111 |
| 9. Epilepsia en paciente gestante/con deseo genésico | 131 |
| 10. Retirada del tratamiento antiepiléptico crónico. | 141 |
| 11. Protocolo de manejo de una crisis tónico-clónica generalizada en Urgencias | 149 |
| BLOQUE 3. ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES ... | 161 |
| 12. Tratamiento del brote de esclerosis múltiple | 163 |
| 13. Tratamiento modificador de la enfermedad en esclerosis múltiple | 173 |

| | |
|--|------------|
| 14. Retirada del tratamiento | 195 |
| 15. Tratamiento sintomático de la esclerosis múltiple. | 201 |
| BLOQUE 4. DEMENCIAS | 207 |
| 16. Enfermedad de alzheimer | 209 |
| 17. Síndrome confusional agudo: <i>checklist</i> de ítems a evaluar y principal tratamiento sintomático | 227 |
| BLOQUE 5. NEUROMUSCULAR | 241 |
| 18. Miastenia <i>gravis</i> | 243 |
| 19. Síndrome Guillain Barré | 263 |
| 20. Polineuropatía diabética. | 273 |
| BLOQUE 6. TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO | 287 |
| 21. Enfermedad de parkinson | 289 |
| 22. Temblor esencial | 309 |
| 23. Síndrome de piernas inquietas | 325 |
| 24. Espasticidad. Manejo terapéutico farmacológico básico | 347 |
| BLOQUE 7. INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL | 369 |
| 25. Meningitis bacteriana aguda | 371 |
| 26. Absceso cerebral | 379 |
| 27. Meningitis tuberculosa | 385 |
| 28. Encefalitis herpética | 391 |

BLOQUE 1

CEFALEA

AUTORES

Santos S, Guerrero AI, Pozo-Rosich P.

MIGRAÑA

1



1. INTRODUCCIÓN

La migraña es la cefalea primaria más prevalente en Servicios de Urgencias y consultas de Neurología¹. Se trata, además, de una enfermedad muy discapacitante y que consume gran cantidad de recursos sociales y sanitarios²⁻⁴.

La Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC), en su vigente III edición⁵, la define por la presencia de ataques de cefalea, de entre 4 y 72 horas de evolución, de intensidad moderada o grave, generalmente unilaterales y de carácter pulsátil, y acompañados en mayor o menor medida de síntomas vegetativos, foto y fonofobia, así como de intolerancia al ejercicio e interferencia en las actividades del paciente.

Existe una evolución de la migraña, conocida como **migraña crónica (MC)**, en la que los pacientes sufren cefalea al menos la mitad de los días del mes, de los cuales al menos 8 tienen que cumplir características de migraña y los otros pueden ser de características más tensionales, desde al menos 3 o más meses⁵.

La tasa de transformación anual de **migraña episódica (ME)** a MC está en torno al 2,5 %. Hay **características que se han asociado a la transformación de ME a MC**, algunas modificables, como un aumento progresivo de la frecuencia de ataques de cefalea; el empleo excesivo de medicación sintomática, especialmente fármacos de las familias de los opiáceos y ergóticos; el sobrepeso, el abuso de cafeína, los acontecimientos vitales estresantes, los trastornos afectivos en forma de depresión y ansiedad, los trastornos del sueño (SAHS) o las visitas médicas frecuentes. Los factores de riesgo no modificables incluyen factores genéticos, la intensidad grave de las crisis, el sexo femenino, la raza blanca, el estatus socioeconómico o un nivel educativo bajo, traumatismos craneales o una historia de maltrato en la infancia⁶.

Los pacientes con migraña son complejos y deben contar con una atención personalizada de su problema por parte del médico que les atiende. En cada caso, hemos de tomar en

consideración las comorbilidades, factores cronificadores y las circunstancias personales y expectativas de cada uno⁷.

- ▶ El tratamiento de la migraña se apoya en 3 factores:
 - Tratamiento sintomático: aquel que pretende controlar el ataque de migraña. A ofrecer siempre y en cada paciente.
 - Tratamiento preventivo: pretende disminuir el número de ataques y de días de dolor; se ofrecerá en determinadas circunstancias, que siempre han de ser pactadas con el paciente.
 - Manejo de los factores precipitantes de los ataques de dolor y de los cronificadores: algo a tener en cuenta siempre, si bien por sí solo no suele tener una eficacia definitiva.

2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

2.1. Start

2.1.1. *Indicaciones de inicio de tratamiento*

A todo paciente migrañoso se le debe ofrecer un tratamiento sintomático. Éste debe ser personalizado, tanto para cada paciente como para cada crisis.

En el tratamiento sintomático debe considerarse como objetivo la supresión, no sólo del dolor, sino de todos los síntomas acompañantes⁸. Existen diferentes vías de administración en función de la presencia de síntomas acompañantes como náuseas o vómitos. Se recomienda que el tratamiento sea precoz, sin necesidad de esperar a que alcance una intensidad elevada⁹.

Se pueden ofrecer tres tipos de abordajes¹⁰:

- ▶ **Tratamiento escalonado:** al paciente se le ofrece inicialmente un analgésico inespecífico de forma que, si

no mejora, acude de nuevo a su médico para recibir un tratamiento más eficaz y específico.

- ▶ **Tratamiento escalonado dentro del ataque:** el paciente inicia el tratamiento del ataque con un analgésico inespecífico avanzando a un tratamiento más específico en caso de falta de respuesta.
- ▶ **Tratamiento estratificado:** el paciente, conocedor de los distintos tratamientos disponibles, elige uno u otro en función de la naturaleza de cada ataque, así como sus experiencias o preferencias. Éste es el que nos parece más recomendable (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

2.1.2. Fármacos de primera elección:

2.1.2.1. Fármacos inespecíficos

- ▶ **Analgésicos:**
 - **Paracetamol:** la Guía de la Sociedad Americana de Cefalea considera el paracetamol a una dosis de 1.000 mg como un tratamiento con **nivel de evidencia I, grado de recomendación A** en el manejo del ataque de migraña¹¹. Sin embargo, en la Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas de la Sociedad Española de Neurología (SEN) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**), se indica que el paracetamol tiene una utilidad escasa como tratamiento sintomático de la migraña, y está limitada a la **infancia y adolescencia**¹².
 - **Metamizol:** en cuanto al metamizol, fármaco muy utilizado clásicamente en España, tiene escasa evidencia que lo sustente; ello, unido a la posibilidad de efectos adversos graves (agranulocitosis, anafilaxia) y a la mala tolerabilidad (hipotensión sintomática), hace que su uso sea escasamente recomendable (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

► **Antiinflamatorios no esteroideos (AINE):**

Los AINE, en concreto, el ácido acetilsalicílico (500-1.000 mg), diclofenaco (50-100 mg), ibuprofeno (600-1.200 mg) y naproxeno (550-1.100 mg), son considerados tanto por la Guía de la Sociedad Americana de Cefaleas como por la de la SEN^{11,12}, como tratamiento de primera elección en el manejo de un ataque de migraña de intensidad leve-moderada (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

- **Consideraciones especiales:** se recomienda su uso de manera precoz, pudiendo repetir la dosis o escalando a la toma de un triptán si, al cabo de dos horas, no se ha obtenido mejoría clínica suficiente.
- **Principales contraindicaciones o precauciones:** la limitación del uso de AINE viene dada por sus efectos secundarios digestivos y, en caso de uso crónico y en individuos ancianos, por el empeoramiento de la hipertensión arterial y la toxicidad renal. La utilización adyuvante de antieméticos-procinéticos es recomendable, aunque carecemos de ensayos clínicos que validen su utilización (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹³.

2.1.2.2. Fármacos específicos

► **Triptanes:**

Son fármacos agonistas de los receptores serotoninérgicos 5-HT_{1B} y 1D. Como grupo han mostrado mayor eficacia que los analgésicos o AINE¹⁴. Todos ellos (almotriptán, eletriptán, frovatriptán, naratriptán, sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán) y a sus dosis estándar, son eficaces en el tratamiento sintomático de un ataque de intensidad moderada-grave de migraña (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{11,12}.

- **Consideraciones especiales:** existen presentaciones de triptanes en forma de liofilizados orales, intranasal

o subcutánea, a considerar sobre todo en pacientes o ataques con náuseas y vómitos. Como regla general, un triptán debe probarse durante al menos 3 ataques para asegurar que no es eficaz en un paciente. Los triptanes de vida media prolongada (frovatriptán o naratriptán) pueden ser mejor tolerados, menos rápidos en cuanto a su eficacia y con una menor tasa de recidivas. Los triptanes de vida media más corta (almotriptán, eletriptán, sumatriptán, rizatriptán y zolmitriptán), pueden ser más rápidos en cuanto a su respuesta, pero peor tolerados y con mayor tasa de recidivas¹⁵⁻¹⁷. Sin embargo, la variación en cuanto a la respuesta es muy grande de forma que cada paciente puede responder de manera óptima a triptanes muy diferentes. La falta de respuesta a un triptán no implica la falta de respuesta al resto de fármacos de su clase. La asociación de un AINE a un triptán puede aumentar su eficacia.

- Conocemos que la eficacia de los triptanes en un ataque de migraña es mejor cuando se usan precozmente, antes de la aparición de la alodinia o cuando el dolor es leve-moderado¹⁸.
- **Principales contraindicaciones o precauciones:** los triptanes están contraindicados en caso de antecedentes de patología cerebrovascular, cardiopatía isquémica, arteriopatía periférica, migraña con aura hemipléjica o basilar e hipertensión arterial mal controlada¹⁹.

► **Ergóticos:**

Se trata de fármacos mucho menos selectivos que los triptanes, tanto por su actividad sobre receptores como por sus propiedades farmacocinéticas. Las formulaciones disponibles en España combinan ergotamina o dihidroergotamina con barbitúricos, cafeína u otros analgésicos y su eficacia es menor que los triptanes¹² (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Existe una formulación de dihidroergotamina intranasal más eficaz y que figura

en la Guía de la Sociedad Americana de Cefaleas¹¹ con un **nivel de evidencia I, grado de recomendación A**. En España no disponemos de este producto.

2.1.2.3. Fármacos a evitar

El uso, aislados o en asociación, de opiáceos, cafeína o barbitúricos, puede favorecer la cronificación de una migraña y, por tanto, se desaconseja¹² (**nivel de evidencia III-IV, grado de recomendación C**).

2.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** debe interrogarse al paciente para saber que el alivio obtenido tras su uso en varios ataques es apropiado, instruyendo que, en ocasiones, puede ser necesaria la toma de un triptán o la toma de un segundo fármaco. En caso de respuesta insuficiente, se ofrecerán otras opciones terapéuticas.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** no se aplica en la migraña, debiendo ofrecerse al paciente otros fármacos que permitan su alivio en caso de nuevos episodios.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** se trata de fármacos que puede repetirse si hay respuesta insuficiente y, una vez abortado el episodio, no deben mantenerse en el tiempo de manera pautada.
- ▶ **Duración del tratamiento:** la finalidad del tratamiento sintomático de la migraña es yugular el ataque y, como hemos dicho, siempre ha de ser ofrecido a los pacientes migrañosos. Sin embargo, debemos evitar el uso excesivo de medicación sintomática con su correspondiente riesgo de cronificación de la migraña. El riesgo de los distintos fármacos es diferente. Así, debe evitarse el uso de analgésicos o AINE 15 o más días al mes, y el de triptanes, ergóticos, opiáceos o analgésicos combinados

10 o más días al mes (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). A estos pacientes se les ha de ofrecer un tratamiento preventivo¹².

- ▶ **Indicaciones de suspensión:** en caso de efectos adversos o contraindicaciones, debe ofrecerse al paciente otro tratamiento sintomático alternativo.
- ▶ **Forma de suspensión:** puede suspenderse de manera abrupta.

En la **tabla I** se recoge un resumen del tratamiento sintomático de la migraña.

3. TRATAMIENTO PREVENTIVO

3.1. Start

3.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

La recomendación de un tratamiento preventivo en un paciente migrañoso se hará con el objetivo de disminuir el número de días con cefalea o su intensidad, o mejorar la respuesta al tratamiento sintomático. Son muchas las cosas que han de considerarse antes de decidir empezar un tratamiento preventivo y cuál utilizar, como la frecuencia de días de migraña o cefalea, la discapacidad asociada al dolor, el uso de tratamientos sintomáticos y la respuesta a los mismos, la comorbilidad y las preferencias del paciente^{17,20}.

Cada fármaco tiene unos potenciales efectos adversos¹², cuya descripción detallada supera los objetivos de estas guías, pero que han de ser tenidos en cuenta en cada paciente concreto.

Ha de recomendarse la identificación y evitación, cuando sea posible, de precipitantes de ataques de migraña²¹. De igual manera, se recomienda la realización de ejercicio físico, el con-

Tabla I. Fármacos utilizados para el tratamiento sintomático migraña.

| Fármaco | Grado Recomendación (Guías GECSSEN) | Dosis (oral) | Consideraciones | Precauciones |
|--------------------|-------------------------------------|--------------|--|---|
| ANALGÉSICOS | | | | |
| Paracetamol | C | 1.000 mg | Útil en infancia y adolescencia | Hepatopatía |
| Metamizol | C | 575 mg | | Anafilaxia, agranulocitosis |
| AINES | | | | |
| AAS | A | 500-1.000 mg | Ataques intensidad leve-moderada | Nefropatía, HTA Tolerancia digestiva |
| Diclofenaco | A | 50-1.00 mg | | |
| Ibuprofeno | A | 600-1.200 mg | | |
| Naproxeno | A | 550-1.100 mg | | |
| TRIPTANES | | | | |
| Sumatriptán | A | 50 mg | Vida media corta | Enfermedad vascular HTA mal controlada Aura hemipléjica o basilar |
| Zolmitriptán | A | 2,5-5 mg | | |
| Almotriptán | A | 12,5-5 mg | Presentaciones nasales, subcutáneas o liofilizadas | |
| Rizatriptán | A | 5-10 mg | | |
| Eletriptán | A | 20-80 mg | Vida media prolongada | |
| Naratriptán | A | 2,5 mg | | |
| Frovatriptán | A | 2,5 mg | | |

Abreviaciones: AAS: ácido acetilsalicílico; mg: miligramos; HTA: hipertensión arterial.

trol de los días de dolor con un diario, y el manejo de factores cronificadores de migraña.

Con un **nivel de evidencia IV**, grado de recomendación de expertos^{17,21,22} **se recomienda el uso de fármacos preventivos en las siguientes situaciones:**

- ▶ 3 o más días de cefalea de intensidad moderada o grave al mes, con menoscabo funcional y sin respuesta consistente a tratamiento sintomático (por ejemplo, en ataques de migraña relacionados con la menstruación).

- ▮ Al menos 6-8 días al mes de cefalea al mes, incluso con eficacia de tratamiento sintomático.
- ▮ Contraindicaciones al tratamiento sintomático. Aquí podríamos incluir la dificultad que tienen algunos de nuestros pacientes en afrontar el coste económico de los triptanes.
- ▮ Auras “preocupantes” incluso infrecuentes (motoras, de tronco, con afectación del lenguaje).
- ▮ Impacto de la migraña en la calidad de vida del paciente, a pesar de modificar el estilo de vida, evitar desencadenantes y usar adecuadamente tratamiento sintomático.
- ▮ Riesgo de uso excesivo de medicación sintomática. Desgraciadamente, el número de pacientes que utilizan tratamiento preventivo (alrededor del 5 %) está muy por debajo de los que lo requieren (25 %) ¹².

3.1.2. Fármacos de primera elección

La elección del tratamiento preventivo a utilizar en un paciente dependerá de las comorbilidades, de las experiencias previas o de las preferencias del paciente. Todos los preventivos útiles en ME lo son en mayor o menor medida en MC. OnabotulinumtoxinA es eficaz únicamente en MC ²⁰.

Los fármacos que en este momento están indicados con un **nivel de evidencia I, grado de recomendación A** en el tratamiento preventivo de la migraña se incluyen dentro de los β -bloqueantes (propranolol, metoprolol), neuromoduladores (topiramato, ácido valproico), calcio-antagonistas (flunarizina) y antidepresivos (amitriptilina) ^{12,20,22}. En cuanto a la MC, este listado se completa con onabotulinumtoxinA ^{7,23} (**tabla II**)

El *onabotulinumtoxinA* fue aprobado en 2012 en España. Se inyecta de acuerdo con el protocolo PREEMPT ²³, como tratamiento preventivo de MC “en pacientes que no han respondido adecuadamente o son intolerantes a los medicamentos profilácticos de la migraña” ⁷.

Tabla II. Dosis y escalada en el tratamiento preventivo

| Fármaco | Dosis inicial (mg) | Posología | Dosis de mantenimiento | Dosis máxima recomendada |
|--------------------|--------------------|-----------|-------------------------|--------------------------|
| Propranolol | 20 | c/12 h | 60 | 160 |
| Metoprolol | 50 | c/12 h | 100 | 200 |
| Topiramato | 25 | c/12 h | 100 | 200 |
| Ácido valproico* | 300 | c/12 h | 600 | 1.500 |
| Flunaricina | 2,5 | c/24 h | 5 | 10 |
| Amitriptilina | 10 | c/24 h | 25 | 75 |
| OnabotulinumtoxinA | 155 | - | 155-195 según respuesta | 195 |

*La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios recomienda no administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas.

Como indicación de inicio de tratamiento, existe en España la recomendación de expertos (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) de comenzar el tratamiento con onabotulinumtoxinA en pacientes en los que no haya habido respuesta, ni tolerancia o contraindicación a un β -bloqueante y topiramato u otro neuromodulador^{7,24}. Las recientemente publicadas Guías de la Federación Europea de Cefalea (EHF)²⁵ afirman que onabotulinumtoxinA se recomienda en pacientes con MC en los que hayan fallado al menos 2 o 3 preventivos.

Los datos disponibles de vida real nos indican que la respuesta a onabotulinumtoxinA es mejor cuando el tiempo de evolución de la migraña en general y de la MC en particular es menor²⁴.

- Consideraciones especiales:** hay que hacer una consideración especial acerca del ácido valproico; los riesgos motivados por la exposición embrionaria a este fármaco, tanto en lo referente a teratogenia directa como en cuanto a alteraciones del desarrollo posterior, hacen que deba ser evitado en mujeres en edad fértil²⁶.

3.1.3. Fármacos de segunda línea

Hay otra serie de fármacos que pueden utilizarse como tratamiento preventivo de migraña, si bien con un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**. Dentro de éstos hay algunos β -bloqueantes (nadolol o atenolol), otros antihipertensivos (lisinopril o candesartán), o un antidepresivo de acción dual (venlafaxina)^{12,20,22}.

En MC, las únicas opciones con un **nivel de evidencia I y grado de recomendación A** son topiramato y onabotulinumtoxinA. Otros fármacos con **nivel de evidencia II, grado de recomendación B** en MC son propranolol y candesartán, y con **nivel de evidencia III-IV y grado de recomendación C**, ácido valproico, pregabalina, zonisamida o flunarizina⁷.

Sería demasiado extenso y fuera de los objetivos de esta guía comentar todos los complementos nutricionales o dispositivos de neuroestimulación utilizados en el tratamiento preventivo de la migraña. Si que mencionaremos, por lo frecuente de su uso en algunos centros, la posibilidad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) de utilizar bloqueos anestésicos de nervios occipitales como tratamiento preventivo de la migraña²⁷.

3.1.4. Qué hacer con el paciente con uso excesivo de medicación analgésica

Éste es uno de los temas sometidos a mayor debate en cefaleas en los últimos años. Hay múltiples recomendaciones, pero carecemos de consensos. Lo que mantienen las Guías Nacionales del GECSN (2015) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B-C**) es la necesidad de acompañar el abandono del uso excesivo de medicación junto con el inicio de un tratamiento preventivo⁷.

La estrategia de recomendar por sí solo el abandono del uso excesivo de medicación ha sido propuesto por varios estu-

dios con escaso nivel de evidencia por ausencia de grupo control (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**)²⁸.

En cuanto a la forma de llevar a cabo esta retirada, puede ser gradual o intrahospitalaria, si están presentes barbitúricos, opiáceos, benzodiazepinas o combinaciones farmacológicas con cafeína, o brusca y ambulatoria, con el resto de medicación sintomática. Se recomienda un soporte con estrategias no farmacológicas^{7,29}.

En cuanto al inicio del tratamiento con onabotulinumtoxinA, aunque se ha mostrado que es también eficaz en pacientes con uso excesivo de medicación³⁰, se recomienda la detoxificación previa a su inicio cuando sea posible²⁵ (**nivel de evidencia 4, grado de recomendación C**).

En la **tabla III** se recogen las indicaciones, las contraindicaciones y precauciones en el tratamiento preventivo de la migraña.

3.2. Stop

Algo que debemos tener en cuenta es que la migraña es una patología cíclica. El paciente puede fluctuar entre periodos de tiempo con muchos días de dolor y otros en los que el número de días de cefalea disminuye. Si seguimos, por ejemplo, prospectivamente a un número de pacientes diagnosticados de MC, veremos que, durante ciertos meses, presentarían menos de 15 días de cefalea al mes³¹.

En primer lugar, para definir ausencia de respuesta (disminución de al menos un 50 % del número de días al mes de cefalea), el fármaco debe mantenerse durante un periodo mínimo posterior al escalado de dosis que, de acuerdo con diferentes recomendaciones de expertos, oscila entre 4-6 y 6-8 semanas^{12,17,32}.

Hay pocos estudios que hayan evaluado el tiempo necesario de tratamiento preventivo. En uno siguen a pacientes tratados con atenolol, nortriptilina y flunarizina, observando que

Tabla III. Indicaciones, contraindicaciones y precauciones del tratamiento preventivo de la migraña

| Fármaco | Considerar en | Precaución | Contraindicado |
|-----------------|--|--|---|
| Betabloqueantes | -Migraña sin aura -Hipertensión -Temblor -Ansiedad | -Fatiga -Hipotensión -Náuseas-vómitos -Impotencia -Frialdad distal -Bradycardia -Insomnio-pesadillas. -Enfermedad vascular periférica. -Diabetes -Depresión -Aumento de peso | -Insuficiencia cardíaca grave -Broncopatía -Bloqueo AV de 2º-3º grado -Feocromocitoma no tratado -Arteriopatía periférica grave -Síndrome de Raynaud |
| Lisinopril | -Migraña con/sin aura -Hipertensión -Depresión | -Tos -Fatiga -Hipotensión -Taquicardia refleja -Insuficiencia renal | -Estenosis bilateral de arteria renal -Embarazo -Angioedema previo -Psoriasis -Hipersensibilidad a sulfamidas |
| Candesartan | -Migraña con/sin aura -Hipertensión -Depresión | -Fatiga -Hipotensión taquicardia refleja -Insuficiencia renal -Hipercalemia | -Gota -Estenosis bilateral de arteria renal -Embarazo -Hiperaldosteronismo -Insuficiencia cardíaca grave |
| Flunarizina | -Migraña con/sin aura -Adolescentes -Bajo peso -Ansiedad -Insomnio | -Sobrepeso -Depresión -Somnolencia -Galactorrea -Síndrome parkinsoniano | -Depresión -Cardiopatía conocida -Parkinson -Embarazo -Lactancia |

Tabla III. Indicaciones, contraindicaciones y precauciones del tratamiento preventivo de la migraña (cont.)

| Fármaco | Considerar en | Precaución | Contraindicado |
|-------------------------|--|---|---|
| Amitriptilina | -Cefalea tipo tensión asociada -Depresión -Ansiedad -Insomnio -Otros síndromes dolorosos | -Somnolencia -Estreñimiento -Sobrepeso -Sequedad oral -Palpitaciones -Hipotensión ortostática -Retención urinaria -Síntomas cognitivos | -Glaucoma -IAM reciente -Trastorno bipolar con manía -Feocromocitoma -Embarazo -Epilepsia -Hiperplasia prostática |
| Venlafaxina | -Cefalea tipo tensión asociada -Depresión | -Astenia -Disfunción sexual | -Ideación autolítica -Embarazo |
| Topiramato / zonisamida | -Migraña con/ sin aura -Migraña crónica -Sobrepeso -Epilepsia | -Parestesias distales -Síntomas cognitivos -Pérdida de peso -Alteración gastrointestinal -Depresión -Disgeusia -Acidosis metabólica | -Nefrolitiasis -Glaucoma -Embarazo -Insuficiencia renal |
| Ácido valproico | -Migraña con/ sin aura -Epilepsia | -Náuseas/vómitos -Somnolencia -Sobrepeso -Temblor -Alopecia -Alteración ciclo menstrual -Osteopenia/ Osteoporosis -Quistes ováricos | Hepatopatía Trastorno del metabolismo de aminoácidos Pancreatitis Trombocitopenia Mujeres de edad fértil |

Tabla III. Indicaciones, contraindicaciones y precauciones del tratamiento preventivo de la migraña (cont.)

| Fármaco | Considerar en | Precaución | Contraindicado |
|----------------------|--|--|---|
| Lamotrigina | -Aura sin migraña | -Erupción cutánea -Irritabilidad, insomnio, alteraciones cutáneas | |
| Toxina botulínica | -Crónica | -Ptosis -Cervicalgia, debilidad muscular | -Embarazo |
| Magnesio | -Embarazo | -Diarrea | -Paciente digitalizado -Insuficiencia renal grave -Miastenia gravis |
| Bloqueos anestésicos | -Efectos secundarios -Estatus migrañoso | -Dolor local -Hemorragia local | -Alergia |

la evolución a largo plazo es mejor en pacientes que reciben estos preventivos durante 2 años que en los que lo hacen 1 año³³; en nuestra opinión, este estudio es difícilmente extrapolable a nuestro medio al no utilizar neuromoduladores.

En otro estudio realizado con topiramato, y pese a que el efecto de este fármaco como preventivo se mantiene entre 12 y 14 meses, se aprecia que el beneficio se mantiene tras interrumpir el fármaco tras 6 meses de tratamiento³⁴.

A partir de aquí, las recomendaciones en las distintas guías son muy variadas, de forma que, **en caso de eficacia, se recomienda mantener el tratamiento durante un mínimo de entre 3 y 4-6 meses, y un máximo de 12 meses**, retirándose posteriormente en entre 2 y 4 semanas^{12,32,35}. Una opinión que nos parece útil y que hacemos nuestra es mantener el tratamiento preventivo en función de las comorbilidades; **prolon-**

garlo 12 meses en casos complicados, con ansiedad, depresión, fibromialgia, elevado nivel de estrés, obesidad, y suprimir el preventivo en 6 meses en ausencia de estos factores de riesgo de progresión de la migraña³⁶ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Hay indicaciones especiales en pacientes con MC en tratamiento con onabotulinumtoxinA:

- ▶ **En primer lugar, cuándo abandonarla por falta de respuesta.** Sabemos que a una respuesta en el 50 % de los pacientes al primer procedimiento, se añade un porcentaje adicional de entre 10-15 % de respondedores a una segunda sesión y un 10 % a una tercera³⁷. Se recomienda (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**) intentar al menos 3 procedimientos, de los cuales en al menos uno se llegue a una dosis de 195 UI, antes de abandonar onabotulinumtoxinA por falta de respuesta^{24,25}. La respuesta puede definirse por la disminución del número de días de cefalea o, en algunos pacientes, por su intensidad, consumo de tratamiento sintomático, o requerimiento de visitas a Urgencias, recomendándose personalizar en cada caso.
- ▶ **Por otro lado, se plantea la retirada del tratamiento preventivo oral concomitante.** Esta retirada es posible^{38,39} y se recomienda a partir del tercer procedimiento, cuando la respuesta a onabotulinumtoxinA es superior al 50 %²⁴ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).
- ▶ **Una última cuestión es la posible retirada de onabotulinumtoxinA.** No existe una recomendación al respecto. La mayoría de los pacientes requieren mantener el tratamiento tras el primer año; sólo en un 10 % se puede suspender manteniendo la eficacia. En un 40 % adicional puede espaciarse el tiempo transcurrido entre las sesiones de tratamiento^{24,38}.

3.3. Anticuerpos monoclonales contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina

La Agencia Europea del Medicamento ha aprobado recientemente 3 anticuerpos monoclonales que actúan contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina (CGRP) (fremanezumab y galcanezumab) o contra su receptor (erenumab) para el tratamiento preventivo de la migraña.

En el momento de entregarse a imprenta estas guías, acaban de ser aprobados en España erenumab y galcanezumab, para pacientes con migraña que sufran más de 4 días de episodios al mes. Se considera su financiación en hospitales públicos en pacientes a partir de 8 días de migraña al mes (migraña episódica de alta frecuencia o migraña crónica) que hayan tenido tres o más fracasos de tratamiento previos, con fármacos empleados a dosis suficientes, durante al menos 3 meses, siendo uno de estos tratamientos toxina botulínica, en el caso de la migraña crónica.

Además, la Federación Europea de Cefaleas ha publicado unas recomendaciones de uso de los mismos⁴⁰, en su caso, se recomienda su empleo en pacientes con migraña, tanto episódica como crónica, en los que hayan fallado al menos dos preventivos, o que éstos no puedan ser utilizados como consecuencia de comorbilidades, efectos adversos o mala adherencia. La eficacia mostrada, tanto en migraña episódica como migraña crónica, incluye disminución en el número de días de migraña o cefalea, en la toma de medicación sintomática y mejoría en las escalas de discapacidad. En cuanto al final del tratamiento con los anticuerpos monoclonales, estas guías recomiendan suspenderlos, tanto en ME como MC, entre 6 y 12 meses tras su inicio.

Casi simultáneamente, la Sociedad Americana de Cefalea (AHS) publicó sus propias recomendaciones respecto a la incorporación de los nuevos tratamientos para la migraña a la práctica clínica habitual⁴¹. Respecto a los fármacos erenumab, fremanezumab y galcanezumab, la AHS recomienda su utilización en pacientes con ME en los que haya habido falta de respuesta o

de tolerancia a, al menos, 2 preventivos orales; en la ME de baja frecuencia (4-7 días de cefalea al mes), es necesario que haya además discapacidad moderada (evaluada mediante las escalas MIDAS o HIT-6). En cuanto a la MC, estas recomendaciones aprueban su uso si hay falta de respuesta o tolerancia a, al menos, dos preventivos orales, o bien a dos sesiones de onabotA. La AHS recomienda que se haga una valoración de estos fármacos tras 3 dosis (2 en los que se administran trimestralmente) y se continúe el tratamiento si se alcanza una disminución de al menos un 50 % de los días al mes de cefalea o una mejoría significativa en escalas validadas de impacto o calidad de vida.

Las recomendaciones respecto a estos nuevos fármacos han de ser tomadas en este momento tan inicial de su andadura, en nuestra opinión, con la debida reserva. Los resultados de los nuevos ensayos clínicos en marcha y los datos de la vida real nos irán dando en los próximos años una foto más precisa de su papel en el manejo del paciente migrañoso.

4. ESTADO MIGRAÑOSO

4.1. Introducción

El estado migrañoso se considera una complicación de la migraña, y se define como un ataque de migraña debilitante que se prolonga más allá de 72 horas. Puede ser migraña sin o con aura, y las características del ataque son comparables a otros del mismo paciente, salvo por su duración prolongada⁵.

4.2. Start

4.2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

A efectos prácticos, vamos a equiparar el estado migrañoso con la atención del paciente con ataques de migraña en

Urgencias. El paciente no tiene por qué esperar 72 horas y, en la práctica, nos encontramos en Urgencias a pacientes con migraña prolongada e incapacitante.

A estos pacientes hay que ofrecerles un tratamiento siempre y, antes de abordar los fármacos a utilizar, interesa recordar una serie de principios generales del tratamiento de la migraña en Urgencias (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)^{12,32,42}.

- ▶ Adecuada hidratación con fluidos intravenosos.
- ▶ Uso de fármacos fundamentalmente parenterales.
- ▶ Emplear combinaciones de fármacos.
- ▶ Evitar el uso de opiáceos y oxígeno.
- ▶ Puede ser necesario usar gastroprotectores y sedantes suaves.
- ▶ Evitar repetir el tratamiento sintomático utilizado en el domicilio.

4.2.2. *Fármacos de primera elección*

El fármaco con más evidencia (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**) en el tratamiento del ataque de migraña en Urgencias es el sumatriptán 6 mg por vía subcutánea. No debe utilizarse en pacientes con contraindicaciones para el uso de triptanes o que hayan usado triptanes o ergóticos en las últimas 24 horas^{12,13}.

Otra opción razonable por eficacia y seguridad, aunque con menor evidencia que la sustente, es el uso de AINE parenterales. El que tiene mayor evidencia (**nivel de evidencia I-II, grado de recomendación A**) es el acetilsalicilato de lisina⁴³. Otras opciones con grados de recomendación B-C son el dexketoprofeno, diclofenaco y ketorolaco; este último es el menos recomendable por un peor perfil de seguridad¹².

Otra posibilidad que combina efecto antiemético, sedante y analgésico es el uso de antagonistas de los receptores de

dopamina. Metoclopramida y clorpromazina tienen ambos un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**^{12,13}.

4.2.3. Fármacos de segunda línea

Los corticoides parenterales pueden usarse en el tratamiento del estado migrañoso. Pueden usarse dexametasona o metilprednisolona intravenosas, con o sin pautas posteriores orales rápidas de prednisona^{13,42} (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

El metamizol por vía intravenosa podría ser utilizado en casos en los que otras opciones estén contraindicadas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹².

La perfusión intravenosa de ácido valproico se ha evaluado en estudios abiertos. No es un tratamiento libre de potenciales efectos adversos, con lo que su uso debe estar limitado a casos refractarios (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)¹².

La dihidroergotamina por vía nasal puede ser una opción, aunque, como ya hemos mencionado, no está disponible en España¹³.

Los bloqueos anestésicos de nervios occipitales pueden ser una alternativa en el manejo de la migraña en Urgencias (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)²⁷.

4.3. Stop

El objetivo del tratamiento del estado migrañoso o de la migraña en Urgencias es que el paciente quede libre de dolor, sufra pocos efectos adversos, y se evite la recidiva precoz⁴⁴.

- **Monitorización del resultado:** el dolor es un síntoma subjetivo y será el propio paciente quien confirme su desaparición. A veces se pueden emplear escalas verbales o visuales para monitorizar la respuesta. Es recomen-

dable proporcionar alivio también de otros síntomas, tales como náuseas o vómitos.

- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** no es recomendable dar de alta a un paciente en el cual no se haya logrado ningún alivio sintomático.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** en caso de que el paciente refiera la completa desaparición del dolor o su disminución hasta un grado ligero (EVA 1-4), puede procederse a su alta.
- ▶ **Duración del tratamiento:** no se recomienda mantener tratamiento a posteriori de manera pautada. No obstante, sí que será importante instruir al paciente en el correcto uso del tratamiento sintomático.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** en caso de mejoría terapéutica o aparición de efectos adversos.
- ▶ **Forma de suspensión:** no es necesaria pauta descendente en ninguno de ellos.

Bibliografía

1. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, Neri MJ, Bautista L, Peñas ML, et al. Characteristics of first thousand headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011; 51: 226-31.
2. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545-602.
3. Bloudek LM, Stokes M, Buse DC, Wilcox TK, Lipton RB, Goadsby PJ, et al. Cost of health care for patients with migraine in five European countries: Results from the International Burden of Migraine Study (IBMS). *J Headache Pain*. 2012; 13: 361-78.
4. Vo P, Fang J, Bilitou A, Laflamme AK, Gupta S. Patients' perspective on the burden of migraine in Europe: a cross-sectional analysis of survey data in France, Germany, Italy, Spain, and the United Kingdom. *J Headache Pain*. 2018; 19: 82-92.

5. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
6. Buse DC, Manack AN, Fanning KM, Serrano D, Reed ML, Turkel CC, et al. Chronic migraine prevalence, disability, and sociodemographic factors: results from the American Migraine Prevalence and Prevention Study. *Headache*. 2012; 52: 1456-70.
7. Guerrero AL, Díaz-Insa S, López-Mesonero L, Oterino A, Irimia P. Migraña Crónica. En Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, Víguera Romero J, Gago Veiga A, Santos Lasaosa S. *Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas*. Madrid: Luzán 5; 2015.
8. García-Azorin D, Yamani N, Messina LM, Peeters I, Ferrili M, Ovchinnikov D, et al. A PRISMA-compliant systematic review of the endpoints employed to evaluate symptomatic treatments for primary headaches. *J Headache Pain*. 2018; 19: 90-100.
9. Hu XH, Ng-Mak D, Cady R. Does early migraine treatment shorten time to headache peak and reduce its severity? *Headache* 2008; 48(6): 914-920.
10. Vargas BB. Acute treatment of migraine. *Continuum (Minneapolis Minn)*. 2018; 24(4): 1032-51.
11. Marmura MJ, Silberstein SD, Schwedt TJ. The acute treatment of migraine in adults: the american headache society evidence assessment of migraine pharmacotherapies. *Headache*. 2015; 55(1): 3-20.
12. Huerta M, González C, Jurado CM, Latorre G, Pascual J. Migraña Episódica. En Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, Víguera J, Gago A, Santos S. *Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas*. Madrid: Luzán 5; 2015.
13. Evers S, Afra J, Frese A, Goadsby PJ, Linde M, May A, et al. EFNS guideline on the drug treatment of migraine-revised report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2009; 16: 968-81.
14. Cameron C, Kelly S, Hsieh SC, , Murphy M, Chen L, Kotb A, et al. Triptans in the Acute Treatment of Migraine: A Systematic Review and Network Meta-Analysis. *Headache*. 2015; 55(Suppl 4): 221-35.
15. Ferrari MD, Roon KI, Lipton RB, Goadsby PJ. Oral triptans (serotonin 5-HT_{1B/1D}) agonists) in acute migraine treatment: a meta-analysis of 53 trials. *Lancet*. 2001; 358(9294): 1668-75.
16. Loder E. Triptan Therapy in Migraine. *N Engl J Med*. 2010; 363: 63-70.
17. Rizzoli PB. Acute and Preventive Treatment of Migraine. *Continuum Lifelong Learning Neurol*. 2012; 18(4): 764-82.
18. Goadsby PJ, Zanchin G, Geraud G, de Klippel N, Diaz-Insa S, Gobel H, et al. Early vs. non-early intervention in acute migraine-Act when Mild

- (AwM)'. A double-blind, placebo-controlled trial of almotriptan. *Cephalgia*. 2008; 28(4): 383-91.
19. Pringsheim T, Davenport WJ, Marmura MJ, Schwedt TJ, Silberstein S. How to Apply the AHS Evidence Assessment of the Acute Treatment of Migraine in Adults to your Patient with Migraine. *Headache*. 2016; 56(7): 1194-200.
 20. Schwedt TJ. Preventive therapy of migraine. *Continuum (Minneapolis)*. *Headache*. 2018; 24(4): 1052-65.
 21. Woldeamanuel YW, Cowan RP. The impact of regular lifestyle behavior in migraine: a prevalence case-referent study. *J Neurol*. 2016; 263(4): 669-76.
 22. Silberstein SD, Holland S, Freitag F, Dodick DW, Argoff C, Ashman E. Evidence-based guideline update: Pharmacologic treatment for episodic migraine prevention in adults. Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Headache Society. *Neurology*. 2012; 78: 1337-45.
 23. Dodick DW, Turkel CC, DeGryse RE, Aurora SK, Silberstein SD, Lipton RB, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: pooled results from the double-blind, randomized, placebo-controlled phases of the PREEMPT clinical program. *Headache*. 2010; 50: 921-36.
 24. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago-Veiga AB, Guerrero-Peral AL, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidence of and experience with the use of onabotulinumtoxinA in trigeminal neuralgia and primary headaches other than chronic migraine. *Neurologia*. 2017 Nov 20. pii: S0213-4853(17)30319-5. doi: 10.1016/j.nrl.2017.09.003. [Epub ahead of print] English, Spanish.
 25. Bendtsen L, Sacco S, Ashina M, Mitsikostas D, Ahmed F, Pozo-Rosich P, et al. Guideline on the use of onabotulinumtoxinA in chronic migraine: a consensus statement from the European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19: 91-100.
 26. Vatzaki E, Straus S, Dogne J-M, Garcia J, Girard T, Martelletti P. Latest clinical recommendations on valproate use for migraine prophylaxis in women of childbearing age: overview from European Medicines Agency and European Headache Federation. *J Headache Pain*. 2018; 19: 68-73.
 27. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Guerrero AL, Huerta M, Porta-Etessam J, Pozo-Rosich P, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017; 32(5): 316-30.
 28. Rossi P, Faroni JV, Nappi G. Short-term effectiveness of simple advice as a withdrawal strategy in simple and complicated medication overuse headache. *Eur J Neurol*. 2011; 18: 396-401.

29. Evers S, Jensen R. Treatment of medication overuse headache-guideline of the EFNS headache panel. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1318-25.
30. Silberstein SD, Blumenfeld AM, Cady RK, Turner IM, Lipton RB, Diener HC, et al. OnabotulinumtoxinA for treatment of chronic migraine: PREEMPT 24-week pooled subgroup analysis of patients who had acute headache medication overuse at baseline. *J Neurol Sci*. 2013; 331: 48-56.
31. Serrano D, Lipton RB, Scher AI, Reed ML, Stewart WBF, Adams AM, et al. Fluctuations in episodic and chronic migraine status over the course of 1 year: implications for diagnosis, treatment and clinical trial design. *J Headache Pain*. 2017; 18(1): 101.
32. British Association for the study of headache guidelines. Disponibles en www.bash.org.uk.
33. Pereira R, James K, Neri S. Analysis of the duration of migraine prophylaxis. *J Neurol Sci* 2014; 337(2014): 38-41.
34. Diener HC, Agosti R, Allais G, Bergmans P, Bussone G, Davies B, et al. Cessation versus continuation of 6-month migraine preventive therapy with topiramate (PROMPT): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2007; 6: 1054-62.
35. Evans RW, Loder EW, Biondi D. When can successful migraine prophylaxis be discontinued? *Headache*. 2004; 44(10): 1040-2.
36. Goadsby PJ, Sprenger T. Current practice and future directions in the prevention and acute management of migraine. *Lancet Neurol*. 2010; 9: 285-98.
37. Silberstein SD, Dodick DW, Aurora SK, Diener HC, DeGryse RE, Lipton RB, et al. Per cent of patients with chronic migraine who responded per onabotulinumtoxinA treatment cycle: PREEMPT. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2015; 86: 996-1001.
38. Cernuda-Morollón E, Ramón C, Larrosa D, Álvarez R, Riesco N, Pascual J. Long-term experience with onabotulinumtoxinA in the treatment of chronic migraine: What happens after oneyear? *Cephalalgia*. 2015; 35: 864-8.
39. Aicua-Rapun I, Martínez-Velasco E, Rojo A, Hernando A, Ruiz M, Carreres A, et al. Real-life data in 115 chronic migraine patients treated with Onabotulinumtoxin A during more than one year. *J Headache Pain*. 2016; 17: 112.
40. Sacco S, Bendtsen L, Ashina M, Reuter U, Terwindt G, Mitsikostas DD, et al. European headache federation guideline on the use of monoclonal antibodies acting on the calcitonin gene related peptide or its receptor for migraine prevention. *J Headache Pain*. 2019; 20: 6.

41. American Headache Society. The American Headache Society Position Statement On Integrating New Migraine Treatments Into Clinical Practice. *Headache*. 2019; 59: 1-18.
42. Pozo P, Castrillo A, Fabregat MN, Gago AB, Torres M. Esquema terapéutico en urgencias de las cefaleas primarias y neuralgias. En Macaya A, Pozo Rosich P. *Guía Práctica diagnóstico terapéutica de la cefalea del adulto y del niño en urgencias*. Madrid: Luzán 5; 2016.
43. Diener HC. Efficacy and safety of intravenous acetylsalicylic acid lysinate compared to subcutaneous sumatriptan and parenteral placebo in the acute treatment of migraine. A double-blind, double-dummy, randomized, multicentre, parallel group study. The ASASUMAMIG Study Group. *Cephalalgia*. 1999; 19: 581-8.
44. Kelley NE, Tepper DE. Rescue Therapy for Acute Migraine, Part 3: Opioids, NSAIDs, Steroids, and Post-Discharge Medications. *Headache*. 2012; 52: 467-82.

CEFALEA TIPO TENSION

2



1. INTRODUCCIÓN

La cefalea tipo tensión es la más prevalente de las cefaleas primarias, aunque generalmente mucho menos discapacitante que la migraña¹. Son pacientes que acuden con menor frecuencia a nuestras consultas de Neurología que los migrañosos².

La cefalea tipo tensión se define por la presencia de cefalea generalmente de localización bilateral, carácter opresivo, intensidad leve o moderada y ausencia de empeoramiento con la actividad física. No se acompaña de náuseas ni de vómitos y puede asociar o fotofobia o fonofobia³.

Pese a ser tan prevalente, su naturaleza inespecífica y la menor discapacidad que produce hacen que los ensayos clínicos disponibles sean escasos y, en no pocos casos, de difícil interpretación^{4,5}.

En esta cefalea hay que tomar siempre en consideración la utilización de terapias no farmacológicas como fisioterapia⁶, psicoterapia, el ejercicio físico, o la actuación específica sobre puntos gatillos miofasciales⁴.

2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

2.1. Start

Los fármacos con mayor nivel de evidencia en el tratamiento sintomático de la cefalea tensional son los AINE (ibuprofeno, naproxeno, ketoprofeno) y el paracetamol (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁴. Las dosis y consideraciones son equiparables a las reflejadas en el apartado de migraña.

La combinación de fármacos sintomáticos ha de ser evitada (opiáceos y barbitúricos) o usada sólo en casos muy seleccionados (cafeína) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁷. No está indicado el uso de triptanes en el tratamiento sintomático de la cefalea tensional⁷.

2.2. Stop

Lamentablemente, la eficacia del tratamiento sintomático en la cefalea tensional es marcadamente inferior a la obtenida en la migraña, de forma que no más del 30 % de pacientes estarán libres de dolor a las 2 horas. Aunque el objetivo ha de ser que el paciente esté libre de dolor, la repetición de dosis de fármacos podría conducir a una situación de uso excesivo de medicación sintomática. Esta situación ha de ser discutida con los pacientes⁴.

3. TRATAMIENTO PREVENTIVO

3.1. Start

3.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

No hay evidencias al respecto.

Lo recomendable es iniciar de forma personalizada en función de la repercusión en las actividades del paciente o de la presencia o riesgo de uso excesivo de medicación sintomática

3.1.2. Fármacos de primera elección

La primera elección en el tratamiento preventivo de la cefalea tipo tensión sigue siendo los antidepresivos tricíclicos, siendo la amitriptilina el más frecuentemente utilizado⁸. El efecto de estos fármacos se obtiene en ausencia de depresión⁴. La nortriptilina puede ser una alternativa a la amitriptilina en caso de ausencia de tolerancia.

También han mostrado eficacia los antidepresivos tetracíclicos (mirtazapina, maprotilina, mianserina) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁹.

Los inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (citalopram, sertralina) o los duales (venlafaxina) no han mostrado eficacia en el tratamiento preventivo de la cefalea tipo tensión⁴.

En la **tabla IV** se recoge un resumen de los tratamientos preventivos para la cefalea tipo tensión.

Tabla IV. Resumen del tratamiento preventivo de la cefalea tipo tensión

| Fármaco | Grado Recomendación (Guías GECSN) | Dosis | Consideraciones | Precauciones |
|-------------------------------------|-----------------------------------|----------|----------------------|--|
| ANTIDEPRESIVOS TRICÍCLICOS | | | | |
| Amitriptilina | A | 10-75 mg | Dosis única nocturna | Glaucoma, prostatismo, estreñimiento, hepatopatía severa, bloqueo aurículo-ventricular |
| Nortriptilina | | 25-75 mg | | |
| ANTIDEPRESIVOS TETRACÍCLICOS | | | | |
| Mirtazapina | A | 30-90 mg | Dosis única nocturna | Cardiotoxicidad (menor en la mianserina) |
| Maprotilina | | 25-75 mg | | |
| Mianserina | | 30-90 mg | | |

mg: miligramos; HTA: hipertensión arterial.

3.2. Stop

- ▶ **Monitorización de resultados:** equiparable a la realizada en otras cefaleas.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** en caso de respuesta inapropiada, se deben ensayar otras opciones terapéuticas. Los antidepresivos tricíclicos en la cefalea tensional son fármacos con los que es aconsejable ser pacientes; es posible que su efecto aumente con el tiempo.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** en caso de mejoría, debe intentarse su retirada.

- ▶ **Duración del tratamiento:** hay poca información acerca de cuándo deben retirarse, y la recomendación disponible es de hacerlo a los 6 meses (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁴.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** respuesta terapéutica o efectos adversos.
- ▶ **Forma de suspensión:** retirada escalonada, sobre todo en presencia de depresión.

Bibliografía

1. GBD 2015 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990-2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545-602.
2. Guerrero AL, Rojo E, Herrero S, et al. Characteristics of first thousand headaches in an outpatient headache clinic registry. *Headache*. 2011; 51: 226-31.
3. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. *Cephalalgia*. 2018; 38: 1-211.
4. Porta-Etessam J, Cuadrado ML, Esteve P, Hervás M. Cefalea tipo tensión. En Ezpeleta D, Pozo-Rosich P, Viguera Romero J, Gago Veiga A, Santos Lasaosa S. *Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas*. Madrid: Luzán 5; 2015.
5. Moore RA, Derry S, Wiffen PJ, Straube S, Bendtsen L. Evidence for efficacy of acute treatment of episodic tension-type headache: Methodological critique of randomised trials for oral treatments. *Pain*. 2014; 155: 2220-8.
6. Cumplido-Trasmonte C, Fernández-González P, Alguacil-Diego IM, Molina-Rueda F. Manual therapy in adults with tension-type headache: A systematic review. *Neurologia* 2018. Epub ahead of print.
7. Bendtsen L, Evers S, Linde M, Mitsikostas D, Sandrini G, Schoenen J. EFNS guideline on the treatment of tension-type headache -Report of an EFNS task force. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 1318-25.
8. Jackson JL, Shimeall W, Sessums L, Dezee KJ, Becher D, Diemer M, et al. Tricyclic antidepressants and headache: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2010; 341: 5222.
9. Colombo B, Annovazzi POL, Comi G. Therapy of primary headaches: the role of antidepressants. *Neurol Sci*. 2004; 25: S171-75.

CEFALEA EN RACIMOS

3



1. INTRODUCCIÓN

La cefalea en racimos (CR) es la más frecuente dentro del grupo de las cefaleas trigémino-autonómicas (CTA); con una prevalencia aproximada del 0,1 % de la población. La nueva Clasificación Internacional de Cefaleas (CIC-3)¹ la define como aquella que cursa con episodios de dolor intenso estrictamente unilateral, cuya duración oscila entre 15 y 180 minutos y es acompañada de sensación de inquietud o agitación, o de un síntoma o signo de disfunción autonómica ipsilateral (inyección conjuntival y/o lagrimeo, congestión nasal y/o rino-rrhea, edema palpebral, ptosis y/o miosis, sudoración frontal o facial). La frecuencia de estos episodios oscila entre uno cada 48 horas hasta 8 al día.

Esta cefalea es extraordinariamente discapacitante y tiene un característico ritmo circadiano y circanual, con un predominio vespertino y nocturno. La sintomatología se presenta con un patrón temporal episódico (brotes de una semana a varios meses de duración) o crónico (ausencia de remisión o bien remisiones de menos de un mes de duración a lo largo de un año)². El 10-15 % de los pacientes con CR tiene una forma crónica. Aun cuando su diagnóstico precoz es fundamental para establecer un tratamiento adecuado, éste puede demorarse hasta dos o incluso más años³.

En la cefalea en racimos episódica (CRE) el tratamiento se plantea sólo durante la fase activa, ya que no disponemos de un tratamiento preventivo para las fases sintomáticas. El objetivo durante el brote es acortar su duración y reducir la frecuencia e intensidad de los ataques. Debe mantenerse durante todo el brote y suspenderse cuando el paciente lleve al menos dos semanas sin ataques. Se deberá reiniciar en caso de recurrencia. En las formas crónicas (CRC) el tratamiento preventivo debe mantenerse de forma indefinida².

2. TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

2.1. Start

2.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento.

Se tratarán todos los ataques de CR, aunque se debe intentar favorecer el uso de oxígeno por su eficacia y ausencia de efectos adversos, evitando así un sobreuso de medicación analgésica (**nivel de evidencia I, grado de recomendación C**)^{2, 4-11}.

2.1.2. Fármacos de primera elección

- ▶ **Oxígeno normobárico a alto flujo:** primera opción terapéutica si existe disponibilidad.
 - **Dosis:** el paciente deberá estar sentado y respirar de forma pausada y profunda oxígeno a 7-12 litros/minuto, al 100 %, mediante una mascarilla que cubra la nariz y la boca, durante al menos 15 minutos, antes de decidir que dicho tratamiento no es eficaz.
 - **Consideraciones especiales:** el dolor mejora a los 5 minutos pero, si la respuesta no es completa, el flujo puede incrementarse hasta los 15 litros/minuto.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** está contraindicado en pacientes con insuficiencia cardíaca o respiratoria por el riesgo de hipercapnia. Tampoco se recomienda la inhalación frecuente y repetida en un corto espacio de tiempo, ya que puede condicionar un incremento en la frecuencia de crisis⁵.
- ▶ **Triptanes**
 - **Sumatriptán:** es el fármaco de elección^{2-9,12}. La dosis de 6 mg subcutánea consigue en el 95 % de los pacientes la remisión del dolor en los siguientes 15 minutos tras su administración (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**):

- **Dosis y escalada de dosis:** la dosis máxima es de 12 mg al día. La formulación intranasal (20 mg) es menos efectiva y el inicio de acción es más lento, pero puede ser una opción razonable en determinados pacientes (**grado de recomendación B**)⁶.
- **Consideraciones especiales:** la formulación intranasal deberá administrarse en la narina contralateral al dolor y no más de dos-tres veces al día^{12,13}.
- **Zolmitriptán:** dispone de una presentación intranasal (5 mg) con eficacia al menos comparable a la de sumatriptán inhalado (**grado de recomendación A**)⁶:
 - **Precauciones/contraindicaciones:** no deben asociarse a ergóticos ni utilizarse en pacientes con cardiopatía isquémica, vasculopatía cerebral o periférica e hipertensión arterial mal controlada. Pueden combinarse con oxígeno inhalado. Sus principales efectos secundarios son las náuseas, y la sensación de ardor o presión cefálica, cervical, torácica. Pueden utilizarse de forma indefinida, sin riesgo de taquifilaxia. Sumatriptán tiene categoría C de la Food and Drug Administration (FDA) en el embarazo y un riesgo muy bajo en la lactancia.

2.1.3. Fármacos de segunda línea

- **Ergóticos:** en ausencia de respuesta al oxígeno y/o triptanes, pueden ser una alternativa, si bien la dihidroergotamina endovenosa no está disponible en España.
- **Precauciones/contraindicaciones:** los efectos secundarios más temidos de los ergóticos son los cardiovasculares. Inducen vasoconstricción no selectiva, más intensa y duradera que la producida por los triptanes. Se han descrito elevaciones de la tensión arterial, angina/infarto de miocardio e isquemia arterial periférica, incluso tras una sola dosis de estos

fármacos. Están contraindicados en el embarazo y en la lactancia.

- ▶ **Lidocaína intranasal:** su efecto es rápido pero su eficacia moderada, por lo que se deberá considerar como terapia coadyuvante.
 - **Dosis:** la dosis recomendada es de 1 ml (al 4-10 %)⁸.
 - **Consideraciones especiales:** la instilación debe realizarse en la narina ipsilateral al dolor, con el paciente en decúbito, cabeza en extensión 45° y rotada 20-40° hacia el lado sintomático. Tras su aplicación, la posición se mantendrá durante 5 minutos.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** no se han descrito efectos adversos importantes. Lidocaína tiene categoría B de la FDA en el embarazo.

2.2. Stop

El tratamiento sintomático está supeditado a la presencia de crisis y deberá reiniciarse si éstas recurren.

- ▶ **Monitorización del resultado:** la ausencia de dolor, referida por parte del paciente, constituye el principal indicador de respuesta.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** en caso de ausencia de respuesta, se recomienda emplear un tratamiento alternativo, oxígeno o triptán en función del empleado inicialmente.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** es el objetivo terapéutico y, en caso de desaparición, no se precisa mantener el tratamiento.
- ▶ **Duración del tratamiento:** no es necesario mantener el tratamiento una vez logrado el alivio terapéutico del paciente. Se deberá evaluar la necesidad del tratamiento preventivo.
- ▶ **Forma de suspensión:** no se requiere pauta de descenso para su suspensión.

3. TRATAMIENTO PREVENTIVO

3.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

El tratamiento preventivo se combina de forma habitual con el sintomático, y la asociación es obligada cuando el paciente tiene más de dos ataques al día (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³. El objetivo es reducir el número de ataques durante el brote y prevenir el abuso de analgésicos. Diferenciamos un tratamiento preventivo de transición (de acción más rápida) y un preventivo retardado (el efecto aparece transcurridas al menos dos semanas) que se inician de forma simultánea (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En pacientes con formas refractarias puede ser necesario asociar dos o más fármacos de acción duradera (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). En la **tabla V** se resumen las principales características de los diferentes fármacos.

3.2. Start. Tratamiento preventivo

3.2.1. *Tratamiento preventivo de transición*

- ▶ **Bloqueo anestésico del nervio occipital mayor (NOM)** tiene un grado de recomendación A^{6,14,15} como tratamiento de transición.
 - **Start:** es obligado iniciarlo cuando el paciente tiene más de dos ataques al día.
 - **Dosis:** nuestra recomendación es utilizar 2-2,5 ml de lidocaína al 1-2 %, bupivacaína 0,25 y 0,5 % o mepivacaína al 2 % asociado a triamcinolona (5-40 mg), metilprednisolona (20-160 mg), betametasona 18 mg, dexametasona 4 mg o cortivazol 3,75 mg.
 - **Consideraciones especiales:** en caso de ausencia de respuesta, se puede repetir tras 48-72 horas hasta un máximo de 3 veces.

Tabla 1. Tratamiento preventivo de transición y retardado en la cefalea en racimos episódica

| | Tratamiento preventivo de transición | Tratamiento preventivo de transición | Tratamiento preventivo retardado | Tratamiento preventivo retardado | Tratamiento preventivo retardado | Tratamiento preventivo retardado |
|-------------------------|--|--|---|--|--|--|
| Principio activo | Bloqueo NOM | Corticoides vía oral | Verapamilo | Carbonato de litio | Ácido valproico | Topiramato |
| Start | Si > 2 ataques/día | Si ausencia de respuesta al bloqueo NOM | Asociado siempre al tratamiento de transición | Asociado a verapamilo si no hay respuesta transcurridos al menos 15 días | Asociado a verapamilo si no hay respuesta transcurridos al menos 15 días | Asociado a verapamilo si no hay respuesta transcurridos al menos 15 días |
| Stop | Puede repetirse cada 48 horas hasta un máximo de 3 | Retirada gradual hasta suspender en un máximo de 3 semanas | Tras finalización del periodo sintomático (3 meses) | Tras finalización del periodo sintomático (3 meses) o paciente asintomático al menos 2 semanas | Tras finalización del periodo sintomático (3 meses) o paciente asintomático al menos 2 semanas | Tras finalización del periodo sintomático (3 meses) o paciente asintomático al menos 2 semanas |

| | | | | | | |
|--|---|--|--|---|---|---|
| Dosis de mantenimiento | 2-2,5 ml lidocaína/ 2 %/bupivacaína 0,25-0,5 %/ mepivacaína 2 % asociado a triamicinolona 5-40 mg/ metilprednisolona 20-160 mg/ betametasona 18 mg/ dexametasona 4 mg/cortivazol 3,75 mg | Prednisona 60-100 mg/día | 240-960 mg/día | 600-900 mg/día | 500-2.000 mg/ día | 100 mg/día |
| Precauciones Contraindicaciones | Dolor/infección local/lesión de nervio periférico/ síncope neuromediado | Pacientes diabéticos, hipertensión, con infección activa o <i>ulcus</i> gastroduodenal | Estreñimiento, bradicardia, edema en EEII. CI en bloqueo AV, del haz de His e insuficiencia cardíaca | Náuseas, diarrea, ataxia, hipotiroidismo, insuficiencia renal. Monitorizar litemia, ionograma, función renal y tiroides | Aumento de peso, temblor, alopecia y náuseas. Monitorizar transaminasas | Parestesias, disgeusia, disfunción cognitiva, pérdida de peso |

AV: aurículoventricular; CI: contraindicado; EEII: extremidades inferiores; NOM: nervio occipital mayor

- **Precauciones/contraindicaciones:** de forma global, los efectos secundarios son de carácter leve y predecible. Entre ellos cabe citar dolor e infección local, hematoma, lesión del nervio periférico, alopecia, síncope neuromediado y toxicidad a nivel sistémico. Está contraindicado en craniectomía y en defecto craneal abierto. Lidocaína es la única amida con categoría B de la FDA en el embarazo. Los corticoides deben evitarse porque aceleran el desarrollo del pulmón fetal.
- ▶ **Corticoides:** segunda línea como tratamiento preventivo de transición en la CRE (**grado de recomendación C**)⁶⁻⁸.
 - **Start:** debe sustituir al bloqueo del NOM en ausencia de respuesta a éste.
 - **Dosis y escalado de dosis:** el más utilizado es prednisona vía oral 60-100 mg/día durante 5-7 días, seguidos de una retirada gradual a razón de 10 mg cada 2-3 días (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).
 - **Consideraciones especiales:** se debe evaluar la necesidad de gastroprotección en función de las características individuales del paciente.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** deben utilizarse con cautela en pacientes diabéticos, hipertensos, infecciosos o con úlcera gastroduodenal. En el embarazo, tienen categoría C de la FDA.

Debido a sus posibles efectos secundarios, el tratamiento no debe prolongarse más allá de 3 semanas ni repetir más de dos veces al año en pacientes con CRE. En ausencia de respuesta, se pueden pautar dosis más altas como metilprednisolona endovenosa 250 mg/día durante 3 días seguidos de prednisona oral 1 mg/kg/día en la misma pauta descendente ya descrita². No están indicados en pacientes con CRC.

3.2.2. Tratamiento preventivo retardado

- ▶ **Verapamilo:** tratamiento preventivo retardado de elección, debe asociarse desde el inicio al tratamiento de transición. Es eficaz tanto en formas episódicas como crónicas, con un grado de recomendación C. El efecto en la reducción del número de ataques se inicia a partir de la segunda-tercera semana^{2,4-8}.
 - **Start:** debe iniciarse de forma combinada con el tratamiento de transición.
 - **Dosis y escalado de dosis:** nuestra recomendación es comenzar con 240 mg/día vía oral (80 mg/ 8 horas) hasta alcanzar una dosis de mantenimiento que oscila entre 240 y 960 mg/día con incremento de 80 mg cada 14 días⁵.
 - **Consideraciones especiales:** en ocasiones es necesario alcanzar dosis elevadas. A partir de 480 mg/día, se recomienda realizar un electrocardiograma de control cada semana (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).
 - **Precauciones/contraindicaciones:** el efecto secundario más frecuente es el estreñimiento, pero también se ha descrito bradicardia, cefalea, edema en extremidades inferiores y, en tratamientos prolongados, hiperplasia gingival. Verapamilo está contraindicado en bloqueo del haz de His o auriculoventricular y en insuficiencia cardíaca. Tiene categoría C de la FDA en el embarazo¹⁶.
- ▶ **Carbonato de litio:** tratamiento preventivo retardado de segunda línea. Se asociará al primer preventivo si no hay respuesta clínica. Es eficaz tanto en formas episódicas como crónicas, con un grado de recomendación C.
 - **Start:** debe asociarse como segunda línea de tratamiento preventivo cuando han transcurrido al menos 15 días y no se ha obtenido respuesta con la primera terapia.

- **Dosis y escalada de dosis:** nuestra recomendación es comenzar con 200 mg/12 horas vía oral con un incremento de 200 mg cada 7 días hasta lograr una mejoría significativa o alcanzar litemias en el límite superior del rango terapéutico. La dosis habitual de mantenimiento es de 600-900 mg/día (litemia en sangre de 0,4-0,8 mequiv/l)².
- **Consideraciones especiales:** debe monitorizarse cada semana la litemia, ionograma, función renal y hormona tiroidea.
- **Precauciones/contraindicaciones:** los efectos secundarios más comunes incluyen náuseas, vómitos, diarrea, confusión, nistagmo, movimientos anormales, ataxia y crisis epilépticas. Los tratamientos prolongados con litio pueden producir hipotiroidismo e insuficiencia renal. Tiene categoría D de la FDA en la gestación¹⁶.
- ▶ **Ácido valproico:** puede ser utilizado como terapia de segunda línea en pacientes que no han respondido a verapamilo o litio (**grado de recomendación C**)^{2,8}.
 - **Start:** debe asociarse a la terapia de primera y segunda línea si no se ha obtenido respuesta.
 - **Dosis y escalada de dosis:** nuestra recomendación es comenzar con 500 mg/24 horas vía oral con un incremento de 300-500 mg cada 7 días hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 500-2.000 mg/día repartidos en dos tomas.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** los efectos secundarios más frecuentes son ganancia de peso, temblor, fatiga, alopecia y náuseas. Se recomienda control analítico (con perfil hepático) periódico. La Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios recomienda no administrar ácido valproico a niñas, mujeres con capacidad de gestación o embarazadas.
- ▶ **Topiramato:** puede ser utilizado como terapia de tercera línea en pacientes que no han respondido a verapamilo

o litio (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación GECSEN**)^{2,5}.

- **Start:** debe asociarse a la terapia de primera y segunda línea si no se ha obtenido respuesta.
 - **Dosis y escalada de dosis:** nuestra recomendación es comenzar con 25 mg/día con incrementos cada 3-5 días de 25 mg hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 mg/día repartidos en dos tomas.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** los efectos secundarios más frecuentes son las parestesias, disgeusia, disfunción cognitiva, pérdida de peso, fatiga y mareos. No deben recibir topiramato los pacientes con historia de nefrolitiasis. Tiene categoría C de la FDA en la gestación.
- ▶ **OnabotulinumtoxinA:** en pacientes con CRC refractaria al tratamiento preventivo convencional, antes de plantear medidas terapéuticas más invasivas.
- **Dosis y mapa de infiltración:** si bien no están claramente establecidos, parece razonable infiltrar al menos 50U en la región frontal bilateral (para evitar el efecto estético) y temporal, occipital y cervical ipsilateral al dolor. En las últimas series se han aplicado la dosis, mapa de infiltración y periodicidad del protocolo PREEMPT (155-195U cada 12 semanas)¹⁷.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** los efectos secundarios más frecuentes son dolor cervical, debilidad muscular y ptosis palpebral: todos ellos de carácter reversible. Debe evitarse su uso durante la gestación.

3.3. Stop. Tratamiento preventivo retardado

- ▶ El **stop:** el objetivo del tratamiento es finalizar el periodo sintomático en los pacientes episódicos y minimizar el número de episodios en los pacientes crónicos.
- ▶ **Monitorización del resultado:** la entrevista clínica y el calendario de cefaleas ayudan en la toma de decisiones.

- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** en caso de ausencia de respuesta, se debe(n) emplear otro/s fármaco/s.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** en caso de que el paciente salga del periodo activo (clúster o acúmulo) se intentará el descenso y retirada de tratamiento.
- ▶ **Duración del tratamiento:** en la forma episódica, debe suspenderse tras la finalización del periodo sintomático (habitualmente 3 meses) o hasta que el paciente lleve asintomático al menos dos semanas. Deberá reanudarse en caso de recurrencia. En las formas crónicas, el tratamiento se mantiene de forma indefinida.
- ▶ **Forma de suspensión:**
 - **Verapamilo:** aun cuando no existe un consenso en este aspecto, es razonable retirar el fármaco de forma progresiva a razón de 80 mg cada 7-10 días.
 - **Litio:** aun cuando no existe un consenso en este aspecto, es razonable retirar el fármaco de forma progresiva a razón de 200 mg cada 7 días en las formas episódicas. En las formas crónicas el intervalo de retirada puede ampliarse a 6-12 meses en función del tiempo de evolución.
 - **Ácido valproico:** se recomienda una retirada progresiva a razón de 300-500 mg cada 5-7 días.
 - **Topiramato:** se recomienda una retirada progresiva a razón de 25 mg cada 3-5 días.
 - **OnabotulinumtoxinA:** se debe infiltrar al paciente al menos durante 3 ciclos antes de decidir la ausencia de respuesta. Si la hay, el tratamiento puede mantenerse de forma indefinida ya que las series publicadas de pacientes tratados con onabotulinumtoxinA en migraña crónica han demostrado que es una alternativa segura a largo plazo.

3.4. Otras opciones terapéuticas

- ▶ **Neuroestimulación:** aunque no existen estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo, los datos obtenidos a partir de series cortas de pacientes son prometedores. Las principales técnicas de neuro-modulación en la CR incluyen la estimulación del nervio vago, del ganglio esfenopalatino, del NOM y de la estimulación cerebral profunda a nivel hipotalámico⁸.
- ▶ **Anticuerpos monoclonales** contra el péptido relacionado con el gen de la calcitonina: tan sólo galcanezumab (NCT02797951) ha demostrado ser eficaz en el tratamiento de la CRE, si bien su uso en nuestro país está pendiente de aprobación por parte de las autoridades sanitarias.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
2. Pareja JA, Caminero AB, Iniesta JA, Ordás C, Santos-Lasaosa S. Cefaleas trigémino-autonómicas. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P (eds). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas. Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzán 5; 2015. p. 129-52.
3. Sánchez del Río M, Leira R, Pozo-Rosich P, Láinez JM, Álvarez R, Pascual J. Errors in recognition and management are still frequent in patients with cluster headache. Eur J Neurol 2014; 72: 209-12.
4. Obermann M, Holle D, Naegel S, Burmeister J, Diener HC. Pharmacotherapy options for cluster headache. Expert Opin Pharmacother. 2015; 16: 1177-84.
5. May A, Leone M, Afra J, Linde M, Sándor PS, Evers S, et al.; EFNS Task Force. EFNS guidelines on the treatment of cluster headache and other trigeminal-autonomic cephalalgias. Eur J Neurol. 2006; 13: 1066-77.
6. Robbins MS, Starling AJ, Pringsheim TM, Becker WJ, Schwedt TJ. Treatment of cluster headache: the American Headache Society Evidence-Based Guidelines. Headache. 2016; 56: 1093-106.

7. Francis GJ, Becker WJ, Pringsheim TM. Acute and preventive pharmacologic treatment of cluster headache. *Neurology*. 2010; 75: 463-73.
8. May A, Schwedt TJ, Magis D, Pozo-Rosich P, Evers S, Wang SJ. Cluster headache. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4: 18006.
9. Petersen AS, Barloese MC, Jensen RH. Oxygen treatment of cluster headache: a review. *Cephalalgia*. 2014; 34: 1079-87.
10. Cohen AS, Burns B, Goadsby PJ. High-flow oxygen for treatment of cluster headache: a randomized trial. *JAMA*. 2009; 302: 2451-7.
11. Kudrow L. Response of cluster headache attacks to oxygen inhalation. *Headache*. 1981; 21: 1-4.
12. Law S, Derry S, Moore RA. Triptans for acute cluster headache. *Cochrane database Syst Rev*. 2013; 17; (7): CD008042.
13. Paemeleire K, Bahra A, Evers S, Mathary MS, Goadsby PJ. Medication-overuse headache in patients with cluster headache. *Neurology*. 2006; 67: 109-13.
14. Santos-Lasaosa S, Cuadrado Pérez ML, Guerrero Peral AL, et al. Guía consenso sobre técnicas de infiltración anestésica de nervios pericraneales. *Neurología*. 2017; 32(5): 316-30.
15. Leroux E, Valade D, Taifas I, Vicaud E, Chagnon M, Ducros A. Suboccipital steroid injections for transitional treatment of patients with more than two cluster headache attacks per day: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Neurol*. 2011; 10: 891-7.
16. Calhoun AH, Peterlin BL. Treatment of cluster headache in pregnancy and lactation. *Curr Pain Headache Rep*. 2010; 14: 164-73.
17. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago A, Guerrero A, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. *Neurología*. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.003>.

4

NEURALGIA DEL TRIGÉMINO



1. INTRODUCCIÓN

Según la Clasificación Internacional de las Cefaleas (CIC-3)¹ la neuralgia del trigémino (NT) es un cuadro clínico caracterizado por episodios recurrentes y breves de dolor unilateral, lancinante, punzante o eléctrico, localizado en el territorio de distribución de una o más ramas de nervio trigémino y de intensidad elevada o muy elevada. El dolor habitualmente respeta el sueño nocturno. Los episodios tienen un inicio y fin brusco, con una duración de segundos a minutos y, si bien pueden aparecer de forma espontánea, es relativamente frecuente que se desencadenen ante determinados estímulos inocuos aplicados sobre el territorio nervioso afecto o en áreas trigeminales adyacentes. Los ataques de forma habitual se siguen de un periodo refractario durante el cual no es posible desencadenar un nuevo episodio.

La CIC-3 diferencia entre NT clásica (atribuible a una compresión neurovascular), NT idiopática (sin evidencia de compresión neurovascular o de otra anomalía subyacente) y NT secundaria (la causa es una lesión estructural distinta de la compresión vascular). En las dos primeras, la CIC-3 distingue entre formas puramente paroxísticas y formas con dolor facial persistente asociado. La incidencia anual es de 4,3-8/10⁵ habitantes².

2. TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO

2.1. Start

2.1.1. Fármacos de administración oral

- ▶ **Carbamazepina (CBZ):** tratamiento de primera línea; mejora la intensidad y la frecuencia de los ataques en el 70 % de los pacientes²⁻⁵ (**grado de recomendación A**).
 - **Indicaciones de inicio de tratamiento:** el tratamiento debe iniciarse cuando aparece el dolor.

- **Dosis de inicio:** 100-200 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 400-1.200 mg/día (habitualmente 300-800 mg) repartidos en 2-3 tomas con incremento de 200 mg cada 5-7 días en función de la respuesta y tolerancia.
- **Precauciones/contraindicaciones:** sus principales limitaciones son los efectos adversos en forma de sedación, mareo, alteraciones cognitivas, hiponatremia y exantema cutáneo. Se han descrito casos de agranulocitosis, anemia aplásica y síndrome de Stevens-Johnson, por lo que se recomienda la realización, antes de iniciar el tratamiento y posteriormente de forma periódica, de un hemograma, hierro sérico, función hepática y renal. CBZ está contraindicada en el bloqueo auriculoventricular (AV)⁴. Tiene categoría D de la Food and Drug Administration (FDA) en el embarazo.
- ▶ **Oxcarbazepina (OXC):** tratamiento de primera línea que ha demostrado eficacia similar a la CBZ; sin embargo, no dispone de ensayo clínico controlado con placebo (**grado de recomendación B**). Su mejor perfil de efectos adversos la convierte en una alternativa a CBZ²⁻⁵.
 - **Indicaciones de inicio de tratamiento:** el tratamiento debe iniciarse cuando aparece el dolor o bien cuando la tolerancia a CBZ no es óptima.
 - **Dosis y escalada de dosis:** 300 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 600-1.800 mg/día (habitualmente 800-1.200 mg) repartidos en dos tomas con incremento de 300 mg cada 5-7 días en función de la respuesta y tolerancia.
 - **Consideraciones especiales:** es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** mejor perfil de tolerabilidad que CBZ, aunque causa más hiponatremia que ésta, especialmente en el anciano y asociada a diuréticos. OXC tiene categoría C de la FDA en el embarazo.

► Eslicarbazepina (ESL):

- **Indicaciones de inicio de tratamiento:** carece de ensayos clínicos en NT, se ha utilizado por su bajo perfil de efectos adversos y su similar mecanismo de acción (**grado de recomendación D**).
- **Dosis y escalada de dosis:** se ha utilizado a dosis de 400-1.200 mg/día a razón de 400 mg en dosis única nocturna y escalado posterior de 400 mg cada 5-7 días para asegurar tolerancia
- **Precauciones y contraindicaciones:** bloqueo AV. ESL tiene categoría C de la FDA en el embarazo.

► Lamotrigina (LG):

- **Indicaciones de inicio de tratamiento:** ha demostrado tener un efecto adicional en pacientes con alivio insuficiente con CBZ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)²⁻⁵. Debe iniciarse como tratamiento adyuvante cuando no se ha conseguido la remisión completa del dolor con un fármaco de primera línea.
- **Dosis de inicio:** 25 mg/día en monoterapia o bien 50 mg/día si se asocia a inductores (CBZ, OXC). La titulación debe ser lenta a razón de 50 mg/día cada 1-2 semanas hasta alcanzar la dosis de mantenimiento de 100 mg/día.
- **Consideraciones especiales:** tiene categoría C de la FDA en el embarazo.
- **Precauciones/contraindicaciones:** sus efectos adversos pueden potenciar los de la CBZ y OXC y entre ellos se incluyen exantema, ataxia, vértigo, diplopía, cefalea y alteraciones del sueño. Mucho menos frecuentes son el síndrome de Stevens-Johnson, hepatotoxicidad, pancreatitis, anemia aplásica y síndrome de hipersensibilidad.

► Baclofeno:

- **Indicaciones de inicio de tratamiento:** especialmente indicado en pacientes con NT sintomática

secundaria a esclerosis múltiple. Ha demostrado ser eficaz asociado a CBZ o fenitoína (DPH) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

- **Dosis y escalada de dosis:** la dosis de inicio es de 30 mg al día (10 mg cada 8 horas) y puede aumentarse 10 mg/día hasta alcanzar la dosis de mantenimiento que oscilará entre 30 y 80 mg.
 - **Consideraciones especiales:** se ha descrito disminución de su eficacia a largo plazo².
 - **Precauciones/contraindicaciones:** entre sus efectos secundarios se incluye somnolencia, mareo, cefalea, insomnio, náuseas y estreñimiento. Tiene categoría C de la FDA en el embarazo.
- **Gabapentinoides** (gabapentina [GP] y pregabalina [PB]):
- **Indicaciones de inicio de tratamiento:** podrían ser útiles como adyuvantes en la NT con dolor facial persistente. En concreto, con GP se ha comunicado beneficio terapéutico en series cortas y casos aislados (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)².
 - **Dosis y escalada de dosis:** la dosis de mantenimiento varía entre 900 y 3.600 mg/día para GP (pauta de inicio: 300 mg cada 24 horas e incremento de 300 mg cada 3-5 días distribuyendo la dosis total en tres tomas) y 150-300 mg/día para PG (pauta de inicio: 75 mg cada 12-24 horas e incremento de 75 mg cada 3-5 días) distribuyendo la dosis total en dos tomas). El intervalo y la dosis de escalado deberán ajustarse en función de la tolerancia al fármaco y la respuesta del paciente.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** efectos secundarios comunes en ambos principios son la somnolencia, inestabilidad, trastorno de la marcha y, en el caso de PG, la disforia y el aumento del apetito. Ambos tienen categoría C de la FDA en el embarazo.

2.1.2. Fármacos de administración endovenosa

Aún no se dispone de estudios prospectivos que valoren su eficacia en la NT, en la práctica clínica asistencial.

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** pueden utilizarse en el tratamiento de las crisis agudas de dolor. Como fármacos de primera elección, encontramos:
 - Fenitoína:
 - **Dosis:** 15 mg/kg en perfusión no sobrepasando la velocidad de 50 mg/minuto.
 - **Precauciones y contraindicaciones:** especial precaución en bradicardia sinusal y bloqueo AV. DPH tiene categoría D de la FDA en el embarazo.
 - Lacosamida:
 - **Dosis** de 100-200 mg cada 12 horas en función de respuesta y tolerancia.
 - **Consideraciones especiales:** debe evitarse el tratamiento combinado con antiarrítmicos clase I y fármacos que prolonguen el intervalo PR (CBZ, LG, ESL y PG). Puede mantenerse posteriormente por vía oral.
 - **Precauciones/contraindicaciones:** especial precaución en insuficiencia renal y alteración de la conducción cardíaca. Tiene categoría C de la FDA en el embarazo.

2.1.3. Onabotulinumtoxina (onabotA)

La infiltración con onabotA es una terapia emergente que ha demostrado eficacia tanto en la reducción de los episodios de dolor como en su intensidad.

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** la recomendación del Grupo de Estudio de Cefaleas de la Sociedad

Española de Neurología⁶ es utilizar onabotA en pacientes con NT clásica farmacorresistente.

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** 25-75U, a razón de 2,5-5U por punto, separados 15 mm, en el área dolorosa. El mapa de infiltración se puede ampliar a puntos gatillo de la cavidad oral. Se propone además infiltrar algunos puntos de la hemifacies contralateral para reducir la posibilidad de asimetría facial.
- ▶ **Precauciones y contraindicaciones:** debe evitarse su uso durante la gestación.

2.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** de manera subjetiva según descripción por parte del paciente.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** en caso de falta de eficacia deberá intentarse la sustitución o combinación de otro tratamiento.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** tras la remisión del dolor debe reducirse de forma gradual el mismo hasta lograr su retirada o, en caso de reaparición de paroxismos, la dosis de mantenimiento mínima eficaz.
- ▶ **Duración del tratamiento:** el tratamiento debe mantenerse al menos hasta que el paciente lleve uno-dos meses sin de crisis, momento en el que se puede comenzar un descenso progresivo de la dosis hasta suspenderlo, en caso de confirmarse la remisión.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** aparición de efectos adversos o contraindicaciones.
- ▶ **Forma de suspensión:**
 - **Tras la remisión del dolor** debe reducirse de forma gradual hasta alcanzar la dosis mínima de mantenimiento. En caso de recurrencia es necesario incrementar nuevamente la dosis o plantear asociar una segunda línea de tratamiento.

- **Carbamidas:** retirada progresiva y semanal de 200 mg de CBZ, 300 mg de OXC y 400 mg de ESL.
- **Lamotrigina:** retirada progresiva a razón de 25 mg cada 5-7 días.
- **Baclofeno:** retirada progresiva a razón de 10 mg cada 5-7 días.
- **Gabapentinoides:** el tratamiento con GP se retirará de forma progresiva a razón de 300 mg cada 15-30 días. La PG se suspenderá también de forma gradual, 75 mg cada 15-30 días.

Bibliografía

1. Headache Classification Committee of the International Headache Society (IHS). The International Classification of Headache Disorders, 3rd edition. Cephalalgia. 2018; 38: 1-211.
2. Pozo-Rosich P, Jiménez MD, Rey A, Sánchez J, Viguera J. Neuropatías craneales dolorosas y otros dolores faciales. En: Ezpeleta D, Pozo-Rosich P (eds). Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología. Guía Oficial de Práctica Clínica en Cefaleas. Sociedad Española de Neurología. Madrid: Luzán 5; 2015. p. 129-52.
3. Cruccu G, Gronseth G, Alksne J, Argoff C, Brainin M, Burchief K, et al. AAN-EFNS guidelines on trigeminal neuralgia management. Eur J Neurol. 2008; 15: 1013-28.
4. Maarbjerg S, Di Stefano G, Bendtsen L, Cruccu G. Trigeminal neuralgia-diagnosis and treatment. Cephalalgia. 2017; 37: 648-57.
5. Al-Quliti KW. Update on neuropathic pain treatment for trigeminal neuralgia. The pharmacological and surgical options. Neurosciences. 2015; 20: 107-14.
6. Santos-Lasaosa S, Cuadrado ML, Gago A, Guerrero A, Irimia P, Láinez JM, et al. Evidencia y experiencia del uso de onabotulinumtoxinA en neuralgia del trigémino y cefaleas primarias distintas de la migraña crónica. Neurología. 2017; <https://doi.org/10.1016/j.nrl.2017.09.003>.

BLOQUE 2

EPILEPSIA

AUTORES

Falip M, Santamarina E, Toledo M, Campos D,
García I, López-González FJ, Poza JJ

TRATAMIENTO BÁSICO DEL ESTADO EPILEPTICO

5



1. FASE PRECOZ

1.1. Start

► Indicaciones de inicio de tratamiento.

- Se debe iniciar el tratamiento ante el diagnóstico clínico y/o electroencefalográfico (EEG) de estatus epiléptico (EE).
- En casos de EE con semiología motora evidente: tónico-clónico generalizado, EE focal motor ante la sospecha iniciar tratamiento en los primeros 5 minutos. Confirmar cuanto antes con EEG (técnica patrón oro).
- En casos de EE sin síntomas motores prominentes-EE no convulsivo, es indispensable el EEG (técnica patrón oro)¹. En caso de EE focales con alteración del nivel de conciencia en los primeros 10 minutos.

► Fármacos de primera elección.

- Benzodicepinas:
 - EE convulsivo generalizado y EE convulsivo sutil: **(nivel de evidencia I)**²⁻⁴.
 - EE no convulsivo **(nivel de evidencia III)**⁵.

► Dosis y escaladas por fases.

- Diferentes líneas según la fase del EE:
 - *Diazepam* iv 10 mg en 50 cc SF en 2 min.
 - *Midazolam* iv 10 mg-5 mg ancianos/< 40 kg o 5-10 im⁶.
 - *Clonazepam* iv 1-2 mg en 1 min.

► Principales contraindicaciones o precauciones.

- Como máximo puede repetirse una segunda vez, si persiste en la misma situación. Ha de tenerse precaución en ancianos o pacientes con insuficiencia respiratoria. Es conveniente la monitorización hemodinámica del paciente y tener preparado flumazenil por si el paciente desarrollase depresión respiratoria.

1.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** monitorización clínica o por EEG.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** no continuar, si fracasa (no más de dos).
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** si responde, no continuar (dosis única).
- ▶ **Duración del tratamiento:** dosis única.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** no aplicable (es dosis única).
- ▶ **Formas de suspensión:** no aplicable.

1.3. Tras el stop

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** paso a siguiente fase (establecida).
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** control con EEG en las horas siguientes⁷.

2. FASE ESTABLECIDA

2.1. Start

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:**
 - En casos de EE con semiología motora evidente: tónico-clónico generalizado, EE focal motor; al cabo de 5 minutos⁵.
 - En casos de EE sin síntomas motores prominentes-EE no convulsivo, al cabo de 10 minutos⁵.
- ▶ **Fármaco de primera elección:**
 - Fármacos antiepilépticos: no está demostrado la mayor eficacia de alguno de ellos⁸ (**nivel de evidencia I**).

- ▶ **Dosis y escaladas por fases^{7,9}:**
 - *Fenitoína* 15-20 mg/kg a pasar en 30 minutos. Infusión < 50 mg/minuto (**nivel de evidencia II**).
 - *Ácido valproico* 20-40 mg/kg en 10 minutos (**nivel de evidencia II**)¹⁰.
 - *Levetiracetam* 30- 60 mg/kg. Máximo 4.500 en 10 minutos (**nivel de evidencia IV**).
 - *Lacosamida* 400 mg o 6 mg/kg, en 10 minutos (**nivel de evidencia IV**)^{11,12}
- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:**
 - Insuficiencia hepática: evitar fenitoína o valproico.
 - Insuficiencia renal: ajustar levetiracetam.
 - Cardiopatía: evitar fenitoína.
 - Arritmia/bloqueo AV: evitar lacosamida.

2.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** monitorización clínica o por EEG al menos 60 minutos tras administración⁷.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** continuar con el fármaco, aunque se añada el siguiente.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** si responde, continuar con las dosis de mantenimiento de cada fármaco.
- ▶ **Duración del tratamiento:** continuar con el fármaco tras el alta.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** en caso de reacción alérgica o efecto adverso grave. Tras el control del EE, se deben mantener uno o dos fármacos antiepilépticos.
- ▶ **Forma de suspensión:** de manera brusca en caso necesario.

2.3. Tras el stop

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** paso a siguiente fase (refractario).

- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** control clínico y con EEG al menos durante 30 minutos en caso del EE tónico-clónico, y al menos 60 minutos tras cada cambio de tratamiento⁷.

3. FASE REFRACTARIA

3.1. Start

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:**
 - En casos de EE con semiología motora evidente: tónico-clónico generalizado, EE focal motor; antes de los 30 minutos⁵.
 - En casos de EE sin síntomas motores prominentes-EE no convulsivo con alteración del nivel de conciencia, a los 60 minutos⁵.
- ▶ **Fármaco de primera elección:**
 - *Anestésicos intravenosos:* no está demostrada la mayor eficacia de uno de ellos sobre otros¹³; en la mayoría de centros y de guías se recomienda inicio de midazolam (**nivel de evidencia IV**) y/o propofol (**nivel de evidencia IV**)^{14,15}.
- ▶ **Dosis y escaladas por fases:**
 - *Propofol:* bolus 2 mg/kg e infusión 2-10 mg/kg/hora.
 - *Midazolam:* bolus 0,1-0,3 mg/kg a 4 mg/minuto; infusión 0,05-2 mg/kg/hora.
 - *Tiopental:* bolus: 3-5 mg/kg en 3-5 minutos; repetir bolus 1-2 mg/kg tres minutos después; perfusión: 3-7 mg/kg/hora.
- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:**
 - El midazolam puede presentar taquifilaxia en infusiones prolongadas.
 - El propofol puede asociarse con acidosis metabólica, rabdomiólisis, insuficiencia renal e insuficiencia cardiaca.

Este síndrome de infusión de propofol es menos probable en tratamientos menores de 48 horas y a dosis menores de 5 mg/kg/hora.

- El barbitúrico puede asociarse con complicaciones cardiovasculares, inmunosupresión grave e infecciones.

3.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** monitorización continua con EEG de inducción, sedación y retirada (**nivel de evidencia I**)¹⁶.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** se añadiría otro anestésico de haber fracasado con uno.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** continuar 24 horas con el patrón de sedación alcanzado (brote-supresión o supresión de actividad epiléptica).
- ▶ **Duración del tratamiento:** continuar 24 horas (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** tras 24 horas de control (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ **Forma de suspensión:** de manera progresiva en 24 horas (**nivel de evidencia IV**).

3.3. Tras el stop

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** opciones de situación de superrefractario.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** control clínico y con EEG al menos 24 horas de retirar los anestésicos.

4. FASE SUPERREFRACTARIA

Listado de opciones basadas en series publicadas (**nivel de evidencia 4**)¹⁷.

4.1. Terapias farmacológicas

- ▶ Anestésicos intravenosos (tiopental/pentobarbital, midazolam, propofol, ketamina). Reiniciar o subir de nuevo la sedación.
- ▶ Anestésicos inhalados (isoflurano).
- ▶ Otros fármacos antiepilépticos no usados previamente.
- ▶ Sulfato de magnesio.
- ▶ Piridoxina.
- ▶ Inmunoterapia.
- ▶ Brexanolona (neuroesteroides).

4.2. Terapias no farmacológicas

- ▶ Hipotermia.
- ▶ Dieta cetogénica.
- ▶ Cirugía.
- ▶ Terapia electroconvulsiva.
- ▶ Drenaje del líquido cefalorraquídeo.
- ▶ Estimulación magnética repetitiva.
- ▶ Estimulación del nervio vago.
- ▶ Estimulación cerebral profunda.

Bibliografía

1. Leitinger M, Trinka E, Gardella E, Rohrer A, Kalss G, Qerama E, et al. Diagnostic accuracy of the Salzburg EEG criteria for non-convulsive status epilepticus: a retrospective study. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 1054-62.
2. Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive sta-

- tus epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med.* 1998; 339: 792-8.
3. Alldredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S, et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2001; 345: 631-7.
 4. Trinka E, Höfler J, Leitinger M, Brigo F. Pharmacotherapy for Status Epilepticus. *Drugs.* 2015; 75: 1499-521.
 5. Trinka E, Kälviäinen R. 25 years of advances in the definition, classification and treatment of status epilepticus. *Seizure.* 2017; 44: 65-73.
 6. Silbergleit R, Durkalski V, Lowenstein D, Conwit R, Pancioli A, Palesch Y, et al. Intramuscular versus intravenous therapy for prehospital status epilepticus. *N Engl J Med.* 2012; 366: 591-600.
 7. Maneig de L'Estat Epilèptic. Guía de la SCN 2018.
 8. Yasiry Z, Shorvon SD. The relative effectiveness of five antiepileptic drugs in treatment of benzodiazepine-resistant convulsive status epilepticus: a meta-analysis of published studies. *Seizure.* 2014; 23: 167-74.
 9. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Curr.* s. f.; 16: 48-61.
 10. Trinka E, Höfler J, Zerbs A, Brigo F. Efficacy and safety of intravenous valproate for status epilepticus: A systematic review. *CNS Drugs.* 2014; 28(7): 623-39. doi: 10.1007/s40263-014-0167-1.
 11. Strzelczyk A, Zöllner JP, Willems LM, Jost J, Paule E, Schubert-Bast S, et al. Lacosamide in status epilepticus: Systematic review of current evidence. *Epilepsia.* 2017; 58: 933-50.
 12. Santamarina E, González-Cuevas M, Toledo M, Jiménez M, Becerra JL, Quílez A, et al. Intravenous lacosamide (LCM) in status epilepticus (SE): Weight-adjusted dose and efficacy. *Epilepsy Behav.* 2018; 84: 93-8.
 13. Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: A systematic review. *Epilepsia.* 2002; 43(2): 146-53.
 14. Meierkord H, Boon P, Engelsens B, Göcke K, Shorvon S, Tinuper P, et al. EFNS guideline on the management of status epilepticus in adults. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 348-55.
 15. Fung ELW, Fung BBH. Review and update of the Hong Kong Epilepsy Guideline on status epilepticus. *Hong Kong Med J.* 2017; 23(1): 67-73. doi: 10.12809/hkmj166025. Epub 2017 Jan 6.

16. Herman ST, Abend NS, Bleck TP, Chapman KE, Drislane FW, Emerson RG, et al. Consensus statement on continuous EEG in critically ill adults and children, part I: indications. *J Clin Neurophysiol.* 2015; 32: 87-95.
17. Holtkamp M. Pharmacotherapy for Refractory and Super-Refractory Status Epilepticus in Adults. *Drugs.* 2018; 78(3): 307-326. doi: 10.1007/s40265-017-0859-1.

PRIMERA CRISIS DE INICIO FOCAL: TRATAMIENTO ANTIÉPILÉPTICO: INDICACIONES, FÁRMACOS Y CONSIDERACIONES

6



1. INTRODUCCIÓN

El objetivo del tratamiento antiepiléptico tras una primera crisis focal es evitar la recurrencia de crisis epilépticas. Se deben iniciar los tratamientos aprobados en monoterapia para este tipo de crisis, teniendo en cuenta sus potenciales efectos adversos e interacciones farmacológicas.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Diagnóstico de epilepsia focal tras una o más crisis epilépticas, tras demostrar una predisposición persistente a tener crisis epilépticas recurrentes (por ejemplo: tumores cerebrales, lesiones postraumáticas o electroencefalograma con actividad epileptiforme)¹ (**nivel de evidencia I**).

Prevención de recurrencia crisis en el periodo de riesgo de recurrencia precoz de una crisis sintomática aguda (por ejemplo: crisis asociadas a hemorragias cerebrales o encefalitis)² (**tabla I [nivel de evidencia III]**).

2.2. Fármacos de primera elección. Dosis y escalada de dosis si procede

En la **tabla II** se detallan fármacos antiepilépticos aprobados para su uso en monoterapia en epilepsias con crisis de inicio focal^{2,3} (**nivel de evidencia I**).

2.3. Consideraciones especiales

Los fármacos con acción metabólica inhibitoria o inductora sobre los procesos metabólicos hepáticos se deben tener en cuenta a la hora de los efectos que puedan producir junto

| Tabla I. Crisis sintomáticas agudas. Relación temporal con etiología (NIVEL IV) | | |
|--|-------------------------------|---|
| Traumatismo craneal | < 1 semana | Se aceptan intervalos hasta 1 mes |
| Enfermedad cerebrovascular | | |
| Cirugía intracraneal/hematoma epi/subdural | | |
| Tumor cerebral | Debut tumor | |
| Meningoencefalitis | Infección aguda | |
| Neurocisticercosis | Estadio vesicular-granular | |
| Abscesos, malaria y tuberculomas | Infección aguda y tratamiento | |
| Infección por VIH | Comorbilidades asociadas | Tóxicas, infecciosas y neoplasias |
| Tóxica/abstinencia | Inmediato | Más frecuentes: cocaína, anfetaminas, éxtasis. Antibióticos. Abstinencia benzodiazepinas y alcohol |
| Metabólica | Fase descompensación | Valores propuestos Glucosa < 36 o > 450 mg/dl Sodio < 115 mg/dl Calcio < 5 mg/dl Magnesio < 0,8 mg/dl |
| Fiebre | Niños con temperatura > 38°C | Puede ocurrir horas antes del pico febril |
| Enfermedades sistémicas | Fase activa/brotos | |

con la mediación concomitante no antiepiléptica que tome el paciente^{1,2} (**nivel de evidencia IV**).

Son de especial consideración la potencial pérdida de eficacia de los anticonceptivos hormonales, los anticoagulantes orales y algunos antibióticos susceptibles de ser modificados por el cambio del metabolismo hepático² (**nivel de evidencia I**).

2.4. Principales contraindicaciones o precauciones

En general, todos los fármacos antiepilépticos están contraindicados en caso de alergia al fármaco o a componentes que puedan estar en relación con él³ (**nivel de evidencia I**).

Todos los fármacos tienen una adaptación de la dosis en casos de insuficiencia renal o hepática que deben ser consultados en la hoja de información de cada fármaco^{1,2} (**nivel de evidencia I**).

El ácido valproico actualmente está contraindicado en las mujeres con capacidad de gestación por su alto riesgo teratogénico¹ (**nivel de evidencia III**).

La **tabla III** presenta alguno de los principales efectos adversos a tener en cuenta en los principales fármacos³.

3. STOP

3.1 Monitorización del resultado

La respuesta al tratamiento se realiza tras la ausencia de recurrencia de crisis, una vez que se ha llegado a la dosis terapéutica mínima recomendada. Es decir, la recurrencia de crisis durante el periodo de titulación no se debe considerar un fracaso terapéutico^{1,4,5} (**nivel de evidencia II**).

Ante la recurrencia de crisis, una vez que se ha alcanzado la dosis terapéutica mínima recomendada se debe aumentar progresivamente la dosis del fármaco hasta el control óptimo limitando la escalada hasta la dosis máxima tolerada por el paciente o bien hasta la dosis terapéutica máxima recomendada¹ (**nivel de evidencia II**).

Tabla II. Fármacos antiepilépticos aprobados para su uso en monoterapia en epilepsias con crisis de inicio focal^{1,2,3} (nivel I).

| | Rango terapéutico recomendado | Titulación | Nº de tomas diarias | Niveles plasmáticos. Rango terapéutico mg/dl |
|----------------------------|--|--|----------------------------|---|
| Acetato de eslicarbazepina | 800-1200 mg/día/semana | Adultos: 400 mg/día/semana | 1 | - |
| Carbamazepina | Niños: habitual 15-20 mg/kg/día (máximo 30 mg/kg/día) Adultos: 600-1.200 mg/día | Niños: 4 mg/kg/día/semana Adultos: 200 mg/día/semana | 3 | 4-12 |
| Clobazam | Niños: 0,5-2 mg/kg/día Adultos: 20-40 mg/día | Niños: 0,25 mg/kg/día/semana Adultos: 10 mg/día/semana | 2 | 0,03-0,3 |
| Clonazepam | Niños: 0,1-0,3 mg/kg/día Adultos: 1-4 mg/día | Niños: 0,025 mg/kg/día cada 3-5 días Adultos: 0,5-1 mg/día/semana | 2-3 | 0,02-0,07 |
| Fenitoína | Niños: 5-6 mg/kg/día Adultos: 200-500 mg/día | Niños: 1-2 mg/kg/día/semana Adultos: 50-100 mg/día/semana | 1-3 | 10-20 |
| Fenobarbital | Niños: 3-5 mg/kg/día Adultos: 50-200 mg/día | Adultos: 30-50 mg/día/semana | 1-3 | 10-40 |
| Gabapentina | Niños: 30-45 mg/kg/día Adultos: 1.200-3.600 mg/día | Niños: 10 mg/kg/día cada 3 días Adultos: 300 mg/día/1-3 días | 3 | 2-20 |

| | | | | |
|---------------|--|---|-----|--------|
| Lacosamida | Adultos: 200-400 mg/día Niños: 4-8 mg/kg/día | Adultos: 100 mg/día/semana Niños: 2 mg/kg/día semanal | 2 | - |
| Lamotrigina | Monoterapia: Adultos 100-500 mg/día Niños 3-6 mg/kg/día (máximo 10 mg/kg/día) | Monoterapia: Adultos: 50 mg/día cada 1-2 semanas Niños: 0,7 mg/kg/día/semana | 1-2 | 2,5-15 |
| Levetiracetam | Niños: 30-60 mg/kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día | Niños: 10-20 mg/kg/día/1-2 semanas Adultos: 500-1.000/día/semana | 2 | 6-20 |
| Oxcarbazepina | Niños: habitual 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 900-2.400 mg/día | Niños: 8-10 mg/kg/día/semana Adultos: 600 mg/día/semana | 2 | 3-35 |
| Valproato | Niños: habitual: 20-30 mg/kg/día, máximo 60 mg/kg/día Adultos: 1.000-3.000 mg/día | Niños: 10 mg/kg/día cada 3-4 días Adultos: 250-500 mg/día/semana | 2 | 50-100 |
| Zonisamida | Niños: 4-8 mg/kg/día 1-2 Adultos: 200-500 mg/día | Niños: 2 mg/kg/día/semana Adultos: 100 mg/día/semana | 1 | 10-40 |

Tabla III.

| Fármaco | Principales efectos adversos |
|----------------------------|--|
| Acetato de eslicarbazepina | Hiponatremia, mareo, somnolencia. |
| Carbamazepina | Hiponatremia, neutropenia, alteración cutánea, sedación. |
| Clobazam | Fatiga, sedación, ataxia, agresividad, hipercinesia, trombocitopenia |
| Clonazepam | Fatiga, sedación, ataxia, agresividad, hipercinesia |
| Fenitoína | Nistagmo, somnolencia, hiperplasia gingival, hirsutismo, hepatotoxicidad |
| Fenobarbital | Sedación, fatiga, depresión, alteración cognitiva, irritabilidad, agresividad, hepatotoxicidad |
| Gabapentina | Somnolencia, fatiga, ataxia |
| Lacosamida | Alteración de la conducción cardíaca |
| Lamotrigina | Alteraciones cutáneas, astenia |
| Levetiracetam | Somnolencia, mareo, irritabilidad |
| Oxcarbazepina | Somnolencia, mareo, diplopía, fatiga, hiponatremia |
| Valproato | Molestias gástricas, alopecia, temblor, aumento de peso, hepatotoxicidad, encefalopatía |
| Zonisamida | Irritabilidad, confusión, depresión, somnolencia, pérdida de peso |

3.2. Stop por fracaso terapéutico

En las siguientes situaciones se recomienda la sustitución del fármaco:

- ▶ Si no se alcanza la dosis terapéutica mínima recomendada por aparición de efectos adversos⁴ (**nivel de evidencia II**).
- ▶ Si persisten crisis a la dosis máxima tolerada (**nivel de evidencia II**).
- ▶ Si persisten las crisis a la dosis terapéutica máxima recomendada⁵ (**nivel de evidencia II**).

3.3. Stop por respuesta terapéutica

Ante el diagnóstico de epilepsia bien controlada con dosis estable del fármaco, no se retirará este último salvo en aquellos síndromes epilépticos que son autolimitados (por ejemplo: epilepsia rolándica benigna) (**nivel de evidencia I**) o bien en aquellas epilepsias focales que, tras una intervención quirúrgica, se han resuelto^{4,5} (**nivel de evidencia III**).

3.4. Duración del tratamiento

El tratamiento antiepileptico debe mantenerse independientemente del control de las crisis siempre y cuando la causa de la epilepsia continúe activa. En casos excepcionales de epilepsias muy bien controladas, con muy bajo de riesgo de recurrencia de crisis en el paciente, se puede valorar la retirada del tratamiento, siempre y cuando los potenciales efectos adversos de la medicación superen el riesgo de tener crisis epilépticas^{4,5} (**nivel de evidencia IV**).

3.5. Indicaciones de suspensión^{1,4,5}.

- ▶ Falta de eficacia (**nivel de evidencia I**).
- ▶ Efectos adversos intolerables (**nivel de evidencia I**).
- ▶ Potenciales efectos secundarios deletéreos para la salud del paciente (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ Interacciones con otros fármacos concomitantes que supongan un riesgo para el paciente (**nivel de evidencia IV**).

3.6. Forma de suspensión^{1,4,5}.

- ▶ Ante efectos adversos graves e intolerables, normalmente idiosincráticos, se debe hacer una retirada inmediata del fármaco (**nivel de evidencia IV**).

- ▶ Si se retira por falta de eficacia o efectos adversos no graves se debe hacer una retirada progresiva en función de la vida media de cada fármaco, para evitar aparición de crisis por retirada (**nivel de evidencia I**).
- ▶ La realización de un EEG para descartar actividad epileptiforme se puede valorar previamente a la retirada de medicación (**nivel de evidencia IV**).

4. TRAS EL STOP

4.1. Conducta en caso de recidiva^{4,5}.

Ante la recidiva tras la retirada de un fármaco antiepiléptico existen dos opciones:

- ▶ Si el fármaco era eficaz y no tenía efectos adversos, hay reconsiderar reiniciar el mismo fármaco a las dosis que tomaba el paciente previamente (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ Si el paciente presentaba efectos adversos de la medicación, aunque fuese eficaz, debe considerarse reiniciar tratamiento antiepiléptico con otro fármaco con un perfil de efectos adversos diferentes (**nivel de evidencia IV**).

4.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente⁵.

En los pacientes con tratamiento estable y sin crisis se debe hacer un seguimiento clínico y analítico regular para detectar la aparición de efectos adversos acumulativos o largo plazo del medicamento, así como posibles cambios en la farmacopea del paciente que puedan modificar la eficacia o toxicidad del fármaco antiepiléptico^{1,4,5} (**nivel de evidencia IV**).

Bibliografía

1. Guía oficial de práctica clínica en epilepsia de la SEN. Mercadé Cerdá. Madrid: Luzán 5; 2012.
2. Bao EL, Chao LY, Ni P, Moura LMVR, Cole AJ, Cash SS, et al. Antiepileptic drug treatment after an unprovoked first seizure: Adecision analysis. *Neurology*. 2018; 91(15): e1429-e1439. doi: 10.1212/WNL.0000000000006319. Epub 2018 Sep 12.
3. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 85(17): 1526-7. doi: 10.1212/01.wnl.0000473351.32413.7c.
4. Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(2): 211-5. doi: 10.1097/WCO.0000000000000530. Review.
5. Lamberink HJ, Otte WM, Geerts AT, Pavlovic M, Ramos-Lizana J, Marson AG, et al. Individualised prediction model of seizure recurrence and long-term outcomes after withdrawal of antiepileptic drugs in seizure-free patients: a systematic review and individual participant data meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2017; 16(7): 523-31. doi: 10.1016/S1474-4422(17)30114-X. Epub 2017 May 5.

PRIMERA CRISIS GENERALIZADA. TRATAMIENTO ANTIÉPILÉPTICO: INDICACIONES, FÁRMACOS Y CONSIDERACIONES

7



1. INTRODUCCIÓN

Una crisis epiléptica corresponde a los hallazgos físicos somato-sensoriales, motores, visuales, cambios en el comportamiento o emocionales que ocurren en relación con un episodio de actividad eléctrica anormal en el cerebro. Las crisis son episódicas y estereotipadas¹.

Para diagnosticar a un paciente de epilepsia se debe cumplir al menos uno de estos tres ítems:

- ▶ Al menos dos crisis epilépticas (CE) no provocadas o reflejas separadas por más de 24 horas.
- ▶ Una CE no provocada y una probabilidad de que se repitan CE en los próximos 10 años de al menos un 60 %.
- ▶ Diagnóstico de un síndrome epiléptico.

Los factores que hacen que aumente la probabilidad de que se repitan las crisis epilépticas no provocadas son: EEG con actividad epileptiforme (**grado de recomendación A**), exploración neurológica anormal o discapacidad intelectual (**grado de recomendación A**), presencia de patología neurológica significativa en la neuroimagen (**grado de recomendación B**), sufrir crisis durante el sueño (**grado de recomendación B**)².

Cuando a un paciente se le diagnostica epilepsia, está indicado el inicio de tratamiento antiepiléptico. La recurrencia de las crisis ocurre con más frecuencia en los primeros dos años (**grado de recomendación A**). Los efectos secundarios del tratamiento ocurren entre el 7 y 31 % de pacientes y son en general leves y reversibles (**grado de recomendación B**).

Las crisis generalizadas son aquellas en las que la actividad eléctrica anormal surge en un punto pero se distribuye a través de redes neuronales de forma rápida por toda la corteza cerebral de forma bilateral. En este grupo de crisis generalizadas, distinguimos entre las que tienen componente motor y las que no lo tienen.

Tipos de crisis generalizadas con componente motor: tónico-clónicas, clónicas, tónicas, mioclónicas, mioclónicas-tónico-clónicas, mioclónicas-atónicas, atónicas y espasmos epilépticos³. Las crisis generalizadas que no tienen componente motor son las ausencias, de las que existen distintas variantes.

En este capítulo nos referiremos a las crisis generalizadas con componente motor.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Cuando un paciente ha tenido al menos dos crisis epilépticas no provocadas o bien una sola pero acompañada de alguno de los siguientes factores:

- ▶ Presencia de patología neurológica.
- ▶ Lesión cerebral significativa en la neuroimagen.
- ▶ EEG con actividad epileptiforme.
- ▶ Sufrir crisis durante el sueño.

En cualquiera de los casos anteriores, estará indicado el inicio de tratamiento antiepiléptico. Cada una de estas causas multiplica por 2 el riesgo de recurrencia de crisis. El tratamiento se iniciará en consenso con el paciente al que se informará que el tratamiento inmediato no mejorará el pronóstico a largo plazo en términos de remisión sostenida de crisis (**grado de recomendación B**), pero reducirá el riesgo de crisis en los dos años siguientes (**grado de recomendación B**); tampoco se ha demostrado que mejore la calidad de vida (**grado de recomendación C**).

2.2. Fármacos de primera elección

La evidencia es insuficiente para comparar la eficacia de lamotrigina (LTG), topiramato (TPR) y valproato (VPA) en niños y adultos con epilepsia generalizada de nueva aparición (1 estudio clase III)⁴. Hay pocos estudios que comparen fármacos *head-to-head*. Levetiracetam tiene en la actualidad la indicación en monoterapia en crisis de inicio parcial con o sin generalización secundaria en adultos mayores de 16 años, y como terapia añadida para el tratamiento de crisis tónico-clónicas generalizadas de inicio o crisis mioclónicas en mayores de 12 años. La amplia experiencia en el uso de este fármaco en monoterapia hace que se mencione en este apartado.

2.3. Dosis y escalada de dosis

En la **tabla I** se detallan las dosis que se debe pautar para los fármacos de primera elección.

2.4. Consideraciones especiales

Se recomienda iniciar tratamiento en monoterapia.

- ▶ **Lamotrigina** precisa de una escalada de dosis más lenta si se asocia a valproato. La escalada se recomienda en este caso con la mitad de dosis en cada periodo de la indicada en monoterapia, aunque la dosis total final sea la misma.
- ▶ **Topiramato** puede tener efectos secundarios cognitivos a tener en cuenta, especialmente en personas de edad, es importante avisar al paciente con anterioridad. Puede producir pérdida de peso. Ajustar dosis si insuficiencia renal. Puede producir disminución del ánimo.
- ▶ **Valproato** será usado con precaución en pacientes ancianos, puede producir temblor y otros síntomas parkinsonianos.

Tabla I. Dosis para los fármacos de primera elección

| Fármaco | Semanas 1 + 2 | Semanas 3 + 4 | Dosis de mantenimiento |
|----------------------|-------------------------------------|--|--|
| Lamotrigina | 25 mg/día (una vez al día) | 50 mg/día (una vez al día) | 100-200 mg/día (una vez al día o en dos dosis) Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 50-100 mg como máximo, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima (entre 100 y 400 mg/día) |
| Topiramato | 25 mg/día (una vez al día) | 50 mg/día en dos tomas | 100-200 mg/día en dos tomas. Para alcanzar la dosis de mantenimiento, se puede aumentar la dosis en 25-50 mg/día, cada una o dos semanas hasta que se alcance la respuesta óptima |
| Valproato | 400 mg/día en dos tomas (200-0-200) | 800 mg/día en dos tomas (400-0-400) | 20-30 mg/kg/día en dos tomas (entre 1.000 y 3.000 mg/día) |
| Levetiracetam | 500 mg/día en dos dosis (250-0-250) | 1.000 mg/día en dos tomas. La dosis puede aumentarse en función de la respuesta terapéutica hasta 3.000 mg/día (1.500-0-1.500) | |

- ▶ **Levetiracetam** requiere el ajuste de dosis en caso de insuficiencia renal. Puede producir disminución del ánimo o irritabilidad.

2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

- ▶ El **valproato no se debe utilizar** en niñas, ni en mujeres en edad fértil (a menos que otros tratamientos no sean efectivos o tolerados) por el alto riesgo de teratogenicidad y efectos cognitivos a largo plazo sobre los fetos expuestos al fármaco⁵.
- ▶ El **topiramato** está contraindicado en caso de antecedente de nefrolitiasis.
- ▶ Un efecto secundario a tener en cuenta con **lamotrigina** es la erupción cutánea, la escalada rápida de dosis propicia este efecto secundario. Una vez aparece la erupción cutánea, debe abandonarse rápidamente el fármaco ya que puede producirse un síndrome de Stevens-Johnson.

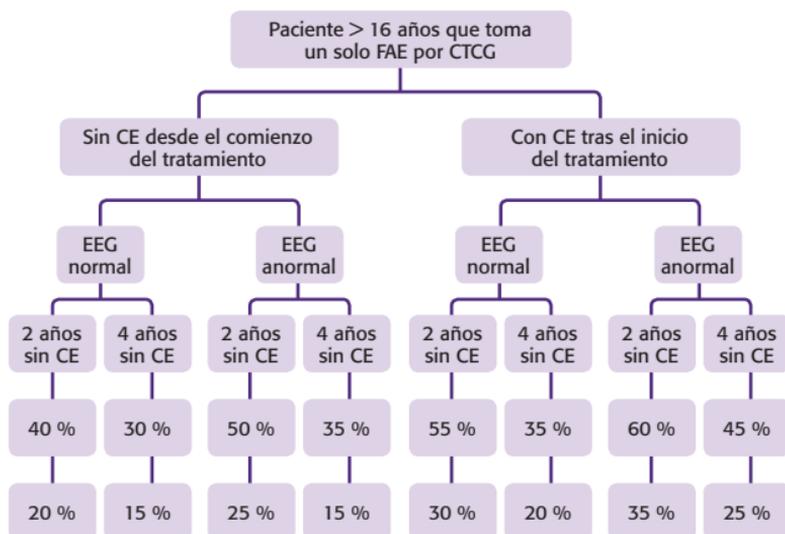
3. STOP

- ▶ **Monitorización del resultado:** se considera que un paciente está libre de crisis cuando lleva más de un año sin crisis o cuando ha pasado un tiempo igual a tres veces el tiempo más largo entre crisis sucesivas antes del inicio del tratamiento, lo que sea más largo.
- ▶ **Stop** por fracaso terapéutico: en caso de fallo del primer fármaco por falta de tolerabilidad, se elegirá otro en monoterapia.
- ▶ **Stop** por respuesta terapéutica: en caso de fallo del tratamiento por falta de eficacia, hay controversia sobre si asociar otro fármaco que esté indicado en este tipo de epilepsia o intentar una segunda monoterapia. En ambos casos, se elegirá si es posible un fármaco con

distinto mecanismo de acción (incluiremos aquí entre las opciones el perampanel que tiene indicación como terapia añadida en crisis tónico-clónicas generalizadas primarias).

- ▶ **Duración del tratamiento:** en la mayoría de los casos, la epilepsia es un trastorno crónico. La decisión de retirar los FAE en pacientes bien controlados requiere un consenso con el paciente similar a cuando se toma la decisión de iniciar tratamiento tras la primera CE.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** el riesgo de recurrencia tras la suspensión de la medicación es mayor en adultos y adolescentes que en niños. En la valoración del riesgo de recurrencia tras la supresión de FAE en pacientes libres de crisis epilépticas durante dos años o más se tienen en cuenta varios factores como son: la toma de más de un fármaco antiepiléptico cuando se inicia la supresión, pacientes con recurrencias tras el inicio del tratamiento, pacientes que han tenido crisis tónico-clónicas generalizadas, cuando el EEG antes de la supresión es anormal y el tiempo libre de crisis (**grado de recomendación B**)⁶. Si el paciente realiza una actividad laboral de riesgo o conducir es muy importante para su vida se recomienda mantener el tratamiento aun en condiciones favorables para la suspensión.
- ▶ **Forma de suspensión:** se desconoce la duración óptima del periodo de supresión. Algunos estudios sugieren un riesgo de recurrencia ligeramente más elevado cuando se emplean retiradas más rápidas, pero esto no se ha demostrado claramente. Se recomienda la retirada de medicación en dos meses excepto los barbitúricos y las benzodiacepinas, cuya retirada será más prolongada (de hasta 6 meses) (**grado de recomendación D**).

En la **figura 1** se detallan los riesgos de recurrencia tras suspender el tratamiento a pacientes mayores de 16 años⁷.



CTCG: crisis tónico-clónicas generalizadas. CE: crisis epilépticas. RR: riesgo de recurrencia.

4. TRAS EL STOP

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** se reinstaurará el tratamiento que controlaba las crisis antes de la supresión.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** una vez suspendido el tratamiento y tras un año libre de crisis, el paciente será controlado en Atención Primaria.

Bibliografía

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-82.
2. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults. Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 84: 1705-13.

3. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017; 58(4): 522-30.
4. Kanner AM, Ashman E, Gloss D, Harden C, Bourgeois B, Bautista JF, et al. Practice guideline update summary: Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new-onset epilepsy Report of the American Epilepsy Society and the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Epilepsy Curr*. 2018; 18(4): 260-268. doi: 10.5698/1535-7597.18.4.260.
5. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015; 56(7): 1006-19.
6. Falip M, Martín M. Pronóstico de la epilepsia. En *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología*. Madrid: Luzán 5; 2012. pp. 165-70.
7. Ramos J, Ruíz J. Cap 32: Cese del tratamiento farmacológico crónico. En *Guía Andaluza de Epilepsia*. Disponible en <https://escueladepacientes.es/images/Pdfs/SADE%20-%20Gu%C3%ADa%20Andaluza%20de%20Epilepsia%202015.pdf>.

EPILEPSIA CON CRISIS DE AUSENCIAS: TRATAMIENTO ESPECÍFICO

8



1. INTRODUCCIÓN

La epilepsia con crisis de ausencia es un tipo de epilepsia generalizada idiopática (EGI) con características clínicas y electroencefalográficas bien definidas.

Es uno de los tipos de epilepsia más frecuentes dentro de las EGI y de la epilepsia en general, en la infancia y edad joven, pudiendo estar infradiagnosticada en edades más avanzadas, ya que las crisis son sutiles y en esta franja etaria se consideran, en primer lugar, otros tipos de epilepsia. En la edad infantil, se estima que constituye el 10-17 % de todas las epilepsias¹.

1.1. Características clínicas y electroencefalograma

1.1.1. Clínica

Las crisis de ausencia se clasifican dentro de las crisis generalizadas, y consisten en una desconexión del medio breve, generalmente de segundos, tras la cual el paciente continúa con su actividad sin presentar déficit neurológico. Se describen automatismos orales y manuales sutiles durante las crisis y en ocasiones parpadeo a una frecuencia de 3-4 Hz. Las crisis pueden repetirse múltiples veces en un día, pudiendo pasar, en ocasiones, desapercibidas.

La ILAE ha propuesto criterios de exclusión para considerar que un paciente tiene este tipo de epilepsia, que incluyen la presencia de crisis tónico clónicas generalizadas o mioclonías, así como mioclonías periorales².

1.1.2. EEG

El EEG se caracteriza por descargas de punta-onda generalizada de predominio frontal bilateral a 3-4 Hz, que se activan durante la hiperventilación y el sueño, principalmente, habiénd-

dose descrito otros desencadenantes, como tareas cognitivas y estimulación luminosa. No es infrecuente que se observen descargas focales en región frontal central bilateral, pero también en otras regiones, sin que esto excluya el diagnóstico.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

El tratamiento de las ausencias empieza por un buen diagnóstico. Por sus características clínicas, son crisis que pueden pasar desapercibidas o bien ser erróneamente diagnosticadas como crisis parciales, sobre todo en la edad adulta.

Una vez que tenemos el diagnóstico, y como en todos los tipos de epilepsia, es importante individualizar el tratamiento, ya que éste va a depender de una serie de factores individuales como el género, la edad y la presencia de comorbilidades.

A pesar de que es un síndrome benigno y que las crisis se consideran autolimitadas en el tiempo y, en algunos casos, limitadas a una edad, se recomienda tratar a los pacientes, ya que las crisis suelen repetirse varias veces en un día e interferir con la calidad de vida y el rendimiento cognitivo. Ante la sospecha clínica en un niño, conviene realizar un EEG, que suele confirmar el diagnóstico, mostrando los hallazgos típicos comentados previamente, que en la infancia son fácilmente detectables, sobre todo durante la hiperventilación (HV).

2.2. Fármacos de primera elección

No hay muchos estudios aleatorizados en los que podamos basar nuestra decisión terapéutica. Las guías y las recomendaciones sobre el tratamiento se basan sobre todo en series de pacientes y en la opinión de expertos.

En los últimos años contamos con un gran número de FAE para tratar las crisis, pero sólo cinco han sido aprobados para el tratamiento en la EGI:

- ▶ La etosuximida (ESX).
- ▶ El ácido valproico (VPA).
- ▶ El topiramato (TPM).
- ▶ El levetiracetam (LEV).
- ▶ El perampanel (PER).

Además, a diferencia de otros tipos de epilepsia, en la epilepsia de ausencias, los mejor avalados son FAE de los denominados “clásicos”.

2.2.1. Etosuximida

Es el FAE de elección para el tratamiento, tal como demuestran los estudios. Dicho FAE consigue controlar las ausencias en el 70 % de los casos, pero no se debe administrar en monoterapia si existe otro tipo de crisis generalizadas, ya que sólo es eficaz para las ausencias³ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

Los principales efectos adversos son los gástricos, por lo que se recomienda tomarlo con las comidas.

2.2.2. Ácido valproico

El ácido valproico es el otro fármaco de elección en el tratamiento de las ausencias⁴, y consigue un control de las crisis en un porcentaje elevado de pacientes (88-95 %) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

La combinación de estos dos FAE ha mostrado una eficacia superior a la del tratamiento en monoterapia, consiguiendo el control, no sólo de las ausencias, sino también de otros tipos de crisis. Los estudios demuestran que la eficacia de estos dos FAE en monoterapia es similar⁵ y superior al tratamiento con

otros FAE como lamotrigina (LTG), aunque el perfil de efectos adversos del VPA es peor que el de la ESX y la LTG (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

2.2.3. Otros fármacos

Otros FAE clásicos como las benzodicepinas (BZD), o incluso la acetazolamida, se han utilizado para el tratamiento de estas crisis, vigilando los efectos adversos y la tolerancia.

Entre los nuevos FAE, la LTG y LEV son los más utilizados (**nivel de evidencia III**) aunque el TPM también está aprobado para el tratamiento en EGI. Hay estudios recientes con dos FAE de los considerados de nueva generación, perampanel (PER) y brivaracetam (BRIV)^{6,7} que muestran eficacia en la EGI y concretamente en el tratamiento de las ausencias.

La **lamotrigina** es eficaz, consiguiendo control en hasta el 50 % de los casos⁸. Hay un estudio en el que se compara con VPA, consiguiendo una eficacia similar pero requiriendo más tiempo para alcanzarla, lo cual se atribuye a la pauta de escalada lenta de dosis de LTG⁹ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Se ha comparado LTG frente a VPA asociado a ESX, siendo más eficaz esta última combinación¹⁰ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Los efectos cognitivos fueron menores con ESX.

Los resultados con **levetiracetam** son más variados. Mientras hay estudios que refieren que se controlan las crisis hasta en un 50 % de pacientes con buena tolerancia¹¹ (**nivel de evidencia IV**), en otro se presenta una serie de niños en los que hubo empeoramiento de las crisis¹² (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

No hay estudios con series grandes de pacientes que avalen el uso sistemático del **topiramato** y la **zonisamida** (ZNS) en el tratamiento de las ausencias, pero la experiencia con algún grupo de pacientes muestra que el TPM puede controlar hasta en el 48 %¹³ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

Respecto a los FAE nuevos, hay estudios puntuales que muestran eficacia (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). Grande-Martin *et al.* en 2017 publicaron que un paciente adulto con EGI refractaria que cursaba con ausencias de inicio en la infancia y crisis con evolución tónico-clónica bilateral de inicio en la adolescencia, que fue tratado con BRIV, tras haber probado otros FAE sin conseguir el control, controló clínicamente las ausencias, tal como se comprobó en un EEG con una dosis de BRIV de 100 mg al día¹⁴. Otro estudio más reciente muestra la eficacia del BRIV por vía intravenosa en el tratamiento del estatus de ausencia. En el ensayo clínico que mostró la eficacia del PER en las crisis generalizadas tónico clónicas, se analizó un subgrupo de pacientes con ausencias y mioclonías, y no se evidenció empeoramiento de estas crisis, observando una mejoría al comparar con placebo, aunque el estudio no permitía valorar la eficacia del PER en este tipo de crisis¹⁵.

Los estudios con nivel de evidencia I que muestren cuál es el mejor tratamiento inicial en las ausencias se han realizado en población infantil. En el resto de situaciones, la elección se basa en la opinión de expertos y en factores individuales (**fig. 1**) (**nivel de evidencia III y IV, grado de recomendación C**).

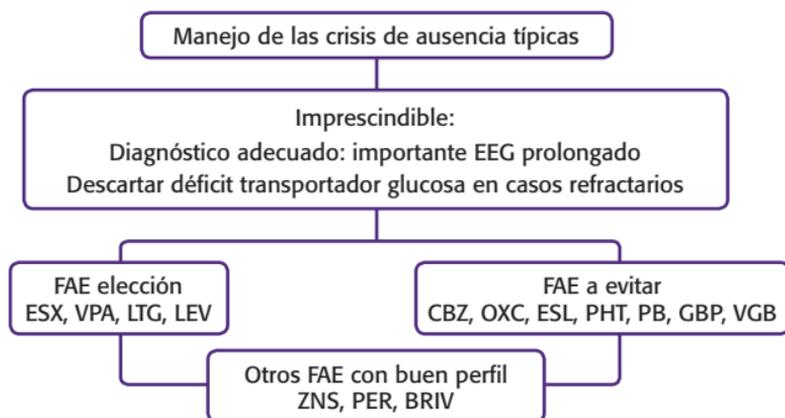


Figura 1. Manejo de las ausencias.

2.3. Dosis y escalada de dosis:

Las dosis y la posología se muestran en la **tabla I**.

Tabla I. Presentación, posología y administración de los FAE indicados en el tratamiento de las ausencias

| FAE | Presentación | Dosis inicial | Mantenimiento |
|-----|--|---|--|
| VPA | Depakine®: comprimidos recubiertos 200 y 500 mg, sol 200 mg/ml (frasco de 60 ml), vial 400 mg Depakine Chrono®: comprimidos recubiertos de 300 y 500 mg | Adultos: 200 mg/8 h; el Chrono 500 mg/12 horas Niños: 20-40 mg/kg/día según el peso Estatus: 20-40mg/kg iv (bolo 3-6 mg/kg/min), se puede repetir dosis 20 mg/kg si no se controla | Adultos: aumentos de 200 mg/día a intervalos de 3 días hasta un máximo de 2,5-3 gr/día. En la forma Chrono: 20-40 mg/kg/día. Niño: aumentar 5-10 mg/kg/día a la semana hasta 30-60 mg/kg/día en tres dosis (en epilepsias graves hasta 200 mg/kg/días) |
| ESM | Etosuximida: cápsulas 250 mg, Zarontin® jarabe 250 mg/ml (frasco de 200 ml) | Adultos: 500 mg/día. Niños < 6 años: 15 mg/kg/día en dos tomas; > 6 años: 500 mg/día | Adultos: aumentos de 250 mg/día cada 4-7 días hasta un máximo de 2.000 mg/día Niños < 6 años: incrementos semanales hasta 15-40 mg/kg/día (máximo 1,5g/día) Niños > 6 años: incrementos semanales 250 mg/día hasta un máximo de 1.500 mg/día) |
| LTC | Crisomet® comprimidos dispersables 2,5,25,50,100,200 mg Labileno® comprimidos dispersables 5,25,50,100,200 mg Lamictal comprimidos dispersables 2,5,25,50,100,200 mg | Adultos: inicial 12,5-25 mg/día, Aumentos semanales 12,5-25 mg/día** Niños: 2 mg/kg (0,2 mg/kg asociada a valproato) | Adultos: mantenimiento 200-400 (100-200 mg/día asociado a ácido valproico), Niños: 5-15 mg/kg/día (1-5 mg/kg/día, asociado a ácido valproico) |

*CNZ clonazepam, CLB clobazam, MDZ midazolam, DZP diazepam

Tabla I. Presentación, posología y administración de los FAE indicados en el tratamiento de las ausencias (cont.)

| FAE | Presentación | Dosis inicial | Mantenimiento |
|------------|---|---|--|
| CNZ* | Rivotril®: Comp 0,5 y 2 mg, amp 1mg/ml, got 2,5 mg/ml | Adultos: inicio 0,25 mg/día Niños: 1-3 mg/día Estatus: 1 mg iv bolo (máximo 0,5 mg/min). Si es necesario se puede repetir un bolo pasados 5 minutos. Máximo 3 mg En niños 200-400 mcg; perfusión 0,5-1 mg en 24 h | Adultos: aumento progresivo hasta 0,5-6 mg/día Niños: 1-3 mg/día (0,05-0,2 mg/kg/día) |
| CLB* | Noiafren®: comprimidos 10 y 20 mg | Adultos: 10-30 mg/día Niños: 0,25 mg/kg. | Adultos: 30-60 mg/día Niños: 0,5-1 mg/kg/día |
| MDZ* | Midazolam, bucal, intranasal, iv | Estatus Adultos: 5-10 mg iv (5 mg iv ancianos < 40 kg) Niños: 0,15-0,3 mg/kg | |
| DZP* | Diazepam | 5-10 mg iv bolo (máximo 5mg/min). Si es necesario se puede repetir hasta un máximo de 20 mg (dosis total) vía rectal 10-30 mg | |

*CNZ clonazepam, CLB clobazam, MDZ midazolam, DZP diazepam

Tabla I. Presentación, posología y administración de los FAE indicados en el tratamiento de las ausencias (cont.)

| FAE | Presentación | Dosis inicial | Mantenimiento |
|------------|---|---|--|
| TPM | Topamax®: cápsulas dispersables 15,25,50 mg y comprimidos 25,50,100 y 200 mg | <p>Adultos politerapia: 25-50 mg/día</p> <p>Adultos monoterapia: 25 mg/día</p> <p>Niños > 2 años politerapia: 1-3 mg/kg/día en toma única.</p> <p>Niños > 11 años monoterapia: 0,5-1 mg/kg/día en toma única nocturna</p> | <p>Adultos politerapia: Incrementos semanales de 25-50 mg/día hasta un máximo de 1.600 mg/día, generalmente 100-400 mg/12 h.</p> <p>Adultos monoterapia: Incremento semanal de 25-50 mg/día hasta dosis de mantenimiento 100 mg/día (máximo 500 mg/día)</p> <p>Niños > 2 años politerapia: Incrementos semanales de 1-3 mg/kg/día hasta 5-9 mg/kg/día (máximo 30 mg/kg/día), en dos tomas</p> <p>Niños > 11 años monoterapia: Incremento semanal o quincenal según respuesta 0,5-1 mg/kg/día hasta 3-6 mg/kg/día (máximo 500 mg/día)</p> |
| LEV | Kepra®: comprimidos cubierta pelicular 1, 250 y 500 mg, Solución (viales de 15 mg), 100 mg/ml | <p>Adultos: 500 mg/12 h</p> <p>Niños: 250 mg/día</p> <p>Estatus: 2.500-4.000 MG en bolo iv (10 minutos), se puede repetir dosis 1.500-3.000 mg iv</p> | <p>Adultos: incrementos cada 1-2 semanas de 500 mg/12 h. Máximo 3.000 mg/día.</p> <p>Niños: 250-2000 mg/día</p> |
| ZSM | Zonegrán®: cápsulas 25, 50 y 100 mg | <p>Adultos: 100 mg/día</p> <p>Niños: 2 mg/kg/día</p> | <p>Adultos: 200-400 mg/día</p> <p>Niños: 4-8 mg/kg/día</p> |

*CNZ clonazepam, CLB clobazam, MDZ midazolam, DZP diazepam

Tabla I. Presentación, posología y administración de los FAE indicados en el tratamiento de las ausencias (cont.)

| FAE | Presentación | Dosis inicial | Mantenimiento |
|------|--|---|--|
| PER | Perampanel comp 2,4, 6, 8, 12 mg | Adultos y niños mayores de 12 años: 2 mg/día en una toma por la noche | Adultos: incrementar 2 mg cada dos semanas hasta 6-8 mg/d |
| BRIV | Brivaracetam comprimidos 25, 50, 75, 100 Solución intravenosa: 10 mg/ml Solución oral 10 mg/ml | Adultos: inicio 50-100 mg al día según tolerancia en dos tomas Estatus: 200-300 mg iv en bolo (sólo dos casos en literatura) | Adultos: aumentar 50 mg a la semana según tolerancia y mantenimiento entre 50 y 200 mg al día |

*CNZ clonazepam, CLB clobazam, MDZ midazolam, DZP diazepam

2.4. Consideraciones especiales

La ESX es de elección, si no hay otro tipo de crisis, situación poco frecuente.

Si es un varón, el tratamiento de elección continúa siendo el VPA y, si no hay control, se asociaría ESX (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

En segundo lugar, si las crisis no se controlan, se debe probar la combinación VPA-LTG, vigilando la pauta de ascenso de dosis de LTG que debe ser lenta, aumentando 12,5 mg cada dos semanas hasta 100-150 mg al día (en función del peso) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

En caso de **obesidad** o coexistencia de **migraña**, la opción de la ZNS se puede considerar, aunque oficialmente no está aprobada para el tratamiento en EGI. Hay estudios que demuestran su buena tolerabilidad y eficacia en este tipo de epilepsia¹⁶ (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**). El TPM, aunque aprobado para el tratamiento en EGI, puede

presentar EA tanto cognitivos como de otra índole que deben ser considerados y vigilados (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

El LEV puede pautarse de forma más rápida asociada a VPA por lo que, en casos en los que sea necesario conseguir un rápido control, se prefiere a los anteriores, ya que se puede administrar vía endovenosa y por vía oral, realizando escalada rápida. Hay que vigilar con este FAE alteraciones conductuales y cognitivas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

En el caso de las niñas y debido a las últimas noticias en relación con el VPA y los niños nacidos de madres en tratamiento con el FAE, se consideran en el tratamiento la LTG y LEV en primer lugar, utilizando el VPA sólo en casos en los que no haya respuesta a otro FAE. En el caso de la **mujer que desee quedarse embarazada**, los FAE de elección son la LTG y LEV, estando totalmente contraindicado el VPA en el momento actual.

2.4.1. Estatus de ausencia

En el caso de **estatus de ausencia**, entidad que puede pasar desapercibida si no se sospecha y si no se cuenta con un vídeo-EEG para monitorizar al paciente, no hay un tratamiento establecido de forma homogénea. No entraña la gravedad de otros estatus por lo que, a pesar de que se prolongue en el tiempo, no suele ser necesario el ingreso en UVI y se debe manejar de forma conservadora y, a ser posible, con EEG simultáneo (**fig. 2 y tabla II**). Sin embargo, hay que tener en cuenta que, en ocasiones, sobre todo si no se trata adecuadamente, el paciente puede presentar crisis tónico-clónicas generalizadas. En líneas generales, cada vez son más los autores que recomiendan iniciar el tratamiento del estatus de forma simultánea con BZD y otros FAE (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

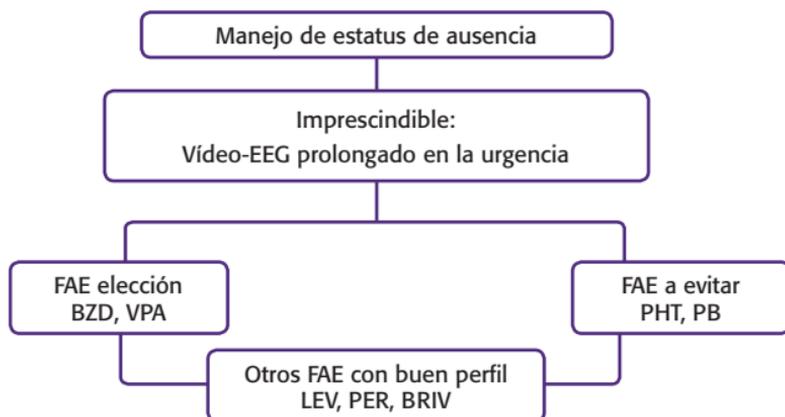


Figura 2. Tratamiento del estatus de ausencia (ver dosis y FAE en tabla II).

Administrar FAE de forma simultánea a BZD a pesar de que haya finalizado la crisis.

* Ácido **valproico** iv 20-40 mg/kg iv (bolo 3-6 mg/kg/min), se pueden repetir dosis 20 mg/kg.

* **Levetiracetam** iv: 2.500-4.000 mg en bolo iv (10 minutos), se pueden repetir dosis 1.500-3.000 mg iv.

2.3.2. Casos refractarios

Es importante tener en cuenta en casos de ausencias refractarias al tratamiento, que éstas pueden ser la expresión de un déficit del transportador de la glucosa ocasionado por una alteración genética en SCL2A1. Se debe descartar esta entidad en casos de ausencias de inicio precoz y cuando hay alteraciones del movimiento asociadas, ya que tiene un tratamiento específico con dieta cetogénica, que controla las crisis y mejora el pronóstico¹⁷. En esta línea, el síndrome de Doose o epilepsia mioclono astática puede cursar con ausencias frecuentes y refractarias al tratamiento que se asocian a episodios de pérdida de tono muscular, que pueden ser sutiles, y crisis tónico-clónicas generalizadas. El EEG tiene características específicas y el tratamiento de elección es el VPA asociado a ESX (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**).

2.5. Principales contraindicaciones y precauciones

El diagnóstico del tipo de epilepsia, en este caso, es fundamental ya que hay FAE que se utilizan en la epilepsia parcial, que empeoran este tipo de crisis, llegando a ocasionar estatus de ausencia.

Es importante saber los **FAE que se deben evitar** en este tipo de epilepsia debido a que producen agravamiento de las crisis. Estos FAE son la carbamazepina (CBZ) y derivados (oxcarbazepina [OXC], eslicarbazepina [ESL]), fenitoína (PHT) y fenobarbital (PB) (**nivel de evidencia IV**). Actúan como bloqueantes de canales de sodio y no deben administrarse en este grupo de pacientes. Si se pautaran en pacientes con EGI con predominio de crisis tónico-clónicas generalizadas refractarias a otros FAE de amplio espectro (situación que puede darse en algún caso de difícil control), se deben realizar monitorizaciones con vídeo-EEG prolongado para evaluar la presencia de ausencias. Otros FAE contraindicados por la misma razón son la gabapentina (GBP), vigabatrina (VGB) y tiagabina (TGB) (**nivel de evidencia IV**).

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

El vídeo-EEG es indispensable para el manejo de este tipo de crisis, que de otro modo son difíciles de detectar porque el paciente no es consciente de tenerlas, y tras las crisis puede continuar con su actividad habitual.

Es importante la observación por parte de la familia y del colegio en el caso de los niños. El tratamiento eficaz se traduce en una mejoría en los resultados escolares y en el rendimiento del trabajo en el caso de adultos con este tipo de crisis.

La monitorización prolongada con vídeo-EEG permite detectar ausencias sutiles en pacientes con un buen control

aparente de las crisis. Además, con la aplicación de maniobras de activación adecuadas, se pueden identificar factores que desencadenan este tipo de crisis (**nivel de evidencia IV**).

3.2. Stop por fracaso terapéutico

Según diferentes estudios, la mayoría de los pacientes que presentan sólo ausencias con inicio en la infancia se controlan bien con monoterapia con VPA. Un estudio reciente¹⁸, en el que analizan de forma retrospectiva 46 pacientes con ausencias juveniles durante 7 años, muestra que el 60 % de los pacientes respondió a una primera monoterapia con VPA. Sin embargo, al final del seguimiento, sólo el 43 % seguía en monoterapia. El resto de los pacientes (43 %) precisó tratamiento con dos FAE y 6 % con tres FAE (**nivel de evidencia IV**).

Dada la frecuencia de las crisis de ausencia, la evaluación de la respuesta terapéutica no debe demorarse y, ante la persistencia de crisis tras 2-3 semanas de tratamiento, se debe probar una segunda monoterapia, teniendo en cuenta que el fallo de la primera monoterapia supone un factor de mal pronóstico para el control de las crisis¹⁸ (**nivel de evidencia IV**).

3.3. Stop por respuesta terapéutica y duración del tratamiento

El pronóstico de la epilepsia de ausencias con criterios estrictamente considerados y definidos es excelente, llegando a tener remisión hasta en el 56-84 % según las series¹⁹. Callenbach *et al.* encuentran que sólo un 7 % de niños continúa con crisis 12-17 años tras el inicio de la epilepsia. Autores como Grosso afirman que el pronóstico depende mucho de los criterios de inclusión que se utilizan para diagnosticar a los pacientes²⁰. Considera dos grupos en función de si se utilizan los criterios de la ILAE, o los propuestos por Panayotopoulos y Loiseau, que son más estrictos, siendo mejor el pronóstico en este último grupo².

Se consideran factores de buen pronóstico el buen control de las crisis tras iniciar tratamiento con un fármaco antiepiléptico (FAE), y de mal pronóstico la persistencia de las crisis tras el primer FAE ensayado, el inicio después de los 8 años, haber presentado estatus de ausencia, así como presencia de anomalías focales en el EEG (algunos de estos factores son controvertidos). La presencia de mioclonías y de crisis con evolución tónico-clónica bilateral, que suele ocurrir pasados 9-10 años del inicio de las ausencias, es también un factor que complica el pronóstico.

Los estudios que revisan el pronóstico de las ausencias infantiles y juveniles encuentran que menos de la mitad de los pacientes se mantienen sin crisis tras retirar el tratamiento, y aconsejan mantener un tratamiento de por vida, considerando que existen sólo remisiones temporales de las crisis²¹. Asimismo, el trabajo de Danhofer muestra que todos los pacientes de la serie continuaban con tratamiento tras siete años de seguimiento¹⁸.

En la infancia, en los niños con factores de buen pronóstico, se plantea retirar el tratamiento tras 3-5 años libres de crisis pero, en cualquier caso, se recomienda un seguimiento prolongado de los niños con ausencias de hasta 18-20 años dado que no son muchos los estudios en adultos con ausencias que analicen datos de forma retrospectiva^{19,20} (**nivel de evidencia IV**).

3.4. Indicación de suspensión de tratamiento y forma de suspensión

En la infancia, se debe intentar siempre retirar el tratamiento cuando hayan pasado al menos 3-5 años sin evidencia de crisis. La retirada debe ser progresiva y es muy recomendable realizar un vídeo-EEG tras haber suspendido totalmente la medicación para descartar crisis sutiles. Se debe tener en cuenta también que la actividad epileptiforme puede persistir en el EEG incluso en pacientes sin crisis y sin medicación (**nivel de evidencia IV**).

4. TRAS STOP

4.1. Conducta en caso de recidiva

En el caso de las ausencias, las recidivas pueden pasar desapercibidas y es importante tener un seguimiento estrecho del paciente, identificando bien las crisis y los signos indirectos de las mismas, como pueden ser los problemas en el aprendizaje u otros síntomas de inatención sutiles en el adulto. Ante datos sugerentes de crisis, se debe realizar un vídeo-EEG y, si se confirman las crisis, reiniciar el tratamiento que consiguió controlarlas con las mínimas dosis posibles (**nivel de evidencia IV**).

Bibliografía

1. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM. Newly diagnosed epilepsy in children: presentation at diagnosis. *Epilepsia*. 1999; 40(4): 445-52.
2. Loiseau P, Loiseau J, Picot MC. One-year mortality in Bordeaux cohort: the value of syndrome classification. *Epilepsia*. 2005; 46(Suppl 11): 11-4.
3. Blomquist HK, Zetterlund B. Evaluation of treatment in typical absence seizures. The roles of long-term EEG monitoring and ethosuximide. *Acta Paediatr Scand*. 1985; 74(3): 409-15.
4. Covanis A, Gupta AK, Jeavons PM. Sodium valproate: monotherapy and polytherapy. *Epilepsia*. 1982; 23(6): 693-720.
5. Callaghan N, O'Hare J, O'Driscoll D, O'Neill B, Daly M. Comparative study of ethosuximide and sodium valproate in the treatment of typical absence seizures (petit mal). *Dev Med Child Neurol*. 1982; 24(6): 830-6.
6. Villanueva V, Montoya J, Castillo A, Mauri-Llerda JÁ, Giner P, López-González FJ, et al. Perampanel in routine clinical use in idiopathic generalized epilepsy: The 12-month GENERAL study. *Epilepsia*. 2018; 59(9): 1740-52.
7. Strzelczyk A, Kay L, Bauer S, Immisch I, Klein KM, Knake S, et al. Use of rivaracetam in genetic generalized epilepsies and for acute, intravenous treatment of absence status epilepticus. *Epilepsia*. 2018; 59(8): 1549-56.

8. Frank LM, Enlow T, Holmes GL, Manasco P, Concannon S, Chen C, et al. Lamictal (lamotrigine) monotherapy for typical absence seizures in children. *Epilepsia*. 1999; 40(7): 973-9.
9. Coppola G, Auricchio G, Federico R, Carotenuto M, Pascotto A. Lamotrigine versus valproic acid as first-line monotherapy in newly diagnosed typical absence seizures: an open-label, randomized, parallel-group study. *Epilepsia*. 2004; 45(9): 1049-53.
10. Glauser TA, Cnaan A, Shinnar S, Hirtz DG, Dlugos D, Masur D, et al.; Childhood Absence Epilepsy Study Team. Ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy: initial monotherapy outcomes at 12 months. *Epilepsia*. 2013; 54(1): 141-55.
11. Verrotti A, Cerminara C, Domizio S, Mohn A, Franzoni E, Coppola G, et al. Levetiracetam in absence epilepsy. *Dev Med Child Neurol*. 2008; 50(11): 850-3.
12. Auvin S, Chhun S, Berquin P, Ponchel E, Delanoë C, Chiron C. Aggravation of absence seizure related to levetiracetam. *Eur J Paediatr Neurol*. 2011; 15(6): 508-11. Doi: 10.1016/j.ejpn.2011.05.007. Epub 2011 Jun 15.
13. Piña-Garza JE, Schwarzman L, Wiegand F, Hulihan J. A pilot study of topiramate in childhood absence epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2011; 123(1): 54-9.
14. Grande-Martín A, Sopelana-Garay D, Pardal-Fernández JM, Sánchez-Honrubia RM, Sánchez-Larsen AA. Exceptional response to brivacetam in a patient with refractory idiopathic generalized epilepsy and absence seizures. *Epileptic Disord*. 2018; 20(1): 60-4.
15. Rohrer A, Brigo F, Höfler J, Kalss G, Neuray C, Dobesberger J, et al. Perampanel for the treatment of primary generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Expert Opin Pharmacother*. 2016; 17(10): 1403-11.
16. Marinas A, Villanueva V, Giráldez BG, Molins A, Salas-Puig J, Serratos JM. Efficacy and tolerability of zonisamide in idiopathic generalized epilepsy. *Epileptic Disord*. 2009; 11(1): 61-6.
17. Ragona F, Matricardi S, Castellotti B, Patrini M, Freri E, Binelli S, et al. Refractory absence epilepsy and glut1 deficiency syndrome: a new case report and literature review. *Neuropediatrics*. 2014; 45(5): 328-32.
18. Danhofer P, Brazdil M, Oslejskova H, Kuba R. Long-term seizure outcome in patients with juvenile absence epilepsy; a retrospective study in a tertiary referral center. *Seizure*. 2014; 23(6): 443-7. doi: 10.1016/j.seizure.2014.03.002. Epub 2014 Mar 12.

19. Callenbach PM, Bouma PA, Geerts AT, Arts WF, Stroink H, Peeters EA, et al. Long-term outcome of childhood absenceepilepsy: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsy Res.* 2009; 83(2-3): 249-56.
20. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognosticfactors. *Epilepsia.* 2005; 46(11): 1796-801. PubMed PMID: 16302860.
21. Aiguabella M, Falip M, Veciana M, Climent MA, Miró J, Moreno I, et al. Longterm prognosis of juvenile absence epilepsy. *Neurologia.* 2011; 26(4): 193-9.

EPILEPSIA EN PACIENTE GESTANTE/CON DESEO GENÉSICO

9



1. INTRODUCCIÓN

Durante la gestación, la frecuencia de crisis epilépticas no sufre modificaciones en el 60 % de las pacientes; sólo un pequeño número (15 %) tendrá un empeoramiento. Entre los factores que influyen están la falta de sueño, los vómitos, el incumplimiento terapéutico por miedo a los efectos teratogénicos y el descenso de los niveles de los fármacos antiepilépticos (FAE) por el aumento del aclaramiento de éstos en el embarazo (**nivel de evidencia II**)¹⁻⁴.

Hay que evitar las crisis epilépticas en el embarazo, sobre todo las generalizadas, por el riesgo de trauma abdominal debido a las caídas, parto prematuro y abortos (**nivel de evidencia IV**). La principal preocupación de las mujeres epilépticas con respecto al deseo de tener hijos es la posibilidad de efectos teratógenos^{5,6}.

2. FASE PREGESTACIONAL

2.1. Start

► **Indicaciones de inicio de tratamiento**^{5,6}.

- Todas las mujeres epilépticas en edad fértil deben ser consideradas posibles futuras embarazadas.
- Las indicaciones de inicio de tratamiento son las mismas que en cualquier otro momento del ciclo vital de la mujer.

► **Fármacos de primera elección**^{1,5,6}.

- **Lamotrigina** y **levetiracetam** son los FAE más recomendados en las guías de práctica clínica y opiniones de expertos (**nivel de evidencia IV**).
- Utilizar si es posible la monoterapia (riesgo de malformaciones fetales del 6 % en politerapia frente al 3,7 % en monoterapia).

- Evaluar la posibilidad de retirada o de ajustes de tratamiento para el embarazo.
- Administrar 5 mg de ácido fólico 3 meses antes de la gestación y durante el embarazo para disminuir la probabilidad de aparición de defectos del tubo neural (**nivel de evidencia III**).

▮ **Dosis y escalada de dosis si procede.**

- Siempre se debe intentar el uso de la dosis mínima eficaz. En el caso de la lamotrigina, se ha descrito que dosis inferiores a 325 mg/dl tienen menor riesgo de malformaciones fetales. Con levetiracetam no se ha demostrado menor riesgo con una dosis mínima^{1,5}.

▮ **Consideraciones especiales.**

- Planificar siempre que sea posible el embarazo^{5,6}.
- Informar de los efectos teratogénos de los FAE^{1,5-9}:
 - El ácido valproico es el FAE que tiene un mayor riesgo de malformaciones congénitas mayores (10 %), con riesgo dosis dependiente (25 % si dosis > de 1.450 mg/día frente al 6,3 % con dosis < 650 mg/día). Se ha asociado a malformaciones del tubo neural (espina bifida), defectos del septo atrial, hendiduras faciales e hipospadias. Se ha visto hasta en un 30-40 % de los niños expuestos que empeora el coeficiente intelectual (CI) con habilidades verbales y no verbales, memoria y funciones ejecutivas más pobres. Recientemente se ha alertado de riesgo de trastorno del espectro autista (**nivel de evidencia II**)^{10,11}.
 - Las malformaciones congénitas las encontramos también con los otros **FAE clásicos**: fenobarbital (5,4-7,4 %), carbamazepina (2,6-5,5 %) y fenitoína (2,9-6,4 %) (**nivel de evidencia II**).
 - El riesgo de malformaciones congénitas de oxcabazepina estaría entre 2,2 y 7,3 % y de topiramato entre 3,9-4,6 % (**nivel de evidencia II**).

- **Lamotrigina** (riesgo de malformaciones congénitas entre 2-3,5 %) y **levetiracetam** (riesgo entre 0,7-3,3 %) parecen ser más seguros (**nivel de evidencia II**).
- No existen datos de otros FAE nuevos como lacosamida, perampanel, eslicarbazepina o brivaracetam.
- Se debe informar de los riesgos para el feto de la supresión brusca de los FAE.
- ▮ Principales contraindicaciones o precauciones
 - Hay que evitar el ácido valproico o fenobarbital si hay otra alternativa eficaz.
 - Actitud a seguir **si la paciente toma ácido valproico**¹²:
 - Intentar evitar su utilización en mujeres de edad fértil salvo que sea el único fármaco eficaz.
 - Informar de los riesgos cuando se toma en el embarazo.
 - Explicar a la paciente que es obligatorio el uso de un método anticonceptivo eficaz de forma continuada durante todo el tratamiento, así como descartar embarazo antes de iniciar el tratamiento.
 - Firmar el formulario anual de conocimiento de riesgo una vez al año. Entregar a la paciente la *Guía de la paciente*, recientemente aprobada por la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) del Ministerio de Sanidad.

2.2. Stop

- ▮ **Monitorización del resultado:** igual que en cualquier otro momento del ciclo vital de la mujer. El mejor predictor de control de crisis en el periodo gestacional es el buen control previo al embarazo.
- ▮ **Stop por fracaso terapéutico:**
 - No se recomienda interrumpir el FAE antes de la gestación (**nivel de evidencia IV**).

En caso de mal control con lamotrigina, se debe intentar el control con levetiracetam y viceversa.

- No se deben hacer cambios de tratamiento salvo que sea necesario.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** aunque la respuesta sea óptima, no se debe interrumpir el FAE durante la gestación.
- ▶ **Duración del tratamiento:** no interrumpir el FAE durante la gestación salvo que sea necesario.
- ▶ **Indicaciones suspensión:** sólo se debe suspender en caso de reacción alérgica o efecto adverso grave, en cuyo caso se aconseja cita urgente con el neurólogo y cambio de FAE si es necesario.
- ▶ **Forma de suspensión:** igual que en cualquier otro momento del ciclo vital de la mujer.

2.3. Tras el stop

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** igual que en cualquier otro momento del ciclo vital de la mujer.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** igual que en cualquier otro momento del ciclo vital de la mujer.

3. EMBARAZO

- ▶ Controles periódicos en la Consulta de Alto riesgo Obstétrico y Neurología si queda embarazada.
- ▶ Hay que emplear el FAE que mejor controle las crisis, con las menores dosis y que tenga el menor número de efectos adversos^{1,4-6}:
 - No interrumpir el FAE durante la gestación.
 - No hacer cambios de tratamiento salvo que sea necesario.
 - Control estricto de los niveles de medicación (antes de la gestación, al inicio de cada trimestre, en el último

mes, cuando haya indicación clínica por crisis o por incumplimiento). Lamotrigina puede reducir su concentración en más de un 50 %, similar a levetiracetam y oxcarbazepina (**nivel de evidencia II**), en cuyo caso se debe ajustar la dosis.

4. PARTO^{5,6}

- ▶ El riesgo de crisis durante el parto es bajo (1-2 %) (**nivel de evidencia III**).
- ▶ Se recomienda el parto vaginal, en casos seleccionados puede ser necesario realizar una cesárea (si hay riesgo de crisis tónico-clónicas generalizadas o crisis parciales complejas prolongadas que dificulten la colaboración de la paciente).
- ▶ En las semanas previas hay que administrar suplementos de vitamina K (y al recién nacido) (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ No están contraindicadas las prostaglandinas para inducir el parto ni la anestesia epidural, si bien es conveniente que el anestesista conozca que la paciente es epiléptica.
- ▶ Se aconseja hidratación y evitar el dolor, evitándose la petidina por el riesgo de crisis.
- ▶ En caso de crisis, se debe tratar con benzodiazepinas sin/con otro FAE, evitando fenitoína.
- ▶ Mantener las dosis de los FAE sin cambios durante el parto y reducir inmediatamente después en el caso de que se hubiesen aumentado por disminución de los niveles durante el embarazo. En el caso de lamotrigina, ha de realizarse en los primeros días tras el parto.

5. LACTANCIA^{5,6}

- ▶ Es conveniente separar la toma de la medicación de los momentos de la lactancia.

- ▶ Se recomienda fraccionar las dosis.
- ▶ Todos los FAE pasan a la leche materna, aunque unos más que otros (gabapentina, levetiracetam, lamotrigina, primidona y topiramato en mayor medida) (**nivel de evidencia II**).
- ▶ Vigilar posibles efectos secundarios de la medicación en el caso de benzodiazepinas, fenobarbital o primidona (ansiedad/irritabilidad o somnolencia).
- ▶ En prematuros, valorar lactancia mixta los primeros días.
- ▶ Se debe respetar el horario del sueño.

Bibliografía

1. Whelehan A, Delanty N. Therapeutic strategies for treating epilepsy during pregnancy. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*. 2019; 20(3): 323-32.
2. Harden C, Lu C. Epilepsy in Pregnancy. *Neurol Clin*. 2019; 37: 53-62.
3. Patel SI, Pennell PB. Management of epilepsy during pregnancy: an update. *The Adv Neurol Disord*. 2016; 9(12): 118-29.
4. Voinescu PE, Park S, Chen LQ, Stowe ZN, Newport DJ, Ritchie JZ, et al. Antiepileptic drug clearances during pregnancy and clinical implications for women with epilepsy. *Neurology*. 2018; 91(13): e1228-e1236.
5. De la Peña P, Martínez M. Tratamiento antiepiléptico crónico en la mujer en la edad fértil. En: *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia SEN*. 2012; 119-28.
6. Arenas A, Chamorro MI. Epilepsia en la mujer y durante el embarazo. *Epilepsia en el hombre. Guía Andaluza de Epilepsia*. 2015. SADE. Barcelona: Vígera editores SLU; 2015. pp 247-59.
7. Tomson T, Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, et al. Comparative risk of major congenital malformations with eight different antiepileptic drugs: a prospective cohort study of the EURAP registry. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 530-38.
8. Cohen MJ, Meador KJ, May R, Loblein H, Conrad T, Baker GA, et al. Fetal antiepileptic drug exposure and learning and memory functioning at 6 years of age: The NEAD prospective observational study. *Epilepsy & Behavior*. 2019; 92: 154-64.

9. Bromley R, Weston J, Adab N, Greenhalgh J, Sanniti A, McKay AJ, et al. Treatment for epilepsy in pregnancy: neurodevelopmental outcomes in the child (review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 30;(10):CD010236. doi: 10.1002/14651858.CD010236.pub2. Review.
10. Vajda FJE, O'Brien TJ, Graham JE, Hitchcock AA, Lander CM, Eadie MJ. Antiepileptic drug polytherapy in pregnant woman with epilepsy. *Acta Neurol Scand*. 2018; 138(2): 115-21.
11. Wood AG, Nadebaum C, Anderson V, Reutens D, Barton S, O'Brien TJ, et al. Prospective assessment of autism traits in children exposed to antiepileptic drugs during pregnancy. *Epilepsia*. 2015; 56(7): 1047-55.
12. Guía para profesionales Sanitarios. Riesgos del uso de valproato (DEPAKINE/DEPAKINE CRONO) durante el embarazo y Programa de Prevención de Embarazos. Informe de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), junio 2018.

10

RETIRADA DEL TRATAMIENTO ANTIEPILÉPTICO CRÓNICO



1. STOP

- ▶ **Monitorización del resultado:** la monitorización se basa tanto en la anamnesis con la presencia de crisis con correlato clínico como en ocasiones la realización de electroencefalograma de control, especialmente en aquellos síndromes epilépticos o casos en los que exista riesgo de presentar crisis que pasen desapercibidas.
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** no se aplica en el campo de la epilepsia, en caso de que no se consiga el control del paciente con un tratamiento en monoterapia, se planteará el empleo de otro fármaco o bien la politerapia racional, tratando de lograr un adecuado control de las crisis con dosis bajas de dos fármacos, aprovechando distintos mecanismos de acción y evitando efectos adversos gracias al uso de dosis relativamente bajas.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:**
 - ¿Cuándo plantear la retirada del tratamiento? Tras un periodo mínimo de 2-3 años de remisión de la enfermedad (ausencia completa de crisis y auras) con medicación antiepiléptica a dosis estable (**nivel de evidencia I**)¹.
 - ¿Cuál es el riesgo de recurrencia? Tras 2-3 años de ausencia de crisis, el riesgo de recurrencia es de un 22 % (19-26 %) en el primer año, 28 % (24-32 %) en los dos primeros años y 34 % (28-40 %) en los 4 primeros años tras la suspensión del tratamiento. El riesgo de recurrencia manteniendo el tratamiento es de un 20 %. Dos de cada tres recurrencias se producen en el primer año tras la retirada de la medicación. En definitiva, el riesgo de recurrencia tras la retirada de los fármacos antiepilépticos es mayor en los dos primeros años y algo superior al de mantener el tratamiento (**nivel de evidencia I**)². El riesgo de recurrencia es algo menor en epilepsias infantiles que en las de inicio en la edad adulta (**nivel de evidencia II**).

- Cuando el tiempo en libertad de crisis con tratamiento antiepiléptico se prolonga hasta 4-5 años, el riesgo de recurrencia al retirarlo es algo menor (**nivel de evidencia II**)³.
- **Factores que suponen un mayor riesgo de recurrencia:** los siguientes factores se han relacionado con un incremento en el riesgo de recurrencia al retirar la medicación (**nivel de evidencia II**)⁴:
 - Epilepsia de inicio antes de los 2 años de edad o por encima de los 12 años.
 - Cociente intelectual inferior a 70.
 - Epilepsia sintomática a una lesión anatómica.
 - Epilepsia con crisis generalizadas o crisis mioclónicas.
 - Crisis multifocales o prolongadas.
 - Presencia de crisis estando bajo tratamiento antiepiléptico en fase de mantenimiento.
 - Necesidad de biterapia o politerapia para controlar las crisis.
 - EEG anormal (anomalías epileptiformes o enlentecimiento focal) en el año previo o en el transcurso de la retirada del tratamiento.

El incremento de riesgo asociado a cada uno de ellos es relativamente bajo, y ninguno contraindica de forma absoluta la realización de un intento de retirada. No obstante, conviene tenerlos en cuenta y advertir al enfermo, especialmente si coexisten varios. Los más influyentes son la etiología y el síndrome epiléptico (**nivel de evidencia II**)⁵.

- ▶ **Duración del tratamiento:** como se comentó en el apartado anterior, tras un periodo mínimo de 2-3 años de remisión de la enfermedad (ausencia completa de crisis y auras), con medicación antiepiléptica a dosis estable puede hacerse un intento de retirada (**nivel de evidencia I**).

En caso contrario, deberá mantenerse el tratamiento de manera crónica a la dosis mínima eficaz y monitorizando la presencia de efectos adversos.

- ▶ **Indicaciones de suspensión:** las referidas en el apartado anterior o la presencia de efectos adversos significativos, contraindicaciones o control subóptimo, en cuyos casos se sustituirá por otro fármaco.
- ▶ **Forma de suspensión:** la decisión de suspender el tratamiento antiepiléptico debe ser tomada de forma conjunta entre el médico y el paciente, tras informarle adecuadamente de los beneficios y riesgos que comporta (**nivel de evidencia IV**). Además del riesgo de recurrencia, habrá que tener en cuenta las circunstancias personales del paciente: si conduce o trabaja en circunstancias potencialmente peligrosas en caso de tener una crisis, problemas sociales o psicológicos en caso de recurrencia, efectos secundarios que experimenta en relación con el tratamiento, deseo de embarazo, comorbilidad y necesidad de otros tratamientos, etc.

El decreto de epilepsia y conducción no especifica claramente la actitud a tomar sobre la capacidad de conducir vehículos de motor del grupo 1 (coches particulares) en caso de retirada de medicación. Literalmente dice: "A criterio neurológico, se podrá impedir la conducción desde el inicio de la retirada del tratamiento y durante el plazo de 6 meses tras el cese del mismo". Parece prudente recomendar a los pacientes que han presentado crisis con alteración de conciencia que no conduzcan durante el periodo de retirada de la medicación y los 6 meses siguientes. Si el paciente sufriera una crisis se deberá reinstaurar el tratamiento y estará inhabilitado para conducir hasta transcurrido un año sin sufrir nuevas crisis. Para poder conducir vehículos profesionales deben haber transcurrido 10 años sin crisis y sin tratamiento antiepiléptico.

► **Retirada del tratamiento tras cirugía de epilepsia.**

Transcurridos uno o dos años tras la cirugía y en ausencia de crisis, se puede plantear una retirada paulatina de la medicación. El riesgo de recurrencia es de un 14 % (4-37 %) en el primer año, 21 % (8-45 %) en los dos primeros años y 29 % a los 5 años de la retirada del tratamiento (**nivel de evidencia II**)⁶.

El riesgo de recurrencia es menor cuando la cirugía se ha realizado precozmente y la lesión era una esclerosis mesial temporal o se localizaba en la región temporal anterior⁷. Una historia prolongada de epilepsia previa a la cirugía, las resecciones neocorticales, la ausencia de lesión anatomopatológica identificable en la pieza quirúrgica o la presencia de actividad epileptiforme en el EEG tras la cirugía son factores que predicen un mayor riesgo de recidiva (**nivel de evidencia II**)⁸.

► **En cuánto tiempo se aconseja suprimir la medicación.**

Aunque no todos los estudios son concluyentes, parece que una retirada lenta de la medicación se asocia a menor riesgo de recurrencia (**nivel de evidencia III**). Por tanto, es recomendable ir reduciendo paulatinamente las dosis, hasta suspender la medicación en un periodo de 1 a 3 meses, según el fármaco. La retirada de benzodiazepinas y, sobre todo, de fenobarbital, debe ser especialmente lenta, prolongándose hasta 6 o, incluso, 12 meses.

En caso de partir de una politerapia, se recomienda ir retirando los fármacos paulatinamente de uno en uno.

2. TRAS EL STOP

- **Conducta en caso de recidiva:** habitualmente, si las crisis reaparecen al retirar el tratamiento, su reinstauración conlleva el control de la epilepsia, y el 80-90 % de los pacientes no sufren nuevas crisis una vez que vuel-

ven a tomar su medicación (**nivel de evidencia I**). Sin embargo, un 10-20 % de los casos recidivan en forma de epilepsia farmacorresistente, que no responde al tratamiento que con anterioridad la mantenía controlada. El riesgo de que esto ocurra es mayor cuando se trata de una epilepsia sintomática a una lesión focal o el paciente presenta un déficit intelectual (**nivel de evidencia I**).

- **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** tras la suspensión eficaz del tratamiento, la necesidad de seguimiento dependerá de la causa de la epilepsia, la duración de la enfermedad y del pronóstico asociado a ésta. Se debe instruir al paciente y sus familiares en la vigilancia de posibles nuevos episodios, en cuyo caso se deberá consultarse nuevamente.

Bibliografía

1. Beghi E, Giussani G, Grosso S, Iudice A, La Neve A, Pisani F, et al. Withdrawal of antiepileptic drugs: guidelines of the Italian League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2013; 54(Suppl 7): 2-12.
2. Braun KP, Schmidt D. Stopping antiepileptic drugs in seizure-free patients. *Curr Opin Neurol*. 2014; 27(2): 219-26.
3. Britton JW. Antiepileptic drug therapy: when to start, when to stop. *Continuum (Minneap Minn)*. 2010; 16(3 Epilepsy): 105-20.
4. Falip M, Martín M. Supresión del tratamiento antiepileptico crónico. En: *Guía oficial de práctica clínica en epilepsia*. SEN; 2012: 165-70.
5. Schachter SC. Determining when to stop antiepileptic drug treatment. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(2): 211-5.
6. Cese del tratamiento farmacológico crónico. Cese de FAE en pacientes tras cirugía. En: *Guía Andaluza de Epilepsia 2015*. pp. 379-88. Disponible en <https://escueladepacientes.es/images/Pdfs/SADE%20-%20Gu%C3%ADa%20Andaluza%20de%20Epilepsia%202015.pdf>
7. Lamberink HJ, Otte WM, Geleijns K, Braun KP. Antiepileptic drug withdrawal in medically and surgically treated patients: a meta-analysis of seizure recurrence and systematic review of its predictors. *Epileptic Disord*. 2015; 17(3): 211-28.

8. Tang L, Xiao Z. Can electroencephalograms provide guidance for the withdrawal of antiepileptic drugs: A meta-analysis. *Clin Neurophysiol.* 2017; 128(2): 297-302.

PROTOCOLO DE MANEJO DE UNA CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA EN URGENCIAS

11



1. INTRODUCCIÓN

El objetivo de este apartado es describir la evidencia existente en cuanto al manejo no farmacológico de una crisis epiléptica tónico-clónica generalizada en Urgencias.

Este tipo de crisis fue reproducida por primera vez por Bancaud en 1974 estimulando el córtex orbitofrontal. Aunque se llama tónico-clónica generalizada, afecta predominantemente córtex frontal y parietal de asociación, tálamo, ganglios de la base y tronco.

Como su nombre define, presenta una **fase tónica** en que los músculos están tensos y las cuerdas vocales se cierran, produciéndose un sonido característico (el llamado grito epiléptico), hay pérdida de conciencia, la persona puede caer al suelo y morderse la lengua. Esta fase es seguida de una **fase clónica** en que los músculos predominantemente proximales se contraen y relajan, al inicio a gran velocidad y progresivamente más lento hasta que finaliza la crisis. Tras la fase clónica en paciente entra en un periodo denominado poscrítico en el que presenta debilidad muscular generalizada, pudiendo presentar incontinencia de esfínteres y estupor hasta coma. En el **periodo poscrítico**, los reflejos pupilares y cutáneos pueden estar ausentes, los reflejos osteotendinosos aumentados y el reflejo cutáneo plantar ser extensor en > 50 % de los pacientes. Se puede mostrar hemiparesia tras la crisis, que se denomina parálisis de Todd, cefalea y dolor muscular de forma frecuente¹.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

La mayoría de las crisis tónico-clónicas generalizadas duran menos de 2 minutos, siendo más largas si se han iniciado con una crisis focal. El **periodo poscrítico** tiene una duración infe-

rior a 30 minutos en la mayoría de los pacientes. Duraciones superiores deben hacernos sospechar que la paciente continúa presentando crisis, en este caso un estatus epiléptico no convulsivo.

En caso de que la crisis se prolongue, deberá plantearse que pueda tratarse de un EE y actuar en consecuencia (ver capítulo correspondiente).

2.2. Tratamiento de una crisis tónico-clónica generalizada en urgencias

En la **figura 1** se esquematiza el protocolo de actualización tras una crisis tónico-clónica generalizada en Urgencias, y en la **figura 2** el protocolo de tratamiento a nivel extrahospitalario. No está indicado iniciar tratamiento anticomitial tras una crisis comicial aislada a no ser que sea prolongada, lo que constituye diagnóstico de EE (se considera prolongada una duración superior a 5 min) o en caso de niños sea claramente focal. (**nivel de evidencia I**)².

Siempre va a ser importante que un testigo directo explique qué es lo que ha sucedido, intentando tener siempre una descripción lo más exhaustiva posible. Actualmente, el diagnóstico de una crisis tónico-clónica generalizada es clínico, pero pueden confundirse con síncope especialmente convulsivos y con eventos paroxísticos no epilépticos o crisis psicógenas. Son pruebas paraclínicas que apoyan el diagnóstico de crisis comicial la presencia de leucocitosis con neutrofilia y la elevación de la creatina fosfo-quinasa (CK).

Tras una crisis no provocada, el riesgo de recidiva es máximo los 2 primeros años y significativamente superior a los pacientes que nunca han sufrido una crisis (**nivel de evidencia I**), iniciar tratamiento tras primera crisis reduce el riesgo de recidiva precoz (**nivel de evidencia II**), pero no modifica el riesgo a largo plazo y no modifica la calidad de vida (**nivel de evidencia III**)³.

PROTOCOLO MANEJO HOSPITALARIO
CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADAS

MANEJO DURANTE LA CRISIS

- No colocar nada en la boca. Calcular tiempos de crisis
- Proteger al paciente de lesiones, retirar gafas, prótesis, etc.
- No limitar los movimientos del paciente pero evitar que se golpee

MANEJO TRAS LA CRISIS



Paciente en decúbito lateral

Evita que el paciente se atragante.
Facilita vía aérea abierta

- Mantener en área de observación
- Colocar tubo de Guedel si paciente estuporoso
- Aspirar secreciones
- Monitorización continua de constantes: SatO₂, TA, ECG, temperatura, glucemia capilar
- Administrar O₂ en mascarilla al 50 %
- Vía venosa periférica
- Estimular paciente cada 5 min

- Exploración física completa: AC, AR
- Palpación abdominal, revisión boca
- Movilización pasiva de extremidades

- Anamnesis detallada a testigo directo
- Exploración neurológica completa

- Si signos de traumatismo o limitación movilización: radiografía de columna, extremidades, TC abdominal
- Inmediata si sospecha

Análitica: Iones (Na, K, Ca, P), hemograma, función renal, función hepática, gasometría venosa, glucosa, tóxicos en orina/sangre, niveles de antiepilépticos, bicarbonato, CK

- Si glu < 60 mg/dl administrar
- Adultos: Glucosa 50 ml de SG al 50 % + tiamina 100 mg
- Niños > 2 años 2 ml/kg glucosado 25 %
- Niños < 2 años 4 ml/kg glucosado al 12,5 %

- ECG, radiografía de tórax
- Repetir glucemia capilar cada 30 min si no recuperación

- TC craneal si primera crisis
- EEG (preferente) si primera crisis

Figura I. Manejo hospitalario de crisis tónico-clónica generalizada.

PROTOCOLO DE MANEJO EXTRAHOSPITALARIO DE UNA CRISIS TÓNICO-CLÓNICA GENERALIZADA

MANEJO DURANTE LA CRISIS

- Proteger la cabeza frente a lesiones (colocar algo blando debajo)
- No colocar nada en la boca del paciente
- Aflojar ropa apretada
- No sujetar al paciente
- Quitar gafas u objetos (sin forzar)
- Calcular tiempo de duración de la crisis
- Fijarse en color, pulsaciones, sudor, desviación cefálica, movimientos clónicos, rigidez

MANEJO TRAS LA CRISIS



- Mantener al paciente en decúbito lateral
- Intentar limpiar la boca de saliva, comida, etc
- Aspirar secreciones de ser posible
- Estimular al paciente cada 5 min
- Oxígeno en caso de ser posible
- Exploración neurológica rápida (detectar paresias postictales)
- Exploración física rápida

Figura II. Manejo extrahospitalario de crisis tónico-clónica generalizada.

2.3. Dosis y escalada de dosis

No se recomienda el inicio del tratamiento salvo que se identifique una causa que suponga un riesgo de nuevas crisis o alteraciones electroencefalográficas.

En dicho caso, se deberá consultar el capítulo correspondiente.

2.4. Consideraciones especiales y principales precauciones

2.4.1. Riesgos, complicaciones asociadas a las crisis

La epilepsia incrementa el riesgo de lesión por accidente, existiendo un aumento de riesgo de daño asociado a las caídas respecto a la población general. También aumenta la probabili-

dad de fracturas (1 por persona cada 14 años vs. 1 por persona cada 50 años en individuos no epilépticos). Existe aumento de riesgo de hemorragias, y entre ellas de hemorragias intracraneales. Uno de cada 37 pacientes con caídas relacionadas con epilepsia necesita algún tipo de sutura, y 1 de cada 6.000 hemorragias origina hemorragias intracraneales⁴. Son los pacientes con epilepsia que sufren crisis tónico-clónicas generalizadas los que tienen mayor riesgo^{5,6}. Las crisis tónico-clónicas generalizadas frecuentes pueden dañar de forma progresiva la estructura cerebral, produciendo atrofia hipocampal y deterioro cognitivo progresivo⁷.

2.4.2 Estado poscrítico, riesgos asociados

Tras una crisis tónico-clónica generalizada (CTCG), ceden las convulsiones y el paciente recupera conciencia, pero entra en un periodo de somnolencia y confusión del cual se va recuperando sin recordar lo que ha ocurrido. La duración puede ser de 10-30 minutos y a este periodo se le denomina estado poscrítico. Se produce por disfunción cortical pero también disfunción de los núcleos del tronco por lo que deviene una disfunción respiratoria de origen central que puede llegar a ocasionar la muerte, lo que se denomina muerte súbita, inesperada e inexplicable en paciente epiléptico (SUDEP).

Son factores de riesgo para sufrir un SUDEP el tener crisis tónico-clónica generalizadas frecuentes, sufrirlas estando en posición prono, sufrir crisis estando solo (nocturnas no presenciadas) y la inmovilidad mantenida tras las crisis^{8,9}. La movilización del paciente y su estimulación repetida, así como que reciba oxígeno disminuye el riesgo de SUDEP⁸.

Tras una crisis, se recomienda aspirar secreciones, mantener al paciente en postura de seguridad mientras está poscrítico y administrar oxígeno.

Otra de las complicaciones que puede sufrir el paciente tras una CTCG es el denominado **síndrome de Takotsubo o miocardiopatía de estrés**. Éste es un síndrome coronario

agudo producido por vasoespasmo coronario que simula un infarto agudo de miocardio de cara anterior. Cursa con dolor precordial anginoso, elevación de ST en cara anterior y elevación de marcadores de isquemia miocárdica. Es también una causa de SUDEP. Puede aparecer inmediatamente tras una crisis o de forma retardada, hasta 12 horas después. Se debe sospechar esta entidad si existe hipotensión o desaturación inexplicadas durante o tras una crisis epiléptica. Por ello, se recomienda realizar ECG tras las CTCG y mantener telemetría durante su estancia en observación (**nivel de evidencia IV**)¹⁰.

Además de complicaciones cardíacas, el paciente puede sufrir complicaciones respiratorias tras una CTCG. La más frecuente es la broncoaspiración, pero no debemos olvidar el **edema agudo de pulmón no cardiogénico (EAPNC)**. Existe una forma temprana tras minutos/horas de la crisis y una forma tardía tras 12 hasta 24 horas. Debemos sospecharlo si la auscultación respiratoria es sugestiva de edema o si la saturación de oxígeno es inferior a 90 %, no mejorando con oxígeno (**nivel de evidencia IV**)¹¹.

Otra de las complicaciones frecuentes en pacientes que han sufrido una CTCG es la **rabdomiolisis**. Los pacientes con elevación de creatina quinasa (CK) por encima de 5.000 UI están además en riesgo de sufrir un fallo renal agudo (FRA), este fallo renal agudo puede producirse de forma retardada hasta 3 días después de sufrir una crisis. También son factores de riesgo para FRA por rabdomiolisis: la edad, una función renal previa alterada, calcio inicial bajo, bicarbonato inicial bajo y fosfato inicial alto¹².

Frecuentemente, tras una CTCG, el paciente puede tener **alteraciones hidroelectrolíticas**, tales como hiperglucemia o acidosis, que habitualmente no requieren tratamiento. En caso de crisis prolongadas, pacientes alcohólicos o malnutridos se puede observar **hipoglucemia**. Debe iniciarse tratamiento si la glucemia capilar es inferior a 60 mg/dl. En adultos debe administrarse siempre asociado a tiamina: tiamina 100 mg + 50 ml de glucosado al 50 %¹³. Respecto a la acidosis metabólica, que

se produce por hipoxia muscular, se considera grave si el pH es inferior a 7,2. Suele recuperarse durante la primera hora tras la crisis comicial. Las contracciones musculares intensas y mantenidas durante la crisis pueden producir **hipertermia**. La hipertermia aumenta el riesgo de daño neuronal especialmente en niños y especialmente en el hipocampo, por lo que se recomienda tratar en caso de temperatura superior a 38°C (**nivel de evidencia IV**)¹⁴.

2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

Como se refiere en las tablas I y II, es importante realizar un estudio etiológico de la crisis y evaluar si existe una causa subyacente que requiera tratamiento específico.

3. STOP

- ▶ **Monitorización del resultado:** el paciente que ha sufrido una crisis tónico-clónica generalizada debe ser monitorizado (control de TA, FC, saturación de oxígeno y ECG) entre 10 y 24 horas, ya que las complicaciones asociadas a las CTCG pueden ser en ocasiones tardías y no aparecer en las primeras horas (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** no procede.
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** no procede.
- ▶ **Duración del tratamiento:** no procede.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** no procede.
- ▶ **Forma de suspensión:** no procede.

4. TRAS EL STOP

- ▶ **Conducta en caso de recidiva:** en caso de que el paciente presente una segunda crisis tónico-clónica generalizada se recomienda:

- **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** en función de la causa subyacente, será o no necesario el seguimiento por parte de Neurología. En caso de primera crisis sin causa subyacente, se recomienda realizar un estudio de neuroimagen y, en función de la sospecha EEG (**nivel de evidencia IV**), así como instruir al paciente en los síntomas a vigilar, informando de los que deberían motivar una nueva consulta.

Bibliografía

1. www.epilepsy.com
2. Glauser T, Shinnar S, Gloss D, Alldredge B, Arya R, Bainbridge J, et al. Evidence-Based Guideline: Treatment of Convulsive Status Epilepticus in Children and Adults: Report of the Guideline Committee of the American Epilepsy Society. *Epilepsy Currents*. 2016; 16: 48-61.
3. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 84(16): 1705-13.
4. Shorvon S. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Willey-Blackwell, Third edition. Hoboken, New Jersey: Wiley-Blackwell; 2010.
5. Pack AM. Falls and fractures in patients with epilepsy; Is there an increased risk? If so, why? *Neurology*. 2012; 79: 119-120.
6. Asadi-Pooya AA, Nikseresht A, Yaghoubi E, Nei M. Physical injuries in patients with epilepsy and their associated risk factors. *Seizure*. 2012; 21: 165-8.
7. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011; 365: 1801-11.
8. Zhao KJ, Li CS, Kennedy JD, Seyal M. Postictal immobility and generalized EEG suppression are associated with the severity of respiratory dysfunction. *Epilepsia*. 2016; 57: 412-7.
9. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol*. 2013; 12: 966-77.

10. Madias JE. Seizures, Takotsubo syndrome and sudden unexpected death in epilepsy: A still puzzling triangle. *Seizure*. 2015; 33: 101.
11. Quilez A, Purroy F, Hernandez J, Falip M. Severe and unexpected cardiovascular complications in patients with epilepsy. *Med Clin (Barc)*. 2004; 122: 718-9.
12. McMahon GM, Zeng X, Waikar SS. A risk prediction score for kidney failure or death after rhabdomyolysis. *JAMA Intern Med*. 2013; 173: 1821-8.
13. Urgencias en Crisis Epilépticas y Epilepsia. Guía Oficial SEN Epilepsia. 2012. Disponible en <http://www.epilepsiasen.net/wp-content/uploads/GUIA%20OFICIAL%20SEN%20EPILEPSIA.pdf>
14. McClelland AC, Gomes WA, Shinnar S, Hesdorffer DC, Bagiella E, Lewis DV, et al. MRI abnormalities following febrile status epilepticus in children The FEBSTAT study. *Neurology*. 2012; 28: 871-7.

BLOQUE 3

ENFERMEDADES DESMIELINIZANTES

AUTORES

Brieva L, Mendibe M, Ramo C

12

TRATAMIENTO DEL BROTE DE ESCLEROSIS MÚLTIPLE



1. INTRODUCCIÓN

Entendemos por **brote de esclerosis múltiple (EM)** la aparición de nuevos síntomas referidos por el paciente y/o signos objetivados por el explorador, típicos de enfermedad desmielinizante, con duración de al menos 24 horas, en ausencia de fiebre o infección¹. Los síntomas paroxísticos pueden ser considerados brote si se repiten durante al menos 24 horas. También puede ser considerado un brote un síntoma/signo preexistente que presenta un claro empeoramiento sin una explicación alternativa que lo justifique.

Para diagnosticar un segundo brote debe haber pasado al menos un mes desde el inicio del primer brote y el inicio del segundo. Si ha pasado menos de un mes, se debe considerar el mismo brote que podría haberse exacerbado.

El brote debe diferenciarse del pseudobrote, que es una exacerbación de síntomas previos y su inicio y resolución coinciden con una situación desencadenante. Su tratamiento expone al paciente a un tratamiento corticoide innecesario.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Una vez descartado que se trate de un pseudobrote, está indicado el tratamiento del brote. Hay un consenso general en no tratar los brotes leves, y en tratar los brotes que afecten la capacidad de la persona para realizar sus tareas habituales, pero no hay consenso ni evidencia sobre cuándo empezar el tratamiento. En general, se aconseja iniciarlo tan pronto como sea posible y dentro de los 14 días posteriores al inicio de los síntomas², aunque no hay evidencia que lo soporte.

2.2. Fármacos de primera elección

El fármaco de primera elección es la metilprednisolona (MP), administrada en megadosis y en ciclos cortos (**grado de recomendación A**)³.

2.3. Dosis y escalada de dosis si procede

Se inicia el tratamiento con 500 mg de MP **oral** cada 24 horas durante 5 días. Siempre que se utilice la vía oral, la duración del tratamiento será de 5 días². La no inferioridad de la megadosis de MP por vía oral ha sido confirmada en varios ensayos clínicos^{4,5,7}.

Para recibir dicho tratamiento, se pueden solicitar en farmacia blísteres de pastillas de 500 mg de MP o bien dar a beber el vial reconstituido de 1 g de MP, disuelto en zumo (generalmente 1 l de zumo de naranja) o bebida achocolatada, y beber a lo largo de una hora.

En la población pediátrica, se recomienda el empleo de tratamiento con dosis de 30 mg/kg/día durante 3-5 días consecutivos vía oral o intravenosa.

2.4. Consideraciones especiales

Se puede considerar el tratamiento con 1.000 mg de MP **intravenosa** cada 24 horas durante 3-5 días en los siguientes casos²:

- ▶ Si es la preferencia del médico o del paciente.
- ▶ Si han fallado los esteroides orales o hay intolerancia.
- ▶ Si hay necesidad de ingreso por brote grave o de monitorizar condiciones médicas o psicológicas como la diabetes o la depresión.

El objetivo del tratamiento es mitigar la intensidad de los síntomas, acelerar su recuperación y reducir las secuelas. La

evidencia apoya que el tratamiento con corticoides consigue alcanzar los dos primeros objetivos, pero no claramente el tercero. A nivel individual la respuesta es impredecible y puede ser diferente en los brotes subsiguientes.

2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

No es necesario dar protección estomacal excepto si hay historia de dispepsia, úlcera o hernia de hiato.

Advertir al paciente de los efectos secundarios a corto y largo plazo y cómo tratarlos si aparecen, así como de las interacciones con otros fármacos (por ejemplo, aumento del INR).

Los principales efectos adversos de la MP a altas dosis son⁴: efectos temporales en la salud mental (como depresión, confusión y agitación), insomnio, sabor metálico, dolor de cabeza, trastornos digestivos (dolor, náusea, diarrea) *rash* cutáneo, palpitaciones y empeoramiento del control de la glucemia en personas con diabetes. Son raros los efectos secundarios graves, pero se han notificado psicosis, pancreatitis aguda y reacciones anafilactoides al tratamiento por vía intravenosa. Los ciclos de MP pueden tener efectos a corto plazo en el metabolismo óseo y no puede descartarse su efecto en la estructura ósea.

Durante el **embarazo**, pese a que la frecuencia de brotes es baja en el tercer trimestre, se recomienda evitar la MP en el primer trimestre por haberse reportado un aumento de malformaciones fetales (labio leporino/paladar hendido fetal). Se considera que la MP es relativamente segura con las dosis habituales, llegando sólo un 10 % al feto. En general, el tratamiento se debe limitar a las recaídas que afecten a la calidad de vida.

Durante la lactancia, se recomienda el tratamiento en aquellas madres con brotes graves, recomendándose demorar las tomas 2-4 horas tras haber recibido la MP, puesto que la cantidad presente se considera mínima⁶, o bien extraer la leche antes de recibir la MP y darla en biberón.

Un programa de rehabilitación interdisciplinario intenso puede mejorar aún más la recuperación después del tratamiento con MP (**grado de recomendación B**).

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

En ocasiones se produce mejoría temprana (a los 7 días) pero suele tardar más. No hay ningún consenso sobre cuándo debe revisarse al paciente para considerar que ha habido una falta de respuesta a la MP, definida como ausencia de mejoría o empeoramiento de la exploración neurológica en la escala EDSS. La revisión suele realizarse a las 2 o 4 semanas del inicio del tratamiento, asesorando al paciente para que consulte antes si nota que no mejora o empeora.

En dicha revisión, es importante identificar si existe algún otro síntoma que requiera tratamiento sintomático o rehabilitación interdisciplinar.

La realización de una RM precoz podría ser de utilidad y mejoraría la calidad del proceso, ya que permitiría disminuir la tasa de tratamiento de falsos brotes y podría confirmar estos en caso de presentación atípica.

3.2. Stop por fracaso terapéutico

Dado que en ocasiones la respuesta terapéutica aparece de manera demorada, suele completarse el ciclo de tratamiento salvo que ocurran efectos adversos. En caso de que no exista mejoría o se trate de un brote grave con mala respuesta al primer ciclo de metilprednisolona, se recomienda:

- ▶ Un segundo ciclo de tratamiento con MP iv 1 g/24 horas durante 3-5 días.

- ▶ Un ciclo de MP iv 2g/24 h durante 5 días (**grado de recomendación C**).
- ▶ Plasmaféresis: 5 sesiones a días alternos con un recambio de 1 a 1,5 del volumen plasmático circulante (**grado de recomendación B**).
- ▶ No se recomienda el tratamiento con inmunoglobulinas por vía iv de forma asilada o como coadyuvantes de la MP iv por no haber demostrado eficacia (**grado de recomendación A**).

3.3. Stop por respuesta

Aunque el paciente presente mejoría clínica temprana, en el primer o segundo día, se recomienda completar la pauta de tratamiento. En general, se aconseja tratar lo antes posible salvo que el paciente ya esté mejorando en el momento de la consulta.

3.4. Duración del tratamiento

Se recomienda tratamiento durante 5 días en forma de tratamiento por vía oral, y 3-5 días en caso de tratamiento por vía intravenosa².

3.5. Indicaciones de suspensión

Puede ser necesaria la suspensión del tratamiento en caso de efectos adversos graves tales como hipertensión arterial no controlable, cetoacidosis diabética, ataque agudo de glaucoma o psicosis, que excepcionalmente ocurren en los ciclos cortos de 3-5 días, pero podrían presentarse con la corticoterapia prolongada por vía oral.

3.6. Formas de suspensión

Ningún ensayo ha comparado el resultado de tratar con dosis orales descendentes de glucocorticoides o placebo des-

pués del tratamiento a corto plazo con altas dosis. Hay datos⁸ que sugieren que no es útil, y que no es necesario continuar con corticoides orales en pauta descendente una vez acabada la megadosis de MP, si bien se puede personalizar según el caso.

4. TRAS EL STOP

4.1. Conducta en caso de recidiva

En caso de sucesivos brotes, se puede repetir el tratamiento anteriormente reseñado. El tiempo mínimo para poder repetir la pauta de tratamiento está considerada en 1-2 semanas.

4.2. Recomendaciones de seguimiento

Es recomendable que todo paciente que experimente un brote sea evaluado en una unidad especializada a posteriori para evaluar la necesidad de inicio o cambio de tratamiento modificador de la enfermedad, así como para organizar el tratamiento de las secuelas, en caso de existir éstas.

Bibliografía

1. Polman CH RS, Banwell B, Clanet M, Cohen JA, Filippi M. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol*. 2011; 69: 292-302.
2. Multiple sclerosis in adults: management. Disponible en <https://www.nice.org.uk/guidance/cg186/chapter/1-Recommendations>
3. F. Sellebjerg et al. EFNS guideline on treatment of multiple sclerosis relapses: report of an EFNS task force on treatment of multiple sclerosis relapses *Eur J Neurol*. 2005; 12(12): 939-46.
4. Ramo-Tello C, Grau-López L, Tintoré M, Rovira A, Ramió i Torrenta L, Brieva L, et al. A randomized clinical trial of oral versus intravenous methylprednisolone for relapse of MS. *Mult Scler*. 2014; 20(6): 717-25. doi: 10.1177/1352458513508835. Epub 2013 Oct 21.

5. Le Page E, Veillard D, Laplaud DA, Hamonic S, Wardi R, Lebrun C, et al. Oral versus intravenous high-dose methylprednisolone for treatment of relapses in patients with multiple sclerosis (COPOUSEP): a randomised, controlled, double-blind, non-inferiority trial. *The Lancet*. 2015; 386 (9997): 974-81.
6. Cooper SD, Felkins K, Baker TE, Hale TW. Transfer of methylprednisolone into breast milk in a mother with multiple sclerosis. *J Hum Lact*. 2015; 31(2): 237-9.
7. Hervás-García JV, Ramió-Torrentà L, Brieva-Ruiz L, Batllé-Nadal J, Moral E, Blanco Y, et al. Comparison of two high-doses of oral methylprednisolone for multiple sclerosis relapses: A pilot, multicenter, randomized, double-blind, non-inferiority trial. *Eur J Neurol*. 2019; 26(3): 525-532. doi: 10.1111/ene.13851. Epub 2018 Nov 16.
8. Perumal JS, Caon C, Hreha S, Zabad R, Tselis A, Lisak R, et al. Oral prednisone taper following intravenous steroids fails to improve disability or recovery from relapses in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2008; 7: 677-80.

**TRATAMIENTO
MODIFICADOR
DE LA ENFERMEDAD EN
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

13



1. GENERALIDADES

El objetivo principal de la terapia modificadora de la enfermedad (TME) en esclerosis múltiple (EM) es cambiar la historia natural de la enfermedad a través de la reducción de la actividad inflamatoria en el sistema nervioso central (SNC), y la prevención o retraso de la progresión de la discapacidad.

La parte inflamatoria y la neurodegenerativa de la esclerosis múltiple expresada por brotes y progresión de la discapacidad respectivamente están probablemente promovidas por diferentes mecanismos¹.

La primera fase de la enfermedad, esclerosis múltiple remitente recurrente (EMRR), corresponde a la inflamación multifocal donde predomina la inmunidad adquirida y sobre la que los tratamientos actuales han demostrado beneficio. La segunda fase y generalmente posterior, EM secundariamente progresiva (EMSP), corresponde con neurodegeneración difusa donde predomina la acción de la inmunidad innata y los tratamientos actuales pierden en buena parte su beneficio. A este intervalo, desde el inicio hasta la pérdida de eficacia teórica del tratamiento, se le llama "ventana terapéutica"². Alrededor de un 10 % de pacientes presenta progresión desde el inicio (con o sin brotes) y se la denomina EM primariamente progresiva (EMPP). En estos casos la respuesta al tratamiento es todavía menor, y sobre todo en pacientes donde persiste algo de actividad en forma de brotes superimpuestos y/o actividad en la resonancia magnética (RM).

El denominado **síndrome radiológico aislado** (RIS en inglés) podría considerarse como una fase preclínica de la EM: RM característica de EM sin actividad clínica. No hay evidencias suficientes para establecer recomendaciones de tratamiento.

La EM puede debutar en forma de un **síndrome clínico aislado** (SCA), que es un primer brote de enfermedad desmielinizante de tipo EM que no cumple los criterios de EM de McDonald³ en cuanto a la diseminación en el tiempo. Debe tratarse sólo el SCA con riesgo de conversión a EM clínicamente definida

(EMCD: aparición de un nuevo brote). Una presentación clínica multifocal y una elevada carga lesional en la RM craneal basal predicen una mayor probabilidad de conversión a EMCD⁴⁻⁶. Asimismo, la presencia de ≥ 9 lesiones en la RM cerebral⁷, de lesiones que captan contraste en la resonancia, lesiones medulares o la presencia de bandas oligoclonales IgM (lípidos específicas)⁸ aumentan la probabilidad de conversión a EMCD.

Para tratar la EM remitente, se exige actividad reciente, es decir, brotes o nuevas lesiones en una RM en el último año, de acuerdo con la nueva clasificación de la enfermedad⁹. En general, los ensayos exigen un brote en el último año o 2 en los dos últimos años. Se recomienda, salvo excepciones (neuritis óptica o mielitis aislada), constatar la actividad clínica con la radiológica por RM craneal para evitar considerar pseudo-brotes como actividad.

La necesidad de inicio y/o cambio de tratamiento viene marcada por la actividad inflamatoria que puede ser clínica (brotes) y/o radiológica (lesiones nuevas en resonancia). El tratamiento temprano puede reducir el riesgo a largo plazo de desarrollar discapacidad permanente, en relación con el mismo tratamiento iniciado posteriormente¹⁰. El tratamiento debe ser indefinido. Varios estudios muestran el retorno de la actividad inflamatoria tras la suspensión de la medicación¹¹. La decisión de retirada definitiva del tratamiento se toma por progresión de la discapacidad sin actividad en fases avanzadas de discapacidad.

Con la disponibilidad de tratamientos más potentes (de 2ª línea) han aumentado las expectativas del control absoluto de la inflamación que se ha dado en denominar *no evidence of disease activity* (NEDA)¹², y que está basado en 3 variables: ausencia de brotes, de progresión de la discapacidad y de actividad radiológica entendida como lesiones nuevas o aumentadas en secuencias T2 y/o lesiones captantes de gadolinio en resonancia. La consecución del NEDA en un paciente no garantiza el control absoluto de la enfermedad. La decisión de cambio de tratamiento basada únicamente en este parámetro

requeriría un escalado terapéutico en casi todos los pacientes en pocos años con incertidumbre en el valor añadido respecto al riesgo. Es más lógico, por tanto, aplicar el término NEDA de una forma flexible dando un valor relativo a cada concepto e individualizando en el contexto del paciente concreto (comorbilidad y riesgo con las posibles alternativas terapéuticas).

2. TRATAMIENTO MODULADOR DE LA ENFERMEDAD

2.1. Start

2.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

- ▶ **Síndrome desmielinizante aislado (CIS):** interferón β 1a subcutáneo, β 1a intramuscular, β 1b. Acetato de glatirámero (**grado de recomendación A**).
- ▶ **EM recidivante remitente:**
 - Primera línea: interferón β 1a subcutáneo, β 1a intramuscular, β 1b, peginterferón. Acetato de glatirámero. Teriflunomida. Dimetilfumarato (**grado de recomendación A**).
 - Formas agresivas de inicio o respuesta inadecuada a primera línea: natalizumab. Fingolimod. Alemtuzumab. Ocrelizumab. Cladribina (**grado de recomendación A**).
- ▶ **EMSP “activa”¹³:** interferón β 1 b y β 1 a sc, mitoxantrona (raramente utilizada por toxicidad) (**grado de recomendación A [aunque recomendación leve]**). Cladribina y ocrelizumab (subpoblación de los estudios pivotaes con EMSP donde también se objetivó beneficio).
- ▶ **Esclerosis múltiple primariamente progresiva:** ocrelizumab (**grado de recomendación A**). Según la ficha técnica, ocrelizumab está indicado en pacientes con: “EMPP temprana, en referencia a la duración de la

enfermedad y al nivel de discapacidad, y que presenten actividad inflamatoria en las pruebas de imagen". Los criterios de inclusión del ensayo ORATORIO exigieron:

- EDSS \leq 5: máximo de 10 años de evolución.
- EDSS $>$ 5 (hasta 6,5): entre 10 y 15 años de evolución.

2.1.2. Fármacos de primera elección

Tratamientos moduladores de la enfermedad (TME) en EM^{14,15}.

2.1.2.1. Tratamientos de primera línea

Moderada eficacia. Perfil de seguridad bueno. Indicados en: EMRR y algunos (IFN β 1a/b sc.) en EMSP. Menor coste.

Interferones (IFN)

Su mecanismo de acción no es totalmente conocido, actuando vía INFR y STAT/JAK. La eficacia media de todos los IFN¹⁶ está en torno a una reducción anual de brotes del 30 %, reducción de lesiones en RM en torno al 50-70 % y disminución de tasa de progresión del 30 %.

- ▶ **Dosis-escalada:** administración subcutánea cada 48 h (betaferon/Rebif[®]) o intramuscular semanal (Avonex[®]) o sc. Cada 15 días (Plegridy[®]).
- ▶ **Consideraciones especiales:** evitar las lesiones cutáneas. Se recomienda calentar con la mano la jeringuilla antes del pinchazo, enfriar y masajear la zona después del mismo. Controlar los síndromes pseudogripales.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** síndrome pseudo-gripal (cefalea), aumento de fatiga, reacción cutánea/dolor en el lugar de la inyección, alteraciones analí-

ticas (hepáticas y tiroideas). Puede desarrollarse Ac. Anti-IFn que disminuye la eficacia del tratamiento.

- **Monitorización:** control de hemograma, pruebas de función hepática (AST [SGOT], ALT [SGPT], gamma-GT) y hormonas tiroideas cada mes durante 3 meses, después cada 6 meses o en función de síntomas y signos. Si hay plaquetopenia, controles mensuales. Es aconsejable el control de anticuerpos antinterferón a partir del primer año.

Acetato de glatirámero (GA)

Su mecanismo de acción no es del todo bien conocido, análogo de la PBM (balance Th1:Th2). Está aprobado tanto en CIS como en EMRR. Se considera que su eficacia es similar a la de los interferones⁷, con reducción anual de brotes del 29 % (20 mg), y del 34 % (40 mg) y reducción de lesiones en RM del 29 %. No ha demostrado eficacia en prevención de discapacidad.

- ▶ **Dosis-escalada:** administración por vía subcutánea: 20 mg/día o 40 mg/a días alternos.
- ▶ **Consideraciones especiales:** avisar de la posible reacción postinyección, que consiste en vasodilatación, dolor en el pecho, disnea, palpitaciones o taquicardia en los minutos siguientes a la inyección. Se autolimita sin consecuencias y no precisa atención sanitaria.
- ▶ Es el único tratamiento no contraindicado durante el embarazo en EM.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** excelente perfil de seguridad. Reacciones locales por la inyección (nódulos y/o lipoatrofia en el 70 %), reacción sistémica postinyección (esporádica y autolimitada en minutos sin consecuencias: 31 %). Retirada recientemente la contraindicación en caso de embarazo.

- **Monitorización:** no precisa controles analíticos. Vigilar la piel por frecuente afectación con el tiempo.

Teriflunomida

Ejerce su acción como inhibidor de la dihidroorotato DH. La eficacia demostrada es similar al INF β 1a sc a dosis alta (44 mcg/sc/48 h).

- ▶ **Dosis-escalada:** se administra por vía oral, cada 24 horas, en dosis de 14 mg.
- ▶ **Consideraciones especiales:** en caso de toxicidad, sobredosis, por deseo de gestación o embarazo en curso o por interés en hacer un cambio rápido de tratamiento, se recomienda un procedimiento de eliminación rápida con colestiramina o carbón activado, preferiblemente la primera: 8 g tres veces al día durante 11 días y constatar que las concentraciones de teriflunomida en plasma son inferiores a 0,02 mg/l.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** síntomas gastrointestinales (diarrea, náuseas), adelgazamiento transitorio del cabello, aumento de la TA, trastornos hepáticos (8 %). Teratogenicidad (métodos anticonceptivos en mujeres fértiles).
 - **Monitorización:** analítica cada 15 días los primeros 6 meses, luego cada 8 semanas. Si ALT (SGPT) está entre 2 y 3 veces el límite superior normal, monitorización semanal. Control de TA.

Dimetilfumarato

Fármaco que actúa a nivel del Nrf2/Keap1. Ha demostrado frente a placebo una tasa anual de reducción de brotes en torno al 41-44 % y una tasa de reducción de lesiones en RM

del 80-85 %, con disminución de lesiones captantes de gadolinio del 90-92 %. Su eficacia es algo superior al resto de tratamientos de primera línea.

► **Dosis-escalada:** se administra por vía oral, cada 12 horas, 240 mg por toma. No precisa pauta de ascenso. Se recomienda un inicio progresivo de dosis: 120 mg más cada semana hasta alcanzar la dosis total en 1 mes.

► **Consideraciones especiales:** para evitar los efectos secundarios, se suele asociar a ácido acetilsalicílico (AAS) 300 mg/día la primera semana para evitar el rubor. Se debe prevenir al paciente de que los efectos secundarios son más frecuentes las primeras semanas, pero que suelen disminuir en intensidad y frecuencia con el tiempo y se pueden tratar con antihistamínicos, el rubor o con protectores gástricos.

Se debe tomar siempre con alimentos, preferentemente en la mitad de la ingesta. Se recomienda comer algún alimento graso, por ejemplo: mantequilla, aceite, queso, lácteos no desnatados, aguacate, etc. Se debe tragar la cápsula entera.

► **Contraindicaciones y precauciones:**

– **Efectos adversos más frecuentes:** intolerancia gastrointestinal: náuseas, dolor, vómitos, dispepsia, rubefacción facial transitoria (34 %) y sofocos (7 %), elevación de enzimas hepáticas (6 %), proteinuria (9 %) y cetonuria (45 %). Requiere control de linfopenia (30 %). Si los linfocitos < 500 en 2 o más analíticas consecutivas, se debe suspender por riesgo de LMP que ha ocurrido en casos aislados.

– **Monitorización:** creatinina/urea, transaminasas, linfocitos y análisis de orina (proteinuria) antes de iniciar el tratamiento, cada 3 meses al inicio y posteriormente cada 6 meses.

2.1.2.2. *Tratamientos de segunda línea*

Alta eficacia. Perfil de seguridad más complejo. Indicados en: EM con inicio agresivo o fallo terapéutico a tratamiento de primera línea. Elevado coste.

Fingolimod

Se trata de un análogo esfingosina-1-fosfato que ejerce su acción mediante el “secuestro” de linfocitos en el ganglio linfático. Su tasa de eficacia es elevada¹⁷, con una tasa de reducción de brotes del 54 %, de disminución de nuevas lesiones en RM del 74 % y de reducción de lesiones captantes de gadolinio del 82 %. Además, ha mostrado una reducción del 37 % de progresión de la discapacidad.

- ▶ **Dosis-escalada:** se administra vía oral, a dosis de 0,5 mg cada 24 horas.
- ▶ **Consideraciones especiales:** tiene efecto en la primera dosis, originando en ocasiones bradicardia y más raramente bloqueo auriculoventricular (1-2 %), por lo que se recomienda un inicio de tratamiento bajo monitorización continua de ECG durante 6 horas después de la primera dosis, y la realización de ECG de 12 derivaciones al inicio y al alta.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** infecciones: vías aéreas y herpes. Elevación de enzimas hepáticas 8 %. Edema macular reversible en el 0,4 % (especial vigilancia en diabéticos). Aumento leve de la prevalencia de carcinoma basocelular y en menor grado melanoma. No es infrecuente el efecto “rebote de la actividad inflamatoria” tras su retirada y ha habido casos aislados de LMP en pacientes sin tratamiento previo con natalizumab.

- **Monitorización:** monitorización ECG/FC/TA tras la 1ª dosis durante 6 h. Hemograma y transaminasas a los 1, 3, 6, 9 y 12 meses y luego cada 3-6 meses. Tomografía de coherencia óptica por oftalmología a los 3 meses y, posteriormente, si precisa. Vigilancia dermatológica anual.

Natalizumab

Su mecanismo de acción es como bloqueante α 4-integrina, limitando el paso de linfocitos al SNC en su paso a través de la barrera hematoencefálica. Tiene una eficacia muy elevada¹⁸, con una tasa anualizada de brotes del 68 %, reducción de nuevas lesiones en RM del 82 % y de lesiones captantes de gadolinio del 93 %. Además, ha demostrado una reducción en la progresión de la discapacidad del 42 %.

- ▶ **Dosis-escalada:** se administra por vía intravenosa en dosis única cada 28 días.
- ▶ **Consideraciones especiales:** el 6 % de pacientes de los que lo toman tienen anticuerpos anti-NTZ de forma persistente. Son generalmente detectados dentro de las primeras 12 semanas de tratamiento, coincidiendo con una reacción de hipersensibilidad y reducen su eficacia. La retirada de NTZ puede suponer la aparición del síndrome de reconstitución inmune (SIRI) con rebote de la actividad inflamatoria cerebral. Ocurre en casi todos los pacientes con LMP después de la interrupción o eliminación de NTZ mediante plasmaféresis. El SIRI puede originar complicaciones neurológicas graves y puede ser mortal.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** puede suponer riesgo de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Este riesgo aumenta en pacientes con serología positiva frente al virus JC, sobre todo a títulos (*index*

value > 1,5), más de 2 años de tratamiento y especialmente con uso previo de otros inmunosupresores. Se recomienda determinación del título de anticuerpos frente al virus JC y monitorización mediante RM craneal con un intervalo variable en función del riesgo.

- **Monitorización:** hemograma y transaminasas cada 3 meses el primer año, después cada 6 meses. Anticuerpos anti-VJC en suero: antes del tratamiento, repetir cada 6 meses en pacientes anti-VJC negativos. En pacientes con índice bajo y sin tratamiento inmunosupresor previo, se debe determinar cada 6 meses. La RM craneal será cada 3-6 meses en función del riesgo alto o moderado de LMP.

Alemtuzumab

Anticuerpo anti-CD52 con destrucción linfocitos T y B y “reconstitución inmunológica”. Es potencialmente adecuado como tratamiento de inducción. Presenta una eficacia muy alta^{19,20} a 2 años, comparado frente a INF: su tasa de reducción de brotes es del 54,9 % (*naïve*) y 49,4 % (*no naïve*), con un importante efecto en la reducción de lesiones en RM del 63 % (*naïve*) y del 61 % (*no naïve*), y una reducción de la progresión de discapacidad del 30 % (*naïve*) y del 42 % (*no naïve*). A largo plazo, estas cifras son incluso mejores.

- ▮ **Dosis-escalada:** se administra mediante dos ciclos intravenosos: durante 5 días consecutivos el primer 1^{er} y durante 3 días el 2^o año.
- ▮ **Consideraciones especiales:** es posible la redosificación en caso de actividad clínica y/o RM en el 3^{er} o 4^o año si persiste la actividad clínica o radiológica.
- ▮ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** perfil de seguridad complejo:

- Reacciones a la infusión (90 %), generalmente leves. Requiere premedicación con metilprednisolona, paracetamol, pantoprazol y dexclorfeniramina 1 hora antes de cada infusión.
- Infecciones: graves en el 2,7 %. Requiere prevención de listeria (dieta el primer mes) y del herpes (aciclovir 1^{er} mes).
- Desarrollo autoinmunidad de aparición tardía (3-4 años): trastornos tiroideos (40 %), trombocitopenia autoinmune (1,4 %) y enfermedad ant membrana basal glomerular (0,3 %).

*Recientemente, se han identificado casos de reacciones adversas graves de tipo ictus isquémico/hemorrágico, disecciones extracraneales y otras mediadas inmunológicamente, algunas de ellas mortales. La EMA ha recomendado restringir su uso a pacientes con enfermedad muy activa a pesar de, al menos, dos tratamientos modificadores de la enfermedad o para los que el tratamiento con cualquier otro TME esté contraindicado o no sea adecuado.

- **Monitorización:** "Plan de minimización de riesgos": análisis de sangre y de orina mensual hasta 4 años tras última dosis con hemograma, transaminasas y sedimento de orina cada mes. TSH (C/3 m). Vigilar la aparición de petequias y semiología de disfunción renal. Control mensual hasta 48 meses tras última infusión.

Cladribina

Ejerce su efecto controlando la citotoxicidad de linfocitos T y B y la "reconstitución inmunológica". Presenta una eficacia muy alta²¹⁻²²: comparado frente a placebo tiene una tasa de reducción anual de brotes del 57,6 % y de disminución de lesiones captantes de gadolinio del 86,8 %. Además, ha mostrado reducción de progresión confirmada de discapacidad en 6 meses del 47 %.

- ▶ **Dosis y escalada:** se administra por vía oral, ajustada por peso. Dos ciclos: 1 semana cada mes los 2 primeros meses del año, durante 2 años consecutivos.
- ▶ **Consideraciones especiales:** puede favorecer la reactivación de infecciones crónicas, sobre todo herpes zóster en relación con linfopenia. En caso de paciente con anticuerpos negativos, se recomienda vacunación previa al inicio.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**
 - **Efectos adversos más frecuentes:** linfopenia reversible (25 % grado 3 en algún momento). Vigilancia respecto a tumores.
 - **Monitorización:** recuento de linfocitos a los 2 y 6 meses después del inicio del tratamiento en cada año de tratamiento.

Ocrelizumab

Anticuerpo monoclonal anti-CD20 que depleciona las células B. Tiene una eficacia muy alta²³ en estudios frente a IFN β 1^a sc, con reducción de la tasa anual de brotes del 46-47 % y descenso de lesiones en RM captantes de gadolinio del 94 %. Ha mostrado reducción de discapacidad del 40 %. Único fármaco hasta la fecha que ha mostrado reducción de la progresión de discapacidad en EMPP, con reducción del 24 % en progresión de discapacidad confirmada en 6 meses²⁴.

- ▶ **Dosis-escalada:** se administra por vía intravenosa, 600 mg, de manera semestral.
- ▶ **Consideraciones especiales:** puede presentar reacción de infusión, si bien es menos frecuente que con alemtuzumab, que requiere premedicación de paracetamol, corticoides y antihistamínico.
- ▶ **Contraindicaciones y precauciones:**

- **Efectos adversos más frecuentes:** infecciones de VRA. Hipogammaglobulinemia (IgM > IgG). Vigilancia respecto a tumores.
- **Monitorización:** análisis de sangre cada 3 meses.

2.1.3. Dosis y escalado de dosis

Existen dos modalidades cuando se inicia un TME en la EM: el escalado y la inducción. La decisión de aplicar un esquema terapéutico u otro en cada paciente con EM está basada en la actividad de la enfermedad (brotes y lesiones nuevas en la RM), la carga de la enfermedad (estado cognitivo, EDSS, el volumen total de lesiones en RM, topografía lesional relevante como tronco y/o médula, y la atrofia cerebral) pero también el perfil de tolerancia y efectos adversos de los diferentes TME, la comorbilidad, la preferencia del paciente y la experiencia del neurólogo.

2.1.3.1. Escalado

Se suele recomendar una estrategia de “escalado” o inicio con medicamentos de 1ª línea cuando se prioriza la seguridad. Suele emplearse en pacientes con una EM moderadamente activa clínica y/o radiológicamente. El “escalado” debe ser precoz, sin demorar la decisión, en caso de necesidad. Los pacientes pueden cambiar por mala tolerancia (otro fármaco de 1ª línea con diferente mecanismo de acción) o ineficacia (cambio a 2ª línea)⁸.

2.1.3.2. Inducción

Hay pacientes que presentan brotes frecuentes y un acúmulo importante de lesiones en RM y discapacidad durante los primeros años de la enfermedad. Estos pacientes suelen alcanzar mayor discapacidad con mayor rapidez²⁵, por lo que deben ser considerados para tratamiento desde el inicio con fármacos de 2ª línea: natalizumab, alemtuzumab, cladribina u ocrelizumab.

Una vez que el control de la enfermedad se ha logrado, se puede pasar a un tratamiento de mantenimiento con un fármaco más seguro. No hay estudios controlados que hayan identificado la mejor secuencia de tratamiento.

2.1.4. Consideraciones especiales

Las diferencias entre los diferentes IFN y de éstos con GA no se consideran clínicamente relevantes. El cambio de dosis baja a dosis alta de IFN no ha demostrado estabilización de una enfermedad activa²⁶ y, dadas las muchas alternativas disponibles, se debe primar el cambio de mecanismo de acción.

El único fármaco no contraindicado durante el embarazo es GA.

Teriflunomida puede ser útil en pacientes que no desean tratamientos inyectables o con posibles problemas de adherencia o tolerancia²⁷. En caso de una mayor reducción de la TAB de DMF, se ha postulado su uso como tratamiento de 1ª línea en pacientes con mayor actividad si no se prevé un problema de adherencia o tolerancia²⁸.

La combinación de fármacos de 1ª línea no ha demostrado ninguna ventaja significativa²⁹.

El tratamiento de 2ª línea tiene dos indicaciones principales: el fracaso a TME de 1ª o 2ª línea, y la EMRR altamente activa desde el inicio (paciente *naïve*).

Fingolimod³⁰, natalizumab³¹ y alemtuzumab³² han demostrado superioridad terapéutica respecto a IFN.

No se han realizado los análisis comparativos de eficacia de los fármacos de segunda línea, aunque varios registros otorgan una eficacia superior a natalizumab³³ y alemtuzumab³⁴ sobre fingolimod.

2.1.5. Principales contraindicaciones o precauciones

Las principales contraindicaciones y/o precauciones han sido detalladas en cada uno de los fármacos que acabamos de señalar. Los efectos adversos más frecuentes son a nivel del tracto digestivo, linfopenia y, en ocasiones, riesgo aumentado de infecciones.

2.3. Stop

2.3.1. Monitorización del resultado

La evaluación de la respuesta terapéutica debe realizarse combinando la evaluación clínica, mediante la presencia de actividad medida a través de la presencia de brotes o la aparición de nuevas lesiones en RM y el empeoramiento en la exploración neurológica, mediante la Expanded Disability Status Scale (EDSS)³⁵. Se recomienda el control radiológico en los pacientes a los 6 meses del inicio (RM basal que servirá de control para posteriores RM) y posteriormente anual los primeros años.

Si el paciente sigue un tratamiento de 1ª línea y no presenta actividad clínica y/o radiológica, se puede disminuir la frecuencia de RM craneal individualizando esta decisión en cada paciente. En el caso de pacientes tratados con natalizumab que presentan riesgo de LMP, aumenta la frecuencia de RM craneal.

2.3.2. Stop por fracaso terapéutico

No existe una definición de respuesta subóptima aceptada de forma unánime^{36,37}. La mayor presencia de lesiones nuevas en secuencias T2 en RM (≥ 1) tras un año de tratamiento predice con mejor sensibilidad y especificidad la discapacidad pasados ≥ 4 años¹⁷.

Si el grado de preocupación por la actividad clínico-radio-lógica se considera bajo-medio, el escalado de un tratamiento de 1ª línea a fingolimod se sería el adecuado.

En caso de que el grado de preocupación por la actividad clínico-radiológica fuera medio-alto, tanto desde 1ª como de 2ª líneas de tratamiento, se deben considerar terapias más eficaces como natalizumab, alemtuzumab, cladribina u ocrelizumab. Todas ellas son opciones cuya idoneidad debe considerarse individualmente.

2.3.3. Duración del tratamiento

Los tratamientos son indefinidos, con excepción de los considerados de inducción, como alemtuzumab y cladribina. En caso de que el paciente se encuentre en situación de NEDA, está indicado el mantenimiento del tratamiento salvo aparición de efectos adversos que obliguen a su suspensión. Dado que la situación de NEDA predice buenos resultados pero no de forma infalible, y que la ausencia de NEDA no es sinónimo de malos resultados, se maneja el concepto *minimal evidence of disease activity* (MEDA) que permitiría algo de actividad sin cambios en el tratamiento.

2.3.4. Stop por respuesta terapéutica

No se contempla, salvo excepciones.

2.3.5. Forma de suspensión

En el caso de cambio de IFN-b o GA a otras terapias o vice-versa, no se requiere ningún periodo de lavado, incluso para los medicamentos de 2ª línea. Respecto a teriflunomida, la EMA recomienda no hacer periodo de lavado cuando se cambia de teriflunomida a IFN o GA. Sin embargo, si se trata de un cambio de teriflunomida a otras terapias como fingolimod,

NTZ u otros inmunosupresores, se recomienda un procedimiento de eliminación acelerada con colestiramina o carbón activado. Después de retirar natalizumab, habría que esperar menos de dos meses en instaurar el siguiente tratamiento para evitar el efecto rebote de la actividad. Para el caso de DMF y fingolimod, el periodo de lavado recomendado es el tiempo necesario para tener los linfocitos en rangos normales, por lo general entre uno y dos meses, aunque puede ser más largo³⁸.

Bibliografía

1. Trapp BD, Nave KA. Multiple sclerosis: an immune or neurodegenerative disorder? *Annu Rev Neurosci.* 2008; 31: 247-69.
2. Ebers G, Daumer M, Scalfari A. Predicting a window of therapeutic opportunity in multiple sclerosis. *Brain.* 2010; 133(Pt12): e162.
3. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, Carroll WM, Coetzee T, Comi G, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol.* 2018; 17(2): 162-73.
4. Barkhof F, Filippi M, Miller DH, Scheltens P, Campi A, Polman CH, et al. Comparison of MRI criteria at first presentation to predict conversion to clinically definite multiple sclerosis. *Brain.* 1997; 120: 2059-69.
5. Fisniku L, Brex P, Altmann D, Miszkiel K, Benton C, Lanyon R, et al. Disability and T2 MRI lesions: a 20-year follow-up of patients with relapse onset of multiple sclerosis. *Brain.* 2008; 131: 808-17.
6. Tintoré M, Rovira A, Río J, Nos C, Grivé E, Téllez N, et al. Baseline MRI predicts future attacks and disability in clinically isolated syndromes. *Neurology.* 2006; 67: 968-72.
7. Korteweg T, Tintore M, Uitdehaag BM, Knol DL, Vrenken H, Rovira A, et al. A search for new MRI criteria for dissemination in space in subjects with a clinically isolated syndrome. *Eur Radiol.* 2009; 19(9): 2244-8.
8. Villar LM, Masjuan J, González-Porqué P, Plaza J, Sádaba MC, Roldán E, et al. Intrathecal IgM synthesis is a prognostic factor in multiple sclerosis. *Ann Neurol.* 2003; 53(2): 222-6.
9. Lublin FD, Reingold SC, Cohen JA, Cutter GR, Sørensen PS, Thompson AJ, et al. Defining the clinical course of multiple sclerosis: The 2013 revisions. *Neurology.* 2014; 83: 278-86.

10. Kinkel RP1, Dontchev M, Kollman C, Skaramagas TT, O'Connor PW, Simon JH; Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance Investigators. Association between immediate initiation of intramuscular interferon β -1a at the time of a clinically isolated syndrome and long-term outcomes: a 10-year follow-up of the Controlled High-Risk Avonex Multiple Sclerosis Prevention Study in Ongoing Neurological Surveillance. *Arch Neurol.* 2012; 69: 183-90.
11. Siger M, Durko A, Nicpan A, Konarska M, Grudziecka M, Selmaj K. Discontinuation of interferon beta therapy in multiple sclerosis patients with high pre-treatment disease activity leads to prompt return to previous disease activity. *J Neurol Sci.* 2011; 303(1-2): 50-2.
12. Havrdova E, Galetta S, Stefoski D, Comi G. Freedom from disease activity in multiple sclerosis. *Neurology.* 2010; 74(Suppl3): S3-7.
13. Montalban X, Gold R, Thompson AJ, Otero-Romero S, Amato MP, Chandraratna D, et al. ECTRIMS/EAN Guideline on the pharmacological treatment of people with multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2018; 24(2): 96-120.
14. Frohman TC, Beh SC, Kildebeck EJ, Narayan R, Treadaway K, Greenberg B, et al. Neurotherapeutic Strategies for Multiple Sclerosis. *Neurol Clin.* 2016; 34(3): 483-523. doi: 10.1016/j.ncl.2016.05.001.
15. Sorensen S. Safety concerns and risk management of multiple sclerosis therapies. *Acta Neurol Scand.* 2017; 136(3): 168-86. doi: 10.1111/ane.12712. Epub 2016 Nov 27.
16. Sorensen PS. New management algorithms in multiple sclerosis. *Curr Opin Neurol.* 2014; 27(3): 246-59.
17. Devonshire V, Havrdova E, Radue EW, O'Connor P, Zhang-Auberson L, Agoropoulou C, et al. Relapse and disability outcomes in patients treated with fingolimod: subgroup analysis of the double-blind randomised, placebo-controlled FREEDOMS study. *Lancet Neurol.* 2012; 11: 420-8.
18. Hutchinson M, Kappos L, Calabresi PA, Confavreux C, Giovannoni G, Galetta SL, et al. The efficacy of Natalizumab in patients with relapsing multiple sclerosis: subgroup analyses of AFFIRM and SENTINEL. *J Neurol.* 2009; 256: 405-15.
19. Cohen JA, Arnold DL, Comi G, Bar-Or A, Gujrathi S, Hartung JP, et al. Safety and efficacy of the selective sphingosine 1-phosphate receptor modulator ozanimod in relapsing multiple sclerosis (RADIANCE): a randomised, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15(4): 373-81.
20. Coles AJ, Twyman CL, Arnold DL, Cohen JA, Confavreux C, Fox EJ, et al. Alemtuzumab for patients with relapsing multiple sclerosis after disea-

- se-modifying therapy: a randomised controlled phase 3 trial. *Lancet*. 2012; 380(9856): 1829-39.
21. Beutler E, Sipe J, Romine J, Koziol J, McMillan R, Zyroff J. The treatment of chronic progressive multiple sclerosis with cladribine. *Proc Natl Acad Sci*. 1996; 93(4): 1716-20.
 22. Cook S, Vermersch P, Comi G, Giovannoni G, Rammohan K, Rieckmann P, et al. Safety and tolerability of cladribine tablets in multiple sclerosis: the CLARITY (CLAdRi bine tablets treating multiple sclerosis orally) study. *Mult Scler Jo*. 2011; 17(5): 578-93.
 23. Hauser S, Comi G, Hartung H, Selmaj K, Traboulsee A, Bar-Or A. on behalf of the OPERA I and II clinical investigators. Efficacy and safety of ocrelizumab in relapsing multiple sclerosis— results of the interferon-beta-1a-controlled, double-blind, Phase III OPERA I and II studies ECTRIMS Online Libr. 2015;116634: 246.
 24. Montalban X, Hemmer B, Rammohan K, Giovannoni G, De Seze J, Bar-Or A. Efficacy and safety of ocrelizumab in primary progressive multiple sclerosis—results of the placebo-controlled, double-blind, Phase III ORATORIO study. *Mult Scler*. 2015; 21(S1): 781-2.
 25. Scalfari A, Neuhaus A, Degenhardt A, Rice GP, Muraro PA, Daumer M, et al. The natural history of multiple sclerosis: a geographically based study 10: relapses and long-term disability. *Brain*. 2010; 133: 1914-29.
 26. Prosperini L, Borriello G, De Giglio L, Leonardi L, Barletta V, Pozzilli C. Management of breakthrough disease in patients with multiple sclerosis: when an increasing of Interferon beta dose should be effective? *BMC Neurol*. 2011; 11: 26.
 27. Vermersch P, Czonkowska A, Grimaldi LM, Confavreux C, Comi G, Kappos L, et al. Teriflunomide versus subcutaneous interferon beta-1a in patients with relapsing multiple sclerosis: a randomised, controlled phase 3 trial. *Mult Scler*. 2014; 20: 705-16.
 28. Fox RJ, Miller DH, Phillips JT, Hutchinson M, Havrdova E, Kita M, et al. Placebo-controlled phase 3 study of oral BG-12 or glatiramer in multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2012; 367: 1087-97.
 29. Lublin FD, Cofield SS, Cutter GR, Conwit R, Narayana PA, Nelson F, et al. Randomised study combining interferon and glatiramer acetate in multiple sclerosis. *Ann Neurol*. 2013; 73: 327-40.
 30. Cohen JA, Barkhof F, Comi G, Hartung HP, Khatri BO, Montalban X, et al. Oral fingolimod or intramuscular interferon for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2010; 362: 402-15.

31. Rudick RA, Stuart WH, Calabresi PA, Confavreux C, Galetta SL, Radue EW, et al. Natalizumab plus interferon beta-1a for relapsing multiple sclerosis. *N Engl J Med*. 2006; 354: 911-23.
32. Cohen JA, Coles AJ, Arnold DL, Confavreux C, Fox EJ, Hartung HP, et al. Alemtuzumab versus interferon beta 1a as first-line treatment for patients with relapsing-remitting multiple sclerosis. *Lancet*. 2012; 380: 1819-28.
33. Carruthers RL, Rotstein DL, Healy BC, Chitnis T, Weiner HL, Buckle GJ. An observational comparison of natalizumab vs. fingolimod using JCV serology to determine therapy. *Multiple Sclerosis*. 2014; 20: 1381-90.
34. Scolding N, Barnes D, Cader S, Chataway J, Chaudhuri A, Coles A, et al. Association of British Neurologists: revised (2015) guidelines for prescribing disease-modifying treatments in multiple sclerosis. *Pract Neurol*. 2015; 15(4): 273-9.
35. Kurtzke JF. Rating neurologic impairment in multiple sclerosis: an expanded disability status scale (EDSS). *Neurology (Cleveland)*. 1983; 33: 1444-52.
36. J Río J, Nos C, Tintoré M, Téllez N, Galán I, Pelayo R, et al. Defining the response to interferon-beta in relapsing-remitting multiple sclerosis patients. *Ann Neurol*. 2006; 59: 344-52.
37. Sormani MP, Río J, Tintoré M, Signori A, Li D, Cornelisse P, et al. Scoring treatment response in patients with relapsing multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2013; 19: 605-12.
38. Johnson TA, Shames I, Keezer M, Lapierre Y, Haegert DG, Bar-Or A, et al. Reconstitution of circulating lymphocyte counts in FTY720-treated MS patients. *Clin Immunol*. 2010; 137: 15-20.

RETIRADA DEL TRATAMIENTO

14



1. STOP

El TME en EM tiene un carácter indefinido. La interrupción del mismo puede recomendarse en las siguientes circunstancias¹⁻³:

- ▶ **Diagnóstico erróneo de EM.**
- ▶ **Adherencia inadecuada** (sólo si no es posible corregirla): cambio transversal entre 1ª o 2ª línea (no escalado).
- ▶ **Efectos adversos intolerables o que no responden adecuadamente al tratamiento sintomático:** cambio transversal entre 1ª o 2ª línea (no escalado).
- ▶ **Embarazo tomando TME:** retirada inmediata del tratamiento salvo:
 - EM agresiva de difícil control o EM reactivada en embarazos previos (siempre de acuerdo con la paciente).
- ▶ **Embarazo programado:** el periodo de lavado previo sería diferente para cada fármaco:
 - IFN/GA/fumarato/natalizumab: no se requiere periodo de lavado.
 - Teriflunomida y fingolimod: 2 meses.
 - ALT: 4 meses del último ciclo.
 - Cladribina: 6 meses desde la última dosis.
 - Ocrelizumab: 6-12 meses.
- ▶ **Falta de eficacia:**
 - Respuesta subóptima (presencia de actividad clínica y/o radiológica): ver apartado correspondiente (*Stop por fracaso terapéutico*) y recomendaciones específicas para cada fármaco.
 - Progresión mantenida sin actividad clínico-radiológica prolongada (durante más de 5 años): preferiblemente llegando a discapacidad avanzada (EDSS \geq 8).
- ▶ **Estabilidad prolongada:** de los motivos de retirada éste es el más polémico. La actividad clínica y radiológica de la EM disminuye a lo largo de su curso natural de la enfermedad, por lo que teóricamente podría plantearse

la retirada de los TME en pacientes con periodos prolongados de estabilidad, pero es un tema conflictivo por la falta de evidencia al respecto y la repercusión de una imprevisible reactivación. En algunos casos de pacientes con estabilidad clínica y radiológica prolongada en el tiempo (entre 5 y 10 años), sobre todo por encima de 55-60 años, se puede plantear la suspensión del tratamiento bajo monitorización estrecha clínica y por RM y siempre con el acuerdo del paciente.

2. TRAS EL STOP

2.1. Conducta en caso de recidiva

En el caso de que se suspenda el tratamiento por estabilidad clínica en un paciente, la presencia de nueva actividad clínico-radiológica debe hacer replantear el inicio o reinicio de terapias modificadoras de la enfermedad.

2.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

Se recomienda el seguimiento de estos pacientes en servicios de Neurología, idealmente en unidades funcionales de enfermedades desmielinizantes, con un equipo multidisciplinar y garantías de accesibilidad al mismo.

3. MATERNIDAD, TRATAMIENTO Y ESCLEROSIS MÚLTIPLE

Los tratamientos farmacológicos para la EM deberían evitarse en la medida de lo posible durante el embarazo. Esto, normalmente, implica interrumpir los fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad cuando se planifica la con-

cepción durante el embarazo, salvo que el riesgo de suspender el tratamiento supere los beneficios.

Es recomendable planificar el embarazo cuando la enfermedad se encuentre en una fase de estabilidad de al menos un año. La mayoría de los fármacos modificadores de la evolución de la enfermedad no están indicados durante la gestación, salvo el acetato de glatirámico, con una categoría B de la FDA, que habitualmente se mantiene hasta que el embarazo se confirma.

En algunos casos específicos con alta actividad inflamatoria, puede considerarse el continuar este tratamiento durante el embarazo, fuera de indicación, con el consentimiento informado de la paciente^{4,5}.

Bibliografía

1. Miller AE. Switching or discontinuing disease modifying therapies for multiple sclerosis. *Continuum*. 2016; 22: 851-63.
2. Paz MM, Novotna M, Abou Zeid N, Kale N, Tutuncu M, Crusan DJ, et al. Relapses and disability accumulation in progressive multiple sclerosis. *Neurology*. 2015; 84: 81-8.
3. Olival GS do, Cavenaghi VB, Serafim V, Thomaz RB, Tilbery CP. Medication withdrawal may be an option for a select group of patients in relapsing-remitting multiple sclerosis. *Arq Neuropsiquiatr*. 2013; 71(8): 516-20.
4. Houtchens M. Reproductive Issues in MS. *Semin Neurol*. 2017; 37: 632-42.
5. Vaughn C. An Update on the use of disease modifying therapy in pregnant patients with MS. *CNS Drugs*. 2018; 32: 161-78.

**TRATAMIENTO
SINTOMÁTICO DE LA
ESCLEROSIS MÚLTIPLE**

15



Algunos síntomas pueden constituir el principal motivo de discapacidad y pérdida de calidad de vida. No es posible aplicar protocolos por las fluctuaciones clínicas y los múltiples síntomas combinados^{1,2}.

1. ESPASTICIDAD

- ▶ **Baclofeno (Lioresal®)**: es un fármaco gabaérgico B, bloqueador de la liberación de aminoácidos excitadores. La administración debe ser gradual para valorar la tolerabilidad hasta alcanzar la dosis máxima 75-125 mg/día. La dosis se ajusta en función de la respuesta, tolerancia y la mejoría funcional.
- ▶ **Tizanidina (Sirdalud®)**: agonista α -2 adrenérgico. Varios estudios demuestran una eficacia similar al baclofeno, pero con menos debilidad. Dosis: 8-36 mg/día. Puede provocar somnolencia, hepatotoxicidad o hipotensión ortostática.
- ▶ **Benzodiacepinas**: diazepam 10-20 mg/día y clonazepam 2-8 mg/día.
- ▶ **Cannabinoides (Sativex®)**: Δ -9-tetrahidrocannabinol/cannabidiol. Presentación en forma de pulverizador bucal (media 4-8 pulverizaciones/día). Puede mejorar la intensidad de la espasticidad, espasmos y dolor. Efectos secundarios: mareos, vértigos, *discomfort* oral y somnolencia.
- ▶ **Dantroleno**: relajante muscular de acción periférica que puede producir debilidad muscular. Dosis inicial 25 mg/día-400 mg/día.
- ▶ En casos refractarios a estos tratamientos y presencia de espasticidad deformante, se puede plantear **toxina botulínica, baclofeno intratecal o cirugía**.

2. TRASTORNO DE LA MARCHA

- ▶ **Fampridina LP:** bloqueante de los canales de potasio voltajes dependientes. Actúa a nivel del SNC, aumentando la conducción de los axones desmielinizados. Indicado para mejorar la marcha en pacientes adultos con esclerosis múltiple con discapacidad moderada (EDSS: 4-7). Dosis: 10 mg/cada 12 horas. Se estima una respuesta en el 35 % de los pacientes. Se recomiendan evaluaciones periódicas. Si en las primeras semanas no se ha observado beneficio, se recomienda suspenderlo.

3. TRASTORNOS ESFINTERIANOS

En el **síndrome irritativo, de incontinencia o de llenado**, en el que predomina una hiperreflexia de detrusor, estarían indicados:

- ▶ **Anticolinérgicos:** oxibutinina: 5-10 mg/8 h, tolterodina: 2-4 mg/12 h, solifenacina: 5-10 mg/día, fesoterodina: 4-8 mg/día, oxibutinina: en parches 2 veces/semana. Los anticolinérgicos están contraindicados en pacientes con asma, hipertrofia prostática, taquicardia. Efectos secundarios: sequedad de boca, visión borrosa, estreñimiento.
- ▶ **Agonistas de los receptores adrenérgicos B3:** mirabegrón 50 mg/día. Activan los receptores B3 e inducen la relajación del músculo detrusor. Permiten tratar la urgencia y la incontinencia. Generalmente bien tolerado.
- ▶ **Antidepresivos tricíclicos:** por sus efectos antimuscarínicos.
- ▶ **Desmopresina:** es un análogo de la hormona antidiurética y puede ser útil para disminuir la nicturia en pacientes que no responden a los anticolinérgicos.

En el **síndrome obstructivo, de vaciado**, en el que predomina la disinergia del detrusor estaría indicados:

- ▶ **α -bloqueantes:** tamsulosina (0,4 mg/día), silodosina (4-8 mg/día).
- ▶ **Cateterismos intermitentes:** se recomienda la cateterización intermitente cuando hay volúmenes postmiccionales superiores a 100 ml.
- ▶ En casos refractarios, tratamiento con **toxina botulínica** en el detrusor, **cirugía**.

4. TRASTORNOS SEXUALES

- ▶ **Dificultad para la erección:** se recomiendan los inhibidores de la fosfodiesterasa-5: sildenafilo 50-100 mg, tadalafilo 20 mg, vardenafilo 5-20 mg.
- ▶ **En casos refractarios a estos fármacos:** inyección intracavernosa de PG E1 y prótesis.
- ▶ **Falta de lubricación vaginal:** estrógenos en crema.

5. FATIGA

Es importante identificar factores y fármacos que puedan empeorar estos síntomas (baclofeno, diazepam, interferón β , carbamazepina, etc.).

- ▶ **Amantadine:** antiviral, agonista dopaminérgico. 100-200 mg/día. No administrar por la noche. Efectos secundarios: *livedo reticularis*, edemas maleolares y agitación.
- ▶ **Inhibidores de la recaptación de serotonina:** fluoxetina 20 mg/día, sertralina 50 mg/día, duloxetina 60 mg/día.
- ▶ **Modafinilo:** 200 mg/día.

- ▶ **Otros:** metilfenidato, 4-aminopiridina, medidas higiénicas: control de la temperatura, fisioterapia.

6. TEMBLOR

El temblor más habitual es el cerebeloso y la eficacia de los tratamientos es escasa.

- ▶ **Benzodiacepinas:** diazepam (dosis: 5-15 mg/día) y clonazepam (dosis: 0,5-2 mg/día).
- ▶ **Propranolol:** dosis 160-240 mg/día.
- ▶ **Primidona:** dosis entre 25-500 mg/día.
- ▶ **Isoniazida:** dosis 300-1200 mg/día asociado a piridoxina 100 mg/día.
- ▶ **Otros:** ayudas ortopédicas, muñequeras lastradas, tratamiento quirúrgico.

Bibliografía

1. Skierlo S, Rommer PS, Zettl UK. Symtomatic treatment in multiple sclerosis-interim analysis of a nationwide registry. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135(4): 394-9. doi: 10.1111/ane.12612. Epub 2016 Jun 9.
2. Rønning OM, Tønnes KD. Need for symptomatic management in advanced multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand.* 2017; 135(5): 529-532. doi: 10.1111/ane.12631. Epub 2016 Jun 29.

BLOQUE 4

DEMENCIAS

AUTORES

Manzano S, Gil MJ

**ENFERMEDAD
DE ALZHEIMER**

16



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Alzheimer (EA) es la primera causa de demencia neurodegenerativa a nivel mundial y supone un problema sanitario de primer orden. En estos momentos, se estima que 40 millones de personas en el mundo padecen una demencia atribuible a la EA y se prevé que esta cifra aumente de forma exponencial en las próximas décadas¹. Esto se debe al envejecimiento progresivo de la población, que expone a una proporción cada vez mayor de personas al riesgo de desarrollar una demencia neurodegenerativa. Como consecuencia, se espera que la prevalencia de la demencia debida a la EA se doble en los próximos veinte años¹.

Desde el año 1984, los criterios diagnósticos más utilizados para la demencia de tipo Alzheimer (DTA) eran los del grupo NINCDS-ADRDA². Su sensibilidad era adecuada (media del 81 %) pero su especificidad era aproximadamente del 70 %, y podía disminuir hasta el 48 % si se incluían los casos de DTA posible. Sin embargo, con el creciente conocimiento de las bases biológicas de la enfermedad y el desarrollo de biomarcadores, se pusieron en evidencia diferentes limitaciones de aquellos criterios diagnósticos. Entre ellas, destacamos: la histopatología de la enfermedad puede encontrarse en un amplio espectro clínico (*continuum*: normalidad - deterioro cognitivo leve - demencia); la ausencia de conocimiento, en aquel tiempo, de datos que distinguiesen la enfermedad de otras demencias; la no inclusión de resultados de PET y LCR; la demostración de que muchas presentaciones no amnésicas también son formas atípicas de DTA; la ausencia de información acerca de la genética de la enfermedad; la presencia de DTA tanto por debajo de 40 años como por encima de 90; que la "DTA posible" se había mostrado como una entidad muy heterogénea desde el punto de vista biológico y, finalmente, la dificultad para diferenciar la transición entre el deterioro cognitivo leve y la demencia³⁻⁵.

El porqué de estas reflexiones iniciales en un capítulo de tratamiento es crucial. Disponemos de ensayos clínicos “clásicos”, efectuados en pacientes con el síndrome clínico de la DTA, **sin** biomarcadores, y muy pocos ensayos clínicos en pacientes con EA prodrómica⁶ o deterioro cognitivo leve debido a enfermedad de Alzheimer⁷ o enfermedad de Alzheimer de fase de demencia leve, con biomarcadores. Procuraremos realizar una revisión teniendo en cuenta este devenir o cambio conceptual en el paradigma de diagnóstico desde la entidad clínico-patológica a la entidad clínico biológica, con el fin de ser justos en las recomendaciones de tratamientos presentes y futuros, aunque siendo conscientes de que muchas de nuestras recomendaciones se basaran en la buena práctica clínica (BPC) y no sólo en los niveles de evidencia.

2. INDICACIONES DE IACHE

2.1. Start

2.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE), tanto el donepezilo como la rivastigmina y la galantamina, tienen indicación en la **DTA probable o posible** según criterios NINCDS-ADRDA en fases leve-moderada o avanzada de la enfermedad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁸⁻¹⁰.

Aunque su impacto en los estudios es globalmente modesto (mejorías promedio de 2,7 puntos en ADAS-cog frente a placebo), el beneficio en cada paciente puede ser muy variable¹¹. Están aprobados para la EA leve a moderadamente grave, aunque también han demostrado eficacia en fase grave de la enfermedad¹¹.

No hay ensayos clínicos en enfermedad de Alzheimer prodrómica, o DCL debido a EA, ni en DTA según criterios IWG-2. A pesar de eso se recomendaría su uso teniendo en cuenta su mecanismo de acción (BPC).

2.1.2. Fármacos de primera elección

Los inhibidores de la enzima acetilcolinesterasa (IACE), donepezilo, galantamina y rivastigmina han demostrado mejora sintomática en cognición, actividades de la vida diaria y síntomas psicológicos y conductuales en la EA, sin diferencias significativas entre ellos en eficacia o seguridad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{8,9}.

2.1.3. Dosis y escalada de dosis (tabla I)

| Tabla I. Dosis y escalada de dosis | | |
|------------------------------------|--|---|
| | Presentaciones | Escalada y dosis de mantenimiento |
| Donepezilo | - Comprimidos 5 y 10 mg. - Comp. Bucodispersables 5 y 10 mg | 5 mg diarios el primer mes y 10 mg posteriormente (habitualmente en noche) |
| Galantamina | - Cápsulas de liberación Prolongada 8, 16 y 24 mg - Solución oral 4 mg/ml | Cápsulas: 8 mg el primer mes, con aumento mensual de 8 mg/día hasta 16 o 24 mg (en desayuno) Solución: 8 mg/día el primer mes en desayuno y cena, con aumento mensual de 8 mg/día, hasta 16 o 24 mg/día en 2 dosis |
| Rivastigmina | - Cápsulas 1,5, 3, 4,5 y 6 mg - Solución oral 2 mg/ml - Parches 4,6, 9,5 y 13,3 mg | Oral: 1,5 mg en desayuno y cena 2-4 semanas, y aumento de 3 mg/día cada 2-4 semanas hasta 6-12 mg/día en 2 dosis Parches: 4,6 mg/día 1 o 2 meses, y 9,5 mg posteriormente. Puede aumentarse a 13,3 mg tras 6 meses |
| Memantina | - Comprimidos 10 y 20 mg - Comprimidos 5, 10, 15 y 20 mg (envase de iniciación) - C. bucodispersables 10 y 20 mg - Solución oral 5 mg/pulsación | 5 mg/día la primera semana, con aumento de 5 mg diarios cada semana, hasta 20 mg/día en 1 o 2 dosis (10 mg si 1º renal) |

2.1.4. Consideraciones especiales

Se recomienda tratamiento con uno de los tres IACE en fases leve a moderada de la EA, y ha de considerarse también su uso en fase grave. La elección del IACE debe hacerse basándose en sus efectos adversos, interacciones, tolerabilidad y las preferencias del paciente y cuidadores en cuanto a la forma de administración. **En caso de intolerancia o ineficacia al IACE iniciado, puede probarse a utilizar otro de ellos (nivel de evidencia II, grado de recomendación B).**

La elección de cada uno depende del perfil de efectos adversos, facilidad de uso y diferencias farmacocinéticas, así como mecanismos de acción (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹⁰.

2.1.5. Principales contraindicaciones o precauciones

Efectos adversos

- ▶ Gastrointestinales: náuseas, vómitos, diarreas, dolor abdominal, anorexia y pérdida de peso. Evitables en parte con escalado lento.
- ▶ Insomnio, pesadillas y sueños vívidos. Probar a darlos por la mañana o retirarlos.
- ▶ Calambres musculares.
- ▶ Mareo, síncope.
- ▶ Reacción cutánea al parche, que exceda los límites del mismo (criterio de retirada). Si dibuja los bordes del parche, pueden emplearse pomadas antiinflamatorias y mantener su uso.

Contraindicaciones

- ▶ Epilepsia.
- ▶ Asma o enfermedad pulmonar obstructiva crónica.

- ▶ Arritmias (excepto FA).
- ▶ Antecedentes de síncope.
- ▶ BAV de tercer grado.
- ▶ Enfermedad del nodo sinusal.
- ▶ Hipo TA.
- ▶ Bradicardia o QT largo.
- ▶ Úlcus péptico activo.
- ▶ Retención urinaria.
- ▶ Precaución en insuficiencia renal o hepática.

2.2. Stop

2.2.1. Monitorización del resultado

- ▶ Evaluación clínica del paciente a los 6 meses de tratamiento (BPC).
- ▶ Objetivo: estabilización clínica o curso evolutivo más lento que sin tratamiento (BPC).

2.2.2. Stop por fracaso terapéutico

Se interrumpe el tratamiento cuando el paciente experimenta un declinar cognitivo rápidamente progresivo, mayor al esperado para 6 meses de tratamiento, medible a través de entrevista clínica con el cuidador (caída de más de 2 puntos de MMSE o caída en escalas funcionales) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**)¹⁰.

2.2.3. Stop por respuesta terapéutica

En demencias no sucede.

2.2.4. Duración del tratamiento

Indefinido.

2.2.5. Indicaciones de suspensión

La interrupción del tratamiento con IACE en pacientes con EA moderada o avanzada puede conducir a un empeoramiento de la cognición o de la funcionalidad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)⁸. Se debe poner en una balanza el riesgo-beneficio y se procederá a su interrupción cuando:

- ▶ El paciente o su cuidador lo decidan tras una prueba terapéutica y valorando riesgos-beneficios.
- ▶ El paciente no sea cumplidor, y no haya garantía de adherencia al tratamiento, y la continuidad del mismo sea más perjudicial que beneficiosa.
- ▶ El grado de deterioro cognitivo-funcional y/o conductual sea superior al periodo previo al tratamiento.
- ▶ El paciente experimente efectos adversos no tolerados y claramente ligados al IACE.
- ▶ El paciente progrese a un GDS 7 y se encuentre en situación de terminalidad.

Si tras la retirada se observa al paciente de 1 a 3 meses y se aprecia un declinar claro, se procederá a restaurar el tratamiento (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**)¹⁰.

2.2.6. Forma de suspensión

La suspensión puede ser brusca.

El cambio de un inhibidor a otro, en caso de mala tolerancia digestiva, se efectúa de la siguiente manera (BPC):

- ▶ **Si el paciente está tomando donepezilo:** retirada durante 7-10 días y posteriormente inicio escalonado de los otros.
- ▶ **Si el paciente está tomando galantamina o rivastigmina:** suspensión del tratamiento y en 24 horas inicio del otro fármaco.

2.3. Tras el stop

2.3.1. Conducta en el caso de recidiva

En demencias no sucede.

2.3.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

Evaluación cada 6 meses para valorar cambio de un inhibidor a otro o inicio de biterapia con memantina (BPC).

3. INDICACIONES MEMANTINA

3.1. Start

3.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

La memantina es un antagonista no competitivo de los receptores glutamatérgicos NMDA. Ha demostrado mejoría en cognición, estado clínico global, actividades de la vida diaria y alteraciones conductuales en EA moderada y grave^{8,9}.

Al igual que los IACE, aunque el beneficio global es modesto (mejoría promedio de 2,97 puntos en escala SIB), la respuesta interindividual es variable¹¹ (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

3.1.2. Fármacos de primera elección

Se recomienda tratamiento con memantina en pacientes con EA moderada y grave (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).

3.1.3. Dosis y escalada de dosis si procede

Memantina 5 mg en el desayuno la primera semana; 10 mg en desayuno la segunda semana; 15 mg en desayuno la tercera semana y 20 mg en desayuno de manera indefinida.

Existe la formulación líquida. Equivalente 5 mg/pulsación.

3.1.4. Consideraciones especiales

Su uso combinado con un anticolinesterásico en estas fases es más beneficioso que la monoterapia con IACE (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹⁰.

3.1.5. Principales contraindicaciones o precauciones

No tiene contraindicaciones absolutas, pero hay que tener precaución en epilepsia, insuficiencia renal o retención urinaria.

Es un fármaco generalmente muy bien tolerado, con efectos adversos similares al placebo en algunos estudios. Los más frecuentes son mareo, estreñimiento, somnolencia, cefaleas, hipertensión y agitación. En pacientes con insuficiencia renal grave, la dosis debe reducirse.

3.2. Stop

3.2.1. Monitorización del resultado

Evaluación tras 6 meses de tratamiento.

Objetivo: mejora conductual o estabilización funcional.
Curso evolutivo más lento que sin tratamiento (BPC).

3.2.2. Stop por fracaso terapéutico

Si aparece agitación, acatisia o más síntomas neuropsiquiátricos, se debe retirar por fracaso terapéutico (BPC).

Si el paciente empeora globalmente más rápido que sin tratamiento, se debe retirar.

3.2.3. Stop por respuesta terapéutica

En demencias no sucede.

3.2.4. Duración del tratamiento

Indefinida.

3.2.5. Indicaciones de suspensión

- ▶ Si aparecen efectos adversos o efectos paradójicos.
- ▶ En situaciones de terminalidad (BPC).

3.2.6. Formas de suspensión

De manera brusca.

3.3. Tras el stop

3.3.1. Conducta en el caso de recidiva

No sucede en demencia.

3.3.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

Seguimiento del paciente con demencia.

4. OTRAS TERAPIAS

4.1. Souvenaid

4.1.1. Start

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** en Europa está disponible también Souvenaid®, ADUME (alimento de uso médico específico), que en pacientes con EA leve (con MMSE medio 24-25 puntos) no tratados con IACE ha demostrado una mejoría en la memoria (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**). No ha demostrado beneficios en pacientes tratados con IACE en fases moderadas de la enfermedad (MMSE medio 19,4). Tiene una buena **tolerabilidad** y no interacciona con los IACE ni con la memantina¹².

Ha demostrado beneficios en *end points* secundarios en pacientes con enfermedad de Alzheimer prodrómica según criterios IWG-2 (BPC)¹³.

- ▶ **Dosis y escalada si procede:** una vez al día.
- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** contraindicado en galactosemia o en alergia a proteínas de pescado.

4.1.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** estabilidad clínica a 6 meses (BPC).
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** deterioro rápidamente progresivo (BPC).
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** no en demencias.
- ▶ **Duración del tratamiento:** hasta fases moderadas de la enfermedad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**).

- ▶ **Indicaciones de suspensión:** en fases moderadas y avanzadas de la enfermedad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**).
- ▶ **Forma de suspensión:** brusca.

4.1.3. *Tras el stop*

- ▶ **Conducta en el caso de recidiva:** no en demencias.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** seguimiento clínico del paciente.

4.2. EGB 761

4.2.1. *Start*

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** la eficacia del *Ginkgo biloba* en la demencia sigue siendo controvertida. Diversos estudios realizados, en su mayoría con poblaciones heterogéneas, muestran resultados inconsistentes. Metanálisis recientes concluyen que en pacientes tratados con extracto de *Ginkgo biloba* EGB 761 a dosis de 240 mg/día puede verse mejoría de las funciones cognitivas, en las actividades de la vida diaria y en la impresión clínica global, especialmente en aquellos con síntomas conductuales¹⁴. En España sólo se ha aprobado su uso en “deterioro cognitivo asociado a la edad”, aunque la EMA también incluye su uso para mejorar la calidad de vida de los pacientes adultos con demencia leve (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Existen ensayos clínicos en DCL sindrómico con síntomas conductuales con mejoría cognitiva y conductual (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**).
- ▶ **Dosis y escalada si procede:** dosis 240 mg una vez al día.

- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** Ninguna. Se ha de tomar con comida para mejorar la intolerancia digestiva.

4.2.2. *Stop*

- ▶ **Monitorización del resultado:** estabilidad clínica a 6 meses (BPC).
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** deterioro rápidamente progresivo (BPC).
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** no en demencias.
- ▶ **Duración del tratamiento:** hasta fases avanzadas de la enfermedad, donde habría que retirarlos (BPC).
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** en fases avanzadas de la enfermedad (BPC).
- ▶ **Forma de suspensión:** brusca.

4.2.3. *Tras el stop*

- ▶ **Conducta en el caso de recidiva:** no en demencias.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** seguimiento clínico del paciente.

4.3. **Citicolina**

4.3.1. *Start*

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** la citicolina pertenece al grupo farmacoterapéutico de "otros psicoestimulantes y nootrópicos". Es un intermediario de la biosíntesis de fosfatidilcolina, componente de la membrana celular. Durante la isquemia, la fosfatidilcolina se rompe en ácidos grasos que generan radicales libres y potencian a su vez el proceso isquémico. Su administración exógena disminuye la concentración de ácidos grasos libres,

mejora los signos neurológicos, preserva los niveles de fosfatidilcolina y mejora la supervivencia neuronal¹⁵.

La guía de la American Heart Association/American Stroke Association relativa al tratamiento temprano de pacientes con ictus isquémico agudo indica que, actualmente, ningún medicamento con efectos neuroprotectores ha demostrado ser eficaz en la mejora de los resultados tras un ictus isquémico, por lo que no recomienda citicolina (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹⁶.

En el año 2013, se publicaron los resultados del estudio IDEALE en pacientes con deterioro cognitivo vascular leve; pero se trata de un estudio con grandes deficiencias metodológicas, lo que impide extraer conclusiones¹⁷.

La citicolina únicamente tiene dos indicaciones autorizadas:

- Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a ictus en fase aguda y subaguda.
 - Tratamiento de los trastornos neurológicos y cognitivos asociados a traumatismos craneales.
- ▶ **Dosis y escalada si procede:** la dosis recomendada es de 500 a 2.000 mg/día, dependiendo de la gravedad del cuadro a tratar. En su ficha técnica no se especifica la duración del tratamiento óptimo.
 - ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** está contraindicado su uso en pacientes con hipertonía del sistema nervioso parasimpático.

4.3.2. Stop

- ▶ **Monitorización del resultado:** evaluar los beneficios del tratamiento más allá de 1,5-3 meses y considerar la suspensión del mismo (BPC).
- ▶ **Stop por fracaso terapéutico:** deterioro rápidamente progresivo (BPC).
- ▶ **Stop por respuesta terapéutica:** no en demencias.

- ▶ **Duración del tratamiento:** desconocida.
- ▶ **Indicaciones de suspensión:** si existe rápida progresión (BPC).
- ▶ **Forma de suspensión:** brusca.

4.3.3. *Tras el stop*

- ▶ **Conducta en el caso de recidiva:** no en demencias.
- ▶ **Recomendaciones de seguimiento del paciente:** seguimiento clínico del paciente.

Bibliografía

1. Maulik PK, Mascarenhas MN, Mathers CD, Dua T, Saxena S. Prevalence of intellectual disabilities: a meta-analysis of population-based studies. *Res Dev Disabil.* 2011; 32: 419-36.
2. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. *Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease.* *Neurology.* 1984; 34: 939-44.
3. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, Cummings J, et al. *Research criteria for the diagnosis of Alzheimer's disease: revising the NINCDS-ADRDA criteria.* *Lancet Neurol.* 2007; 6: 734-46.
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Cummings JL, Dekosky ST, Barberger-Gateau P, et al. *Revising the definition of Alzheimer's disease: a new lexicon.* *Lancet Neurol.* 2010; 9: 1118-27.
5. McKhann GM, Knopman DS, Chertkow H, Hyman BT, Jack CR Jr, Kawas CH, et al. *The diagnosis of dementia due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease.* *Alzheimers Dement.* 2011; 7: 263-9.
6. Dubois B, Feldman HH, Jacova C, Hampel H, Molinuevo JL, Blennow K, et al. *Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria.* *Lancet Neurol.* 2014; 13: 614-29.
7. Albert MS, DeKosky ST, Dickson D, Dubois B, Feldman HH, Fox NC, et al. *The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's*

- disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease. *Alzheimers Dement*. 2011; 7(3): 270-9.
8. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Guía de Práctica Clínica sobre la atención integral a las personas con enfermedad de Alzheimer y otras demencias. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AIAQS Núm. 2009/07
 9. Laver K, Cumming RG, Dyer SM, Agar MR, Anstey KJ, Beattie E, et al. Clinical practice guidelines for dementia in Australia. *Med J Aust*. 2016; 204: 191-3.
 10. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Soucy on behalf of the CCCDTD4 participants*. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39(Suppl 5): S1-S8.
 11. Schmidt R, Hofer E, Bouwman FH, Buerger K, Cordonnier C, Fladby T, et al. EFNS-ENS/EAN Guideline on concomitant use of cholinesterase inhibitors and memantine in moderate to severe Alzheimer's disease. *Eur J Neurol*. 2015; 22 :889-98.
 12. Scheltens P, Twisk JW, Blesa R, Scarpini E, von Arnim CA, Bongers A, et al. Efficacy of Souvenaid in mild Alzheimer's disease: results from a randomized, controlled trial. *J Alzheimer's Dis*. 2012; 31: 22536.
 13. Soininen H, Solomon A, Visser PJ, Hendrix SB, Blennow K, Kivipelto M, et al.; LipiDiDiet clinical study group. 24-month intervention with a specific multinutrient in people with prodromal Alzheimer's disease (LipiDiDiet): a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol*. 2017; 16(12): 965-75.
 14. Gauthier S, Schlaefke S. Efficacy and tolerability of Ginkgo biloba extract EGb 761® in dementia: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Clin Interv Aging*. 2016; 28: 2065-77.
 15. Azparren A, Gállego J. Duración del tratamiento con citicolina en el ictus isquémico de moderado a grave. *BIT Navarra*. 2008; 16(1): 12-4.
 16. Jauch EC, Saver JL, Adams HP, Bruno A, Connors JJ, Demaerschalk BM, et al.; on behalf of the American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Nursing, Council on Peripheral Vascular Disease, and Council on Clinical Cardiology. Guidelines for the Early Management of Patients With Acute Ischemic Stroke. *Stroke*. 2013; 44: 870-947.

17. Cotroneo AM, Castagna A, Putignano S, Lacava R, Fanto F, Monteleone F, et al. Effectiveness and safety of citicoline in mild vascular cognitive impairment: the IDEALE study. *Clinical Interventions in Aging*. 2013; 8: 131-7.

SÍNDROME CONFUSIONAL AGUDO: *CHECKLIST* DE ÍTEMS A EVALUAR Y PRINCIPAL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO



1. CHECKLIST DE ÍTEMS A EVALUAR

Existe una gran cantidad de guías de consenso en el tratamiento del *delirium* en la literatura médica.

Mostramos en la **tabla I** una revisión de todas ellas recogida por Bush *et al.*

Teniendo en cuenta la que goza de mejores estándares de calidad, mostramos las recomendaciones, sin evidenciar niveles de recomendación en ella y, por tanto, carentes de ellos^{1,2}.

1.1. Factores de riesgo² (tabla II).

- ▶ Edad \geq 65 años.
- ▶ Deterioro cognitivo pasado o presente y/o demencia.
- ▶ Fractura de cadera.
- ▶ Enfermedad grave.

1.2. Ítems a evaluar (BPC)

- ▶ Historia clínica cuidadosa, resaltando la forma de comienzo, el curso, los procesos nosológicos de base, el estado cognitivo previo, etc. Con frecuencia, los datos tendrán que ser recogidos de la familia.
- ▶ Revisión del tratamiento farmacológico: medicamentos que toma o ha tomado recientemente, abandono de drogas (por ejemplo, el alcohol), cambios en las dosis, etc.
- ▶ Examen físico general, incluyendo la exploración neurológica.
- ▶ Examen del estado mental, realizando un énfasis especial en el nivel de consciencia, capacidad atencional, la presencia de alteraciones conductuales como agitación, alteraciones perceptivas como ilusiones o alucinaciones, pensamiento desorganizado, desorientación, etc.
- ▶ Pruebas complementarias. La solicitud de pruebas de laboratorio será diferente según la sospecha clínica de la

Tabla 1. Guías prácticas del manejo del delirium. Adaptada del AGREE II STUDY¹

| NOMBRE | GRUPO | AÑO PUBLICACION | PAIS/ IDIOMA | FUENTE | POBLACION DIANA | Initial rigour domain score |
|--|---|-----------------|-----------------------|--|--|-----------------------------|
| CG 103 Delirium: diagnosis, prevention and management. Clinical Guideline 103 | NCCG (National Clinical Guideline Centre): Commissioned by National Institute for Health and Care Excellence (NICE) | 2010 | INGLATERRA/ INGLÉS | Grey literature, TRIP; Guideline (NGC): TRIP | Pacientes > 18 años con internamiento prolongado | 91 % |
| Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation and delirium in adult patients in the intensive care unit | The American College of Critical Care Medicine task force | 2013 | EEUU/ INGLÉS | Medline, EMBASE, CINAHL; Guideline summary (NGC): TRIP | Pacientes intubados, adultos En UCI | 58 % |
| Caregiving strategies for older adults with delirium, dementia and depression | Registered Nurses Association of Ontario (RNAO) | 2010 | CANADÁ: INGLÉS | Grey literature, TRIP; Guideline summary (NGC): TRIP | Adultos >/=65 años, con demencia y/o depresión | 55 % |
| Guideline on the assessment and treatment of delirium in older adults at the end of life | Canadian Coalition for Seniors' Mental Health (CCSMH) | 2010 | CANADA: INGLÉS | Grey literature | Adultos >/=65 años con alto riesgo | 54 % |
| Screening for delirium, dementia and depression in older adults | Registered Nurses Association of Ontario (RNAO) | 2010 | CANADA: INGLÉS | Grey literature, TRIP; Guideline summary (NGC): TRIP | Adultos | 48 % |

| | | | | | | |
|--|--|------|--------------------------------|--|--|------|
| Cancer Care Ontario's Symptom management guide-to-practice: Delirium | Cancer Care Ontario (CCO) | 2010 | CANADÁ: INGLÉS | Grey literature | Adultos en procesos oncológicos | 43 % |
| Acute Confusion/Delirium | Sendelbach S, Finch Guthrie P. (University of Iowa College of Nursing) | 2009 | EEUU: IN-INGLÉS | Hand search; Guideline summary (NGC); TRIP | Pacientes mayores | 42 % |
| Evidence and consensus-based German guidelines for the management of analgesia, sedation and delirium in intensive care | Association of Scientific Medical Societies (AWMF) of Germany | 2010 | ALEMANIA: INGLÉS, ALEMÁN | MEDLINE | Paciente en UCI | 21 % |
| Palliative Care. NCCN Guidelines | National Comprehensive Cancer Network (NCCN) | 2013 | EEUU: IN-INGLÉS | GREY LITERATURE | Pacientes adultos con cancer | 9 % |
| Clinical guideline: The prevention, recognition and management of delirium in adult inpatients | Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust | 2013 | INGLATERRA: INGLÉS | HAND SEARCH | Pacientes adultos hospitalizados | 9 % |
| British Columbia guidelines: Palliative care for the patient with incurable cancer or advanced disease. Part 2: Pain and symptom management. Delirium management | Family Practice Oncology Network and the Guidelines and Protocols Advisory Committee | 2011 | CANADÁ: INGLÉS | Grey literatura; Guideline summary (NGO); TRIP | Pacientes con cancer o enfermedad avanzada | 3 % |

Tabla II. Factores que contribuyen a *delirium* e intervenciones preventivas. Modificada²

| Factor | Intervención preventiva |
|--|--|
| Deterioro cognitivo y/o desorientación | Iluminación adecuada Reloj 24 horas sobre todo en UCI Reorientar a la persona Actividades de estimulación cognitiva Visitas regulares de familia y amigos |
| Deshidratación y/o estreñimiento | Potenciar la ingesta hídrica Considerar las vías subcutáneas o intravenosas en caso de necesidad Alertas en el manejo del balance hídrico en personas con comorbilidad (insuficiencia cardíaca o enfermedad renal, por ejemplo) |
| Hipoxia | Optimizar la saturación de oxígeno. |
| Infección | Diagnosticarlas y tratarlas Evitar accesos venosos innecesarios Procedimientos de control (NICE clinical guideline 2) |
| Inmovilidad o movilidad reducida | Potenciar la movilidad precoz después de una cirugía Caminar (con o sin dispositivos de ayuda) Ejercicios pasivos de movilización en caso de imposibilidad para la deambulación |
| Polimedicación | Revisar tratamientos y suspender los innecesarios |
| Dolor | Evaluarlo, considerando signos no verbales en casos de dificultades en la comunicación de la tipología que sea Tratarlo proactivamente |
| Desnutrición | Considerar las recomendaciones NICE Especial atención a la salud oral |
| Deterioro sensorial | Tratar de solucionarlo o mejorarlo (audífonos, gafas, etc.) |
| Trastornos del sueño | Promover buenos patrones de sueño e higiene de sueño: <ul style="list-style-type: none"> • Evitar procedimientos médicos o cuidados de enfermería durante la noche, si es posible • Medicación pautada adecuadamente para no interrumpir el sueño • Reducir el ruido durante los periodos de descanso |

etiología. Se debe practicar de rutina una analítica completa de sangre (bioquímica con calcio, función renal, hepática, $p\text{CO}_2$ y hemograma) y orina, EKG y radiografía de tórax y abdomen si hay sospecha específica. En algunos pacientes será necesario también una gasometría, hormonas tiroideas, niveles sanguíneos de fármacos y/o tóxicos, pruebas de neuroimagen (TC, resonancia magnética cerebral), análisis de LCR, EEG, serología luética, serología HIV, etc.

Se han desarrollado varios instrumentos basados en criterios diagnósticos operacionales como:

- ▶ **Delirium Rating Scale**³. El más usado. Con un punto de corte mayor o igual a 10, identifica correctamente los pacientes con delirium con una sensibilidad del 94 % y una especificidad del 82 %.
- ▶ **Confusion Assessment Method**⁴. Es un instrumento estandarizado derivado de los criterios DSM III-R desarrollado para ayudar a los clínicos, sin práctica psiquiátrica, en la rápida identificación de pacientes con delirium. Posee una sensibilidad del 94 % y una especificidad entre el 90 % y el 95 %. Es un rápido y eficaz instrumento de cribado⁵.
- ▶ **Clinical Assessment of Confusion**⁶. Fue desarrollada para determinar la presencia, patrón y severidad de la confusión en pacientes adultos hospitalizados. Es una *checklist* de 25 conductas psicomotoras asociadas con grados variables de confusión.

2. PRINCIPAL TRATAMIENTO SINTOMÁTICO

2.1. Start

2.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Existen algoritmos de toma de decisiones. Se refleja (**fig. 1**) el más recomendado por las guías NICE².

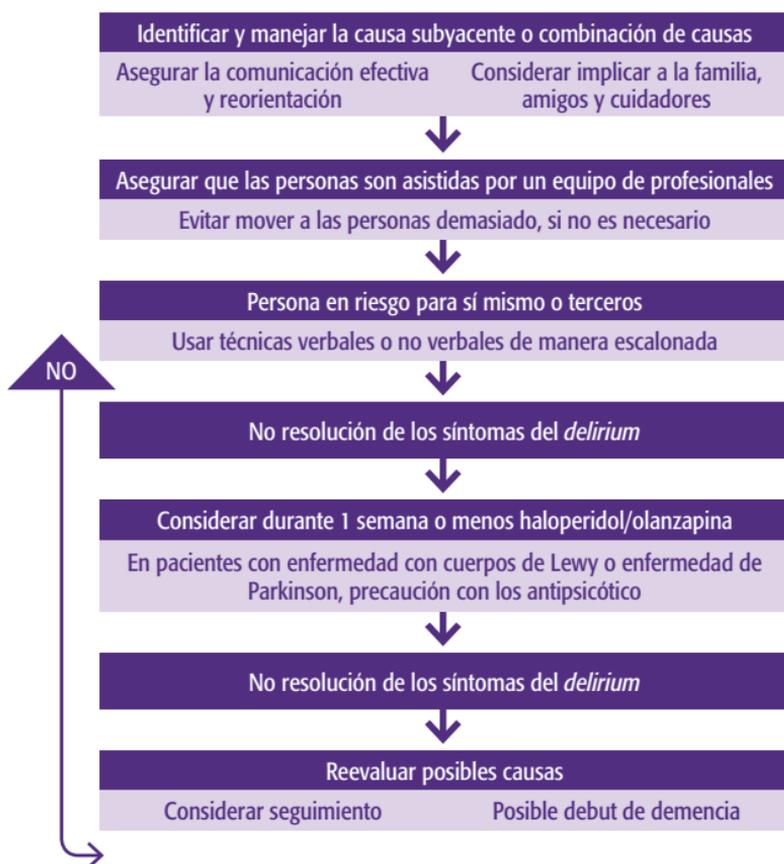


Figura 1. Algoritmo de toma de decisiones en el delirium.

Modificada guías NICE².

No existe evidencia de recomendación de uso a favor o en contra de los IACE/memantina para el tratamiento de los síntomas neuropsiquiátricos como el delirium como indicación primaria (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**)⁷.

2.1.2. Fármacos de primera elección

Generalmente, el **haloperidol** suele ser la elección⁸, con excepciones. Puede utilizarse por vía oral, sobre todo en los casos más leves (alcanzando un pico de absorción en 2-4 horas). En los casos más urgentes, se puede emplear la vía intramuscular, ya que el pico de absorción sucede en 30-60 minutos. En estos casos, el retraso en la acción de la vía oral puede obligar a que los pacientes reciban una segunda dosis u otra droga psicótropa antes de que la primera haya hecho efecto.

Otros autores⁹ recomiendan la vía intravenosa basándose en la baja incidencia de efectos extrapiramidales y al adecuado perfil de seguridad cardiovascular y pulmonar de esta droga. No obstante, la pauta debe ser siempre individualizada y revisada frecuentemente.

En la Guía Canadiense del Tratamiento del Delirium en la Demencia⁷, se recomienda la **risperidona, olanzapina y el aripiprazol** para los casos graves de agitación, agresión y psicosis, donde existe riesgo de daño, tanto al paciente como a otros. El potencial beneficio de los antipsicóticos se debe balancear con su riesgo asociado y su morbimortalidad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)⁷.

La quetiapina también posee un **nivel de evidencia II, grado de recomendación B**⁷.

No existe suficiente evidencia para recomendar el uso de ISRS o trazodona en casos de agitación asociada a la demencia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)⁷.

2.1.3. Dosis y escalada de dosis: (nivel de evidencia IV)

- ▶ **Con agitación aguda/grave:** haloperidol parenteral (im, iv, sc).
 - Ancianos: 2,5-5 mg. Se puede repetir dosis cada 30 a 60 min hasta control o dosis máxima.
 - Adulto: de 2,5-5 mg hasta máximo 10-20 mg. Se puede repetir dosis cada 30 min. hasta control o agotar dosis.
 - Dosis máxima 100 mg/ día o 60 mg combinado con BZD.
 - Compromiso hepático: 1/2 dosis.
- ▶ **Delirium sin agitación grave:**
 - Haloperidol oral: 1-2 mg hasta 5 mg/ 2 h vo, hasta control (ancianos 0,3- 0,5 mg). Máx. 100 mg/día.
 - Risperidona: desde 0,25-0,5 mg/ 12 h, hasta cada 4 horas. Dosis media 1-2 mg/día. Máx. 4 mg/ día.
 - Olanzapina: 2,5-5 mg por la noche, puede aumentar hasta 20 mg.
 - Quetiapina: 25-50 mg / 4 h. por la noche, puede aumentar hasta 100 mg.

2.1.4. Consideraciones especiales

- ▶ **Insuficiencia hepática y respiratoria:** tiaprida 0,5 amp/4-8 h.
- ▶ **Trastornos del movimiento:** quetiapina.

2.1.5. Principales contraindicaciones o precauciones

Enfermedades neurológicas (ictus y TCE): procurar evitar. Se recomienda empleo de fármacos con menor potencia, tales como tiaprida o quetiapina.

El papel de las benzodiacepinas como tratamiento sintomático del delirium es algo contradictorio, ya que, si bien poseen un importante efecto sedante, presentan muchos efec-

tos secundarios como ataxia, amnesia, confusión, ansiedad paradójica y sobresedación, con riesgo de depresión respiratoria, y de caídas y fracturas¹⁰⁻¹².

En general, se reservan para los casos de delirium por abstinencia alcohólica o a sedantes, sobre todo por el alto riesgo de presentar crisis comiciales. En estos casos, son útiles fármacos como el clordiazepóxido o el diazepam. En enfermos alcohólicos, malnutridos, o cuando no haya información previa, se debe dar tiamina para evitar el síndrome de Wernicke-Korsakoff.

2.2. Stop

2.2.1. Monitorización del resultado

El resultado del tratamiento debe estudiarse de manera diaria mediante evaluación clínica. Es habitual que la situación clínica no vuelva a la normalidad hasta pasados días o semanas, especialmente en pacientes con patología neurológica previa, de modo que el objetivo principal del tratamiento será detectar y tratar las posibles causas precipitantes y evitar los síntomas de agitación.

2.2.2. Stop por fracaso terapéutico

No se aplica. En caso de falta de respuesta terapéutica, debe escalarse a un fármaco de mayor efectividad.

2.2.3. Stop por respuesta terapéutica

Se recomienda mantener el tratamiento al día siguiente al 50 % de dosis con posibilidad de administrar tratamiento de rescate, hasta que la situación clínica del paciente mejore y se pueda suspender del todo.

2.2.4. Duración del tratamiento

Se recomienda mantener el tratamiento 8-24 h. después de completar la pauta inicial. Es preferible generalmente y, si es posible, la vía oral. Se recomienda el mantenimiento del tratamiento entre 5 y 7 días, al menos hasta la mejoría y estabilidad clínica.

2.2.5. Indicaciones de suspensión

El control terapéutico satisfactorio del cuadro.

2.2.6. Forma de suspensión

Se recomienda disminuir la dosis al 50 % de la dosis empleada con éxito en hasta 3 tomas al día, especialmente durante la noche. Tras ello, al cabo de 4-5 días, se recomienda iniciar descenso progresivo a razón de un 25 % diario. En caso de efectos adversos o somnolencia, se puede acelerar el descenso terapéutico.

En caso de efectos extrapiramidales o riesgo de éstos, se puede sustituir el tratamiento por risperidona, a dosis de 0,5-2 mg diarios.

Bibliografía

1. Bush SH, Marchington KL, Agar M, Davis DHJ, Sikora L, Tsang TWY. Quality of clinical practice guidelines in delirium: a systematic appraisal. *MJ Open*. 2017;7: e013809.
2. DELIRIUM: diagnosis, prevention and management Clinical Guideline 103, July 2010. Commissioned by the National Institute for Health and Clinical Excellence.
3. Rosen J, Zubenko GS, Sweet RA, Mulsant BH, Pifai AH, Pasternak R. The delirium Rating Scale in a psychogeriatric inpatient setting. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1994; 6: 30-5.
4. Inouye SK, van Dyck CH, Alessi CA, Balkin S, Siegal AP, Horwitz RI. Clarifying confusion: the Confusion Assessment Method; a new Method for detection of delirium. *Ann Intern Med*. 1990; 113: 941-8.

5. Bowler C, Boyle A, Branford M, Cooper SA, Harper R, Lindsay J. Detection of Psychiatric Disorders in Elderly Medical Inpatients. *Age Ageing*. 1994; 23: 307-11.
6. Vermeersch PEH. The clinical assessment of confusion. *Appl Nurs Res*. 1990; 113: 128-33.
7. Gauthier S, Patterson C, Chertkow H, Gordon M, Herrmann N, Rockwood K, et al. Soucy on behalf of the CCCDTD4 participants*. 4th Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia. *Can J Neurol Sci*. 2012; 39(Suppl 5): S1-S8.
8. Simons RJ, Sumner AD. Delirium in the hospitalized elderly. *Cleveland Clin J Med*. 1994; 61: 258-62.
9. Tavani CA. Perioperative Psychiatric Considerations in the Elderly. *Clin Geriatr Med*. 1990; 6: 543-56.
10. American Psychiatric Association. Practice Guideline for the Treatment of Patients With Alzheimer's Disease and other Dementias of Late Life. *Am J Psychiatr*. 1997; 154(Supplement): 22-3.
11. De la Serna I. Trastornos cognitivos: delirium. En: de la Serna I, ed. *Psicogeriatría*. Madrid: Jarpoy Editores; 1996. pp. 93-112.
12. Menchón JM, Vidal S, Cardoner N. Los grandes síndromes. En: Rojo Rodés JE, Cirera Costa E, eds. *Interconsulta psiquiátrica*. Barcelona: Ed. Masson; 1997. pp. 59-65.

BLOQUE 5

NEUROMUSCULAR

AUTORES

García D, Pardo B, Ainz L, Palomino A, Oliván JA,
Gómez M, Gutiérrez-Gutiérrez G

MIASTENIA GRAVIS

18



1. CRISIS MIASTÉNICA

1.1. Introducción

La miastenia *gravis* es una patología autoinmune crónica, que afecta a la unión neuromuscular, en la que autoanticuerpos presentes en el espacio sináptico¹ (generalmente anti-AchR y en menor medida anti-MusK y anti-LRP4)² se dirigen contra los receptores postsinápticos de acetilcolina situados en el músculo, encargados de transmitir el impulso nervioso para generar una adecuada contracción de la fibra muscular. Este bloqueo se traduce en debilidad y fatigabilidad de músculos oculares, bulbares, faciales, axiales y de las extremidades¹⁻³.

La crisis miasténica supone un empeoramiento clínico muy grave y de rápida evolución que ocasiona insuficiencia respiratoria secundaria a debilidad intensa de la musculatura bulbar o ventilatoria y que puede precisar intubación para mantener la función respiratoria. Ocurre habitualmente en pacientes controlados con los fármacos de mantenimiento, en contexto de situaciones de estrés para el organismo, como en el seno de infecciones sistémicas, alteraciones hidroelectrolíticas o tras intervenciones quirúrgicas^{4,5}. Siguiendo la clasificación clínica de las guías de Myasthenia Gravis Foundation of America (MGFA, 2000), las crisis miasténicas inminentes cursan con disfunción grave de la musculatura bulbar y respiratoria. Aquellas sin necesidad de intubación corresponderían a la clase IVb, mientras que las crisis establecidas que precisan soporte de vía aérea y función ventilatoria corresponderían a la clase V⁴.

Es una situación de potencial riesgo vital que requiere ingreso hospitalario y, en la mayor parte de los casos, traslado a una Unidad de Cuidados Intensivos para una estrecha monitorización de la función respiratoria. El manejo debe ser multidisciplinar con valoración de Neurología, Neumología y Cuidados Intensivos. El tratamiento ha de ser precoz y agresivo, junto con una adecuada terapia de soporte y monitorización^{5,6}.

1.2. Start

1.2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Debe realizarse una evaluación clínica y seguimiento estrecho de la sintomatología del paciente, sobre todo en aquellos con afectación bulbar (disfagia, disartria, disfonía) y respiratoria (disnea, síntomas de alteración de la ventilación como ortopnea o cefalea matutina). Se considerará el inicio del tratamiento ante progresión clínica, incluso sin disnea evidente con saturación de oxígeno preservada. Desde el punto de vista respiratorio, los valores de hipercapnia en gasometría arterial en pacientes paucisintomáticos son relevantes a la hora de iniciar el tratamiento⁴.

1.2.2. Fármacos de primera elección

- ▶ **Tratamiento inmunomodulador:** inmunoglobulina intravenosa (IgIV) (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**) y plasmaféresis (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**). Ambos son de elección para el tratamiento de la crisis miasténica. Aunque no se han demostrado diferencias significativas en cuanto a eficacia entre ambas, la plasmaféresis parece mostrar mayor eficacia y rapidez según opinión de expertos, a costa de un porcentaje mayor de complicaciones. Se utiliza uno u otro tratamiento en función de las características basales del paciente.
- ▶ **Corticoides:** aunque en sentido estricto no se consideran fármacos de primera elección, en la práctica clínica diaria se inicia o se aumenta su dosis asociándolos al tratamiento inmunomodulador (**nivel de evidencia II, grado de recomendación C**).

1.2.3. Dosis y escalada de dosis si procede

- ▶ **IgIV:** 2 g/kg a repartir en 5 días (0,4 g/kg/día).
- ▶ **Plasmaféresis:** en varias sesiones, a decidir en función de las características basales y la evolución del paciente.
- ▶ **Corticoides:** prednisona a dosis inicial de 0,5-1 mg/kg/día⁵.

1.2.4. Consideraciones especiales

Existe la posibilidad de empeoramiento paradójico (hasta en un 40-50 % de los casos) durante los primeros días de tratamiento con corticoides a altas dosis, sobre todo si no se utilizaban previamente o se partía de una dosis baja. Cursa con mayor debilidad y afectación de la función respiratoria. Para evitarlo se recomienda el uso concomitante de IgIV o plasmaféresis, evitando la suspensión de los corticoides.

1.2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

- ▶ Se debe evitar el uso de plasmaféresis a favor de las IgIV en casos de infección sistémica, *shock* séptico, inestabilidad hemodinámica o dificultad de acceso venoso. Las complicaciones más frecuentemente asociadas son los hematomas o infecciones en la zona de punción. Como efectos adversos relevantes se encuentran la hipotensión, coagulopatía con riesgo de hemorragias e infecciones sistémicas, en cuyo caso se ha de considerar la interrupción del tratamiento.
- ▶ Se debe evitar el uso de IgIV a favor de la plasmaféresis en casos de fallo renal, estado de hipercoagulabilidad, inmunodeficiencia grave o hipersensibilidad a las mismas. El principal efecto adverso es la cefalea, seguida del síndrome pseudogripal, anorexia y clínica anafilactoide. Los efectos más graves que obligan a la suspensión son meningitis asépticas, eventos tromboembólicos y fallo

renal agudo, aunque ocurren en menos de un 1 % de los casos.

- Dado que el tratamiento con IgIV supone un estado procoagulante añadido, se suele añadir heparina de bajo peso molecular a dosis profilácticas⁵.

1.3. Stop

1.3.1. *Monitorización del resultado*

Los pacientes en tratamiento por crisis miasténicas requieren un estrecho seguimiento y monitorización, con evaluaciones periódicas del estado neurológico y respiratorio. Una recuperación evidente de los síntomas respiratorios y bulbares, con mejoría de la disnea, desaparición de la disfagia, disartria o cambios en la voz, y aumento del balance muscular con disminución de la fatigabilidad, viene a significar una eficacia óptima del tratamiento instaurado. Hasta la fecha no hay biomarcadores, pruebas de imagen ni neurofisiológicas que permitan una correcta monitorización.

Existen escalas específicas como la The Quantitative MG Score for Disease Severity (QMG score) de la American Academy of Neurology (AAN), que son útiles y se recomiendan para una adecuada monitorización y respuesta al tratamiento⁴.

1.3.2. *Stop por fracaso terapéutico*

Los tratamientos indicados se mantienen hasta lograr una mejoría clínica del paciente. En función del tratamiento inicial:

En caso de haber utilizado como primera opción tratamiento con IgIV, se puede plantear un segundo ciclo de tratamiento si el primero no es del todo efectivo, o bien comenzar sesiones de plasmaféresis (**nivel de evidencia IV**).

En caso contrario, habiendo iniciado tratamiento con plasmaféresis, se pueden plantear nuevas sesiones si el primer

ciclo no ha sido efectivo, o cambio a tratamiento IgIV (**nivel de evidencia IV**).

1.3.3. Stop por respuesta terapéutica

Una vez finalizado uno o más ciclos de tratamiento inmunomodulador y al obtenerse una mejoría clínica clara, se suspende el soporte ventilatorio y se procede a la retirada de corticoides. Habitualmente se requieren entre una y cuatro semanas para conseguir la extubación. No se recomienda prolongar en exceso la intubación para evitar complicaciones.

1.3.4. Duración del tratamiento

No hay una duración establecida. Generalmente las terapias se mantienen:

- ▶ **IgIV:** ciclos de 4 o 5 días, hasta completar 2 g/kg. El efecto comienza entre el primer día y la segunda semana, observándose el pico de eficacia entre la primera y tercera semana.
- ▶ **Plasmaféresis:** la duración se determina en función de la respuesta clínica, repartiendo las dosis a recambiar según las características basales del paciente. Esta opción terapéutica es más precoz, observándose los primeros efectos entre el primer y séptimo día, con una respuesta máxima entre la primera y tercera semana.
- ▶ **Corticoides:** una vez resuelta la crisis, suele mantenerse una dosis mínima efectiva, cuya suspensión final se plantea tras meses de estabilidad durante el seguimiento ambulatorio⁵.

1.3.5. Indicaciones de suspensión

Tanto los efectos adversos, previamente mencionados, como la mejoría clínica indican la suspensión del tratamiento.

1.3.6. Formas de suspensión

El tratamiento inmunomodulador se interrumpe de forma inmediata al finalizar las dosis estipuladas. Los corticoides, sin embargo, se reducen progresivamente (unos 10 mg de disminución mensual aproximadamente) hasta la suspensión definitiva^{5,6}.

1.4. Tras el stop

1.4.1. Conducta en caso de recidiva

La reaparición de una crisis miasténica supone de nuevo la necesidad de hospitalización, valoración de ingreso en la unidad de cuidados intensivos con soporte respiratorio y la reanudación del tratamiento previamente especificado.

1.4.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

Tras la mejoría clínica, el paciente pasará a una planta de hospitalización convencional. Cuando se constate una estabilidad clínica suficiente y se proceda al alta, se continuará el seguimiento estrecho en consultas durante los primeros meses.

2. MIASTENIA GRAVIS: TRATAMIENTO CRÓNICO

2.1. Introducción

La miastenia *gravis* (MG) es una enfermedad autoinmune mediada por anticuerpos que atacan a la unión neuromuscular y que da lugar a debilidad y fatigabilidad muscular que pueden ser oculares, bulbares o generalizadas. En el 80 % de los casos, los anticuerpos presentes están dirigidos frente al receptor de acetilcolina (ACh) postsináptico, y en este con-

texto es en el que se han realizado los diferentes estudios clínicos para valorar la eficacia de los diferentes tratamientos. Existen pocos estudios bien diseñados (ensayo clínico aleatorizado) y la mayoría son estudios observacionales prospectivos no aleatorizados o bien estudios retrospectivos, que, en su mayoría, están diseñados para comprobar su eficacia como agentes ahorradores de corticoides, disminuyendo sus indeseables efectos adversos, lo que nos sitúa en unas evidencias clínicas de clase III (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C** [buena práctica clínica])⁶.

2.2. Start

2.2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

El objetivo del tratamiento es conseguir la remisión de la enfermedad (libre de síntomas/signos y sin tratamiento durante al menos 2 años), la remisión farmacológica (libre de síntomas/signos bajo unas dosis estables de medicación) o el estado de manifestaciones mínimas (sin síntomas, pero con algún signo anormal en la exploración)².

2.2.2. Fármacos de primera elección^{1,4,6,7-11}

Las guías de tratamientos disponibles para la MG suelen coincidir en el empleo de la piridostigmina, la prednisona y la azatioprina como tratamientos de primera línea.

La decisión y consideraciones del tratamiento son diferentes entre la MG ocular (MGO) y la generalizada (MGG)¹²⁻¹⁴. El primer tratamiento a emplear son siempre los inhibidores de la acetilcolinesterasa, que pueden ser suficientes en la MGO para conseguir la remisión. Sin embargo, hay evidencias que señalan que el tratamiento con corticosteroides en la MGO reduce la progresión a MGG en el 80 % de los casos, y la misma polémica subyace en decidir si está indicada o no la

timectomía en la MGO sin evidencia de timoma, ya que esta cirugía se ha relacionado con una menor tasa de conversión a una MGG. En la MGO, si la piridostigmina no es suficiente para conseguir el objetivo del tratamiento, como primer inmunosupresor se emplea la prednisona y, si fracasa, se administra la azatioprina.

En la MGG, aunque se postula a la piridostigmina como el primer tratamiento a emplear, la práctica clínica evidencia que es necesario de forma simultánea iniciar el tratamiento con prednisona y/o azatioprina. Si hay evidencia de timoma, la timectomía está indicada para extraer la neoplasia, pero también está indicada en ausencia de timoma, ya que se ha demostrado una evolución favorable en estos pacientes, tanto para conseguir la remisión, como para disminuir las dosis de inmunosupresores, y que se aconseja realizar dentro de los dos primeros años del diagnóstico¹⁵. La estabilización clínica para proceder a la timectomía se consigue con inmunoglobulina (IgIV) o con plasmaféresis con o sin dosis altas de corticosteroides. Si la azatioprina no consigue la estabilización o remisión de la enfermedad, en función de los efectos secundarios, comorbilidades y del tiempo de inicio de la acción, como segundas líneas se sitúan el micofenolato de mofetilo, la ciclosporina y el *tacrolimus*. En una tercera línea se situaría el metotrexato. En caso de refractariedad se podría utilizar el rituximab y la ciclofosfamida. El rituximab se postula de elección en la recurrencia o fracaso de los corticoides en los pacientes con MG con anticuerpos MuSK positivos^{8,16}. A la espera de un efecto positivo de los inmunosupresores, y en función de la sintomatología del paciente, una opción es recurrir a la administración de IgIV. Un fármaco nuevo, el eculizumab, que actúa inhibiendo la activación terminal del complemento, ha sido aprobado para su uso en MGG con anticuerpos antirreceptores de Ach, con un riesgo elevado de infección por meningococo y probablemente se tendrá que administrar conjuntamente con otros inmunosupresores¹⁷.

2.2.3. Tratamientos de uso crónico en la miastenia *gravis*

2.2.3.1. Piridostigmina^{1,4,6-13}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** es un inhibidor de la enzima acetilcolinesterasa periférica que aumenta la disponibilidad de Ach para unirse de forma competitiva con los anticuerpos a los receptores postsinápticos. Es el tratamiento sintomático inicial de la MGO y MGG, y puede ser suficiente en monoterapia para controlar los síntomas en la MGO, mejorando más la ptosis que la diplopía (**nivel de evidencia IV**, buena práctica clínica).
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** se inicia habitualmente con 30 mg en tres o cuatro tomas, y en función de la respuesta se puede administrar hasta 90 mg repartidos en cuatro o cinco tomas. Se considera aconsejable no superar los 450 mg/día de piridostigmina, aunque la dosis máxima puede alcanzar los 600 mg/día. En caso de disfagia o fatigabilidad para masticar se debe administrar 30 minutos antes de las comidas. En caso de alcanzar la remisión con inmunosupresores se debe proceder a la retirada de la piridostigmina.
- ▶ **Consideraciones especiales:** los pacientes con MG con anticuerpos anti-MuSK positivos no responden a la piridostigmina e incluso pueden manifestar una hipersensibilidad (fasciculaciones, calambres). El exceso de medicación puede ocasionar un aumento de la debilidad conocida como crisis colinérgica. En el embarazo tiene la categoría C de la FDA.
- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** se debe administrar con precaución en pacientes con EPOC por el aumento de secreciones bronquiales. En pacientes cardiopatas con bradicardia o con empleo de betabloqueantes se tendrá en mente la posibilidad de bradicardia sintomática. Entre los efectos adversos destacan los derivados de la estimu-

lación muscarínica (aumento de secreciones bronquiales, calambres abdominales, diarrea, náuseas, sudoración y bradicardia) y los nicotínicos (calambres y fasciculaciones).

2.2.3.2. Prednisona^{1,4,6-14}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** es el primer inmunosupresor a utilizar si la piridostigmina no consigue controlar la sintomatología (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B** en la MGO, **nivel de evidencia IV, grado de recomendación C** en la MGG). En la MGO tiene además como indicación el evitar la progresión a MGG. En ésta última, se inicia concomitantemente con la piridostigmina.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** la dosis máxima corresponde a 1 mg/kg, normalmente sin superar los 60 mg/día en la MGO y los 100 mg/día en la MGG. La pauta más habitual es iniciar con 10 mg/día con incrementos de 10 mg cada 3 días hasta controlar los síntomas. Dosis elevadas pueden ser necesarias durante 3-4 meses; después, para minimizar los efectos secundarios sobre el metabolismo, se puede continuar con una pauta en días alternos. Conseguida la remisión se debe proceder a la reducción (5-10 mg/mes) hasta la dosis de mantenimiento mínima eficaz o la retirada completa.
- ▶ **Consideraciones especiales:** no se recomienda iniciar con dosis altas de corticoides a pacientes ambulatorios por el riesgo de empeoramiento rápido de los síntomas miasténicos. En pacientes ingresados, las dosis altas se pueden administrar al tiempo que se emplean las IgIV o la plasmaféresis. El tratamiento no suficientemente prolongado o la reducción rápida pueden precipitar un empeoramiento clínico o incluso una crisis miasténica. El uso prolongado de corticosteroides puede dar lugar a una miopatía esteroidea que puede simular un agra-

vamiento de los síntomas miasténicos. En los pacientes diabéticos se prefiere la toma diaria de prednisona que la pauta en días alternos para evitar los picos glucémicos. En el embarazo está clasificado en la categoría C de la FDA.

- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** entre los efectos adversos más significativos están la hipertensión, la diabetes, el síndrome de Cushing (obesidad, *facies* de luna llena y estrías cutáneas), la gastropatía, la necrosis avascular de la cadera, la osteoporosis y la tendencia a las infecciones. Puede dar lugar a insuficiencia adrenal con su uso prolongado y la retirada brusca. Otros efectos adversos son los trastornos del comportamiento con irritabilidad, insomnio y síntomas psicóticos. Se debe proceder a suplementar con calcio y vitamina D. Está indicado el empleo de antagonistas H₂ o de inhibidores de la bomba de protones para evitar la gastropatía.

2.2.3.3. Azatioprina^{4,6,7,11}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** está considerado el primer inmunosupresor no esteroideo que se debe emplear para minimizar los efectos secundarios de la prednisona (ahorrador de corticosteroides) o cuando la respuesta a la prednisona no ha sido completa. En general, si el paciente precisa más de 20 mg en días alternos para controlar los síntomas, está indicado el inicio del tratamiento con azatioprina.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** la dosis inicial es de 50 mg/día, que puede aumentarse en 50 mg cada 2-4 semanas en función de la tolerancia hasta un máximo de 2,5-3 mg/kg peso/día.
- ▶ **Consideraciones especiales:** el inicio del efecto biológico puede retrasarse hasta 12 meses, y el máximo efecto se conseguiría a los 2 años. Los pacientes que son heterocigotos (11 %) u homocigotos (0,3 %) para el gen de tiopu-

rina metiltransferasa (TPMT) tienen un riesgo elevado de mielotoxicidad con la azatioprina; por tal motivo se recomienda la medición de la actividad de la enzima para ajustar la dosis de azatioprina. Se ha relacionado con un aumento de neoplasias. Embarazo: categoría D de la FDA.

- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** el efecto adverso más frecuente es un cuadro tipo gripal con fiebre, náuseas y malestar general. Existe el riesgo de hepatotoxicidad, de pancreatitis y de mielosupresión (principalmente linfopenia). Debe hacerse control analítico mensual y después trimestral. La macrocitosis es habitual, no es causa de suspensión del tratamiento, y sirve para controlar la adherencia, así como ser una referencia para aumentar la dosis de la azatioprina. Los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina incrementan el riesgo de mielotoxicidad. El alopurinol aumenta los niveles de azatioprina. La azatioprina interfiere con la warfarina.

2.2.3.4. *Micofenolato de mofetilo*^{6,7,11}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** se considera también un tratamiento inmunosupresor de primera elección en la MG, tanto para asociar a la prednisona, mejorando el control de los síntomas y disminuyendo la dosis del corticosteroide, así como en caso de refractariedad o efectos secundarios con la azatioprina (**nivel de evidencia III, recomendación grado C**). Se considera que tiene un inicio de acción más rápido que la azatioprina, pero puede precisar de hasta 12 meses para valorar la respuesta.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** la dosis inicial es 500 mg/12 h con ascenso mensual hasta 1.500 mg/12 h (en la MGO, las dosis medias son de 1 g/día).
- ▶ **Consideraciones especiales:** se ha relacionado con un aumento de las neoplasias linfoproliferativas.
- ▶ **Embarazo:** categoría D de la FDA.

- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** los efectos adversos gastrointestinales son los más frecuentes. La hepatotoxicidad, mielosupresión y las infecciones son efectos adversos poco frecuentes. Se debe realizar al inicio del tratamiento control hematológico frecuente (quincenal/2 meses, mensual/1^{er} año, después semestral).

2.2.3.5. *Ciclosporina*^{7,9,11}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** es un agente inmunosupresor inhibidor de la calcineurina que, en el tratamiento de la MG, tiene un nivel de evidencia III. Tiene un inicio de la acción rápido (1-3 meses) y se consideraría en caso de precisar una respuesta rápida en un paciente muy sintomático. Sin embargo, los efectos adversos de hipertensión y nefrotoxicidad limitan su recomendación a los pacientes que han fracasado al tratamiento con azatioprina y/o micofenolato. En Japón, donde la azatioprina no está comercializada, es, junto con el tacrolimus, los inmunosupresores de primera línea.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** la dosis inicial es de 100 mg, repartida en 2 tomas, con un máximo de 400 mg. Se aumentará la dosis en 100 mg cada 15-30 días, ajustándola según los niveles plasmáticos a < 300 ng/ml).
- ▶ **Consideraciones especiales:** se ha relacionado con un aumento de neoplasias, fundamentalmente de piel y se recomienda protección solar. Embarazo: categoría C de la FDA.
- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** entre los efectos secundarios se encuentran hirsutismo, temblor, hiperplasia gingival, parestesias, cefalea y hepatotoxicidad. Evitar en caso de hipertensión y de insuficiencia renal. Hasta un 25 % de los pacientes presentan deterioro de la función renal. Es obligada la monitorización tanto de los niveles plasmáticos del fármaco como de la creati-

nina sérica que debe mantenerse < 2,0 mg/dl. No causa alteración del metabolismo glucídico y puede emplearse en los pacientes diabéticos.

2.2.3.6. Tacrolimus^{9,11}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** el mecanismo de acción es similar al de la ciclosporina, pero sus efectos nefrotóxicos son menores ya que las dosis empleadas en la MG son muy inferiores a las empleadas en el trasplante de órganos sólidos. Se considera un inmunosupresor de segunda línea en la MG (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**).
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** inicio con 0,5 mg repartido en dos dosis o en una dosis si son comprimidos de liberación prolongada, subiendo la dosis cada 15-30 días en 1 mg, y ajustando por niveles plasmáticos 7-8 ng/ml.
- ▶ **Consideraciones especiales:** se ha relacionado con una mayor incidencia de neoplasias (pulmón, renal). Embarazo: categoría C de la FDA.
- ▶ **Consideraciones/precauciones:** entre los efectos adversos, destacan el temblor, las parestesias y la hipomagnesemia (monitorizar los niveles plasmáticos de magnesio). Al contrario que la ciclosporina, sí produce una descompensación del metabolismo glucídico que puede precisar la introducción/modificación del tratamiento diabético.

2.2.3.7. Metotrexato¹¹

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** inmunosupresor que actúa inhibiendo la dihidrofolato reductasa, que está considerado de tercera línea para el tratamiento en la MG, con nivel de evidencia III como agente ahorrador de corticosteroides.

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** su administración puede ser oral o subcutánea. Se inicia con 5 mg una vez a la semana, con incrementos de 2,5 mg/15 días, según la respuesta clínica, hasta un máximo de 15-20 mg/semana.
- ▶ **Consideraciones especiales:** como el resto de inmunosupresores, se ha relacionado con una tendencia a las infecciones y un incremento de las neoplasias. Es un medicamento teratogénico alterando la gametogénesis y precisa medidas anticonceptivas en el varón y en la mujer. Embarazo: clasificado en categorías D/X de la FDA.
- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** entre sus efectos adversos se sitúan la hepatotoxicidad, la fibrosis pulmonar y la mielotoxicidad. Precisa realizar controles mensuales de la función hepática y del hemograma.

2.2.3.8. Rituximab^{8,11,14}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** es un anticuerpo monoclonal quimérico dirigido contra los linfocitos B CD20+. No hay ensayos clínicos controlados para su uso en MG (**nivel de evidencia III**) y considerado de cuarta línea en tratamiento de la MG. Sin embargo, la experiencia apoya que rituximab es un tratamiento de elección en las recurrencias de la MG con anticuerpos anti-MuSK positivos.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** la pauta de inicio más habitual es la administración intravenosa de 375 mg/m² semanal durante 4 semanas. El inicio de la acción se sitúa entre 1 y 3 meses. La misma dosis se emplea de mantenimiento cada 6 meses.
- ▶ **Consideraciones especiales:** se han descrito casos de leucoencefalopatía multifocal progresiva en pacientes tratados con rituximab para las diferentes indicaciones médicas. El riesgo incrementa con la edad y con el tratamiento con inmunosupresores previos. Sería recomendable determinar el estatus del virus JC previo al inicio del tratamiento.

- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** son frecuentes las reacciones infusionales con exantema, fiebre, escalofríos, cefalea y náuseas, por lo que precisa premedicación intravenosa con paracetamol, metilprednisolona y dexclorfeniramina. Se realizarán controles hematológicos semanales el primer mes, y luego mensuales.

2.2.3.9. *Eculizumab*^{8,15}

- ▶ **Indicaciones de inicio de tratamiento:** se trata de un anticuerpo monoclonal que inhibe la activación terminal del complemento a nivel de la unión neuromuscular, disminuyendo la degradación de los receptores de Ach. En los EEUU ha sido aprobado para el tratamiento de la MGG con anticuerpos anti-Ach-R, en la UE para la MGG refractaria con al menos dos tratamientos previos, y en Japón ha sido autorizado en la MGG que no responde adecuadamente al tratamiento con ciclos de IgIV o plasmaféresis. Por ahora, sólo está incluido en las guías germanas sobre tratamiento de la MG. Se consideraría una quinta línea en el tratamiento de la MGG. Evidencia clase II como agente ahorrador de prednisona.
- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** administración intravenosa de 900 mg/semana/4 semanas, luego 1.200 mg en la quinta semana, y posteriormente 1.200 mg/2 semanas.
- ▶ **Contraindicaciones/precauciones:** se ha descrito tendencia a las infecciones por gérmenes capsulados, fundamentalmente el meningococo, siendo obligada la vacunación frente a *Neisseria meningitidis*. Se debe estar alerta por la presencia de síntomas/signos de meningitis e iniciar el tratamiento antibiótico oportuno. Por su mecanismo de acción, que no actúa sobre la producción de anticuerpos, deberá combinarse con otros tratamientos inmunosupresores.

2.2.3.10. Ciclofosfamida^{7,11}

- Indicaciones de inicio de tratamiento:** agente citotóxico alquilante considerado de quinta línea, restringiendo su empleo a la MGG grave y refractaria a los tratamientos previos.
- Dosis y escalada de dosis:** tratamiento endovenoso. La dosis de inducción se realiza con 500-1.000 g/m²; con dosis de mantenimiento mensuales durante 6 meses. Se realizarán ajustes en función de la toxicidad hematológica.
- Consideraciones especiales:** embarazo: categoría D.
- Contraindicaciones/precauciones:** entre los efectos secundarios destacan las náuseas, la mielosupresión, la alopecia, la cistitis hemorrágica, la infertilidad y la teratogenicidad. Como el resto de inmunosupresores, se ha relacionado con una tendencia a las infecciones y un incremento de las neoplasias. La neutropenia grave puede precisar tratamiento con factores estimulantes de colonias. Precisa recuento hematológico semanal.

Bibliografía

1. Sanders DB, Wolfe GI, Benatar M, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, et al. International consensus guidance for management of myasthenia gravis. *Neurology*. 2016; 87(4): 419-25. doi: 10.1212/WNL.0000000000002790.
2. Jaretzki A 3rd, Barohn RJ, Ernstoff RM, Kaminski HJ, Keesey JC, Penn AS, et al.; Task Force of the Medical Scientific Advisory Board of the Myasthenia Gravis Foundation of America. Myasthenia gravis. Recommendations for clinical research standards. *Neurology*. 2000; 55: 16-23.
3. Mantegazza R, Bernasconi P, Calvacante P. Myasthenia gravis: from autoantibodies to therapy. *Curr Opin Neurol*. 2018; 31(5): 517-25.
4. Sussman J, Farrugia ME, Maddison P, Hill M, Leite MI, Hilton-Jones D. Myasthenia gravis: Association of British Neurologists' management guidelines. *Practical Neurology*. 2015; 15: 199-206.

5. Nicolle MW. Myasthenia Gravis and Lambert-Eaton Myasthenic Syndrome. *Continuum (Minneapolis, Minn)*. 2016; 22(6, Muscle and Neuromuscular Junction Disorders): 1978-2005.
6. Skeie GO, Apostolski S, Evoli A, Gilhus NE, Illa I, Harms L, et al. Guidelines for treatment of autoimmune neuromuscular transmission disorders. *Eur J Neurol*. 2010; 17: 893-902.
7. Hilton-Jones D. When the patient fails to respond to treatment: myasthenia gravis. *Pract Neurol*. 2007; 7: 405-11.
8. Díaz J, Rojas R, Illa I. treatment strategies for myasthenia gravis: an update. *Expert Opin Pharmacother*. 2012; 13: 1873-83.
9. Murai H. Japanese clinical guidelines for myasthenia gravis: putting into practice. *Clin Exp Neuroimmunol*. 2015; 6: 21-31.
10. Melzer N, Ruck T, Fuhr P, Gold R, Hohlfeld R, Marx A, et al. Clinical features, pathogenesis and treatment of myasthenia gravis: a supplement to the guidelines of the German Neurological Society. *J Neurol*. 2016; 263: 1473-94.
11. Farmakidis C, Pasnoor M, Dimachkie MM, Barohn RJ. Treatment of myasthenia gravis. *Neurol Clin*. 2018; 36: 311-7.
12. Kerty E, Elsaïd A, Argov Z, Evoli A, Gilhus NE. EFNS/ENS Guidelines for the treatment of ocular myasthenia. *Eur J Neurol*. 2014; 21: 687-93.
13. Haines SR, Thurtell MJ. Treatment of ocular myasthenia gravis. *Curr Treat Opin Neurol*. 2012; 14: 103-12.
14. Benatar M, Mcdermott MP, Sanders DB, Wolfe GI, Barohn RJ, Nowak RJ, et al. Efficacy of prednisone for the treatment of ocular myasthenia (EPI-TOME): A randomized controlled trial. *Muscle Nerve*. 2016; 53: 363-9.
15. Wolfe GI, Kaminski HJ, Sonnett JR, Aban IB, Kuo HC, Cutter GR. Randomized trial of thymectomy in myasthenia gravis. *N Engl J Med*. 2016; 375: 511-22.
16. Tandan R, Hehir MK 2nd, Waheed W, Howard DB. Rituximab treatment of myasthenia gravis: a systematic review. *Muscle Nerve* 2017; 56: 185-196.
17. Dhillon S. Eculizumab: a review in generalized myasthenia gravis. *Drugs*. 2018; 78: 367-76.

SÍNDROME GUILLAIN BARRÉ

19



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de Guillain-Barré-Strohl (SGB) es un término que engloba a las diferentes formas clínicas de polirradiculoneuropatía aguda de base inflamatoria. Es por tanto un síndrome heterogéneo, de base autoinmune, con una morbimortalidad no despreciable y que constituye una urgencia neurológica.

1.1. Start

1.1.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

► **Sospecha clínica fundada:**

- **Forma clásica:** parálisis aguda y monofásica, de curso ascendente, progresiva y simétrica, con hiporreflexia (curso con insuficiencia respiratoria en formas graves) y que suele presentar alteraciones sensitivas distales asociadas. Se relaciona con procesos infecciosos en las cuatro semanas previas.
- **Formas atípicas:** alteraciones sensitivas aisladas con distribución distal. Disautonomía. Ataxia. Afectación bulbar aislada con fallo respiratorio. Síndrome de Miller Fisher (SMF): oftalmoplejía, ataxia e hiporreflexia. Encefalopatía de Bickerstaff: disminución del nivel de consciencia.

► **Contribuyen a establecer el diagnóstico:**

- Bioquímica de LCR con disociación albuminocitológica.
- Electroneurograma (ENG) compatible con polirradiculoneuropatía aguda desmielinizante o axonal.
- Anticuerpos antigangliósido en suero.

El síndrome de Miller Fisher tiende a ser leve y algunos autores no recomiendan su tratamiento por el excelente pronóstico (**nivel de evidencia IV**). En los pacientes que no han perdido la deambulación y que presentan afectación bulbar,

facial o disautonomía, también puede considerarse el tratamiento (**nivel de evidencia IV**).

1.1.2. Fármacos de primera elección

El uso de inmunoglobulinas intravenosas (IgIV) o plasmaféresis (PA) ha demostrado reducir el tiempo de recuperación (**recomendación nivel A**).

- ▶ **Inmunoglobulinas intravenosas:** su beneficio se ha demostrado en caso de pacientes no ambulantes en las primeras dos semanas tras el inicio de los síntomas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**). También resulta eficaz su aplicación en pacientes no ambulantes en las primeras 4 semanas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Su administración resulta más cómoda y presenta menos efectos secundarios (**grado de recomendación B**). La administración de IgIV en los primeros cinco días reduce la estancia hospitalaria (**nivel de evidencia II**). Pacientes con anticuerpos anti GM1 o GM 1b responden mejor al tratamiento con IgIV¹⁻³.
- ▶ **Plasmaféresis:** ha demostrado beneficio en caso de pacientes **no ambulantes** en las primeras cuatro semanas tras el inicio de los síntomas¹⁻¹⁵ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**). Se ha demostrado también eficaz en pacientes ambulantes en las primeras dos semanas (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). La PA resulta más eficaz si se realiza en la primera semana²⁻¹⁵ (**nivel de evidencia I**). Existe evidencia de beneficio incluso en caso de administración hasta 30 días tras el inicio de los síntomas (**nivel de evidencia III**)¹⁴.

Ante la misma eficacia, la comodidad de administración, el menor número de efectos secundarios y el menor coste hacen más recomendable el uso de IgIV.

- ▶ La **combinación IgIV y PA** no ha demostrado beneficio (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**).
- ▶ El uso de **glucocorticoides** no ha demostrado beneficio (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**), si bien algunos expertos recomiendan su uso en formas graves y en la fase hiperaguda (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ No se recomienda el tratamiento de pacientes con SGB y escasa afectación clínica (puntuación < 3 en escala de gravedad y discapacidad de Hughes) o en pacientes con síndrome de Miller Fisher.
- ▶ No hay clara evidencia acerca del beneficio de IgIV o PA en las formas axonales.

1.1.3. Dosis y escalada de dosis

- ▶ **Inmunoglobulinas IV:** 2 g/kg de IgIV en dos días consecutivos (**nivel de evidencia I**). No se han observado diferencias significativas entre el uso de IgIV siguiendo la pauta de dos o la de cinco días (**nivel de evidencia III**). La administración de IgIV en cinco días presenta menos efectos secundarios (**nivel de evidencia III**).
- ▶ **Plasmaféresis:** se recomiendan cuatro sesiones para pacientes con un grado de afectación moderado-grave (grado de discapacidad 3-5 de la escala de Hughes)¹². Para pacientes con formas leves (grado de discapacidad 0-2 de la escala de Hughes) podría bastar con dos sesiones¹³⁻¹⁶ (**grado de recomendación A**).

1.1.4. Principales contraindicaciones y precauciones

- ▶ **Inmunoglobulinas IV:** deficiencia de Ig A/anafilaxia, tromboembolismo, cefalea, pancitopenia, hipotensión arterial, necrosis tubular renal, fiebre, síndrome meníngeo.

- ▶ **Plasmaféresis:** hipotensión, infección, hipocalcemia, coagulopatías, hipocalemia, sepsis, problemas en relación con los catéteres.
- ▶ Los efectos secundarios son más frecuentes y graves en los **grupos tratados con PA¹⁰ (nivel de evidencia I)**.

1.1.5. Consideraciones especiales

- ▶ **SGB en niños.** No existen ensayos especialmente diseñados para extraer conclusiones terapéuticas, pero se consideran aplicables las prácticas clínicas de pacientes adultos y, por tanto, se aceptan como opciones de tratamiento las IgIV y la PA en casos graves (**nivel de evidencia II [adultos] grado de recomendación B**).
- ▶ **SGB y virus Zika.** Especialmente en las áreas endémicas habrá que tener en cuenta el SGB como complicación de la infección del virus Zika. Las recomendaciones diagnósticas y terapéuticas son las mismas que para la población general¹⁸

1.2. Stop

1.2.1. Monitorización del resultado

Establecer el beneficio del uso de IgIV o PA puede resultar difícil ya que en ninguno de los dos casos va a haber una respuesta inmediata. Se recomienda esperar una o dos semanas para establecer falta de mejoría o empeoramiento. Pueden acontecer recaídas que relacionaremos con el efecto terapéutico (fluctuaciones relacionadas con el tratamiento que aparecen en torno a los 21 días) o con una recidiva en el contexto de una probable polirradiculoneuropatía inflamatoria crónica desmielinizante (CIDP) En caso de una tercera recidiva, estableceremos un diagnóstico de CIDP.

La evolución clínica puede ser evaluada mediante la escala de balance muscular del Medical Research Council (MRC)¹⁰ y con la Escala de Gravedad y Discapacidad de Hughes.

1.2.2. Stop por fracaso terapéutico

No existe evidencia de que la repetición de nuevos ciclos de IgIV o PA mejore el pronóstico final de la enfermedad. En caso de ausencia de beneficio o empeoramiento, suele administrarse una segunda tanda de inmunoglobulinas (**nivel de evidencia IV**). Puede plantearse la repetición de IgIV especialmente si existen niveles bajos de IgG en suero^{7,8}. No parece razonable establecer un tratamiento de PA tras la administración de IgIV (**nivel de evidencia IV**)⁹.

No existe suficiente evidencia para plantear el tratamiento de IgIV tras PA (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación U**).

1.2.3. Stop por respuesta terapéutica

Tras un ciclo de IgIV o PA, debemos esperar un tiempo aproximado de dos semanas, o una semana en caso de empeoramiento, para valorar la eficacia del tratamiento.

1.2.4. Duración del tratamiento

- ▶ Ver apartado: **dosis y escala de dosis**.
- ▶ **IgIV**: 2 g/kg en cinco días (**nivel de evidencia IV**).
- ▶ **PA**: cuatro a seis sesiones de PA en 10 días (**nivel de evidencia IV**).

1.2.5. Indicaciones de suspensión

Las indicaciones de suspensión se relacionan con los efectos secundarios (ver apartado de **principales contraindicaciones y precauciones**).

1.2.6. Formas de suspensión

No es necesaria ninguna pauta de suspensión ni dosis descendente.

1.3. Tras stop

1.3.1. Conducta en caso de recidiva

Ver apartados de **monitorización y stop por fracaso del tratamiento**.

1.3.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

Vigilar la evolución clínica y el grado de discapacidad con las escalas de balance muscular del MRC y con la escala de gravedad y discapacidad de Hughes.

Existen calculadores en red para el pronóstico de deambulación a los 6 meses y de fracaso ventilatorio (<https://gbstools.erasmusmc.nl/prognosis-tool>)^{10,11}.

Se recomienda vigilar la aparición de depresión respiratoria, especialmente si el paciente presenta cuatro de los siguientes factores de riesgo:

- ▶ Primeros siete días desde el inicio de los síntomas.
- ▶ Dificultad para toser.
- ▶ Dificultad para levantar los hombros.
- ▶ Dificultad para mantener la bipedestación.
- ▶ Dificultad para mantener la cabeza.
- ▶ Elevación de enzimas hepáticas.

Se recomienda el ingreso Unidad de Cuidados Intensivos para vigilancia, control y manejo de las complicaciones respiratorias o disautonomía grave (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**).

Bibliografía

1. Elovaara I, Apostolski S, van Doorn P, Gilhus NE, Hietaharju A, Honkaniemi J, et al. EFNS guidelines for the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases: EFNS task force on the use of intravenous immunoglobulin in treatment of neurological diseases. *Eur J Neurol*. 2008; 15(9): 893-908. doi: 10.1111/j.1468-1331.2008.02246.x.
2. Jacobs BC, van Doorn PA, Schmitz PI, Tio-Gillen AP, Herbrink P, Visser LH, et al. *Campylobacter jejuni* infections and anti-GM1 antibodies in Guillain-Barre'syndrome. *Annals of Neurology*. 1996; 40: 181-7.
3. Yuki N, Ang CW, Koga M, Jacobs BC, van Doorn PA, Hirata K, et al. Clinical features and response to treatment in Guillain-Barre'syndrome associated with antibodies to GM1b ganglioside. *Annals of Neurology*. 2000; 47: 314-21.
4. Verboon C, van Doorn PA, Jacobs BC. Treatment dilemmas in Guillain-Barré syndrome *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017; 88: 346-52.
5. The Guillain-Barre'Syndrome Study Group. Plasma-pheresis and acute Guillain-Barre'syndrome. *Neurology*. 1985; 35: 1096-104.
6. Kuwabara S, Mori M, Ogawara K, Hattori T, Yuki N. Indicators of rapid clinical recovery in Guillain-Barre'syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. 2001; 70: 560-2.
7. Meena AK, KhadilkarSV, Murthy JMK. AAN guidelines: immunotherapy for Guillain-Barré Syndrome. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(Suppl1): S73-S81.
8. Kuitwaard K, de Gelder J, Tio-Gillen AP, Hop WC, van Gelder T, van Toorenenbergen AW, et al. Pharmacokinetics of intravenous immunoglobulin and outcome in Guillain Barré syndrome. *Annals of Neurology*. 2009; 66(5): 597-603.
9. Oczko-Walker M, Manousakis G, Wang S, Malter JS, Waclawik AJ. Plasma exchange after initial intravenous immunoglobulin treatment in Guillain-Barré syndrome: critical reassessment of effectiveness and cost-efficiency. *J Clin Neuromuscul Dis*. 2010; 12: 55-61.
10. Walgaard C, Lingsma HF, Ruts L, Drenthen J, van Koningsveld R, Garsen MJ, et al. Prediction of respiratory insufficiency in Guillain-Barré syndrome. *Ann Neurol*. 2010; 67(6): 781-7.
11. Van Koningsveld R, Steyerberg EW, Hughes RA, Swan AV, van Doorn PA, Jacobs BC. A clinical prognostic scoring system for Guillain-Barré syndrome. *Lancet Neurol*. 2007; 6(7): 589-94.

12. Pritchard J, Hughes RAC, Hadden RDM, Brassington R. Pharmacological treatment other than corticosteroids, intravenous immunoglobulin and plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 11: CD008630.
13. Vanhoutte EK, Faber CG, van Nes SI, Jacobs BC, van Doorn PA, van Koningsveld R, et al. Modifying the Medical Research Council grading system through Rasch analyses. *Brain.* 2012; 135(Pt 5): 1639-49.
14. PSGBS Study Group 1997 'published data only' PSGBS Study Group. Randomised trial of plasma exchange, intravenous immunoglobulin, and combined treatments in Guillain-Barré syndrome. *Lancet.* 1997; 349(9047): 225-30.
15. Chevret S, Hughes RAC, Annane D. Plasma exchange for Guillain-Barré syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 2: CD001798. doi: 10.1002/14651858.CD001798.pub3.
16. French Cooperative Group on Plasma Exchange in Guillain-Barré Syndrome. Appropriate number of plasma exchanges in Guillain-Barré Syndrome. *Annals of Neurology.* 1997; 41 (3): 298-306. PUBMED: 9066350.
17. The Guillain-Barré Syndrome Study Group. The North American study of plasmapheresis in the Guillain-Barré syndrome. *Journal of Clinical Apheresis* 1985;2:315-20.
18. Assessment and management of Guillain-Barré syndrome in the context of Zika virus infection. World Health Organization.

**POLINEUROPATÍA
DIABÉTICA**

20



1. INTRODUCCIÓN

1.1. Polineuropatía diabética

El tratamiento de la polineuropatía diabética tiene como objetivos alterar el curso natural de este trastorno y controlar sus síntomas. Por tanto, existe un tratamiento etiológico y un tratamiento sintomático.

1.2. Tratamiento etiológico¹

En el caso de la diabetes tipo 1, el control exhaustivo de las cifras de glucemia consigue prevenir y/o enlentecer el desarrollo y evolución de la polineuropatía (**nivel de evidencia I**). Sin embargo, en el caso de la diabetes tipo 2, parece necesario abordar conjuntamente la hiperglucemia y el síndrome metabólico (obesidad visceral, hipertensión, dislipemia). Existe evidencia de nivel II acerca de la eficacia de las modificaciones en el estilo de vida (cambios en la dieta y ejercicio físico) como terapia preventiva de la polineuropatía. Respecto del tratamiento farmacológico, se ha señalado que los fármacos que disminuyen la resistencia a la insulina podrían ser más eficaces que los fármacos secretagogos y la propia insulina (**nivel de evidencia II**).

1.3. Tratamiento sintomático del dolor neuropático

La polineuropatía diabética suele producir síntomas sensitivos (hipoestesia, parestesias, alodinia, dolor, etc.) y con menor frecuencia síntomas motores.

El dolor neuropático es un síntoma de difícil control y con repercusiones en la movilidad, estado anímico y calidad de vida de los pacientes. Los fármacos cuya eficacia y seguridad está respaldada por un nivel más alto de evidencia (**nivel de evidencia I**) son amitriptilina, duloxetina, gabapentina y pregabalina¹⁻⁴. La selección entre los fármacos de primera línea

debe estar guiada por la comorbilidad y características de los pacientes, pues no hay diferencias de eficacia y seguridad⁵. La respuesta terapéutica que se consigue con cualquiera de estos fármacos en monoterapia es moderada, siendo necesario recurrir a la asociación de dos fármacos con distinto mecanismo de acción (un inhibidor de la recaptación de monoaminas más un ligando α 2- δ de los canales de calcio dependientes de voltaje)⁶. También puede ser de utilidad combinar fármacos de primera línea con otros de segunda línea (**niveles de evidencia I y II**). Entre estos fármacos se hallan: algunos agentes de aplicación tópica (capsaicina y lidocaína), fármacos opiáceos (tramadol y oxicodona) y venlafaxina⁷⁻⁹. A continuación, se detallan las pautas a seguir para establecer un tratamiento del dolor con los fármacos de primera y de segunda línea.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

El objetivo es evitar las consecuencias del dolor neuropático sobre la calidad de vida y estado funcional de los pacientes. Se debe comenzar a tratar en el momento en que estos efectos sean detectados.

2.2. Fármacos de primera línea

Se resumen los fármacos de primera y segunda línea en la siguiente tabla:

| | |
|----------------------------------|---|
| Fármacos de primera línea | Amitriptilina, duloxetina, gabapentina y pregabalina |
| Fármacos de segunda línea | Capsaicina, lidocaína, oxicodona, tramadol y venlafaxina. |

2.2.1. Amitriptilina (nivel de evidencia I)¹⁰

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** se recomienda iniciar con una dosis inicial: 10-25 mg/día. En caso de respuesta insuficiente, se puede aumentar la dosis a razón de 10-25 mg semanales en función de la tolerancia hasta una dosis de mantenimiento de 50-75 mg al día, no recomendándose exceder 150 mg diarios, repartidos en tres tomas.
- ▶ **Consideraciones especiales:** es necesario realizar un ajuste de las dosis en pacientes con insuficiencia renal. Es recomendable advertir al paciente acerca de la posibilidad de somnolencia, en cuyo caso puede ser recomendable la administración nocturna; así como de la presencia de sequedad de boca.
- ▶ **Precauciones:** en población anciana, se recomienda iniciar el tratamiento con dosis de 10 mg al día por el mayor riesgo de efectos anticolinérgicos, y realizar la titulación de manera más paulatina. Es necesario, de manera previa a la administración de este fármaco, descartar la existencia de arritmias, cardiopatía isquémica, insuficiencia hepática y trastorno bipolar, las cuales supondrían contraindicación.

2.2.2. Duloxetina (nivel de evidencia I)¹¹

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** suele iniciarse el tratamiento a razón de 30 mg diarios, en dosis única diaria, la primera semana. Después se aumenta a 60 mg. En caso de efecto insuficiente, podría aumentarse en 30 mg adicionales hasta una dosis de mantenimiento de 120 mg en una o dos tomas al día.
- ▶ **Consideraciones especiales:** en población anciana es importante vigilar la aparición de efectos cognitivos, mareos e hipertensión. Para mejorar la tolerancia se

puede realizar un escalado de dosis más lento, a razón de 30 mg cada 15 días.

- ▮ **Precauciones:** en pacientes con insuficiencia renal o hepática es necesario realizar un ajuste de dosis en función del aclaramiento de creatinina o la función hepática.

2.2.3. Gabapentina (nivel de evidencia I)^{12,13}

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** suele comenzarse el tratamiento con una dosis inicial de 100-300 mg al día y se recomienda el aumento paulatino a razón de 300 mg cada 2-7 días, en función de la tolerancia, hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 900-1.800 mg diarios repartidos en tres tomas. En caso de respuesta insuficiente, se puede incrementar la dosis hasta un máximo de 3.600 mg diarios.
- ▮ **Consideraciones especiales:** en pacientes ancianos es aconsejable utilizar dosis más bajas, 100 mg/día, un escalado más lento y una dosis de mantenimiento que puede ser de 600 mg al día. En este grupo de población, es especialmente importante evaluar la presencia de efectos adversos, tales como sensación de mareo y somnolencia.
- ▮ **Precauciones:** debe realizarse ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

2.2.4. Pregabalina (nivel de evidencia I)¹⁴

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** se recomienda el inicio de dosis mediante 75 mg en una toma, aumentando la dosis en 75 mg cada 3-7 días en función de la tolerancia, hasta una dosis de mantenimiento de 150 mg, pudiendo incrementarse a dosis hasta 300-600 mg en caso de respuesta insuficiente con buena tolerancia.
- ▮ **Consideraciones especiales:** en sujetos ancianos se recomienda comenzar el tratamiento con 25 mg/día

y realizar una escalada más lenta, ya que los efectos adversos (somnolencia, mareo, edemas) pueden ser más marcados.

- ▶ **Precauciones:** se elimina vía renal sin metabolizar, por lo cual es importante realizar un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal.

2.2.5. Capsaicina (crema al 0,075 % o parche al 8 %) (nivel de evidencia I)¹⁵

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** se recomienda el tratamiento mediante 3 aplicaciones de crema al día. En caso de respuesta insuficiente, podría aumentarse la dosis hasta 4 aplicaciones al día.
- ▶ En el caso del parche, se recomienda su aplicación, inicialmente una vez al día, durante 30 minutos en caso de las extremidades o de 60 minutos en otras zonas corporales. Si la respuesta es insatisfactoria, puede aumentarse la dosis hasta 4 parches diarios en regiones corporales diferentes.
- ▶ **Consideraciones especiales:** no presenta. No existe riesgo si se deja el parche más tiempo, si bien el efecto analgésico no aumentará.
- ▶ **Precauciones:** el parche debe aplicarse en las zonas de piel más dolorosas. El tratamiento durará como máximo tres meses y podrá repetirse transcurridos otros tres meses. Dado que este producto tiene carácter irritante, se debe evitar su aplicación sobre zonas de piel dañada o seca, así como el contacto con las mucosas. De igual modo, es recomendable no aplicar vendajes apretados en la zona tratada con este fármaco. Para disminuir las molestias debidas a la aplicación de este fármaco puede ser útil administrar previamente un anestésico tópico o un analgésico oral. Se recomienda usar guantes para su aplicación tópica.

2.2.6. Lidocaína (parche al 5 %) (nivel de evidencia II)¹⁶

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** suele iniciarse tratamiento mediante la aplicación de un parche al día en la zona corporal dolorosa. En caso de respuesta insuficiente, puede alcanzarse la dosis de hasta 4 parches al día en diferentes zonas corporales durante un máximo de 12 horas diarias, dejando un intervalo de descanso de otras 12 horas.
- ▮ **Consideraciones especiales:** es aconsejable limitar el tiempo de aplicación del parche en pacientes con un grado grave de insuficiencia cardiaca, renal o hepática.
- ▮ **Precauciones:** el parche debe cubrir sólo el área dolorosa. Debido a su carácter potencialmente irritante, debe evitarse el contacto del apósito con las mucosas.

2.2.7. Oxidodona (formulación de liberación prolongada) (nivel de evidencia I)¹⁷

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** la dosis inicial es de 20 mg repartidos en dos tomas diarias. En caso de respuesta insuficiente, se puede aumentar a razón de 10 mg al día cada 2 días, según la necesidad de medicación de rescate para el control del dolor. La dosis de mantenimiento suele ser de 40 mg al día y no se recomienda exceder la dosis de 160 mg al día.
- ▮ **Consideraciones especiales:** con el tiempo puede desarrollarse tolerancia, dependencia y abuso.
- ▮ **Precauciones:** requiere realizar un ajuste de dosis en caso de insuficiencia hepática. No se aconseja usar en insuficiencia renal grave (filtrado glomerular < 30 ml/min).

2.2.8. Tramadol (nivel de evidencia III)¹⁸

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** se recomienda inicio de tratamiento con 12,5-25 mg al día, fraccionados en tres o

cuatro tomas. En caso de respuesta subóptima, puede aumentarse cada 3-7 días en 25-50 mg, fraccionando la dosis a tres-cuatro tomas. La dosis de mantenimiento puede ser de 210 mg al día y no se recomienda exceder dosis de 400 mg al día.

- ▶ **Consideraciones especiales:** se debe vigilar la existencia de síndrome serotoninérgico en los casos de administración conjunta con duloxetina o amitriptilina. De igual modo, deben evaluarse periódicamente las cifras de glucemia y la función cardiaca y respiratoria, así como los signos de tolerancia y abuso.
- ▶ **Precauciones:** en ancianos, las dosis máximas de opiáceos deben ser menores, con el fin de evitar síntomas adversos, no recomendándose sobrepasar los 300 mg al día. En pacientes con insuficiencia renal, es necesario el ajuste de dosis.

2.2.9. Venlafaxina (nivel de evidencia III)¹⁹

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** el tratamiento suele iniciarse con 37,5 mg al día y en caso de necesidad puede aumentarse a 75 mg, y posteriormente 75 mg hasta una dosis de mantenimiento de 150 mg al día. La dosis máxima recomendada es de 225 mg diarios.
- ▶ **Consideraciones especiales:** en caso de ineficacia, la retirada del fármaco debe ser gradual.
- ▶ **Precauciones:** en ancianos deben usarse dosis inferiores a las de adultos. En pacientes con insuficiencia renal o hepática, es necesario realizar un ajuste de las dosis.

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

La eficacia del tratamiento se suele valorar mediante la exploración de la aplicación de escalas de dolor (escala visual de dolor) y de calidad de vida, así como por la opinión subjetiva del paciente. Se recomienda evaluar el nivel inicial para facilitar el control evolutivo.

3.2. Stop por fracaso terapéutico²⁰

Un periodo de un mes es suficiente para determinar que el tratamiento con amitriptilina, duloxetina y pregabalina no sea eficaz y, por tanto, debe ser suspendido. En el caso de gabapentina, el margen de tiempo para decidir que no es eficaz oscila entre 3 y 8 semanas desde el inicio del tratamiento (dos semanas con dosis eficaces).

No obstante, para poder asegurar que un medicamento no ha sido eficaz, es necesario alcanzar la dosis máxima tolerada.

3.3. Stop por respuesta terapéutica

Aunque no existen recomendaciones en las guías sobre cuánto tiene que durar el tratamiento, puede ser razonable plantearse una reducción de los fármacos pasados 6 meses de remisión completa del dolor.

3.4. Duración del tratamiento²¹

Es difícil predecir la duración del tratamiento pues el curso del dolor neuropático es variable. En algunos pacientes, el dolor remite durante un periodo largo de tiempo, reapareciendo, o no, más adelante; mientras que en otros casos el dolor es crónico y empeora con el tiempo. Se recomienda intentar una

retirada del tratamiento en los casos en que el dolor ha remitido al menos durante 6 meses. Si, en esta retirada, el paciente vuelve a presentar dolor, se instaurará de nuevo el tratamiento a dosis eficaces.

3.5. Indicaciones de suspensión

Remisión completa del dolor durante al menos 6 meses.

3.6. Formas de suspensión²²⁻²⁴

La retirada del tratamiento con inhibidores de la recaptación de monoaminas (amitriptilina, duloxetina y venlafaxina) ha de realizarse de forma progresiva durante 1-2 semanas.

La retirada del tratamiento con ligandos $\alpha_2\text{-}\delta$ de los canales de calcio (gabapentina y pregabalina) ha de realizarse de forma progresiva durante al menos una semana.

No requieren una retirada gradual los agentes de aplicación tópica (capsaicina y lidocaína).

La retirada del tratamiento con opioides debe ser gradual. Se recomienda disminuir un 25-50 % de la dosis inicial cada semana o dos semanas.

Bibliografía

1. American Diabetes Association. Microvascular complications and foot care: standards of medical care in diabetes. *Diabetes Care*. 2018; 41(Supplement 1): 105-18.
2. Vinik AI, Casellini CM. Guidelines in the management of diabetic nerve pain: Clinical utility of pregabalin. *Diabetes, Metab Syndr Obes Targets Ther*. 2013; 6: 57-78.
3. National Institute for Health Care and Excellence. Neuropathic pain in adults: pharmacological management in non- specialist settings. *NICE Guidel*. 2013; 1-36.
4. Tesfaye S, Vileikyte L, Rayman G, Sindrup SH, Perkins BA, Baconja M, et al. Painful diabetic peripheral neuropathy: consensus recommendations

- on diagnosis, assessment and management. *Diabetes Metab Res Rev. England*; 2011; 27(7): 629-38.
5. Quilici S, Chancellor J, Löthgren M, Simon D, Said G, Le TK, et al. Meta-analysis of duloxetine vs. pregabalin and gabapentin in the treatment of diabetic peripheral neuropathic pain. *BMC Neurol*. 2009; 9: 1-14.
 6. Holbeck JV, Jung A, Bredahl C, Bach FW. Combination treatment of neuropathic pain : Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017; 10: 1467-75. doi: 10.2147/JPR.S138099. eCollection 2017.
 7. Rudroju N, Bansal D, Talakokkula ST, Gudala K, Hota D, Bhansali A, et al. Comparative efficacy and safety of six antidepressants and anticonvulsants in painful diabetic neuropathy: a network meta-analysis. *Pain Physician*. 2013; 16(6): 705-14.
 8. Javed S, Petropoulos IN, Alam U, Malik RA. Treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Chronic Dis*. 2015; 6(1): 15-28.
 9. Bril V, England J, Franklin GM, Backonja M, Cohen J, Del Toro D, et al. Evidence-based guideline: Treatment of painful diabetic neuropathy. *Neurology*. 2011; 76(20): 1758-65.
 10. Lindsay TJ, Louis S, Residency M, Louis S. Treating Painful Diabetic Peripheral Neuropathy: An Update. *Am Fam Physician*. 2016; 94(3): 227-34.
 11. Hossain SM, Hussain SM, Ekram ARMS. Duloxetine in Painful Diabetic Neuropathy: A Systematic Review. *Clin J Pain. United States*. 2016; 32(11): 1005-10.
 12. Kamerman. Gabapentin for neuropathic pain external reviewers. *Int Assoc Study Pain*. 2016; 1(1): 16-20.
 13. Fleet JL, Dixon SN, Kuwornu PJ, Dev VK, Montero-Odasso M, Burneo J, et al. Gabapentin dose and the 30-day risk of altered mental status in older adults: A retrospective population-based study. *PLoS One*. 2018; 13(3): 1-14.
 14. Juhn MS, Parsons B, Varvara R, Sadosky A. Pregabalin for painful diabetic peripheral neuropathy: strategies for dosing, monotherapy vs. combination therapy, treatment-refractory patients, and adverse events. *Curr Med Res Opin. England*; 2015; 31(5): 1017-26.
 15. Burness CB, McCormack PL. Capsaicin 8% Patch: A Review in Peripheral Neuropathic Pain. *Drugs. New Zealand*. 2016; 76(1): 123-34.
 16. Wolff RF, Bala MM, Westwood M, Kessels AG, Kleijnen J. 5 % lidocaine medicated plaster in painful diabetic peripheral neuropathy (DPN): a

- systematic review. *Swiss Med Wkly. Switzerland*; 2010; 140(21-22): 297-306.
17. Gaskell H, Derry S, Stannard C, Moore RA. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev. England*; 2016; 7: CD010692.
 18. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, Bell RF, Aldington D, Moore RA. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev. England*; 2017; 6: CD003726.
 19. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, Buggy DJ, Henman MC. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane database Syst Rev. England*; 2015; (8): CD011091.
 20. Blanco E. Tratamiento de la neuropatía diabética dolorosa. In: Álvarez-Guisasola F, Blanco-Tarrio E, Sánchez-Jiménez J, editors. *Guía de buena práctica clínica en dolor neuropático en el paciente diabético*. 1ª ed. Madrid: IMC; 2012. pp. 63-95.
 21. Hovaguimian A, Gibbons CH. Clinical approach to the treatment of painful diabetic neuropathy. *Ther Adv Endocrinol Metab*. 2011; 2(1): 27-38.
 22. Kamerman PR, Finnerup NB, De Lima L, Haroutounian S, Raja S, Rice A. Gabapentin for Neuropathic Pain. An Application to the 21 St Meeting of the WHO Expert Committee on Selection and Use of Essential Medicines for the Inclusion of Gabapentin on the WHO Model List of Essential Medicines. 2016.
 23. Toth C. Pregabalin: latest safety evidence and clinical implications for the management of neuropathic pain. *Ther Adv Drug Saf*. 2014; 5(1): 38-56.
 24. Press D. Duloxetine in the management of diabetic peripheral neuropathic pain. *Patient Prefer Adherence*. 2011; 5: 343-56.

BLOQUE 6

TRASTORNOS DEL MOVIMIENTO

AUTORES

Pagonabarraga J, Caballol N, de la Casa B,
García-Caldentey J

ENFERMEDAD
DE PARKINSON

21



1. INTRODUCCIÓN

La enfermedad de Parkinson (EP) es una enfermedad neurodegenerativa que tradicionalmente se ha caracterizado y diagnosticado por sus síntomas motores cardinales:

- ▶ **Temblor de reposo.**
- ▶ **Bradicinesia:** decremento progresivo de la velocidad y amplitud de movimientos tras la realización de tareas motoras repetitivas.
- ▶ **Rigidez:** por aumento del tono muscular basal.
- ▶ **Alteración de los reflejos posturales:** si bien ésta es una característica de fases más avanzadas de la enfermedad.

En los últimos criterios diagnósticos se ha querido enfatizar la importancia de otros síntomas no motores que anteceden el desarrollo del síndrome rígido-acinético, como son el trastorno de conducta del sueño REM, la depresión y la hiposmia¹. En un futuro, si disponemos de fármacos neuroprotectores realmente eficaces o incluso terapias neurorestorativas, el diagnóstico premotor de la EP será una necesidad clínica. Hoy en día, sin embargo, el diagnóstico está aún guiado por el desarrollo de estos síntomas motores, por lo que el tratamiento de la EP se sigue centrando, en sus fases iniciales, en el tratamiento del temblor de reposo y el síndrome rígido-acinético, síntomas por los cuales los pacientes son referidos a la consulta neurológica.

En este capítulo sobre el inicio y manejo de fármacos para la EP nos centraremos en el manejo de la clínica motora, tanto en las fases estables como en las fases fluctuantes de la enfermedad. El manejo de los trastornos afectivos, cognitivos, psiquiátricos y del sueño de estos pacientes es demasiado extenso para ser recogido en esta serie, por lo que las recomendaciones se centrarán en los síntomas motores.

Tanto las guías de Medicina Basada en la Evidencia de la American Academy of Neurology^{2,3} como la Guía de Práctica Clínica

de la Enfermedad de Parkinson del Grupo Español de Trastornos del Movimiento de la SEN⁴ cubren los diferentes aspectos de la enfermedad, y se han escrito siguiendo una metodología más estricta, por lo que siguen siendo la referencia en esta materia.

En este capítulo resumiremos de manera pragmática y simple los pilares básicos del tratamiento y las pautas generales del manejo de los fármacos dopaminérgicos en las fases iniciales de la enfermedad, así como cuando los pacientes han desarrollado complicaciones motoras. La creación de algoritmos más completos y detallados, que expliquen de manera más precisa el uso de los fármacos en función de perfiles más concretos de la EP, queda fuera del alcance de este capítulo.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Después de unos años en los que se había puesto en duda el beneficio de empezar tratamiento con levodopa al inicio de la enfermedad, hoy en día se considera que la levodopa no es neurotóxica, y que la mejor opción es empezar tratamiento sintomático con fármacos dopaminérgicos cuando el paciente se presenta con síntomas molestos a la consulta (**grado de recomendación A**).

En un reciente estudio que comparó el tratamiento dopaminérgico de los pacientes con EP en Italia y Ghana, se pudo observar cómo el hecho de retrasar el tratamiento con levodopa no sólo no protege del desarrollo de complicaciones motoras, sino que se asocia con un desarrollo significativamente más acelerado de estas complicaciones⁵. El tiempo de evolución de la enfermedad, una edad más juvenil de inicio y la dosis total de levodopa diaria (especialmente durante los 3 primeros años de la enfermedad), aparecen en ése y otros numerosos estudios como las variables más importantes para el desarrollo de complicaciones motoras^{5,6}.

Es por esta razón por la que la indicación del tratamiento viene motivada por la presencia de síntomas motores molestos, siguiendo un algoritmo terapéutico que se basa en:

- ▮ La combinación racional de fármacos con diferentes mecanismos de acción sobre las vías dopaminérgicas.
- ▮ Con el objetivo de conseguir una estimulación lo más sostenida posible de los receptores dopaminérgicos.
- ▮ Lo que disminuye los cambios postsinápticos glutamatérgicos que provocan tanto las discinesias como las fluctuaciones motoras, y que se desarrollan como consecuencia de un estado (continuado o fluctuante) de denervación e hipoestimulación dopaminérgica de los ganglios basales.

2.2. Fármacos de primera elección en pacientes con enfermedad de parkinson *de novo* y pacientes estables sin complicaciones motoras

La elección del primer fármaco dopaminérgico dependerá de diversos factores. Especialmente depende de la edad del paciente, pero también de la gravedad de la enfermedad de Parkinson en el momento de su diagnóstico, de la presencia de trastornos afectivos (apatía, tristeza), así como de la situación socio-familiar del paciente (entorno familiar, desempeño laboral, etc.) (**grado de recomendación B**).

En general, en pacientes con una edad de inicio de la EP por encima de los 70 años, se considera iniciar tratamiento con levodopa, mientras que en los pacientes por debajo de esta edad se prefiere iniciar tratamiento con agonistas dopaminérgicos⁷ (**grado de recomendación B**).

Por otro lado, en pacientes con menor afectación motora se considera el uso de inhibidores de la MAO-B (IMAO-B) o el uso de amantadina (**grado de recomendación A**).

Asimismo, en función de los efectos secundarios de los diferentes fármacos disponibles en la actualidad, ciertos facto-

res de personalidad influyen en la elección del fármaco. Aunque quedan por definir mejor aquellas características de base que facilitan el desarrollo de conductas adictivas, la presencia de ciertos factores que se asocian con su desarrollo desincentiva el uso de agonistas dopaminérgicos en ciertos pacientes⁸.

2.2.1. Levodopa

Gracias a los datos aportados por el estudio ELLDOPA⁹ hoy en día parece probado que la levodopa no es neurotóxica, y hay consenso en considerar la levodopa como el fármaco más potente para mejorar la función motora de los pacientes con enfermedad de Parkinson (**grado de recomendación A**). Es por este motivo por el que su uso es prácticamente inevitable en todos los pacientes en algún momento de la enfermedad. Salvo en pacientes con intolerancia repetida y marcada al fármaco (por náuseas y vómitos, urticaria u otras intolerancias como escozor de la mucosa oral) la levodopa es un fármaco que acaba formando parte del plan terapéutico de cada paciente.

Si bien durante años la controversia se centraba en cuándo empezar primero el tratamiento con levodopa, IMAO-B o agonista dopaminérgico, actualmente lo que parece fundamental es no sobrepasar ciertas dosis de levodopa durante los primeros años de enfermedad. Estudios longitudinales bien diseñados han mostrado que la dosis máxima alcanzada de levodopa durante los primeros 3 años de enfermedad tiene un impacto fundamental en el desarrollo precoz de fluctuaciones y discinesias¹⁰.

- ▮ **Dosis y escalada de dosis:** se recomienda su inicio con 1/2-1 comprimido al día, ascendiendo la dosis cada 1-2 días hasta la dosis diana. Datos iniciales apuntaban a dosis < 600 mg/día durante los primeros 2 años de enfermedad, pero posteriormente el umbral de dosis con capacidad para el desarrollo de complicaciones motoras se ha ido reduciendo. El análisis *post hoc* del estudio Stri-

de-PD mostró que, a partir de los 400 mg/día durante los primeros años de enfermedad, era un límite a tener en cuenta¹¹, y estudios posteriores que han valorado el peso del paciente han ajustado aún más este umbral. Aunque la cifra determinada en uno de estos estudios no es universal, se considera que el uso en monoterapia de levodopa a dosis superiores de 5,6 mg/kg/día durante los 3 primeros años de enfermedad aumenta significativamente el riesgo de complicaciones motoras¹².

Estos datos no están diciendo que no se puedan utilizar dosis más altas de levodopa durante el curso evolutivo de la EP. Lo que nos señalan es que durante los primeros 3 años de enfermedad no es aconsejable sobrepasar estas dosis. Así, no hay ningún problema en iniciar tratamiento con levodopa si se considera que la gravedad del estado motor lo merece, pero una vez alcancemos esta dosis umbral la recomendación es asociar otro fármaco dopaminérgico de mayor semivida en lugar de subir las dosis diarias de levodopa o fraccionar su uso.

Ningún estudio ha evaluado de manera formal si se deben administrar 3 o 4 dosis de levodopa al día. En general, en todo el mundo, y con el objetivo de mejorar el cumplimiento terapéutico, se inicia el tratamiento con 3 dosis al día y, si en un futuro, el paciente (a pesar de las combinaciones de fármacos que se hayan realizado) presenta fenómeno de *wearing-off*, se fracciona la dosis total de levodopa en 4 o más tomas.

- ▶ **Consideraciones especiales:** el principal efecto secundario de la levodopa es la inducción de fluctuaciones motoras y discinesias, motivo por el que el arsenal terapéutico de la EP se basa en la politerapia con fármacos que estimulan el sistema dopaminérgico mediante diferentes mecanismos de acción, con una semivida más larga que la levodopa, lo que permite una estimulación más sostenida de los receptores dopaminérgicos¹³. La estimulación

pulsátil facilita el desarrollo de cambios plásticos maladaptativos a nivel de los ganglios basales, con cambios funcionales de los receptores glutamatérgicos, alteración de los factores de transcripción intracitoplasmáticos, o uso disregulado de la dopamina por las sinapsis serotoninérgicas¹⁴.

- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** en pacientes más jóvenes, el riesgo de desarrollar fluctuaciones motoras y discinesias es significativamente mayor, por lo que en esta población de pacientes el uso de la L-Dopa debe realizarse utilizando las menores dosis posibles necesarias para conseguir un buen control de la función motora.

2.2.2. Agonistas dopaminérgicos

La estimulación sostenida de los receptores dopaminérgicos constituye la principal variable controlable para prevenir el desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias.

Con este objetivo, se desarrollaron los agonistas dopaminérgicos. Los agonistas dopaminérgicos ergóticos (bromocriptina, pergolida, cabergolina) se asociaron con el desarrollo de serositis (valvulopatías, afectación pleural y retroperitoneal), y por este motivo han dejado de utilizarse¹⁵.

Los agonistas dopaminérgicos no ergóticos disponibles en España en la actualidad son el pramipexol, ropinirol y rotigotina. Los tres agonistas han demostrado tener una eficacia similar en monoterapia y terapia añadida en pacientes sin complicaciones motoras, siempre y cuando se utilicen a las dosis equivalentes (**grado de recomendación A**).

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** el pramipexol suele iniciarse utilizando la formulación de liberación retardada, inicialmente a dosis de 0,52 mg/d, aumentando 0,52 mg cada mes hasta llegar a la dosis eficaz (2,1-3,15 mg/día).

La rotigotina suele iniciarse con la dosis de 4 mg/día, aumentando la dosis en 2 mg cada mes hasta llegar a la dosis eficaz (8-16 mg/día).

El ropinirol suele iniciarse utilizando la formulación de liberación retardada, inicialmente con la dosis de 4 mg/día, aumentando la dosis en 2-4 mg cada mes hasta llegar a la dosis eficaz (8-16 mg/día).

■ **Consideraciones especiales:** los efectos secundarios de los agonistas dopaminérgicos son similares entre sí, si bien ciertos artículos apuntan a una tendencia de la rotigotina a generar menos TCI (**tabla I**).

■ **Principales contraindicaciones o precauciones:** el principal problema de los agonistas dopaminérgicos es el potencial desarrollo de trastornos del control de los impulsos (TCI: hipersexualidad patológica, ludopatía, *binge eating*, compras compulsivas, *hobbyism*, *punding*)¹⁶.

Hay factores de riesgo para su desarrollo, como son el hecho de una menor edad, antecedentes personales de adicción, o personalidad premórbida impulsiva o buscadora de nuevas sensaciones. Más allá de estos factores no controlables, una mayor dosis de agonista dopaminérgico se ha asociado también con un mayor riesgo de adicciones. Es por este motivo que la dosis de agonistas

Tabla I. Efectos secundarios asociados al uso de agonistas dopaminérgicos no ergóticos (pramipexol, ropinirol, rotigotina)

- Alucinaciones visuales
- Delirios (celotipia, paranoide)
- Trastornos del control de los impulsos (TCI)
- Hipersomnolencia diurna
- Ataques de sueño (aumento del riesgo de accidentes de tráfico)
- Hipotensión ortostática
- Edemas distales en extremidades inferiores
- Náuseas, vómitos, molestias gástricas
- Cefalea

dopaminérgicos se ha reducido en la práctica clínica. Si bien faltan guías que fijen estos límites de manera formal, no se suelen sobrepasar las dosis de pramipexol (3,15 mg/día), rotigotina (16 mg/día), y ropinirol (16 mg/día).

2.2.3. Otros fármacos en fases iniciales de la EP: IMAO-B, amantadina, anticolinérgicos

En pacientes con menor gravedad de la clínica motora se pueden obtener mejorías del temblor de reposo y del síndrome rígido-acinético mediante el uso de **rasagilina** 1 mg/día (**grado de recomendación A**) o **amantadina** 100-300 mg/día (**grado de recomendación B**).

Los estudios TEMPO, LARGO y Adagio demostraron mejorar de manera significativa la función motora global (UPDRS II + III), el temblor de reposo y el síndrome rígido-acinético tanto en pacientes con EP *de novo* como en pacientes sin fluctuaciones motoras utilizando la rasagilina como terapia añadida¹⁷. En el estudio Adagio, además, mediante un diseño de inicio diferido aleatorizado, el uso precoz de rasagilina 1 mg/día se asoció a una menor progresión de la clínica motora¹⁸. Previamente, selegilina 5-10 mg/día también había demostrado la mejoría del parkinsonismo en pacientes con EP inicial, y con esta misma base racional parecería lógico poder utilizar nuevos IMAO-B disponibles en el mercado, como la safinamida. La falta de ensayos clínicos controlados con placebo en pacientes sin fluctuaciones o pacientes *de novo* está limitando sin embargo el uso de safinamida en esta población de pacientes.

En cuanto al uso de **anticolinérgicos** (trihexifenidilo, biperideno) los estudios se realizaron en épocas en las que la metodología era de menor calidad a la actual. Aún así, el uso de anticolinérgicos en la práctica clínica se acompaña de mejoría fundamentalmente del temblor de reposo en pacientes con EP en los que el temblor no ha mejorado con fármacos prodopaminérgicos¹⁹ (**grado de recomendación C**).

La mayor limitación en su uso se basa en los efectos secundarios molestos y ocasionalmente graves que pueden ocasionar. Son efectos secundarios comunes la presencia de boca seca, somnolencia y visión borrosa. Más grave son el desarrollo o intensificación del deterioro cognitivo y la aparición de alucinaciones menores. Las dosis utilizadas son de trihexifenidilo 3-15 mg/día y biperideno 2-6 mg/día.

Estudios antiguos también mostraron la eficacia de **amantadina** sobre el temblor y la función motora de pacientes con EP en sus fases iniciales²⁰. La amantadina es un fármaco complejo que mejora la liberación presináptica de las vesículas dopaminérgicas, es un antagonista postsináptico de los receptores NMDA y tiene también un efecto anticolinérgico. A dosis de 100-300 mg día, puede ser una alternativa en pacientes con EP con menor intensidad de la clínica motora.

2.3. Dosis y escalada de dosis si procede

Si se decide comenzar tratamiento, se hará inicialmente en monoterapia, con la dosis mínima eficaz y se irá incrementando la dosis lenta y progresivamente. Aún así, tal como hemos explicado, la base del algoritmo terapéutico en la EP se basa en una politerapia racional, manteniendo las dosis de L-Dopa por debajo del umbral discinesogénico durante los 3 primeros años de enfermedad, siempre y cuando la calidad de vida y funcionalidad diaria del paciente lo permitan.

De la misma manera, actualmente se aconseja combinar los agonistas dopaminérgicos con otras familias de fármacos para la función motora cuando ya se han alcanzado dosis medias del agonista (pramipexol 2,1 mg/día, rotigotina 8 mg/día, ropinirol 8 mg/día). Si en el curso de la enfermedad, y tras mantener al paciente en politerapia, el paciente no ha desarrollado efectos secundarios asociados a los agonistas y se quiere mejorar la función motora, se pueden ir ascendiendo sus dosis manteniendo una estricta monitorización de seguridad.

2.4. Consideraciones especiales

2.4.1. *Fármacos de elección en pacientes con enfermedad de Parkinson con complicaciones motoras*

Los diferentes fármacos comentados para el tratamiento de las fases iniciales y estables de la enfermedad son eficaces para el tratamiento de las complicaciones motoras. Durante el seguimiento de la enfermedad se debe preguntar, visita a visita, por el posible desarrollo de fluctuaciones motoras y discinesias. Si bien lo ideal es prevenir esta complicación, hasta el 50 % de los pacientes desarrollan esta complicación durante el curso de la enfermedad¹⁴. Las formas más precoces de fluctuaciones motoras son el desarrollo de fin de dosis simple (*wearing-off*) entre tomas de L-Dopa, la reaparición de parkinsonismo durante el sueño y la bradicinesia matutina.

Los **agonistas dopaminérgicos** son la familia de fármacos más eficaces para el tratamiento de las fluctuaciones motoras, con una eficacia superior a la entacapona y la rasagilina²¹ (**grado de recomendación A**). La aparición de safinamida y opicapona para el manejo de las fluctuaciones en estos últimos 2 años ha cambiado y mejorado el arsenal terapéutico para el control de las complicaciones motoras en la EP.

Los inhibidores de la COMT desempeñan un papel importante en el tratamiento de las fluctuaciones motoras. La tolcapona se dejó de utilizar por potencial desarrollo de hepatotoxicidad grave, y a día de hoy su uso se restringe a pacientes con fluctuaciones graves que no han mejorado con el resto de tratamientos. La **entacapona** apareció como un ICOMT seguro a nivel hepático, pero con una eficacia inferior a la tolcapona. Se adjuntan 200 mg de entacapona a cada toma de L-Dopa. Es importante recalcar que su uso se asocia a la tinción anaranjada oscura de la orina y la aparición de molestias gástricas y diarrea en un 20-30 % de pacientes.

La **opicapona**, a dosis de 50 mg/día, y administrada en dosis única, generalmente 1 hora antes o después de la

última toma de L-Dopa, es un ICOMT de nueva generación con una eficacia significativamente superior a la entacapona, mostrando una impresión global de cambio significativamente superior, así como una mejoría absoluta de 2 horas de tiempo *off* diario tras 1 año de seguimiento^{22,23} (**grado de recomendación A**). Por su potencia prodopaminérgica se debe informar al paciente del posible desarrollo de discinesias, así como del manejo de las dosis de L-Dopa o agonistas dopaminérgicos que permitan controlar este efecto secundario.

La **safinamida** presenta un doble mecanismo de acción que le ha permitido demostrar una eficacia significativa para la mejoría de las fluctuaciones. El inicio del tratamiento con safinamida en pacientes con fluctuaciones de nuevo desarrollo consigue una mejoría de 60 minutos del tiempo *off* diario (**grado de recomendación A**). El doble mecanismo de acción de la safinamida depende de la dosis utilizada. A partir de 50 mg/día, presenta un efecto prodopaminérgico a través de la inhibición de la MAO-B, y es a partir de los 100 mg/día cuando empieza a ejercer un efecto antiglutamatérgico. A través de la inhibición de los canales presinápticos de Na⁺, la safinamida es capaz de disminuir la liberación de glutamato en las regiones del estriado con hiperexcitabilidad glutamatérgica. Este efecto explica la capacidad moduladora de safinamida a nivel de las discinesias. En los estudios pivotaes, los pacientes con EP con fluctuaciones y discinesias clínicamente relevantes presentaron una mejoría significativa de las discinesias y, lo que es más importante, tras 2 años de seguimiento, se observó una estabilidad y falta de progresión de esta complicación, habitualmente progresiva, en toda la muestra^{24,25} (**grado de recomendación A**).

En pacientes con fluctuaciones motoras sin discinesias, se inicia tratamiento con safinamida a dosis de 50 mg/día, ascendiendo a 100 mg/día si no se consigue un correcto control del problema. En pacientes con fluctuaciones motoras y discinesias se prefiere iniciar tratamiento a dosis de 100 mg/día para disminuir el riesgo de desarrollo de discinesias.

Los estudios con **rasagilina** mostraron también una mejoría de las fluctuaciones motoras comparable al efecto de entacapona²⁶ (**grado de recomendación A**), y el único fármaco que ha mostrado una mejoría significativa de las discinesias en un ensayo doble ciego controlado con placebo cuyo objetivo primario era la mejoría de las discinesias ha sido la amantadina, a dosis de entre 100 y 300 mg/día^{27,28} (**grado de recomendación A**).

Finalmente, dos ensayos doble ciego y controlados con placebo (realizados en Japón) han mostrado que la zonisamida a dosis entre 50 y 100 mg/día puede mejorar las fluctuaciones motoras sin empeorar las discinesias. Es importante resaltar que, por mecanismos complejos, la zonisamida tiene un efecto antidopaminérgico a dosis > 100 mg/día, por lo que su uso para la mejoría de las fluctuaciones debe mantenerse a dosis ≤ 100 mg/día²⁹ (**grado de recomendación A**).

Cuando los diferentes fármacos no son eficaces para el control de las fluctuaciones motoras ni de las discinesias, disponemos de tres terapias avanzadas que han mostrado su gran eficacia tanto a corto como a largo plazo (**grado de recomendación A**):

- ▶ Bomba de infusión intraduodenal de gel de levodopa (Duodopa[®]).
- ▶ Bomba de infusión subcutánea de apomorfina.
- ▶ Estimulación cerebral profunda del núcleo subtalámico (en ocasiones GPi).

La **apomorfina** también puede utilizarse como rescate ante episodios *off* de rápida instauración así como para el manejo de la bradicinesia matutina, antes de que la primera dosis de levodopa ejerza su efecto (**grado de recomendación A**).

2.4.2. Síntomas no-motores asociados en fases iniciales

Si bien este capítulo se centra en el manejo de los fármacos disponibles para mejorar la función motora, en muchas

ocasiones no se consigue una mejoría subjetiva de la EP si no se tratan, ya desde las fases iniciales de la enfermedad, otros síntomas con alto impacto en la calidad de vida.

De los diferentes fármacos a considerar desde las fases iniciales de la enfermedad, aquellos más relevantes a tener en cuenta son los trastornos afectivos. Por este motivo, hay acuerdo en la importancia de detectar y tratar de manera específica (en caso de que tengan un impacto en el día a día) los trastornos depresivos, ansiedad y la apatía.

Para el tratamiento de la depresión se pueden utilizar inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, inhibidores duales de serotonina y noradrenalina o antidepresivos tetracíclicos (trazodona).

Para el trastorno ansioso se aconseja el uso de ISRS, alprazolam o pregabalina (25-75 mg/día).

No hay estudios bien diseñados para el manejo de la apatía, pero en esta situación los agonistas dopaminérgicos podrían aportar un beneficio adicional a la mejoría motora.

2.4.3. Embarazo y lactancia

Es poco frecuente tener que tratar una paciente con EP embarazada, pero la situación es posible. En los registros de embarazos en casos juveniles con EP, la levodopa no se asoció a riesgo de aborto o toxicidad fetal, por lo que durante el embarazo se aconseja simplificar la pauta de tratamiento y mantener a la paciente en monoterapia con levodopa-carbidopa. La utilización de levodopa-benserazida debe evitarse por posibles efectos adversos sobre el feto³⁰.

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

Si las dosis de los fármacos son óptimas, el efecto de los fármacos dopaminérgicos sobre la función motora se puede observar ya durante el primer mes. Con los agonistas dopaminérgicos de liberación retardada, la mejoría puede diferirse más, con efectos más claros hacia las 4-6 semanas de tratamiento.

El objetivo del tratamiento no es eliminar por completo los síntomas, sino asegurar que éstos no interfieran con la calidad de vida del paciente.

Es importante preguntar periódicamente al paciente si ha desarrollado efectos secundarios asociados a cada una de las familias de fármacos que toma. Asimismo, se debe revisar siempre que el paciente no esté en tratamiento concomitante con fármacos antidopaminérgicos que se hayan administrado para problemas digestivos, vértigo, trastornos ansiosos o del sueño, etc.

3.2. Stop por fracaso terapéutico

La retirada de fármacos en la EP se debe a la aparición de efectos secundarios graves o molestos, o ante la falta de eficacia de los fármacos.

En cuanto a la falta de eficacia, se suelen retirar aquellos fármacos que no han sido eficaces para mejorar el parkinsonismo en pacientes con EP *de novo*, pacientes estables con otros fármacos que necesitan un mayor aporte dopaminérgico, o pacientes con fluctuaciones no bien controladas.

En cuanto a los efectos secundarios, cabe resaltar aquellos efectos secundarios inducidos por los agonistas dopaminérgicos que revierten especial gravedad por su impacto sobre la calidad de vida:

- ▶ Trastornos del control de los impulsos.
- ▶ Disautonomía cardiovascular, con episodios de hipotensión ortostática, sensación de confusión y embotamiento mental durante la primera mitad del día.
- ▶ Hipersomnolencia diurna con ataques de sueño que se han asociado con un mayor riesgo de accidentes de tráfico.
- ▶ Alucinaciones y delirios (celotipia, paranoide, etc.).

Tanto la disautonomía como las alucinaciones y delirios se han asociado también con el uso de amantadina, anticolinérgicos e IMAO-B.

3.3. Stop por respuesta terapéutica

En la EP, hasta el advenimiento de fármacos con capacidad neuroprotectora o neurorestorativa, los fármacos que han sido útiles para la función motora no se retiran, manteniendo al paciente en un estado de politerapia racional.

3.4. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es crónica, monitorizando la aparición de complicaciones motoras u otros efectos secundarios asociados a los fármacos.

3.5. Indicaciones y formas de suspensión

Como se ha comentado en los apartados anteriores, se disminuyen las dosis de los fármacos dopaminérgicos, o se retiran, en función del efecto secundario desarrollado.

En el caso de las fluctuaciones motoras, se mantienen las dosis de L-Dopa y se añaden fármacos para controlar esta complicación.

En el caso de las discinesias, o bien se disminuyen las dosis de L-Dopa, o bien se retiran aquellos fármacos que las puedan

ocasionar y que no tienen en ese momento un papel importante para el control de la función motora (por ejemplo: rasagilina).

En el caso de los trastornos del control de los impulsos ocasionados por los agonistas dopaminérgicos, la actuación se basa en disminuir lenta y progresivamente las dosis del agonista hasta que el paciente ya no presente la conducta adictiva, llegando a su retirada si persiste, a pesar de la disminución de las dosis. El cambio a otro agonista dopaminérgico no suele ser una opción terapéutica eficaz.

La retirada se puede ir realizando en el curso de cuatro semanas, incrementando dosis de otros fármacos eficaces para la función motora. Se prefiere una retirada lenta para evitar la aparición del síndrome de abstinencia de los agonistas dopaminérgicos (*dopamine agonist withdrawal syndrome [DAWS]*).

Bibliografía

1. Postuma RB, Poewe W, Litvan I, Lewis S, Lang AE, Halliday G, et al. Validation of the MDS clinical diagnostic criteria for Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33: 1601-8.
2. Fox SH, Katzenschlager R, Lim SY, Barton B, de Bie RMA, Seppi K; Movement Disorder Society Evidence-Based Medicine Committee. International Parkinson and movement disorder society evidence-based medicine review: Update on treatments for the motor symptoms of Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2018; 33: 1248-66.
3. Seppi K, Ray Chaudhuri K, Coelho M, Fox SH, Katzenschlager R, Perez Lloret S, et al. Update on treatments for nonmotor symptoms of Parkinson's disease-an evidence-based medicine review. *Mov Disord.* 2019 Jan 17. doi: 10.1002/mds.27602.
4. Guías diagnósticas y terapéuticas de la Sociedad Española de Neurología 2016. Guía oficial de práctica clínica en la enfermedad de Parkinson. Disponible en <http://cefaleas.sen.es/pdf/GuiaCefalea-adulto-nino.pdf>.
5. Cilia R, Akpalu A, Sarfo FS, Cham M, Amboni M, Cereda E, et al. The modern pre-levodopa era of Parkinson's disease: insights into motor complications from sub-Saharan Africa. *Brain.* 2014; 137: 2731-42.
6. Grandas F, Galiano ML, Taberner C. Risk factors for levodopa-induced dyskinesias in Parkinson's disease. *J Neurol.* 1999; 246: 1127-33.

7. Manson A, Stirpe P, Schrag A. Levodopa-induced-dyskinesias clinical features, incidence, risk factors, management and impact on quality of life. *J Parkinsons Dis.* 2012; 2: 189-98.
8. Weintraub D, Claassen DO. Impulse Control and Related Disorders in Parkinson's Disease. *Int Rev Neurobiol.* 2017; 133: 679-717.
9. Fahn S, Oakes D, Shoulson I, Kieburtz K, Rudolph A, Lang A, et al. Levodopa and the progression of Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2004; 351: 2498-508.
10. Schrag A, Quinn N. Dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. A community-based study. *Brain.* 2000; 123: 2297-305.
11. Olanow W, Kieburtz K, Rascol O, Poewe W, Schapira AH, Emre M; Stalevo Reduction in Dyskinesia Evaluation in Parkinson's Disease (STRIDE-PD) Investigators. Factors predictive of the development of Levodopa-induced dyskinesia and wearing-off in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2013; 28: 1064-71.
12. Sharma JC, Macnamara L, Hasoon M, Vassallo M, Ross I. Cascade of levodopa dose and weight-related dyskinesia in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord.* 2006; 12: 499-505.
13. Olanow CW, Obeso JA, Stocchi F. Continuous dopamine-receptor treatment of Parkinson's disease: scientific rationale and clinical implications. *Lancet Neurol.* 2006; 5: 677-87.
14. Picconi B, Hernández LF, Obeso JA, Calabresi P. Motor complications in Parkinson's disease: Striatal molecular and electrophysiological mechanisms of dyskinesias. *Mov Disord.* 2018; 33: 867-876.
15. Pagonabarraga J, Marín J, Kulisevsky J. Dopamine agonists in the management of Parkinson's disease. Drug management and Therapeutics in Parkinson's disease. Chapter 5.
16. Latella D, Maggio MG, Maresca G, Saporoso AF, Le Cause M, Manuli A, et al. Impulse control disorders in Parkinson's disease: A systematic review on risk factors and pathophysiology. *J Neurol Sci.* 2019; 398: 101-6.
17. Pagonabarraga J, Rodríguez-Oroz MC. Rasagiline in monotherapy in patients with early stages of Parkinson's disease and in combined and adjunct therapy to levodopa with moderate and advanced stages. *Rev Neurol.* 2013; 56: 25-34.
18. Olanow CW, Rascol O, Hauser R, Feigin PD, Jankovic J, Lang A, et al. A double-blind, delayed-start trial of rasagiline in Parkinson's disease. *N Engl J Med.* 2009; 361: 1268-78.
19. Fahn S, Burke R, Stern Y. Antimuscarinic drugs in the treatment of movement disorders. *Prog Brain Res.* 1990; 84: 389-97.

20. Greulich W, Fenger E. Amantadine in Parkinson's disease: pro and contra. *J Neural Transm Suppl.* 1995; 46: 415-21.
21. Stowe R, Ives N, Clarke CE, Handley K, Furnston A, Deane K, et al. Meta-analysis of the comparative efficacy and safety of adjuvant treatment to levodopa in later Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2011; 26: 587-98.
22. Ferreira JJ, Lees A, Rocha JF, Poewe W, Rascol O, Soares-da-Silva P; Bi-Park 1 investigators. Opicapone as an adjunct to levodopa in patients with Parkinson's disease and end-of-dose motor fluctuations: a randomised, double-blind, controlled trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15: 154-65.
23. Ferreira JJ, Lees AJ, Poewe W, Rascol O, Rocha JF, Keller B. Effectiveness of opicapone and switching from entacapone in fluctuating Parkinson disease. *Neurology.* 2018; 90: e1849-e1857.
24. Schapira AH, Fox SH, Hauser RA, Jankovic J, Jost WH, Kenney C, et al. Assessment of Safety and Efficacy of Safinamide as a Levodopa Adjunct in Patients With Parkinson Disease and Motor Fluctuations: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Neurol.* 2017; 74: 216-24.
25. Borgohain R, Szasz J, Stanzione P, Meshram C, Bhatt M, Chirilineau D, et al. Randomized trial of safinamide add-on to levodopa in Parkinson's disease with motor fluctuations. *Mov Disord.* 2014; 29: 229-37.
26. Parkinson Study Group. A randomized placebo-controlled trial of rasagiline in levodopa-treated patients with Parkinson disease and motor fluctuations: the PRESTO study. *Arch Neurol.* 2005; 62: 241-8.
27. Verhagen L, del Dotto P, van den Munckhof P, Fang J, Mouradian MM, Chase TN. Amantadine as treatment for dyskinesias and motor fluctuations in Parkinson's disease. *Neurology.* 1998; 50: 1323-6.
28. Sawada H, Oeda T, Kuno S, Nomoto M, Yamamoto K, Yamamoto M, et al. Amantadine for dyskinesias in Parkinson's disease: a randomized controlled trial. *PLoS One.* 2010; 5: e15298.
29. Matsunaga S, Kishi T, Iwata N. Combination Therapy with Zonisamide and Antiparkinson Drugs for Parkinson's Disease: A Meta-Analysis. *J Alzheimers Dis.* 2017; 56: 1229-39.
30. Seier M, Hiller A. Parkinson's disease and pregnancy: An updated review. *Parkinsonism Relat Disord.* 2017; 40: 11-7.

22

TEMBLOR ESENCIAL



1. INTRODUCCIÓN

El temblor esencial es el trastorno del movimiento más frecuente. También es conocido como temblor esencial familiar o hereditario, ya que la mayoría de los pacientes presentan antecedentes familiares (patrón de herencia autosómico dominante). Suele aparecer en la edad adulta, pudiendo afectar a un 5 % de la población por encima de 60 años. Característicamente se trata de un temblor postural bilateral con o sin temblor cinético asociado, que afecta a las manos y antebrazos, es visible y persistente, aunque su amplitud puede fluctuar y suele aumentar con la edad. Su frecuencia suele ser de 5 a 12 Hz. Este temblor puede ser asimétrico y puede producir o no discapacidad para desarrollar actividades básicas de la vida diaria como comer, beber, higiene personal o escritura. También puede afectar a la voz, la cabeza (temblor cefálico) y, menos frecuentemente, al tronco o extremidades inferiores.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

A la hora de plantear el inicio de un tratamiento para temblor esencial (TE), hay que tener en cuenta que no disponemos de tratamientos curativos del temblor ni tampoco modificadores de la progresión de la enfermedad y que, en el mejor de los casos, los tratamientos disponibles reducen la amplitud del temblor en torno a un 50 %, no su frecuencia, y hasta un 30-50 % de los pacientes no van a responder a la medicación. Además, hay que considerar los efectos adversos que el uso crónico de estos fármacos puede conllevar. Por todo ello, **el tratamiento del TE está indicado cuando** dicho temblor genere una discapacidad funcional al paciente, vergüenza o incomodidad social. Es muy importante informar detenida-

mente al paciente de cuál es el objetivo del tratamiento y el grado de mejoría esperable, así como de los posibles efectos secundarios, de cara a no generar unas falsas expectativas y que el propio paciente decida basándose en ello si quiere o no tratarse.

Antes de iniciar el tratamiento, conviene descartar procesos intercurrentes que puedan justificar el agravamiento del temblor (hipertiroidismo, déficit de B_{12} , ansiedad, etc.), incluyendo fármacos (antidepresivos tipo ISRS o ISRSNA; broncodilatadores β -agonistas; opiáceos, etc.).

El tratamiento del TE es individualizado y está basado en el grado de discapacidad que genere al paciente y en la comorbilidad que pueda presentar y que nos haga decantarnos por un fármaco u otro. Por ello, en el caso de temblor leve se puede plantear un tratamiento sólo de rescate ante situaciones concretas como una entrevista, charla, comida u otro acto social con más gente, que suelen ser situaciones estresantes para los pacientes y puede aumentarse el temblor. En esos casos, se suele elegir una dosis puntual de propanolol de 10-20 mg o alprazolam 0,5 mg, de media a una hora antes de la actividad concreta.

El tratamiento crónico lo plantearemos cuando el temblor genere interferencia funcional en el paciente. En la **tabla I** recogemos los fármacos empleados para TE con el grado de recomendación, dosis inicial, de mantenimiento, precauciones y efectos adversos más frecuentes basándose en los ensayos clínicos, revisiones sistemáticas, metanálisis y guías de práctica clínica sobre tratamiento de TE publicados¹⁻¹⁸.

2.2. Fármacos de primera elección (grado de recomendación A)

Los fármacos de primera elección con **nivel de evidencia I** y **grado de recomendación A**, que aportan una reducción aproximada del 50 % del temblor, son el propanolol y la primidona

administrados en monoterapia o de forma conjunta. Ambos tienen una eficacia similar cuando se usan como terapia inicial en TE.

2.2.1. *Propranolol*

β -bloqueante que mejora la amplitud del temblor en un 50-60 % de los pacientes, sobre todo el temblor de manos y con menos eficacia el cefálico y de la voz.

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** debe iniciarse a dosis de 10 mg diarios y aumentar 10 mg cada 3-7 días hasta una dosis mínima de 30 mg diarios repartidos en 3 tomas diarias. Para aquellos pacientes que lo toleran bien, es posible escalar 10 mg cada 3-7 días pudiendo llegar a 320 mg diarios según el control sintomático del temblor.

Existe la posibilidad de administrar una dosis puntual o pauta de rescate 30-60 minutos antes de un evento, de 10-20 mg.

Existe una formulación de liberación retardada, con eficacia similar al propranolol de liberación inmediata. Hay publicaciones que indican mayor adherencia terapéutica con esta formulación, mientras que otros estudios indican la preferencia de los pacientes por la formulación clásica por un efecto más inmediato. Se inicia con 80 mg diarios en toma única, pudiendo subir gradualmente hasta 320 mg diarios. Actualmente no se dispone de esta formulación en España.

- ▶ **Consideraciones especiales:** un 10-50 % de los pacientes que responden pueden generar tolerancia tras un año de tratamiento y puede ser preciso aumentar la dosis^{18,19}. Se ha de recomendar al paciente determinación periódica de la TA y la frecuencia cardíaca.

Entre los posibles efectos adversos se encuentra la cefalea, cansancio, disfunción eréctil, hiperreactividad bronquial, bradicardia e hipotensión.

Tabla I. Fármacos empleados en temblor esencial. Grados de recomendación, dosis de inicio, mantenimiento, precauciones, contraindicaciones, tasa de eficacia y abandono.

| Fármaco | Grado de recomendación | Dosis inicial | Dosis de mantenimiento | Efectos adversos | Contraindicaciones precauciones especiales | Eficacia* | Porcentajes de retirada |
|-------------|------------------------|---------------|-------------------------------|--|---|-----------|-------------------------|
| Propranolol | A | 10 mg/día | 60-320 mg/día (3 tomas) | Hipotensión, bradicardia, cansancio, disfunción eréctil, depresión | Pacientes con insuficiencia cardiaca, bloqueos AV 2ª grado, DM, asma u EPOC, hipotensión (TAM < 90), FC < 50 | 55 % | 20 % |
| Primidona | A | 62,5 mg | 62,5-375 mg/día (3 tomas) | Depresión, efectos secundarios cognitivos/conductuales | Hepatopatías Escalado muy lento para evitar efectos secundarios de mareo, náuseas que suponen altas tasas de abandono del fármaco. Monitorizar perfil hepático, puede haber aumento de GGT | 50 % | 20-33 % |
| Gabapentina | B | 300 | 900-3.600 mg/día (3 tomas) | Fatiga, ataxia, disminución libido, mareo, nerviosismo, ganancia ponderal | Se recomienda su uso en monoterapia | 33-77 % | 10 % |
| Topiramato | U | 25 | 100-400 mg/día (2 tomas) | Hiporexia, pérdida de peso, parestesias, efectos cognitivos (disnomia, bradipsiquia), litiasis renal | Precaución en pacientes con glaucoma de ángulo estrecho | 22-37 % | 30-40 % |

| | | | | | | | |
|-------------|---|--------|-------------------------------|---|--|---------|------------------|
| Alprazolam | C | 0,25 | 0,75mg-3 mg (3 tomas) | Dependencia, tolerancia, efectos cognitivos/conduc- tuales sobre todo en ancianos | Debido a sus EA, se re- comienda uso de rescate 30 min a 1 hora antes de situación de estrés que pueda agravar temblor | 25-35 % | <10 % |
| Atenolol | B | 50 mg | 50-100 mg/día (1 toma) | Similar a propranolol con menos riesgo de hiperreactividad bronquial | Similar a propranolol | 25-37 % | 20 % |
| Sotalol | B | 80 mg | 80-240 mg/día (2 tomas) | Similar a propranolol | Alérgicos a sulfonamidas. Similar a propranolol | 29-51 % | 20 % |
| Nimodipina | C | 30 mg | 120 mg/día (4 tomas) | Hipotensión, edemas, cefalea | Angina inestable, insuficien- cia cardiaca, arritmias | 53 % | Descono- cida |
| Clonazepam | C | 0,5 mg | 0,5 mg-6 mg/ día (3 tomas) | Dependencia, tolerancia, efectos cognitivos/con- ductuales sobre todo en ancianos, menor grado que alprazolam al ser BZD de vida medial larga | Evitar en pacientes ancianos por los EA indicados | 30-50 % | < 10 % |
| Pregabalina | U | 25 mg | 150-600 mg/ día (2 tomas) | Sedación, mareo, ataxia, ganancia ponderal, visión borrosa | | 30-40 % | 10 % |
| Zonisamida | U | 25 mg | 150-250 mg/ día (1 toma) | Cefalea, nauseas, fatiga, diarrea | | 40 % | Descono- cida |

* Media de la eficacia clínica de los diferentes estudios publicados

- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** se recomienda realizar un electrocardiograma antes de iniciar tratamiento.

Entre las contraindicaciones relativas del tratamiento, estarían insuficiencia cardíaca, bloqueo auriculoventricular, asma u otras patologías pulmonares que generen hiperreactividad bronquial (EPOC), diabetes o depresión.

2.2.2. Primidona

Es un antiepiléptico que se metaboliza a fenobarbital y feniletilmalonamida. Según los diferentes estudios publicados permite una reducción del 50 % del temblor.

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** se inicia el tratamiento con una dosis de 62,5 mg al día, por la noche. Se recomienda aumentar 62,5 mg cada semana hasta mínimo de 375 mg diarios repartido en 3 tomas. La dosis máxima recomendada es de 750 mg diarios.
- ▶ **Consideraciones especiales:** la tasa de discontinuación es elevada por los efectos adversos, que son muy frecuentes, sobre todo al inicio del tratamiento. Se recomienda determinar periódicamente el perfil hepático dado que puede aumentar GGT. Se ha descrito fenómeno de tolerancia en tratamientos a largo plazo.
- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** está contraindicado en pacientes con porfiria aguda intermitente. En pacientes con insuficiencia renal o hepática se recomienda ajuste de dosis.

Entre los posibles efectos adversos están la presencia de náuseas, vómitos, sedación, confusión, mareo, inestabilidad y vértigo.

2.3. Fármacos de segunda línea (grado de recomendación B)

2.3.1. *Gabapentina*

Antiepiléptico gabaérgico que puede usarse en monoterapia (preferiblemente, **grado recomendación B**) o asociado a otros fármacos (sin evidencia robusta para asegurar eficacia en politerapia, **grado recomendación U**)^{3,4}.

- ▶ **Dosis y escalada de dosis:** suele iniciarse el tratamiento con 300 mg al día, por la noche, pudiendo aumentarse a razón de 300 mg semanales hasta llegar a una dosis mínima de 300 mg cada 8 horas. Es posible su aumento semanal en caso de respuesta insuficiente hasta dosis máxima de 3.600 mg, en caso de buena tolerancia^{3,4}.
- ▶ **Consideraciones especiales:** se trata de un fármaco bien tolerado en general, existiendo una mayor evidencia de eficacia en tratamientos en monoterapia.
- ▶ **Principales contraindicaciones o precauciones:** es un fármaco que puede potenciar el efecto de tratamiento opiáceo concomitante. Debe espaciarse al menos 2 horas desde la ingesta de antiácidos que contengan aluminio o magnesio, ya que puede reducir su absorción. Entre los posibles efectos adversos, los más frecuentes son la sedación, sensación de mareo, ganancia ponderal o ataxia.

2.3.2. *β-bloqueantes diferentes a propranolol*

El perfil de efectos secundarios y las contraindicaciones son similares al propranolol. Son indicados en monoterapia o terapia adyuvante. Aquellos pacientes que hayan tenido efectos secundarios con propranolol probablemente también los tengan con otros β-bloqueantes (efecto de clase).

Atenolol

Se inicia el tratamiento con una dosis inicial de 50 mg y puede aumentarse la dosis en 50 mg hasta 100 mg en caso de necesidad, en dosis única en desayuno. Su dosis única puede facilitar cumplimiento terapéutico. Provoca menos hiperreactividad bronquial. En un estudio se detectó menos eficacia que sotalol²⁰.

Sotalol

Se inicia el tratamiento con una dosis de 80 mg al día repartida en dos tomas. Es posible aumentar la dosis en 40 mg por semana hasta una dosis máxima de 240 mg. Precisa monitorización del intervalo QT^{3,4}.

2.4. Fármacos de tercera línea (grado de recomendación C)

2.4.1. Benzodiazepinas

Algunas benzodiazepinas como el alprazolam o clonazepam pueden ser útiles en ciertos pacientes, ya que potencian la neurotransmisión gabaérgica, sobre todo cuando hay componente de ansiedad añadido, pero la tendencia actual es a hacer un uso de ellas como tratamiento de rescate dado el grado de dependencia y tolerancia que pueden generar, así como los efectos cognitivos y riesgo de caídas en pacientes ancianos^{3,4}.

2.4.1.1. Alprazolam

Se inicia el tratamiento con dosis de 0,25 mg al día y es posible aumentar semanalmente la dosis en 0,25 mg hasta llegar a una dosis estable de 0,25 mg cada 8 horas. La dosis

máxima diaria es de 3 mg al día. Es posible su utilización como pauta de rescate mediante la toma puntual de 0,25-0,5 mg de 30 min a 1 hora antes de un evento^{3,4}.

2.4.1.2. Clonazepam

Se inicia el tratamiento con una dosis de 0,5 mg al día y se escala semanalmente en 0,5 mg hasta llegar a una dosis de 0,5 mg cada 8 horas. En función de la respuesta, es posible su aumento, no debiendo superarse 6 mg al día. Se puede emplear también a modo de pauta de rescate, mediante la toma de 0,5-1 mg de 30 min a 1 hora antes del evento^{3,4}.

2.4.2. Nimodipina

Es un bloqueante de los canales del calcio. Se administra en dosis de 30 mg cuatro veces al día, sin necesidad de escalado. Existe poca experiencia con su uso, existiendo un único estudio publicado^{3,4}. Entre los efectos adversos, los más frecuentes son la cefalea y la aparición de edemas, y está contraindicado en pacientes con cardiopatía grave o trastornos del ritmo cardiaco. Se debe vigilar en pacientes con cardiopatía isquémica o insuficiencia cardiaca.

2.5. Fármacos con insuficiente evidencia para apoyar o rechazar su eficacia en el tratamiento de temblor esencial (grado de recomendación U)

Fármacos que pueden reducir el temblor, pero cuya eficacia es dudosa debido al diseño o tamaño muestral de los estudios o a resultados contradictorios entre los diferentes trabajos publicados: zonisamida, pregabalina, clozapina, gabapentina en politerapia y topiramato.

2.6. Fármacos ineficaces

Fármacos que han demostrado ineficacia en el tratamiento de TE con estudios de diferentes niveles de evidencia son: trazodona (**grado de recomendación A**), acetazolamida (**grado de recomendación B**), amantadina (**grado de recomendación B**), isoniazida (**grado de recomendación B**), carisbamato (**grado de recomendación B**), levetiracetam (**grado de recomendación B**), pindolol (**grado de recomendación B**), 3-4 diaminopiridina (3,4-DAP) (**grado de recomendación B**); mir-tazapina (**grado de recomendación C**) y lacosamida (**grado de recomendación C**), flunarizina (**grado de recomendación C**).

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

La evaluación del impacto del tratamiento en el TE lo podremos realizar en la consulta mediante la exploración del temblor durante la escritura, al realizar una espiral, y evaluando el temblor tanto en reposo como al mantener una postura antigravitatoria o realizando una acción (maniobra dedo-nariz, llevando un vaso de agua a la boca, etc.).

De manera más protocolizada, las escalas más frecuentemente utilizadas para evaluar el temblor son la escala de Fahn-Tolosa-Marín²¹, el test del vaso²² o el de la espiral²³. También se puede evaluar el resultado mediante registros neurofisiológicos, sensores inerciales de movimiento, acelerómetros, etc.

Se recomienda revisar al paciente tras la instauración de un nuevo fármaco, una vez cumplidos 3 meses con la dosis estable del fármaco. Si el paciente ha mejorado clínicamente y no hay efectos secundarios ni precisa mayor titulación del fármaco, hay que mantener el tratamiento de forma crónica, y se recomienda mantener revisiones periódicas al menos 1-3 veces al año.

3.2. Stop por fracaso terapéutico

Si el paciente no percibe mejoría clínica ni ésta se constata en la consulta, procederemos a retirar el fármaco. En el caso de suspender un fármaco, elegiremos el siguiente fármaco con mayor grado de recomendación que pueda ser más idóneo en nuestro paciente según sus características clínicas y comorbilidad. En muchos pacientes, es necesaria una combinación de diferentes fármacos.

La infiltración de toxina botulínica a nivel de la musculatura cervical para el temblor cefálico ha demostrado eficacia en estudios abiertos de bajo número de pacientes, uno de ellos comparado con placebo, por lo que tiene un **grado de recomendación C**¹⁴. La infiltración de toxina botulínica tipo A para temblor en manos ha demostrado mejoría del temblor (**grado de recomendación B**) pero también un alto porcentaje de paresia como efecto secundario². Se puede considerar el tratamiento con toxina botulínica en pacientes con TE, sobre todo cefálico, que no toleren fármacos o que no hayan mejorado con ellos.

En el temblor esencial refractario a fármacos, es decir, pacientes que no hayan mejorado o no toleren ambos fármacos de primera línea y al menos 1-2 de segunda línea, puede requerir considerar alguna opción de tratamiento quirúrgico: técnicas de neuromodulación, como la estimulación cerebral profunda, siendo el núcleo ventral intermedio talámico la diana más empleada para TE y procedimientos lesionales: talamotomía por *gamma-knife*, radiofrecuencia, láser (*laser-induced thermal therapy* (LITT) y más recientemente la lesión por ultrasonidos de alta intensidad guiada por resonancia magnética (HIFU)⁹.

3.3. Stop por respuesta terapéutica

Dado que se trata de un tratamiento sintomático, en caso de eficacia mantenida se puede instruir al paciente para intentar disminuir la dosis hasta la mínima eficaz, o incluso, su suspensión.

3.4. Duración del tratamiento

No se inicia el tratamiento con una duración predeterminada. Generalmente se suele mantener durante al menos 3 meses hasta considerar que dicha dosis es insuficiente, en cuyo caso, si existe buena tolerancia, se aumentará progresivamente hasta la dosis máxima recomendada.

3.5. Indicaciones de suspensión

Además de la ineficacia, los principales motivos de suspensión del tratamiento son los efectos adversos, estando detallados en la **tabla I** los más frecuentes de cada fármaco.

3.6. Formas de suspensión

La retirada deberá ser gradual, con una pauta similar a la del escalado del fármaco.

Bibliografía

1. Zesiewicz TA, Kuo S. Search date January 2014 Neurological disorders. 2015; (January 2014): 1-41.
2. Hallett M, Albanese A, Dressler D, Segal KR, Simpson DM, Truong D, et al. Evidence-based review and assessment of botulinum neurotoxin for the treatment of movement disorders. *Toxicon* [Internet]. Elsevier Ltd; 2013; 67: 94-114.
3. Lyons KE, Pahwa R. Pharmacotherapy of essential tremor: An overview of existing and upcoming agents. *CNS Drugs*. 2008; 22(12): 1037-45.
4. Rajput AH, Rajput A. Journal of Central Medical Treatment of Essential Tremor. *J Cent Nerv Syst Dis*. 2014; 6: 29-39.
5. Hedera P, Cibulčík F, Davis TL. Pharmacotherapy of essential tremor. *J Cent Nerv Dis*. 2013; 43-55.
6. Abboud H, Ahmed A, Fernandez HH. Essential tremor: Choosing the right management plan for your patient. *Cleve Clin J Med*. 2011; 78(12): 821-8.

7. Chang KH, Wang SH, Chi CC. Efficacy and safety of topiramate for essential tremor: A meta-analysis of randomized controlled trials. *Med (United States)*. 2015; 94(43): 1-7.
8. Schneider SA, Deuschl G. The Treatment of Tremor. *Neurotherapeutics*. 2014; 11(1): 128-38.
9. Witjas T, Carron R, Boutin E, Eusebio A, Azulay JP, Régis J. Essential tremor: Update of therapeutic strategies (medical treatment and gamma knife thalamotomy). *Rev Neurol (Paris)*. 2016; 172(8-9): 408-15.
10. Bruno E, Nicoletti A, Filippini G, Quattrocchi G, Colosimo C, Zappia M. Zonisamide for essential tremor. 2017; (8). Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=coch&NEWS=N&AN=00075320-100000000-08129>
11. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Filippini G, Zappia M, Colosimo C. Alprazolam for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015 Dec 6;(12):CD009681. doi: 10.1002/14651858.CD009681.pub2.
12. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Allegra R, Filippini G, Colosimo C, et al. Topiramate for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017 Apr 14;4:CD009683. doi: 10.1002/14651858.CD009683.pub2.
13. Bruno E, Nicoletti A, Quattrocchi G, Filippini G, Colosimo C, Zappia M. Pregabalin for essential tremor. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Oct 20;10:CD009682.
14. Zesiewicz TA, Elble R, Louis ED, Hauser RA, Sullivan KL, Dewey RBJ, et al. Practice parameter: therapies for essential tremor: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. United States; 2005; 64(12): 2008-20.
15. Zesiewicz TA, Elble RJ, Louis ED, Gronseth GS, Ondo WG, Dewey RB Jr, et al. Evidence-based guideline update: Treatment of essential tremor: Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology [Internet]*. 2011; 77(19): 1752-5. Available from: <http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&PAGE=reference&D=emed13&NEWS=N&AN=363049726>
16. Pal PK. Guidelines for management of essential tremor. *Ann Indian Acad Neurol*. 2011; 14(Suppl 1): S25-8.
17. Zappia M, Albanese A, Bruno E, Colosimo C, Filippini G, Martinelli P, et al. Treatment of essential tremor: A systematic review of evidence and recommendations from the Italian Movement Disorders Association. *J Neurol*. 2013; 260(3): 714-40.
18. Gironell A. *Temblor*. Barcelona: Marge Medica Books; 2011.

19. Koller WC, Vetere-Overfield B. Acute and chronic effects of propranolol and primidone in essential tremor. *Neurology*. United States; 1989; 39(12): 1587-8.
20. Jefferson D, Jenner P, Marsden CD. beta-Adrenoreceptor antagonists in essential tremor. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1979; 42(10): 904-9.
21. Fahn S, Tolosa E CM. Clinical Rating Scale for Tremor. In: Jankovic J, Tolosa E editors., editor. *Parkinson's disease and movement disorders*, 2nd ed. 2nd editio. Baltimore: Williams and Wilkins; 1993. pp. 271-80.
22. Gironell A, Martinez-Corral M, Pagonabarraga J, Kulisevsky J. The Glass scale: a simple tool to determine severity in essential tremor. *Parkinsonism Relat Disord*. 2010; 16(6): 412-4.
23. Haubenberger D, Kalowitz D, Nahab FB, Toro C, Ippolito D, Luckenbaugh DA, et al. Validation of digital spiral analysis as outcome parameter for clinical trials in essential tremor. *Mov Disord*. 2011; 26(11): 2073-80.

SÍNDROME DE PIERNAS INQUIETAS

23



1. INTRODUCCIÓN

El síndrome de piernas inquietas (SPI) es un trastorno sensitivo y motor cuyo diagnóstico se basa en la presencia de cuatro criterios¹:

- ▶ Necesidad imperiosa de mover las piernas (aunque también puede ocurrir en los brazos) acompañado generalmente de una sensación desagradable (dolor o malestar).
- ▶ Los síntomas aparecen o empeoran en situaciones de inactividad (estar sentado o tumbado).
- ▶ Los síntomas desaparecen del todo o parcialmente con el movimiento.
- ▶ Existe un claro ritmo circadiano, con empeoramiento de los síntomas por la tarde o al anochecer.

La presencia de antecedentes familiares, trastornos del sueño y movimientos periódicos de las piernas durante el sueño o movimientos involuntarios de piernas durante la vigilia, son criterios que apoyan el diagnóstico¹.

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

Antes de iniciar tratamiento es recomendable pedir una analítica con hemograma, niveles de hierro, ferritina e índice de saturación de transferrina (IST). La decisión de iniciar tratamiento dependerá del impacto del SPI en la calidad de vida del paciente. Debemos valorar si se trata de un SPI idiopático o secundario, frecuencia y gravedad de los síntomas, repercusión sobre el sueño o actividades de la vida diaria. La escala International Restless Legs Syndrome Study group (IRLS) Rating Scale puede ayudarnos a evaluar la frecuencia y

gravedad. Algunos estudios han utilizado un punto de corte de 15 en la escala IRLS de 15 para decidir iniciar tratamiento¹. Además, preguntaremos sobre la hora de inicio de los síntomas y las comorbilidades. En cualquier caso, la decisión de tratar será individualizada y consensuada conjuntamente con el paciente, basada en la repercusión funcional del SPI en la vida diaria.

2.2. Fármacos de primera elección

Debido a que hay pocos estudios comparativos, la elección de un fármaco u otro dependerá de valorar comorbilidades, preferencias y potencial riesgo de aumento o trastorno de control de impulsos (TCI).

2.2.1. Moduladores α_2 - Δ

Los moduladores α_2 - Δ (pregabalina, gabapentina) son una alternativa terapéutica "atractiva" frente a los agonistas dopaminérgicos (AD), especialmente a la hora de iniciar tratamiento. Se ha demostrado que tienen igual o mayor eficacia comparado con dosis terapéuticas de AD y están exentos de los efectos secundarios dopaminérgicos (fenómeno de aumento o *augmentation*, comportamientos compulsivos o hipersomnolencia diurna)³.

2.2.1.1 Pregabalina

Tres estudios aleatorizados controlados con nivel de evidencia I han evaluado la eficacia de pregabalina en más de 900 pacientes con SPI durante un periodo de 6 a 56 semanas. Éstos permiten concluir que pregabalina es eficaz para el tratamiento del SPI moderado-grave con dosis de 150 mg y 450 mg/día administrada de 1 a 3 horas antes de ir a dormir³. Los efectos adversos más frecuentes son mareo, somnolencia,

fatiga y cefalea. En el ensayo comparativo (**nivel de evidencia I**) de pregabalina 300 mg frente a pramipexol 0,25 mg y 0,5 mg, pregabalina fue igual de eficaz y la frecuencia del fenómeno de aumento fue del 2,2 % (similar a placebo). Se ha sugerido que este modulador α_2 - Δ es efectivo en pacientes con SPI que manifiesten dolor, aunque no hay estudios con suficiente nivel de evidencia que lo hayan valorado³.

2.2.1.2. Gabapentina

Según las últimas recomendaciones, la gabapentina es eficaz para el tratamiento del SPI idiopático a dosis de 800 mg y de 200 mg en pacientes con insuficiencia renal crónica (IRC) en tratamiento con hemodiálisis, basándose en cuatro ensayos clínicos publicados entre 2001 y 2004, con periodo de seguimiento corto (4-12 semanas)³. Sin embargo, la dosis máxima recomendada de gabapentina no está definida⁵. En un estudio con **nivel de evidencia II** realizado en 22 pacientes y seguimiento de 6 semanas, se utilizaron dosis de 800 a 2.400 mg (dosis media 1.855 mg/día), administrada en dos tomas (12 y 20 horas) mientras que en otro estudio comparativo de gabapentina frente a ropinirol 0,5 mg, la dosis de gabapentina fue de 300 mg¹. Igual que en el caso de pregabalina, tampoco hay evidencia para utilizar preferentemente gabapentina en aquellos pacientes que refieran sensaciones dolorosas, aunque parece razonable. La terapia combinada de gabapentina con otros fármacos como los AD puede ser una estrategia utilizada en práctica clínica, pero no disponemos de estudios controlados que hayan evaluado esta combinación³.

2.2.1.3. Gabapentina enacarbil

Este modulador α_2 - Δ ha demostrado ser eficaz a dosis de 1.200 mg (**nivel de evidencia I**). Sin embargo, este fármaco no está comercializado en España.

2.2.2. Fármacos dopaminérgicos

Los AD no ergóticos (rotigotina, pramipexol y ropinirol) son fármacos claramente eficaces para el SPI, aunque la principal limitación con el uso de éstos es el fenómeno de aumento o *augmentation* (empeoramiento de los síntomas o anticipo de la hora de inicio de los síntomas tras un periodo inicial de mejoría con el tratamiento dopaminérgico)², así como el posible desarrollo de conductas adictivas.

2.2.2.1. Rotigotina

Cinco ensayos clínicos publicados entre 2008 y 2016, aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo, concluyen que el parche transdérmico de rotigotina es eficaz para el tratamiento del SPI moderado-grave a dosis de 2-3 mg (**nivel de evidencia I**)³. La dosis de 1 mg no queda demostrada que sea eficaz, y la dosis de 0,5 mg no ha mostrado eficacia. Aunque la duración máxima de uno de estos ensayos clínicos controlados con rotigotina fue de 26 semanas, un estudio publicado en 2011 con periodo máximo de seguimiento de 5 años ha demostrado que rotigotina es eficaz para el tratamiento del SPI a largo plazo (**nivel de evidencia III**) con aparición de un fenómeno de aumento clínicamente significativo de un 5 % con dosis de 1-3 mg/día y 8 % con dosis de 4mg/día¹. La principal limitación es la reacción adversa cutánea local al parche.

2.2.2.2. Pramipexol

El pramipexol de liberación inmediata a dosis de 0,25, 0,50 y 0,75 mg se considera eficaz para el tratamiento del SPI, mejorando la calidad de vida, según diversos ensayos clínicos con **nivel de evidencia I**, publicados desde 1999 hasta 2015³. Hay dos ensayos controlados que han evaluado el fenómeno de aumento con pramipexol. En el primer estudio, se evaluaron

dosis de pramipexol de 0,125-0,75 mg frente a placebo durante 26 semanas, encontrando una mejoría significativa de los síntomas según la escala *IRLS* de 13,7 con pramipexol frente a 11,1 en el grupo placebo y una incidencia del fenómeno de aumento del 9,2 % a los 6 meses. En el segundo estudio, donde se comparaba la eficacia de pregabalina 300 mg/día frente a pramipexol (0,25 y 0,5 mg) durante 56 semanas, el porcentaje del fenómeno de aumento fue del 5,3 % para la dosis de 0,25 mg y del 7,7 % con 0,5 mg/día de pramipexol¹.

2.2.2.3. Ropinirol

Un total de nueve ensayos clínicos aleatorizados, doble-ciego, controlados con placebo con una duración de 4 a 26 semanas, permiten concluir que ropinirol es eficaz a las dosis de 0,78 y 4,6 mg/día, reduciendo los síntomas y mejorando la calidad de vida (**nivel de evidencia I**)³. Ropinirol mejoró los movimientos periódicos de piernas y otros parámetros del sueño en un ensayo con **nivel de evidencia I** en 59 pacientes evaluados con polisomnografía^{1,3}. En el último ensayo clínico publicado con **nivel de evidencia I**, donde se evaluaba la eficacia de ropinirol en pacientes con puntuaciones ≥ 24 en la escala *IRLS*, la incidencia del fenómeno de aumento fue del 4 % tras 26 semanas³.

2.2.2.4. Levodopa/carbidopa

A pesar de que la levodopa se sigue considerando eficaz tanto para el tratamiento del SPI idiopático como en pacientes en tratamiento con hemodiálisis (**nivel de evidencia I**), la toma diaria de levodopa se asocia a un riesgo muy alto de aparición del fenómeno de aumento (60-100 %, dependiendo de la dosis y duración de tratamiento)^{1,3}. Por este motivo, se recomienda utilizarla como tratamiento de rescate en caso de síntomas ocasionales y cortos periodos de tiempo sin superar

una dosis de 100-200 mg/día¹. No hay ensayos controlados que hayan evaluado levodopa administrada de forma intermitente o como terapia añadida³.

2.2.3. Suplementos de hierro

Debido a la implicación de la deficiencia de hierro en la fisiopatología del SPI, las directrices actuales recomiendan utilizar suplementos de hierro si se demuestra que los depósitos de hierro de los pacientes con SPI están bajos⁵ (ver apartado 2.4.4 Ferropenia). La metodología entre los estudios es variada en cuanto a la vía de administración, preparado utilizado, criterios de inclusión según niveles de ferritina y duración del tratamiento¹. Los efectos secundarios gastrointestinales del hierro oral no son despreciables, aunque la absorción y tolerabilidad pueden mejorar con vitamina C. La administración intravenosa (iv) aumenta la biodisponibilidad y asegura un aporte rápido, pero son necesarios estudios a más largo plazo para confirmar la eficacia sin riesgo de desarrollar toxicidad o sobrecarga férrica, en especial en aquellos pacientes con tendencia a la hemocromatosis^{1, 3}.

2.2.3.1. Sulfato ferroso oral

El sulfato ferroso oral 325 mg (65 mg de hierro elemental) administrado dos veces al día con 100 mg de vitamina C es posiblemente efectivo para el tratamiento del SPI en pacientes con niveles de ferritina ≤ 75 $\mu\text{g/l}$ (**nivel de evidencia II**)⁵. Dos estudios más (**niveles de evidencia III y IV**) realizados en pacientes con SPI y niveles de ferritina de ≤ 50 y ≤ 100 $\mu\text{g/l}$ respectivamente) apoyarían esta conclusión⁵. Por el contrario, el sulfato ferroso oral 325 mg dos veces al día probablemente no es efectivo para el tratamiento del SPI si los niveles de ferritina son de > 75 $\mu\text{g/l}$ (**nivel de evidencia II**)⁶.

2.2.3.2. *Carboximaltosa férrica iv*

Tres ensayos clínicos (**nivel de evidencia I**) pero con un periodo de tratamiento corto han evaluado la eficacia de la carboximaltosa férrica iv 500-1.000 mg en pacientes con SPI sin anemia, ferritina de < de 300 µg/l e IST < 45 %⁵. En los dos primeros estudios la carboximaltosa férrica iv resultó eficaz a las 4 y 6 semanas respectivamente, mientras que en el tercer ensayo no se cumplió el objetivo primario (eficacia a las 4 semanas) pero sí que hubo mejoría significativa frente a placebo a las 12 semanas, aunque con una tasa de abandono de más del 20 %⁵. En este último estudio, se incluyeron pacientes con niveles de ferritina de < 75 µg/l o IST de < 20 % y ferritina < de 300 µg/l. En conclusión, la carboximaltosa férrica iv se considera probablemente eficaz para el tratamiento del SPI y puede ser un tratamiento de primera línea^{3, 6}. Debido a que en estos estudios se han incluido pocos pacientes con ferritina de > de 100 µg/l, los expertos recomiendan limitar el tratamiento inicial con carboximaltosa férrica iv en pacientes con ferritina < 100 µg/l⁵.

2.2.3.3. *Otras formulaciones de hierro iv*

La administración de hierro-sucrosa iv 1.000 mg no demostró eficacia en un estudio con nivel de evidencia I en pacientes con ferritina de < 45 µg/l durante 11 semanas, mientras que el hierro-dextrano de alto peso molecular fue eficaz en pacientes con SPI secundario a insuficiencia renal, pero se describieron casos de reacción anafiláctica grave, por lo que fue retirado del mercado³.

2.2.4. **Otros tratamientos**

2.2.4.1. *Ejercicio*

En SPI idiopático, solamente hay un estudio publicado en 2006 con nivel de evidencia I que demostrara que el ejerci-

cio físico fue eficaz (los pacientes fueron sometidos a un programa de ejercicio aeróbico y baja resistencia, tres veces por semana durante 12 semanas)³.

2.2.4.2. Dispositivos de compresión intermitente

Este tipo de dispositivos demostraron eficacia en un estudio aleatorizado y controlado en pacientes con SPI idiopático y podrían ser de ayuda en práctica clínica como tratamiento adyuvante (**nivel de evidencia II**)³.

2.2.4.3. Otros fármacos

Los opiáceos se consideran fármacos de segunda elección y se mencionan en el apartado 4.5 (SPI grave o refractario). Otros fármacos que se han ensayado en SPI, menos estudiados, o con menor nivel de evidencia para recomendarlos de primera elección son: clonazepam, clonidina, carbamazepina, oxcarbazepina, valproato, topiramato, lamotrigina, levetiracetam, perampanel, bupropion, tramadol, metadona o dipiridamol^{1,3}.

2.3. Dosis y escalada de dosis si procede

Si se decide iniciar tratamiento se hará inicialmente en monoterapia, a la dosis mínima eficaz, y se irá incrementando la dosis lenta y progresivamente hasta la máxima diaria recomendada o hasta que aparezcan efectos secundarios¹.

Debido al riesgo de aparición del fenómeno de aumento las guías y recomendaciones recientes, aconsejan mantener la dosis de AD mínima eficaz el mayor tiempo posible, siempre que se pueda. En general, se aconseja no exceder la dosis de 3 mg de rotigotina, 0,5 mg de pramipexol y 2 mg de ropinirol¹.

Respecto a los moduladores α_2 - Δ no están definidas las dosis máximas que se pueden utilizar, pero, basándose en

Tabla I. Fármacos con eficacia demostrada para el SPI^{1,4}.

| Fármaco | Dosis inicial | Dosis máxima diaria recomendada (dosis media) | Principales Efectos secundarios |
|------------------------------------|--|--|---|
| Pregabalina | 75 mg (50 mg en pacientes de > 65 años) | Dosis máxima no definida (150-450 mg) | Mareo, somnolencia, fatiga y cefalea |
| Gabapentina | 300 mg (100 mg en pacientes de > 65 años) | Dosis máxima no definida (800 mg; 200 mg en pacientes con uremia) | Mareo, somnolencia, fatiga y edema periférico |
| Gabapentina enacarbil* | 600 mg (300 mg en pacientes de > 65 años) | 1.200 mg (600 mg) | Somnolencia, mareo |
| Rotigotina | 1 mg | 3 mg (2 mg) | Aumento, reacción cutánea al parche, náuseas, somnolencia y TCI |
| Pramipexol † | 0,09 mg | 0,7 mg (0,54 mg) | Aumento, náuseas, somnolencia y TCI |
| Ropinirol | 0,25 mg | 4 mg (2 mg) | Aumento, náuseas, somnolencia y TCI |
| Levodopa/carbidopa | 100/25 | 200 mg (100-200 mg) | Aumento, náuseas |
| Sulfato ferroso oral | 325 mg (65 mg de hierro elemental) junto con 100 mg de vitamina C | No definida | Dolor abdominal, estreñimiento, náuseas o diarrea |
| Carboximaltosa férrica intravenosa | 1.000 mg en una única infusión de 15 minutos o 500 mg en 7,5 min dos veces al día (5-7 días) | No definida | Náuseas y cefalea |

#No comercializada en España; † En Europa las formulaciones son de 0,18 mg y 0,7 mg a diferencia de EEUU (presentaciones de 0,25, 0,5 y 0,75 mg).

los estudios, se consideran dosis medias de pregabalina y gabapentina 150-450 mg/día y 800 mg/día respectivamente.

En la **tabla I** se resumen las dosis iniciales, dosis máxima y medias recomendadas, así como los efectos secundarios más frecuentes de los fármacos que han demostrado eficacia para SPI^{1, 5}.

En cuanto a la hora de inicio del fármaco, en general se iniciará el tratamiento de 2 a 3 horas antes del inicio de los síntomas¹.

Considerando los AD, si los síntomas empiezan antes de las 20 horas, se puede valorar iniciar el parche de rotigotina para cubrir síntomas diurnos. Si, por el contrario, los síntomas empiezan después de las 20 horas, valoraremos el uso de ropinirol, pramipexol o rotigotina¹. No se han realizado estudios de SPI con pramipexol o ropinirol de liberación prolongada, ni tampoco con dos dosis de liberación normal de estos dos AD administradas tarde y noche.

Respecto a la hora de inicio con los moduladores α_2 - Δ , en los estudios se ha administrado la pregabalina de 1 a 3 horas antes de ir a dormir, y la dosis de gabapentina se administró en un estudio en dos dosis (12 y 20 horas).

2.4. Consideraciones especiales

2.4.1. Tratamiento diario o intermitente

Si se decide iniciar tratamiento porque los síntomas afectan a la calidad de vida del paciente son molestos y casi diarios o frecuentes (> de 1 vez por semana), la medicación se tomará diariamente.

En algunos casos, se puede valorar hacer tratamiento intermitente, por ejemplo si el paciente presenta síntomas muy molestos pero ocasionales (menos de 1 día por semana), va a someterse a una intervención quirúrgica o a un viaje largo¹.

2.4.2. Embarazo y lactancia

El SPI es especialmente frecuente en el tercer trimestre de embarazo y postparto⁶. Se pueden prescribir suplementos de hierro de forma preventiva en pacientes con síntomas previos o antecedentes familiares de SPI, valores de hemoglobina de < 11 g/dl, o niveles de ferritina bajos¹. No hay evidencia de que el ácido fólico o las vitaminas C, D y E sean eficaces⁶.

Tras el diagnóstico se recomendarán, en primer lugar, medidas no farmacológicas: masajes, higiene del sueño, evitar factores agravantes (alcohol y/o tabaco), practicar ejercicio físico o tratar un síndrome de apnea del sueño subyacente.

Se recomiendan suplementos de hierro vía oral (325 mg de sulfato ferroso; 65 mg de hierro elemental en una o dos veces al día) si los niveles de ferritina son < 75 $\mu\text{g/l}$ (sin vitamina C, ya que no se ha podido demostrar que sea seguro). En caso de fallo o intolerancia al hierro oral, si los niveles de ferritina son < 30 $\mu\text{g/l}$ y los síntomas son graves, administrar hierro iv (sólo segundo y tercer trimestre de embarazo y lactancia)⁶.

Por razones éticas, no hay estudios que hayan demostrado la eficacia de los tratamientos farmacológicos del SPI en el embarazo y tampoco se conocen los efectos potenciales de los fármacos sobre el feto. En consecuencia, sólo está indicado el tratamiento farmacológico si han fallado los suplementos de hierro y son casos graves.

Las siguientes recomendaciones se basan en nivel de evidencia IV:

- ▮ Teniendo en cuenta los datos sobre registros de embarazos en casos juveniles con enfermedad de Parkinson (EP), y que la levodopa no se asoció a riesgo de aborto o toxicidad fetal, la levodopa-carbidopa 100-200 mg se podría considerar como tratamiento de segunda línea después del primer trimestre^{1,6}. La utilización de levodopa-benserazida debe evitarse por posibles efectos adversos sobre el feto⁶.

- ▶ Durante el segundo y tercer trimestre de embarazo, se puede considerar de forma muy individualizada, como tratamiento de segunda línea una dosis nocturna baja de clonazepam (no más de 0,5 mg). Como tratamiento de tercera línea y solamente en casos muy refractarios, se podría iniciar una dosis baja de oxicodona (5-10 mg)⁶.
- ▶ Durante la lactancia, se pueden considerar gabapentina (300-900 mg/día), clonazepam (no más de 0,5 mg) o tramadol a baja dosis en casos graves y muy refractarios⁶.

2.4.3. Insuficiencia renal

La prevalencia de SPI entre los pacientes con IRC y hemodiálisis varía ampliamente del 6,6 al 80 %⁷. Los ensayos controlados, aunque con muestras pequeñas, han evaluado la eficacia de las vitaminas C y E, el ejercicio aeróbico, levodopa, gabapentina, ropinirol, rotigotina y hierro-dextrano.

Basándose en las conclusiones de estos estudios, se pueden dar las siguientes recomendaciones:

- ▶ La administración de 200 mg de vitamina C y 400 mg de vitamina E (solas o en combinación) ha demostrado ser eficaz en pacientes con SPI en tratamiento con hemodiálisis (**nivel de evidencia II**)³.
- ▶ El ejercicio puede ser probablemente eficaz basándose en un ensayo controlado con placebo donde los pacientes practicaron 45 minutos de bicicleta a 50 rpm durante la diálisis (**nivel de evidencia II**)³.
- ▶ La levodopa es eficaz, aunque menos que ropinirol o gabapentina. Debido al riesgo de fenómeno de aumento, se recomienda tratamiento intermitente a dosis nocturna de 100-200 mg/día^{1,3}. No es necesario ajuste de dosis.
- ▶ A pesar de que es un fármaco de eliminación renal y de que se elimina también por la hemodiálisis, la gabapen-

tina es eficaz a dosis de 200 mg/día (**nivel de recomendación I**). Se recomienda administrar el fármaco una vez terminada la sesión de diálisis^{1,3}.

- ▶ Un estudio publicado en 2004 mostró eficacia a favor de ropinirol (rango de dosis 0,25-2 mg) frente a levodopa de liberación retardada 190 mg/día. Es un fármaco de metabolismo hepático, no se elimina por la diálisis y no es necesario ajustar dosis¹.
- ▶ Rotigotina (1-3 mg/día) ha demostrado mejorar los movimientos periódicos de piernas y los síntomas de SPI en un reciente estudio con 30 pacientes (20 con rotigotina y 10 con placebo) y registro polisomnográfico (sin necesidad de ajuste de dosis)⁸.
- ▶ Aunque la administración de hierro-dextrano mejoró los síntomas de SPI en un ensayo clínico controlado, ya se he comentado el riesgo de reacción anafiláctica, aunque infrecuente con esta formulación.

2.4.4. Ferropenia

- ▶ Si se detecta anemia ferropénica o ferropenia sin anemia, deberemos buscar la causa y dar suplementos de hierro (especialmente en casos de instauración aguda o subaguda)¹. Además, se puede añadir tratamiento con AD o modulador α_2 - Δ si no se controlan los síntomas.
- ▶ Si el IST es de > 45 no se recomienda dar suplementos de hierro.
- ▶ Si la ferritina es de $< 75 \mu\text{g/l}$ y IST < 45 , no hay problemas de absorción o intolerancia y no se necesita una rápida respuesta, se puede iniciar sulfato ferroso 325 mg (65 mg de hierro elemental) en una o dos dosis junto con 100 mg de vitamina C (durante 3 meses)⁵.
- ▶ Si el SPI es moderado o grave, la ferritina es $< 100 \mu\text{g/l}$ y IST < 45 y los suplementos de hierro oral no han sido eficaces o hay previsibles problemas de absorción, la

carboximaltosa férrica iv (1.000 mg en infusión de 15 minutos o 500 mg en infusión de 7,5 minutos dos veces/día, durante 5-7 días separados) se considera tratamiento de primera elección⁵. Se valorará respuesta a las 6-12 semanas de la última infusión⁵.

2.4.5. SPI grave o refractario

Los opiáceos son fármacos de segunda elección, útiles en casos graves o refractarios.

La oxiconona-naloxona ha demostrado eficacia en un ensayo controlado en 304 pacientes con SPI grave (media IRLS de 28,6) donde se utilizaron dosis de 5,0/2,5 mg dos veces al día hasta 40/20 mg dos veces al día (dosis media 21,9 mg) (**nivel de evidencia I**)³.

La eficacia de oxiconona se demostró en un ensayo controlado (**nivel de evidencia II**).

Los principales efectos adversos son las náuseas y vómitos, retención urinaria, estreñimiento, depresión respiratoria y potencial riesgo adictivo.

Aunque se han ensayado en SPI, hay menos evidencia de eficacia con tramadol y metadona.

2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

2.5.1. Fenómeno de aumento

El fenómeno de aumento se asocia al tratamiento dopaminérgico y se caracteriza por un anticipo de 4 horas en la hora de aparición de los síntomas (criterios de *Max Planck*) o bien un adelanto de 2-4 horas junto con otras características como un aumento en la intensidad de los síntomas, expansión a otras partes del cuerpo o acortamiento del inicio de los síntomas en el reposo².

Los estudios en los que se ha valorado el tratamiento del fenómeno de aumento se basan en niveles de evidencia III o

IV pero, de acuerdo con las recomendaciones de los expertos, se pueden dar las siguientes directrices²:

- ▶ Eliminar factores agravantes (higiene del sueño, deporte, interrumpir o sustituir si es posible fármacos antidopaminérgicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o antihistamínicos y revisar que los niveles de ferritina estén $> 50-75 \mu\text{g/l}$).
- ▶ Fenómeno de aumento leve. Se puede mantener el mismo AD y repartir la dosis (sin aumentar la dosis total), adelantar la dosis o cambiar a un AD de liberación prolongada (rotigotina). También se puede sustituir del todo a un modulador $\alpha_2-\Delta$.
- ▶ Fenómeno de aumento grave. El objetivo es reducir y eliminar el AD de liberación normal a un AD de liberación prolongada, un modulador $\alpha_2-\Delta$ o un opiáceo. Si es un SPI grave y los niveles de ferritina son $< 50-75 \mu\text{g/l}$, se recomienda hierro iv^2 .
- ▶ En algunos casos se puede hacer un “lavado de AD” y retirar en 10 días para revalorar los síntomas y necesidad de tratamiento, iniciando en caso de que sea necesario tratar un fármaco no dopaminérgico.
- ▶ En casos muy graves, pasar directamente a opiáceos obviando rotigotina o moduladores $\alpha_2-\Delta^2$.

2.5.2 Trastorno de control de los impulsos

Aunque las dosis de AD utilizadas en el SPI son menores a las utilizadas en la EP, se ha descrito una prevalencia de TCI en el SPI de un 6-17 %¹.

Antes de prescribir un AD, se debe informar al paciente de este posible efecto secundario y valorar si hay factores de riesgo para TCI (como antecedentes familiares de adicciones). Se debe evitar el uso de AD si hay antecedentes personales de TCI y utilizar otras alternativas terapéuticas. Un estudio

reciente ha demostrado que los pacientes con SPI y fenómeno de aumentación tienen un riesgo más alto de presentar TCI⁹.

El TCI puede reducirse bajando la dosis de AD, aunque puede ser necesario en otros casos retirar el AD y sustituir por un fármaco no dopaminérgico.

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

- ▶ Si la dosis del fármaco es efectiva, podemos observar una mejoría durante el primer mes¹.
- ▶ El objetivo del tratamiento no es eliminar por completo los síntomas sino asegurar que éstos no interfieran con la calidad de vida del paciente¹.
- ▶ Preguntar periódicamente al paciente si toma fármacos que puedan agravar el SPI (antidopaminérgicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o antihistamínicos) y valorar si se pueden retirar o sustituir.
- ▶ Recomendar siempre una correcta higiene del sueño.
- ▶ Si el paciente está tomando AD, asegurarnos de que se está utilizando la dosis mínima eficaz, ya que incluso con dosis bajas hay riesgo de fenómeno de aumento², debiéndose explicar al paciente este posible efecto adverso.

3.2. Stop por fracaso terapéutico

Si aparece un fenómeno de aumento, se deberá bajar dosis de AD o retirarlo y asociar o cambiar a otro fármaco (moduladores α_2 - Δ u opiáceos).

Si por el contrario se ha iniciado tratamiento con moduladores α_2 - Δ y no hay respuesta o efectos secundarios se puede revalorar introducir AD si no lo habíamos hecho.

Aunque no hay ensayos controlados con combinaciones

de AD y moduladores α_2 - Δ , si se ha llegado a dosis de 3 mg de rotigotina, 0,5 mg de pramipexol y 2 mg de ropinirol y no se controlan los síntomas, es preferible asociar un moduladores α_2 - Δ antes que subir más la dosis de AD¹.

Debido a la ausencia de estudios a largo plazo con los moduladores α_2 - Δ , se desconoce si éstos pueden llegar a producir tolerancia o a perder eficacia con el paso del tiempo¹.

3.3. Stop por respuesta terapéutica

El tratamiento del SPI es sintomático y, en general, si se abandona, los síntomas reaparecen. Sin embargo, algunos pacientes pueden presentar remisiones espontáneas o mejoría con el paso del tiempo, por lo que podría realizarse un intento de interrupción del tratamiento solamente en algunos casos¹.

3.4. Duración del tratamiento

Si se ha iniciado un AD o moduladores α_2 - Δ , la duración del tratamiento es crónica, monitorizando el fenómeno de aumento en el caso de los AD (salvo que se plantee hacer una reducción del tratamiento como se ha comentado en el apartado anterior).

En el caso de haber iniciado suplementos de hierro vía oral, la duración del tratamiento es de tres meses y para la carboximaltosa la duración de las infusiones de 5 a 7 días⁵.

3.5. Indicaciones de suspensión

Como se ha comentado en el apartado de TCI, puede ser necesaria la suspensión gradual de los AD si aparecen conductas impulsivas graves.

Si el fenómeno de aumento es grave, también se debería suspender el AD (ver apartado anterior "fenómeno de aumento").

3.6. Forma de suspensión

Si se ha instaurado el fenómeno de aumentación y es grave, se puede probar a hacer un “lavado de AD” y suspender en 1-2 semanas.

Si se decide reducir dosis de AD y cubrir con otro fármaco no dopaminérgicos, también se puede hacer una pauta. Sin embargo, no siempre es posible retirar el AD, ya que el paciente no lo puede tolerar si no lo cubrimos con otro fármaco no dopaminérgico, y podría ser necesaria una reducción más lenta.

4. STOP

4.1. Conducta en caso de recidiva

Si se inició un AD o modulador α_2 - Δ y simplemente hay un empeoramiento tras hacer una prueba terapéutica de “bajada de dosis”, se puede reiniciar si el fármaco era efectivo y se ha excluido el fenómeno de aumento.

Si, debido a un fenómeno de aumento grave, se decidió retirar el AD, y tras utilizar otros fármacos no dopaminérgicos, incluidos opiáceos hasta máximas dosis toleradas, no ha habido mejoría durante 6 meses, se podría hacer un nuevo intento con un AD. Si aparece nuevamente un fenómeno de aumento, no deberíamos volver a iniciar un AD¹.

En el caso de haber iniciado suplementos de hierro vía oral, se realizará tratamiento. Durante tres meses se repetirá la analítica y se valorará hacer tres meses más de suplementos si es necesario⁵.

Valorar repetir infusión de carboximaltosa férrica iv si hubo respuesta inicial y los síntomas reaparecen pasadas más de 12 semanas desde la última infusión y los niveles de ferritina son < de 300 $\mu\text{g/l}$ e IST < 45⁵.

4.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

- ▶ Realizar analítica inicial y durante el seguimiento con niveles de hierro, ferritina e IST.
- ▶ Preguntar periódicamente al paciente si toma fármacos que puedan agravar el SPI (antidopaminérgicos, antidepresivos inhibidores de la recaptación de serotonina o antihistamínicos) y valorar si se pueden retirar o sustituir.
- ▶ Recomendar siempre una correcta higiene del sueño y medidas no farmacológicas como el ejercicio físico.
- ▶ Si el paciente recibe AD, interrogar periódicamente sobre la aparición de un TCI.
- ▶ Si el paciente está tomando AD, asegurarnos de que se está utilizando la dosis mínima eficaz e identificar el fenómeno de aumento asociado a los fármacos dopaminérgicos.

Bibliografía

1. Poza JJ, Sansa G, Pujol M, Puertas FJ, Iranzo A, García-Borreguero D. Síndrome de piernas inquietas o enfermedad de Willis-Ekbom. Recomendaciones diagnósticas y terapéuticas del Grupo de Estudio de la Sociedad Española de Neurología y de la Sociedad Española de Sueño. Madrid: Luzán5; Madrid. 2013.
2. García-Borreguero D, Silber MH, Winkelmann JW, Högl B, Bainbridge J, Buchfuhrer M, et al. Guidelines for the first-line treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease, prevention and treatment of dopaminergic augmentation: a combined task force of the IRLSSG, EURLSSG, and the RLS-foundation. *Sleep Medicine*. 2016; 21: 1-11.
3. Winkelmann J, Allen RP, Högl B, Inoue Y, Oertel W, Salminen AV, et al. Treatment of restless legs syndrome: evidence-based review and implications for clinical practice (Revised 2017). *Mov disord*. 2018; 33: 1077-91.
4. Trenkwalder C, Allen R, Högl B, Clemens S, Patton S, Schormair B, et al. Comorbidities, treatment, and pathophysiology in restless legs syndrome. *Lancet Neurol*. 2018; 17: 994-1005.
5. Allen RP, Picchietti DL, Auerbach M, Cho YW, Connor JR, Earley CJ, et al.

Evidence-based and consensus clinical practice for the iron treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease in adults and children: an IRLSSG task force report. *Sleep Medicine*. 2018; 41: 27-44.

6. Picchiatti DL, Hensley JG, Bainbridge JL, Lee KA, Manconi M, McGregor JA, et al. Consensus clinical practice guidelines for the diagnosis and treatment of restless legs syndrome/Willis-Ekbom disease during pregnancy and lactation. *Sleep Medicine Reviews*. 2015; 22: 64-77.
7. Gopaluni S, Sherif M, Ahmadouk NA. Interventions for chronic kidney disease-associated restless legs syndrome. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016; 11:CD010690.
8. Dauvilliers Y, Benes H, Partinen M, Rauta V, Rifkin D, Dohin E, et al. Rotigotine in hemodialysis-associated restless legs syndrome: a randomized controlled trial. *Am J Kidney Dis*. 2016; 68: 343-43.
9. Heim B, Djamshidian A, Heidbreder A, Stefani A, Zamarian L, Perl MT, et al. Augmentation and impulsive behaviors in restless legs syndrome: coexistence or association?. *Neurology*. 2016; 87: 36-40.

ESPASTICIDAD. MANEJO TERAPÉUTICO FARMACOLÓGICO BÁSICO

24



1. INTRODUCCIÓN

La **espasticidad** se define como un trastorno motriz caracterizado por un aumento del reflejo tónico de estiramiento, velocidad-dependiente, con exageración de los reflejos tendinosos debido a una hiperexcitabilidad del reflejo miotático¹. Forma parte del **síndrome de primera motoneurona**, siendo una de las manifestaciones más frecuentes tras una lesión del sistema corticoespinal descendente, ya sea a nivel de las células del asta anterior de la médula, tronco cerebral o cerebro.

Se manifiesta clínicamente como paresia muscular, contracción muscular involuntaria y acortamiento muscular. Además, se produce una retracción de los tejidos blandos asociados al músculo y una retracción articular asociado a una hiperactividad muscular que dificulta la relajación del músculo y la cocontracción muscular. Secundariamente aparece rigidez y limitación del balance articular, deformidades y postura anómalas que facilitan la aparición de dolor, disminución de la capacidad funcional, incluyendo la marcha, con el consiguiente riesgo de caídas, y finalmente disminución de la calidad de vida del paciente².

2. START

2.1. Indicaciones de inicio de tratamiento

El tratamiento de la espasticidad está indicado siempre que haya la posibilidad de ofrecer al paciente mejorar la función, favorecer la higiene, disminuir los síntomas, prevenir complicaciones, mejorar la calidad de vida del paciente y del cuidado.

El tratamiento de la espasticidad debe iniciarse lo más pronto posible tras la lesión cerebral, medular o del tronco cerebral, con la intención de iniciar una estrategia de tratamiento que pueda reducir su intensidad y la aparición de complicaciones evitables.

Sin embargo, el tratamiento puede ser útil en cualquier fase de la evolución de la enfermedad, incluida la fase de secuelas.

En ocasiones, la espasticidad puede aportar algún beneficio al paciente que, en caso de tratarla y reducirla, puede ser contraproducente. Por ejemplo, es habitual que una pierna espástica pueda contrarrestar la debilidad de esa pierna, sirviendo de punto de apoyo para la bipedestación o para la marcha. Nunca debe tratarse la espasticidad en estas situaciones.

La espasticidad que no supone repercusión funcional no debe tratarse.

2.2. Fármacos de primera elección

La espasticidad se puede presentar de muchas formas, por lo que el tratamiento debe ser **multidisciplinar e individualizado**. El tratamiento contempla diversas áreas, como la fisioterapia, la terapia ocupacional, el ejercicio físico, la utilización de ortesis, las ayudas técnicas y el tratamiento farmacológico. Es importante establecer objetivos centrados en el paciente que sean específicos, accesibles, relevantes para el paciente y alcanzables dentro de un tiempo asumible³.

Existen varios **tratamientos farmacológicos** para el abordaje de la espasticidad, de uso aislado o combinado. Su elección dependerá del paciente, del tipo de espasticidad, de su momento evolutivo y de los objetivos a conseguir. Cabe distinguir entre los fármacos orales, tratamiento intratecal y la toxina botulínica.

Los **fármacos orales** suelen ser los primeros en usarse para tratar la espasticidad, aunque la mayoría causan cierto grado de sedación, por lo que se debe considerar detenidamente su riesgo y beneficio. La **toxina botulínica** es el tratamiento de elección en la espasticidad focal y tienen un papel complementario en la generalizada.

La eficacia y el nivel de evidencia de las diversas medicaciones orales no han sido bien establecidos, en particu-

lar la capacidad de estos tratamientos de conseguir mejores resultados de funcionalidad, debido a la escasez y limitación de estudios controlados y bien realizados. Como veremos más adelante, el único fármaco al que se le ha otorgado un **grado de recomendación A** es la **toxina botulínica** en el tratamiento del tono y la función pasiva en la espasticidad, tanto en miembros superiores como en miembros inferiores.

Disponemos de los siguientes fármacos:

- ▶ **Baclofeno.** Miorrelajante de acción central, se puede administrar tanto por vía oral como intratecal. Se une a los receptores de ácido gamma-aminobutírico (GABA)-B produciendo una inhibición de la liberación de neurotransmisores excitadores a nivel central. Reduce tanto los reflejos monosinápticos como los polisinápticos, incluidas las aferencias de los nociceptores periféricos, con propiedades analgésicas⁴.

El baclofeno por vía oral se ha estudiado más extensamente en pacientes con lesión de la médula espinal y en pacientes con esclerosis múltiple (EM), mostrando reducción de la espasticidad y de los espasmos dolorosos. Hay menos estudios que demuestren beneficio en pacientes con espasticidad por lesión cerebral. En una reciente revisión bibliográfica encontraron 10 estudios controlados con placebo y 12 con un comparador activo. De éstos, 18 fueron estudios relacionados con espasticidad de origen espinal (15 en EM y 3 en lesión de médula espinal) y 6 fueron de origen cerebral (3 en parálisis cerebral, 2 en lesión cerebral traumática y 1 postictus). La mayoría de estudios eran antiguos, a menudo con tamaño muestral pequeño y de corta duración. La gravedad de la espasticidad se describió o se pudo calcular con la escala de Ashworth. La revisión sugiere que, en general, baclofeno oral puede ser eficaz para reducir el tono muscular y la frecuencia de los

espasmos en pacientes con espasticidad leve, moderada y grave. Pocos estudios evaluaron la mejoría en la discapacidad, con resultados contradictorios⁵. Por tanto, no hay clara evidencia de que el fármaco mejore la funcionalidad o las actividades de la vida diaria. Sin embargo, se ha usado durante más de 40 años, con una incidencia generalmente baja de tolerancia al fármaco y efectos secundarios asumibles³.

El baclofeno se puede administrar por **vía intratecal**, siendo un complemento importante en la espasticidad grave, ya que la vía de administración maximiza la eficacia mientras minimiza los efectos adversos sistémicos del fármaco. Se trata un procedimiento quirúrgico invasivo que requiere de un equipo especializado y con un seguimiento estrecho del paciente. Incluye una bomba y un reservorio que se implanta subcutáneamente en la pared abdominal y el catéter en el espacio subaracnoideo que se introduce a nivel L3-L4 y asciende hasta el nivel lesionado. La bomba se rellena cada 1-3 meses por vía transcutánea y dura aproximadamente 5 años. Antes de colocar la bomba, se realiza el test de baclofeno para comprobar su eficacia. En cuanto a su efectividad, varios estudios han demostrado efectividad en la reducción del tono en la espasticidad tanto de origen espinal como cerebral. También hay resultados anecdóticos de mejoría funcional, mejorando la calidad de vida y disminuyendo el nivel de dependencia. Además, puede mejorar el dolor. En parálisis cerebral infantil, se ha descrito disminución de la necesidad de cirugía ortopédica^{4,5}.

- ▶ **Diazepam.** Benzodiazepina de larga duración que actúa indirectamente a través del receptor GABA-A centrales y periféricos. Produce una inhibición presináptica, reduciendo los reflejos monosinápticos y polisinápticos a nivel espinal. Es el fármaco más utilizado en espasticidad en pacientes con lesión medular. Ha demostrado efica-

cia en la espasticidad secundaria a EM y lesión medular. Sin embargo, debido a su efecto perjudicial sobre la atención y memoria, no se suele usar en pacientes con lesiones cerebrales adquiridas a pesar de haber demostrado eficacia en parálisis cerebral³.

- ▀ **Dantroleno.** Es el único fármaco antiespástico con acción periférica sobre el músculo, al bloquear la liberación de calcio del retículo sarcoplásmico. Así, la excitación y la contracción muscular se desacoplan, disminuyendo la fuerza de contracción muscular en la espasticidad⁶. Al tener una acción exclusivamente periférica, puede ser mejor tolerado en pacientes con espasticidad de origen cerebral en comparación con baclofeno o las benzodiazepinas. Disminuye la fuerza de contracción muscular un 5 %, siendo especialmente útil para las contracciones clónicas y los espasmos³. Dantroleno se metaboliza en el hígado y tiene una vida media de 9 a 15 horas. Ha demostrado eficacia en la espasticidad en pacientes con lesión cerebral adquirida, parálisis cerebral, accidente de médula espinal e ictus. Los pacientes con EM tienen mayor riesgo de debilidad con este fármaco.

- ▀ **Tizanidina.** Miorrelajante de acción sobre la segunda motoneurona. Se trata de un agonista del receptor α_2 -adrenérgico que actúa a nivel presináptico, atenuando la liberación de neurotransmisores excitadores a nivel espinal, con posible efecto también en interneuronas y a nivel postsináptico. El mecanismo de acción no es del todo conocido³.

Ha demostrado mejorar la espasticidad en las lesiones de médula espinal y en EM, sin correlación con mejoría funcional. También se comparó la tizanidina con diazepam y baclofeno en pacientes con ictus y lesión cerebral traumática con una eficacia clínica similar. Cabe destacar que se asoció a una mayor distancia caminada en comparación a baclofeno³.

Se emplea fundamentalmente en EM. Es el fármaco recomendado cuando el baclofeno no es efectivo. Es un fármaco de primera línea en el tratamiento de la espasticidad de la EM y la lesión medular, siendo de segunda línea en el ictus⁷.

- ▶ **Ciclobenzaprina.** Relajante muscular de acción central, estructuralmente similar a los antidepresivos tricíclicos. Tiene un efecto anticolinérgico significativo. Se cree que su acción principal es en el tronco cerebral, donde modula el sistema dopaminérgico, reduciendo la actividad motora somática tónica en los sistemas motores γ y α ⁸.

No tiene estudios específicos que apoyen su uso en el tratamiento de la espasticidad. Un pequeño estudio en 1972 no encontró mejoría clínica o electromiográfica significativa. Sin embargo, es un fármaco que se utiliza en varias patologías donde se presupone contractura muscular, con cierta evidencia en el tratamiento del dolor lumbar y en la fibromialgia a corto plazo⁸.

- ▶ **Clonidina.** Agonista α -adrenérgico de acción central y periférica. Se trata de un hipotensor que actúa sobre la espasticidad a diferentes niveles, disminuyendo la hiperactividad simpática. Se utiliza asociado a baclofeno en la lesión medular. Está contraindicada en la lesión cerebral adquirida por interferir en la recuperación motora⁷.
- ▶ **Gabapentina.** Fármaco antiepiléptico análogo de GABA que regula los estados de hiperexcitabilidad neuronal a través de la modulación de la actividad de los canales de calcio, aunque su mecanismo todavía es objeto de controversia. Se ha sugerido también un efecto a través de la inhibición de la transmisión glutamatérgica que es importante para su efecto sobre el dolor neuropático y la espasticidad⁹. Algunos estudios muestran mejoría en la espasticidad en pacientes con lesión en médula espinal y en EM con gabapentina. De nuevo, hay poca evidencia de mejoría funcional significativa⁹. Se utiliza como coadyuvante en

la espasticidad refractaria, sobre todo cuando se asocia a dolor neuropático.

- ▀ **Cannabinoides.** Actúa a través de los receptores cannabinoides CB1 y CB2, sobre todo los CB1 que se encuentran en el sistema nervioso central. Cuando el receptor CB1 es activado por tetrahidrocannabinol (THC) sin contrarrestar por cannabidiol (CBD), aparecen con frecuencia ansiedad y psicosis. Se dispone de una solución conjunta de Δ -9-THC y CBD (2,7 mg/2,5 mg) que se utiliza como tratamiento para mejorar los síntomas de espasticidad moderada-grave en EM¹⁰.
- ▀ **Toxina botulínica.** Respecto al tratamiento con **toxina botulínica**, existen 7 serotipos, aunque en la práctica clínica sólo se utilizan los serotipos A y B. Son neurotoxinas potentes producidas por la bacteria gram positiva *Clostridium botulinum*. La toxina botulínica actúa bloqueando la liberación de acetilcolina en la unión neuromuscular, produciendo una denervación química transitoria. Además, inhibe la liberación periférica de neurotransmisores nociceptivos, con un papel analgésico. La aplicación local de este fármaco a músculos que están hiperactivos como en la espasticidad, provoca una disminución de su actividad y un alivio del síntoma. Tras su aplicación, el efecto se inicia progresivamente a los 2-3 días, hasta alcanzar su máximo aproximadamente al mes. El efecto es transitorio, ya que los fenómenos de recambio molecular y de crecimiento de nuevas terminales neuronales permiten un retorno a la actividad neuronal previa. Se mantiene la duración del efecto hasta 3-4 meses. El grado y duración de la relajación muscular es dosis-dependiente¹¹.

En la espasticidad, la aparición de la toxina botulínica supuso todo un hito, constituyendo el tratamiento de elección en la espasticidad focal, y siendo un tratamiento complementario habitual en la generalizada. Además es

un tratamiento coadyuvante a otras terapias como la rehabilitación^{11,12}. En la mayoría de estudios realizados con toxina botulínica, se ha demostrado disminución del tono muscular en pacientes con ictus, parálisis cerebral infantil y EM. Además, ha demostrado incrementar el rango de movimiento articular, mejorar la marcha y la funcionalidad. Se le ha otorgado un **grado de recomendación A** a la toxina botulínica en el tratamiento del tono y la función pasiva en la espasticidad, tanto en miembros superiores como en miembros inferiores^{11,12}. La toxina botulínica se ha comparado con la tizanidina en la espasticidad focal, con resultados contundentes a favor de la toxina, siendo más eficaz y segura que los fármacos orales¹³.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drugs Administration [FDA]) desarrolló una nueva denominación de los principios activos de los medicamentos que contienen toxina botulínica. La intención fue minimizar la posibilidad de errores en la administración. Cada preparado comercial tiene unas indicaciones específicas y distintas formas de preparación, de modo que no son intercambiables. En la clínica habitual se utilizan los siguientes fármacos:

- Onabotulinumtoxina
- Abobotulinumtoxina
- Incobotulinumtoxina
- Rimabotulinumtoxin B

2.3. Dosis y escalada de dosis si procede

La dosis recomendada y la escalada de dosis dependen de cada fármaco, como se revisa a continuación:

- **Baclofeno.** En el tratamiento oral, inicialmente 5 mg/día en tres tomas (vida media de 4 horas), hasta la dosis

óptima de 10-15 mg/8 h. No suele haber efecto terapéutico con dosis inferiores a 30 mg/día (atravesada con dificultad la barrera hematoencefálica). La dosis máxima es de 200 mg/día⁷. Se recomienda tomar con comidas. En cuanto al tratamiento intratecal, como se ha mencionado, antes de colocar la bomba se hace un test de baclofeno. Primero se administra una dosis de prueba de 25-50 µg mediante una punción lumbar y se valora la mejoría del tono muscular. Si no mejora, se utiliza una dosis de 80-120 µg y, si la respuesta es dudosa, se repite la misma dosis. Incluso en ocasiones puede dejarse una infusión continua antes de colocar la bomba. La dosis indicada por vía intratecal varía entre 60 y 750 µg diarios⁷.

- ▶ **Diazepam.** Las dosis de diazepam utilizadas son muy variables. Lo habitual es que oscilen entre 10 y 60 mg/día en dos o tres tomas. La dosis inicial en adultos es de 2 mg/día, con aumento progresivo hasta un máximo de 60 mg/día. En los niños, la dosis de inicio es de 0,1-0,2 mg/kg/día, repartido en 3-4 tomas o en dosis única nocturna, con un aumento progresivo de 0,1 mg/kg/día cada 4-5 días y una dosis de mantenimiento de 0,2-0,8 mg/kg/día.
- ▶ **Dantroleno.** La dosis inicial es de 25 mg/día, con incremento gradual a intervalos de 4-7 días durante 7 semanas hasta 100 mg/6 h o respuesta. La dosis máxima recomendada es de 400 mg/día.
- ▶ **Tizanidina.** Se inicia el tratamiento con 2 mg/8 h aumentando cada 3-7 días en 2-4 mg hasta llegar a 12-24 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 36 mg/día. En los espasmos puede ser útil la dosis de 2-4 mg/8 h.
- ▶ **Ciclobenzaprina.** Se recomienda una pauta ascendente gradual hasta 10 mg/8 h. La dosis recomendada es de 1 cápsula de 10 mg, tres veces al día. Según sea la respuesta, en pocos días se puede aumentar la dosis hasta un máximo de 60 mg al día.

- ▶ **Clonidina.** Suele recomendarse una dosis inicial de 0,15 mg al acostarse. Se puede incrementar la dosis si es preciso hasta 0,15 mg/12 h a los 10-15 días. La dosis de mantenimiento oscila entre 0,15 y 0,3 mg/12 h con una dosis máxima de 1,2 mg/día. Las dosis nocturnas suelen ser más altas.
- ▶ **Gabapentina.** La dosis mínima es 300 mg/día. Se debe ir incrementando la dosis a diario según la respuesta y tolerancia hasta alcanzar una dosis de mantenimiento de 900 a 3.600 mg/día, repartida en 3 tomas.
- ▶ **Cannabinoideos.** La dosis inicial es una pulverización cada 12 horas. Se puede tardar varias semanas en alcanzar la dosis óptima. Cada 2 días se aumenta 1 pulverización, que se aplica por la mañana y por la noche hasta un máximo de 12 pulverizaciones al día. Luego se mantiene la dosis óptima alcanzada.
- ▶ **Toxina botulínica.** La dosis inicial, el rango de dosis que utilizar y la dilución dependen de cada preparado comercial. No existe una equivalencia fija entre productos, los cuales no son bioequivalentes. Son fármacos distintos con una curva dosis-respuesta diferente. No es aconsejable ni práctico usar tablas de conversión entre ellos, ya que la dosis-respuesta varía en cada uno, es decir, la dosis apropiada varía con el tipo de toxina botulínica¹³. La dosis, en general, se decide en función del grado de espasticidad, el tamaño del músculo a tratar y las dosis utilizadas en las referencias bibliográficas de cada producto. Existen tablas de dosis según el grupo muscular y el tipo de toxina botulínica, siempre de carácter orientativo. En los niños, la dosis se calcula en función del peso. La dosis óptima de toxina botulínica siempre es la menor cantidad de toxina necesaria para alcanzar los resultados deseados sin causar efectos adversos.

2.4. Consideraciones especiales

Algunos de los fármacos descritos tienen algunas consideraciones especiales, que destacamos a continuación:

- ▶ **Baclofeno.** En el tratamiento oral, la indicación fundamental es la espasticidad de origen espinal, pero se utiliza de forma generalizada en espasticidad. No hay evidencia de que mejore la funcionalidad, pero disminuye la puntuación en la escala de Ashworth.

El tratamiento intratecal está indicado en la afectación de los miembros inferiores y también en la global. Deben ser pacientes ya estables, 1 año para la lesión medular y 6 meses para la cerebral.

- ▶ **Dantroleno.** El fármaco se asocia con fatiga y debilidad muscular, que limita la mejoría funcional que puede ofrecer.

Se debe evitar en EM, especialmente cuando hay afectación bulbar o respiratoria.

Se recomienda control de la función hepática antes del inicio del tratamiento, al mes y luego cada 3 meses.

- ▶ **Tizanidina.** Por el riesgo de hepatotoxicidad, se recomienda control de la función hepática.

- ▶ **Cannabinoides.** Puede ser ilegal en algunos países. Se debe consultar siempre antes de llevarlo de viaje.

- ▶ **Toxina botulínica.** La toxina botulínica produce denervación muscular y, en consecuencia, atrofia muscular sin causar fibrosis. La atrofia es reversible cuando se suspende el tratamiento gracias a la plasticidad neuronal de la unión neuromuscular.

Al tener un efecto reversible, los pacientes precisan recibir el tratamiento de forma periódica. El tiempo mínimo entre infiltraciones se considera de 12 semanas para evitar una reacción inmunológica que neutralice su efecto terapéutico. No hay un tiempo máximo. Se infiltra de

nuevo cuando reaparece la espasticidad, si han pasado las 12 semanas¹³.

El tratamiento con toxina botulínica forma parte del tratamiento integral de la neurorrehabilitación. El tratamiento debe complementarse con la realización de ejercicio y estiramientos tras cada infiltración, adaptaciones técnicas, férulas posicionales y utilización de dispositivos de apoyo.

2.5. Principales contraindicaciones o precauciones

De nuevo, cada fármaco tiene sus propios efectos secundarios, precauciones y contraindicaciones, por lo que se describen para cada uno de los fármacos descritos:

- ▶ **Baclofeno.** En el tratamiento oral, los efectos secundarios más frecuentes son sedación, debilidad, confusión, mareo, hipotensión, náuseas y vómitos, cefalea, diarrea, ataxia, disuria, debilidad muscular, euforia, depresión y discinesias. Puede disminuir el umbral de convulsiones en pacientes con epilepsia y disminuir el estado de alerta en pacientes ancianos con lesiones cerebrales. Hasta un 25 % de los pacientes no lo tolera por vía oral, pudiéndose valorar la vía intratecal. Si se suspende, se debe retirar el fármaco poco a poco por el riesgo de producir convulsiones, por aumento de espasticidad, por confusión y alucinaciones¹⁴.

La vía intratecal presenta los inconvenientes relacionados con la cirugía y la técnica de implantación y conservación, el síndrome de retirada, en algunos pacientes el efecto tolerancia, aparición de lesiones cutáneas alrededor del implante y, a nivel medular, infecciones locales y hasta meningitis. También se han descrito efectos secundarios similares a la vía oral, como somnolencia, cefalea, mareo, náuseas, hipotensión y debilidad, que

son dosis-dependientes, mejorando al reducir la infusión. En alguna ocasión se puede dar la sobredosis (por fallo en el sistema de infusión), que se manifiesta por depresión respiratoria y alteraciones cardiovasculares. El tratamiento consiste en la administración de fisostigmina, un antídoto específico, 1-2 mg por vía intravenosa en 5-10 minutos⁷.

- ▶ **Diazepam.** Los efectos secundarios más comunes de las benzodiazepinas son sedación, somnolencia y ataxia. También produce confusión, debilidad y dependencia física y psíquica^{3,7}.

Con el aumento de dosis, el efecto de sedante de las benzodiazepinas puede conducir a dependencia física, coma e incluso la muerte.

Uno de los problemas de usar benzodiazepinas es que puede empeorar los déficits cognitivos causados por lesión cerebral adquirida o afectar a personas con menor reserva cognitiva como los ancianos. Por este motivo, está poco recomendado en el ictus o en la parálisis cerebral infantil^{3,7}.

- ▶ **Dantroleno.** Como se ha mencionado, por su propio efecto terapéutico puede producir debilidad y fatiga. Puede presentar otros efectos adversos similares a los descritos en los fármacos anteriores.

Cabe destacar el riesgo de hepatotoxicidad, sobre todo con dosis más altas y en mujeres de más de 35 años y que estén en tratamiento con estrógenos. Puede ocurrir en el 1,8 % de los casos, con riesgo de muerte de 0,1 % a 0,2 %. La hepatotoxicidad es reversible si se retira a tiempo y adecuadamente la medicación.

- ▶ **Tizanidina.** Los efectos secundarios son dependientes de la dosis. Son más frecuentes al iniciar el tratamiento, después disminuyen. Destaca la somnolencia, la fatiga, el vértigo, la sequedad oral, la debilidad, el temblor, las náuseas, los vómitos, la diarrea, la hipotensión ortostá-

tica y la bradicardia. Entre el 5 y el 7 % de los pacientes experimentan aumentos clínicamente significativos en los niveles de enzimas hepáticas, en particular los que toman múltiples medicamentos metabolizados por el hígado.

- ▶ **Ciclobenzaprina.** Los principales efectos adversos son anticolinérgicos como sequedad de boca, sabor metálico, estreñimiento, retención urinaria, visión borrosa, palpitaciones o taquicardia. También produce sedación, mareo y vértigo. Existe riesgo de síndrome serotoninérgico si se prescribe junto a otros fármacos serotoninérgicos.
- ▶ **Clonidina.** Tiene muchos efectos secundarios como sequedad de boca, letargia, mareo, sedación, depresión, retención de líquido, bradicardia y, sobre todo, hipotensión. Se debe ir con mucho cuidado al retirar el fármaco por el síndrome de retirada, con crisis hipertensivas.
- ▶ **Gabapentina.** El efecto secundario más común es la sedación, seguida de mareo, disminución de la capacidad de concentración, ataxia, dolor de cabeza, temblor y malestar gastrointestinal.
- ▶ **Cannabinoides.** Están contraindicados si hay hipersensibilidad a algún componente de la solución, si hay antecedente personal o familiar de esquizofrenia o enfermedad psicótica. También en el embarazo y lactancia. Sus principales efectos secundarios son mareo y fatiga. También puede producir anorexia o aumento de apetito, depresión y alteración del equilibrio, atención y memoria.
- ▶ **Toxina botulínica.** Los efectos adversos más frecuentes de la toxina botulínica son el dolor y hematoma en el lugar de la inyección. También la excesiva debilidad del músculo tratado. Puede haber difusión regional a estructuras vecinas, con debilidad en músculos no infiltrados o alteración del sistema nervioso autónomo. Incluso está descrita la difusión sistémica, con debilidad generalizada, aunque es de escasa intensidad y transitoria. Se ha descrito boca seca y síndrome pseudogripal.

Al ser una proteína exógena, existe la posibilidad de que se sufra una reacción inmunológica con la producción de anticuerpos que neutralicen el efecto del tratamiento. Ocurre sobre todo cuando los intervalos de aplicación son cortos y las dosis elevadas. De ahí que se recomiende que los intervalos de infiltración no sean menores de 12 semanas.

Las contraindicaciones absolutas para el tratamiento con toxina botulínica son la alergia al medicamento, infección sistémica o infección en el lugar de la infiltración. Son contraindicaciones relativas las enfermedades neuromusculares asociadas, coagulopatías y el uso de aminoglucósidos. No hay experiencia en el uso de toxina botulínica en el embarazo y la lactancia, por lo que está contraindicada salvo que los beneficios justifiquen el posible riesgo para el feto o lactante. Igual ocurre con el uso de anticoagulantes: se deben evitar las infiltraciones en estos pacientes, aunque se podrían realizar si el beneficio fuera mayor que riesgo.

3. STOP

3.1. Monitorización del resultado

La valoración y monitorización de la respuesta al tratamiento de la espasticidad deben incluir todos los aspectos estructurales y funcionales. Además de los parámetros clínicos como la hipertonía o la limitación articular, se deben introducir las medidas de actividad y participación del paciente, y medidas de calidad de vida. Uno de los resultados clínicos más importantes para un paciente con espasticidad es el control del tono muscular para evitar dolor, y la interferencia con el proceso de rehabilitación o la funcionalidad residual a la lesión neurológica. Para cuantificar los objetivos del tratamiento, ha

de considerarse que cada paciente tiene unos requerimientos funcionales distintos que varían ampliamente según la edad y el contexto personal y social de la persona. Entre las escalas de medida de estructura destaca la **escala de Ashworth modificada**. Entre las escalas funcionales, para el dolor se suele utilizar la **Escala Analógica Visual (VAS)**. A nivel de fuerza muscular, se utiliza la **Escala Mécial Research Council (MRC) modificada**. Para valorar la marcha se utiliza el **Test de la Marcha de 6 Minutos**. Para medir la actividad y participación, se utiliza el Índice de Barthel y la **Escala de Independencia funcional (FIM)**. Como medida de calidad de vida, se usa el **Test de calidad de vida SF-36**.

3.2. Stop por fracaso terapéutico

Tan importante es conocer las indicaciones de un tratamiento como reconocer cuándo un tratamiento fracasa y se debe interrumpir. El fracaso terapéutico en la espasticidad se puede deber a que el beneficio obtenido es insuficiente, o a que no se toleran los efectos secundarios. En ambos casos, debemos estar seguros de haber utilizado el tratamiento más adecuado en función de la edad del paciente, el tipo de espasticidad, el momento evolutivo, la patología concomitante y los objetivos marcados. También debemos estar seguros de haber utilizado la dosis adecuada y durante el tiempo suficiente. Tanto si es por ineficacia como por aparición de efectos secundarios, cuando fracasa un tratamiento para la espasticidad se puede probar con otro. También es habitual combinar diferentes tratamientos farmacológicos, sobre todo fármacos orales con toxina botulínica.

Con las escalas descritas para monitorizar el resultado del tratamiento de la espasticidad, debemos ser capaces de reconocer si fracasa un tratamiento. Si tras ajustar la dosis y haber esperado la respuesta durante el tiempo adecuado, no somos capaces de aportar beneficio al paciente, se debe suspender la medicación.

Habitualmente, la aparición de contracturas fijas, no reducibles, no responde al tratamiento.

3.3. Stop por respuesta terapéutica

La espasticidad tiene múltiples causas, la evolución y el pronóstico dependen en gran medida de la etiología.

En algunos casos excepcionales, si la lesión es mínima o reversible, la espasticidad puede llegar a ser indetectable o incluso desaparecer.

Además, la espasticidad evoluciona con el tiempo, sobre todo en niños en los que se añaden las modificaciones por el crecimiento. Cuanto antes se detecte y se trate, más probable es encontrar una mejor respuesta terapéutica.

Si se consigue que la espasticidad deje de tener repercusión funcional, podría plantearse retirar la medicación.

3.4. Duración del tratamiento

La duración del tratamiento es indefinida, ya que es una patología crónica que habitualmente necesita tratamiento de por vida.

Cada fármaco empieza a manifestar su efecto en un tiempo diferente que se debe tener muy en cuenta a la hora de valorar el beneficio del mismo.

En el caso concreto de la toxina botulínica, se empieza a notar cierto efecto a las 24-72 horas, alcanzando el efecto máximo a las 2 semanas. El efecto suele remitir en unos 3 meses tras la infiltración, momento en el que estaría indicada una nueva infiltración. La duración del efecto depende de la cantidad del fármaco infiltrado y el grupo muscular. En grupos musculares de pequeño tamaño, el efecto suele durar más. Además, las infiltraciones sucesivas, asociadas al aprendizaje de un nuevo patrón motor, prolongan el efecto del tratamiento, pudiéndose en ocasiones espaciar dicho tratamiento un mayor tiempo.

3.5. Indicaciones de suspensión

El tratamiento de la espasticidad es sintomático, por lo que sólo se debe administrar cuando suponga un beneficio claro para el paciente. En el caso de fracaso terapéutico o si se ha obtenido una suficiente respuesta terapéutica, en el que la medicación no supone un beneficio funcional claro, debe suspenderse la medicación.

3.6. Forma de suspensión

En general, se recomienda siempre retirar los fármacos con efecto central paulatinamente.

De forma específica, se comentan los siguientes:

- ▶ **Baclofeno.** Si se suspende, se debe retirar el fármaco poco a poco por riesgo de producir convulsiones, por aumento de espasticidad, por confusión y alucinaciones¹⁴.
- ▶ **Diazepam.** Si se suspende la medicación de forma abrupta o se reduce de forma incorrecta, los pacientes pueden presentar síndrome de abstinencia, que incluye ansiedad, psicosis, convulsiones y muerte³.
- ▶ **Clonidina.** La suspensión brusca puede producir síndrome de retirada, pudiendo producir crisis hipertensiva.
- ▶ **Gabapentina.** La retirada de la medicación, sobre todo cuando se administra a dosis altas, se debe hacer siempre de forma progresiva.
- ▶ **Toxina botulínica.** Si el efecto obtenido tras la infiltración de toxina botulínica no es el deseado, no queda más remedio que esperar a que deje de hacer efecto y se modificará o se evitará la siguiente infiltración. Si hay efectos secundarios por exceso de efecto de la toxina botulínica, habitualmente se resuelve antes de remitir el efecto beneficioso, pudiéndose solucionar reduciendo la dosis en la siguiente infiltración.

4. TRAS EL STOP

4.1. Conducta en caso de recidiva

La espasticidad es una manifestación clínica dinámica que varía a lo largo del tiempo. En la espasticidad, influye la actividad que se le exige al músculo. También influye el estado anímico y psicológico del individuo, así como las condiciones ambientales. Así, es posible que en un momento determinado la espasticidad pueda ser indetectable, llegando a aparecer de nuevo con el tiempo, simulando una recidiva. En estos casos, se debe seguir la misma actitud que la primera vez que se trató la espasticidad: decidir si se puede beneficiar del tratamiento y elegir la mejor opción de todo el arsenal terapéutico.

4.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

El tratamiento de la espasticidad debe iniciarse en la fase aguda del daño medular, del tronco cerebral o del cerebro. El seguimiento se debe prolongar en la fase de convalecencia y continuar en la fase crónica o de secuelas. El seguimiento se modifica en función de las necesidades que se planteen en cada momento, intensificándose si aparecen recaídas, agravamientos o crisis. El objetivo es preservar la autonomía adquirida con el tratamiento y permitir la reinserción social del paciente, de forma permanente.

Bibliografía

1. Birmingham B, Lance JW. Therapy. Patient. (1): 606-7.
2. (SERMEF) Grupo de trabajo de la SE de R y MF. Guía práctica clínica para el tratamiento de la espasticidad con toxina botulínica. 2010. Disponible en <https://www.neurologia.com/articulo/2010174>
3. Riedel P, Marino MH. Pharmacologic Treatment Tools: Systemic Medications and Toxins, Opportunities, and Pitfalls. Phys Med Rehabil Clin N Am. 2018; 29(3): 501-17.

4. Krach LE. Pharmacotherapy of spasticity: Oral medications and intrathecal baclofen. *J Child Neurol.* 2001; 16(1): 31-6.
5. Ertzgaard P, Campo C, Calabrese A. Efficacy and safety of oral baclofen in the management of spasticity: A rationale for intrathecal baclofen. *J Rehabil Med.* 2017; 49(3): 193-203.
6. Ward A, Chaffman MO, Sorkin EM. Dantrolene. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic use in malignant hyperthermia, the neuroleptic malignant syndrome and an update of its use in muscle spasticity. *Drugs [Internet].* 1986; 32(2):130-68. Available from: <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L16072094> %0Ahttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=00126667&id=doi:&atitle=Dantrolene.+A+review+of+its+pharmacodynamic+and+pharmacokinetic+properties+and+therapeutic+use+in
7. Vázquez A, Gant A. Espasticidad en el adulto. Identificación muscular y técnicas de infiltración con toxina botulínica tipo A. Madrid: Ediciones Mayo.
8. Cimolai N. Cyclobenzaprime: A new look at an old pharmacological agent. *Expert Rev Clin Pharmacol [Internet].* 2009; 2(3): 255-63.
9. Rabchevsky AG, Patel SP, Duale H, Lyttle TS, O'Dell CR, Kitzman PH. Gabapentin for spasticity and autonomic dysreflexia after severe spinal cord injury. *Spinal Cord.* 2011; 49(1): 99-105.
10. Novotna A, Mares J, Ratcliffe S, Novakova I, Vachova M, Zapletalova O, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group, enriched-design study of nabiximols* (Sativex®), as add-on therapy, in subjects with refractory spasticity caused by multiple sclerosis. *Eur J Neurol [Internet].* 2011 Sep [cited 2012 Jan 22]; 18(9): 1122-31. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21362108>
11. Simpson DM, Gracies JM, Graham HK, Miyasaki JM, Naumann M, Russman B, et al. Assessment: botulinum neurotoxin for the treatment of spasticity (an evidence-based review): Report of the therapeutics and technology assessment subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology.* 2008; 70(19): 1691-8.
12. Moeini-Naghani I, Hashemi-Zonouz T, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Spasticity in Adults and Children. *Semin Neurol.* 2016; 36(1): 64-72.
13. García-ruiz PJ, Sanz-cartagena P, Martínez-castrillo JC, Ares-pensado B, Avilés-olmos I, Blázquez-estrada M, et al. Mitos y evidencias en el empleo de la toxina botulínica : neurofarmacología y distonías. 2018; 66(5): 163-72.
14. Terrence CF, Fromm GH. Complications of Baclofen Withdrawal. *Arch Neurol.* 1981; 38(9): 588-9.

BLOQUE 7

INFECCIONES DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

AUTOR

Muñiz S

**MENINGITIS
BACTERIANA AGUDA**

25



1. START

1.1. Inicio de tratamiento

La realización de pruebas complementarias (tomografía computarizada [TC], punción lumbar [PL]) no debe retrasar el inicio del tratamiento. Una vez exista una sospecha clínica, la antibioterapia empírica debe iniciarse inmediatamente o a lo sumo en la primera hora (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

1.2. Fármacos de primera elección

El tratamiento antibiótico empírico debe basarse en la presencia de determinados factores demográficos, epidemiológicos y en la ratio de resistencias locales (**nivel de evidencia III, grado de recomendación A**)¹⁻³ (tabla I).

Tabla I. Tratamiento según grupo de edad y bacterias a tratar

| Grupo de edad/riesgo | Principales bacterias | Tratamiento empírico |
|--|---|---|
| Neonatos < 1 mes | Enterobacterias, <i>Streptococcus agalactiae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> | Cefotaxima + amoxicilina/ampicilina/penicilina G; aminoglucósido + amoxicilina/ampicilina |
| Niños y adultos < 50 años | <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Ceftriaxona/cefotaxima + vancomicina/rifampicina |
| Adultos > 50 años o factores de riesgo para Listeria | <i>Neisseria meningitidis</i> , <i>Streptococcus pneumoniae</i> , <i>Listeria monocytogenes</i> , enterobacterias | Ceftriaxona/cefotaxima + vancomicina/rifampicina + amoxicilina/ampicilina/penicilina G |
| Infección nosocomial, posquirúrgica, TCE | Enterobacterias, <i>Staphylococcus aureus/epidermidis</i> , <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ceftazidima/meropenem + vancomicina |

1.3. Dosis de los principales antibióticos utilizados³ (tabla II)

| Tabla II. Dosis de los principales antibióticos | | |
|---|-----------------|---|
| Antibiótico | Dosis en niños | Dosis en adultos |
| Amoxicilina | 75 mg/kg/6 h | 2 g/4 h |
| Ampicilina | 75 mg/kg/6 h | 2 g/4 h |
| Aztreonam | 50 mg/kg/8 h | 2 g/8 h |
| Cefotaxima | 50-75 mg/kg/6 h | 2 g/6 h |
| Ceftriaxona | 50-75 mg/kg/6 h | 2 g/12 h |
| Ceftazidima | 75 mg/kg/8 h | 2 g/8 h |
| Cloxacilina | | 200 mg/kg/4 h |
| Cloranfenicol | 25 mg/kg/6 h | 1 g/6 h |
| Gentamicina | 2,5 mg/kg/8 h | 2 mg/kg en bolo, después 1,7 mg/kg/8 h |
| Levofloxacinó | | 0,5 g/24 h |
| Linezolid | | 600 mg/12 h |
| Meropenem | 40 mg/kg/8 h | 1 g/8 h |
| Penicilina G | 50.000 U/kg/4 h | 4 millones de U/4 h |
| Rifampicina | 10 mg/kg/24 h | 600 mg/24 h |
| Trimetoprima-sulfametoxazol | 10 mg/kg/12 h | 10 mg/kg/12 h |
| Tobramicina | | 5 mg/kg/24 h |
| Vancomicina | 15 mg/kg/6 h | 1 g/12 h |

1.4. Tratamiento adyuvante

Se recomienda la administración de dexametasona (10 mg/6 h durante 4 días) de forma empírica en todos los pacientes con meningitis bacteriana, con la primera dosis de antibiótico (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**). Si ya se ha iniciado el antibiótico, la dexametasona puede administrarse hasta 4 horas después (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)^{1,4}.

1.5. Consideraciones especiales

En alérgicos a betalactámicos se recomienda como tratamiento empírico cloranfenicol/aztreonam (meningococo) + vancomicina (neumococo) +TMP-SMX (*Listeria*) (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)^{5,6}.

Se recomienda la quimioprofilaxis de los contactos de pacientes con MBA meningocócica para prevenir casos secundarios y erradicar el estado de portador (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)^{1,3} (tabla III).

Tabla III. Quimioprofilaxis de contactos de MBA meningocócica

| Antibiótico | Dosis | Vía y duración |
|----------------|---|----------------------------|
| Rifampicina | < 3 meses, 5 mg/kg/12 h 3 meses-12 años, 10 mg/kg/12 h > 12 años, 600 mg/12 h | Oral, 2 días |
| Ciprofloxacino | > 16 años, 500 mg | Oral, dosis única |
| Ceftriaxona* | < 16 años, 125 mg > 16 años, 250 mg | Intramuscular, dosis única |

*Mejor opción en embarazo

1.6. Principales contraindicaciones o precauciones

La principal contraindicación es la alergia al antibiótico. Además, debe tenerse en cuenta la necesidad de ajuste de dosis según función renal y/o hepática, dependiendo del antibiótico o contraindicación para su administración en casos de insuficiencia renal/hepática previa.

2. STOP

2.1. Monitorización del resultado y Stop por fracaso terapéutico

Se recomienda repetir la PL en aquellos pacientes en los que no se observe mejoría clínica tras 48 horas de tratamiento antibiótico apropiado (**nivel de evidencia III, grado de recomendación A**)^{1,2}.

Así mismo, se recomienda en estas situaciones descartar complicaciones como hipertensión intracraneal, crisis epilépticas, vasculitis, trombosis venosa o alteraciones metabólicas (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)^{1,2}.

2.2. Stop por respuesta terapéutica y duración del tratamiento

El tratamiento antibiótico específico deberá ser determinado por los estudios microbiológicos de susceptibilidad pertinentes (**nivel de evidencia III, grado de recomendación A**)¹⁻³ (**tabla IV**).

Tabla IV. Tratamiento específico y su duración

| Bacteria | Tratamiento específico | Duración |
|---------------------------------|--------------------------------------|------------|
| <i>Streptococcus pneumoniae</i> | Ceftriaxona/cefotaxima + vancomicina | 10-14 días |
| <i>Neisseria meningitidis</i> | Ceftriaxona/cefotaxima | 7 días |
| <i>Listeria monocytogenes</i> | Ampicilina | 21 días |
| <i>Haemophilus influenzae</i> | Ceftriaxona/cefotaxima | 7 días |
| <i>Staphylococcus aureus</i> | Cloxacilina o vancomicina | 14 días |
| <i>Streptococcus agalactiae</i> | Penicilina G | 14-21 días |
| Enterobacterias | Ceftriaxona/cefotaxima | 21 días |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Ceftazidima | 21 días |

En aquellos casos en los que no se llegue a aislar ningún patógeno concreto, se mantendrá el tratamiento antibiótico empírico durante al menos 2 semanas (**nivel de evidencia III, grado de recomendación A**)¹.

2.3. Stop de tratamiendo adyuvante

La administración de dexametasona deberá interrumpirse si (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹:

- ▶ Se establece un diagnóstico alternativo al de MBA.
- ▶ La etiología de la MBA es diferente a *S. pneumoniae* o *H. influenzae*.

Bibliografía

1. Van de Beek D, Cabellos C, Dzupova O, Esposito S, Klein M, Kloek AT, et al. ESCMID guideline: diagnosis and treatment of acute bacterial meningitis. Clin Microbiol Infect. 2016; 22: S37-S62.
2. Tunkel AR, Hartman BJ, Sheldon LK, Kaufman BA, Roos KL, Scheld M, et al. Practice guidelines for the management of bacterial meningitis. Clin Infect Dis. 2004; 39: 1267-84.
3. Porta J, Muñoz S. Meningitis bacteriana aguda. Meningitis, encefalitis y otras infecciones del SNC. Madrid: Elsevier; 2014. pp 17-31.
4. De Gans J, van de Beek D. Dexamethasone in adults with bacterial meningitis. N Engl J Med. 2002; 347: 1549-56.
5. Chaudhuri A, Martin PM, Kennedy PGE, Andrew R, Portegies P, Bojar M, et al. EFNS guidelines on the management of community-acquired bacterial meningitis: report of an EFNS task force on acute bacterial meningitis in older children and adults. Eur J Neurol. 2008; 15: 649-59.
6. Barberán J, Mensa J, Fariñas C, Llinares P, Olaechea P, Palomar M, et al. Recomendaciones de tratamiento antimicrobiano en pacientes alérgicos a antibióticos betalactámicos. Rev Esp Quimioter. 2008; 21(1): 60-82.

26

ABSCESO CEREBRAL



1. START

1.1. Inicio de tratamiento

El tratamiento empírico debe iniciarse de manera precoz, si es posible una vez tomadas las muestras necesarias para una correcta identificación del agente causal (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)¹.

1.2. Fármacos de primera elección

El tratamiento empírico debe basarse en el foco de origen del absceso, el estado inmunológico del paciente y la tasa de resistencias locales (**tabla I**). En pacientes inmunocompetentes > 95 % de los abscesos son de etiología bacteriana y alrededor de un 25 % son polimicrobianos (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)¹⁻³.

Tabla I. Tratamiento empírico

| Foco | Principales patógenos | Tratamiento empírico |
|-------------------------------------|---|--|
| Odontogénico o sinusitis | <i>Streptococcus, Haemophilus, anaerobios, Staphylococcus aureus</i> | Ceftriaxona/cefotaxima + metronidazol Añadir vancomicina si sospecha de <i>S. aureus</i> (sinusitis crónica, cirugía de senos) |
| Otogénico | <i>Streptococcus, enterobacterias, anaerobios, Pseudomonas</i> | Ceftazidima/cefepima + metronidazol |
| Neuroquirúrgico o TCE | <i>Staphylococcus, Streptococcus, enterobacterias, anaerobios, Pseudomonas</i> | Ceftazidima/cefepima + vancomicina +/- metronidazol |
| Hematógeno (pulmonar, endocarditis) | <i>Staphylococcus aureus, Streptococcus, Enterococcus, anaerobios, Nocardia</i> | Ceftazidima/cefepima + vancomicina + metronidazol Si <i>Nocardia</i> valorar meropenem/linezolid/TMP-SMX Si endocarditis usar pauta específica de endocarditis |
| Desconocido | Variable | Ceftazidima/cefepima + vancomicina + metronidazol Valorar cubrir <i>Pseudomonas</i> (ceftazidima/cefepima), <i>Nocardia</i> (meropenem), hongos y tuberculosis |

1.3. Dosis de los principales antibióticos utilizados (tabla II)^{1,3}

| Tabla II. Dosis de los principales antibióticos | |
|---|-----------------|
| Antibiótico | Dosis |
| Cefepima | 2 g/8 h |
| Cefotaxima | 2 g/6 h |
| Ceftazidima | 2 g/8 h |
| Ceftriaxona | 2 g/12 h |
| Linezolid | 600 mg/12 h |
| Meropenem | 2 g/8 h |
| Metronidazol | 500 mg/6-8 h |
| TMP-SMX | 10 mg/kg/12 h |
| Vancomicina | 15 mg/kg/8-12 h |

1.4. Tratamiento adyuvante

El uso de corticoides no ha demostrado claro beneficio, por lo que se desaconseja su uso rutinario. Deben reservarse para casos con importante edema vasogénico, deterioro clínico y riesgo de herniación (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)^{1,3}.

No se recomienda el uso preventivo de antiepilépticos (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³.

1.5. Consideraciones especiales: indicaciones de cirugía

Se debe valorar siempre tamaño, número, localización y situación clínica; para determinar si está indicado o no el tratamiento quirúrgico y mediante qué técnica (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)^{1,3}.

- **Tratamiento exclusivamente médico:** abscesos múltiples de etiología conocida (gracias a hemocultivos o culti-

vos del foco), abscesos en fase de cerebritis precoz (más sensibles a fármacos), abscesos de pequeño tamaño (< 2,5 cm) especialmente si no tienen efecto de masa, son de localización profunda, el paciente presenta buen nivel de conciencia y carece de factores de mal pronóstico.

- ▶ **Aspiración estereotáxica mínimamente invasiva:** abscesos supratentoriales > 2,5 cm.
- ▶ **Escisión quirúrgica:** abscesos infratentoriales (riesgo de hidrocefalia obstructiva), abscesos multiloculados, abscesos superficiales en los que se sospeche un patógeno difícilmente cultivable o usualmente resistente a tratamientos médicos.

Se debe realizar una valoración neuroquirúrgica precoz en todos los casos de abscesos adyacentes al sistema ventricular, debido a que la ruptura del absceso hacia el mismo presenta una elevada mortalidad y es indicación de cirugía urgente (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)^{1,3}.

1.5. Principales contraindicaciones o precauciones

La principal contraindicación es la alergia al antibiótico. Además, debe tenerse en cuenta la necesidad de ajuste de dosis según función renal y/o hepática dependiendo del antibiótico o contraindicación para su administración en casos de insuficiencia renal/hepática previa.

2. STOP

2.1. Monitorización del resultado y stop por fracaso terapéutico

Si la evolución clínica no es satisfactoria, se debe realizar una resonancia magnética (RM) cerebral en 1-2 semanas. Si el trata-

miento antibiótico es adecuado, debe observarse una reducción del tamaño del absceso y una involución de su cavidad central (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³.

En pacientes en los que se haya optado por un tratamiento exclusivamente médico, se debe considerar la cirugía si no se observa mejoría o si se evidencia un empeoramiento en 1-2 semanas (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³.

2.2. Stop por respuesta terapéutica y duración del tratamiento

El tratamiento antibiótico debe mantenerse 4-8 semanas, reservando las pautas más cortas para aquellos pacientes en los que se haya practicado cirugía y las pautas más largas para los que recibieron exclusivamente tratamiento médico (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)^{1,3}.

Aunque se disponga de un cultivo positivo, no se desaconseja reducir la cobertura antibiótica, sino mantener un tratamiento de espectro amplio que incluya anaerobios debido a la elevada frecuencia de abscesos polimicrobianos (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³.

Se puede plantear la suspensión de los fármacos antiepilepticos tras un periodo de 6 meses libre de crisis, pero siempre teniendo en cuenta los resultados del EEG y especialmente la presencia o no de lesiones residuales en la RM cerebral (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)³.

Bibliografía

1. Brouwer MC, Tunkel AR, McKhann GM, van de Beek D. Brain abscess. *N Engl J Med*. 2014; 371: 447-56.
2. Brouwer MC, Coutinho JM, van de Beek D. Clinical characteristics and outcome of brain abscess. Systematic review and meta-analysis. *Neurology*. 2014; 82: 806-13.
3. Chow F. Brain and spinal epidural abscess. *Continuum (Minneapolis)*. 2018; 24: 1327-48.

**MENINGITIS
TUBERCULOSA**

27



1. START

1.1. Inicio de tratamiento

El uso de algoritmos diagnósticos permite identificar pacientes de alto riesgo (salvo niños de corta edad y pacientes VIH) en los que deben intensificarse los esfuerzos para alcanzar un diagnóstico microbiológico específico y en los que debe iniciarse un tratamiento antituberculostático empírico (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹ (tabla I).

Tabla I. Algoritmo diagnóstico para meningitis tuberculosa en adultos no VIH²

| Parámetro | Rango | Puntuación |
|--|----------|------------|
| Edad (años) | > 36 | 2 |
| | < 36 | 0 |
| Leucocitos en sangre (10 ³ /ml) | > 15.000 | 4 |
| | < 15.000 | 0 |
| Duración de la enfermedad (días) | > 6 | -5 |
| | < 6 | 0 |
| Leucocitos en LCR (10 ³ /ml) | > 900 | 3 |
| | < 900 | 0 |
| % de neutrófilos en LCR | > 75 | 4 |
| | < 75 | 0 |

Puntuación total: < 4 meningitis tuberculosa. > 4 meningitis bacteriana.

1.2. Fármacos de primera elección

El tratamiento de primera línea para la meningitis tuberculosa consiste en la combinación de isoniazida, rifampicina, pirazinamida y etambutol durante 2 meses (tratamiento de iniciación) e isoniazida y rifampicina (tratamiento de continuación) durante 10 meses (total 12 meses) (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

1.3. Dosis¹ (tabla II)

| Fármaco | Niños | Adultos | Duración |
|----------------|--------------------------|------------------------------------|-----------------|
| Isoniazida | 10-20 mg/kg (max 500 mg) | 300 mg | 12 meses |
| Rifampicina | 10-20 mg/kg (max 600 mg) | 450 mg (< 50kg) 600 mg (≥ 50kg) | 12 meses |
| Pirazinamida | 30-35 mg/kg (max 2 g) | 1,5 g (< 50 kg) 2 g (≥ 50 kg) | 2 meses |
| Etambutol | 15-20 mg/kg (max 1 g) | 15 mg/kg | 2 meses |

1.4. Tratamiento adyuvante

Todos los pacientes con meningitis tuberculosa deben recibir tratamiento adyuvante con corticoides, independientemente de su gravedad (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)¹.

En adultos se utilizará dexametasona 0,4 mg/kg/día con una pauta descendente en 6-8 semanas (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)³⁻⁵.

En niños < 14 años, prednisolona 4 mg/kg/día o dexametasona 0,6 mg/kg/día durante 4 semanas y una pauta descendente 4 semanas más (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)¹.

1.5. Consideraciones especiales

En pacientes VIH se recomienda la misma pauta de anti-tuberculostáticos (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**) y de corticoides (**nivel de evidencia I, grado de recomendación B**)^{1,4,5}.

Requieren evaluación neuroquirúrgica la hidrocefalia, los abscesos tuberculosos y la tuberculosis espinal con paraparesia (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

1.6. Principales contraindicaciones y precauciones

El efecto adverso más frecuente suele ser la intolerancia digestiva, generalmente leve y autolimitada. La hepatotoxicidad es el efecto secundario grave más frecuente. Otros efectos adversos son neuropatía óptica por etambutol; neuropatía periférica por déficit de piridoxina (vitamina B₆) por isoniazida; trombopenia, hemólisis e insuficiencia renal aguda por rifampicina; fotosensibilidad por pirazinamida e isoniazida; o interacciones farmacológicas por la inducción del citocromo P450 por parte de la rifampicina.

2. STOP

2.1. Monitorización del resultado

Debido a la baja sensibilidad de los test diagnósticos, una vez iniciado el tratamiento empírico se recomienda completar la pauta de 12 meses a menos que se establezca un diagnóstico alternativo (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹.

La aparición o empeoramiento de signos focales requiere la realización de pruebas de imagen para descartar complicaciones que requieran cambios de tratamiento o evaluación neuroquirúrgica (**nivel de evidencia III, grado de recomendación A**)¹.

2.2. Stop por fracaso terapéutico

La falta de respuesta al tratamiento se considera factor de riesgo de tuberculosis multirresistente, por lo que deben realizarse rápidamente test de susceptibilidad para determinar la mejor terapia individualizada (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹.

2.3. Stop por respuesta terapéutica y duración del tratamiento

Se realizarán 2 meses de pauta de inducción y 10 meses de mantenimiento hasta completar 12 meses de tratamiento (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

2.4. Indicaciones de suspensión

El umbral para suspender el tratamiento en caso de hepatotoxicidad debe ser superior al de la tuberculosis pulmonar. Si las transaminasas ascienden 5 veces por encima de su valor normal, se debe suspender la pirazinamida y mantener el resto del tratamiento con controles analíticos diarios (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). Si las transaminasas continúan ascendiendo, deben suspenderse la isoniazida y la rifampicina (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**), manteniendo el etambutol y añadiendo estreptomycin y en casos graves, moxifloxacino o levofloxacino (**nivel de evidencia III, grado de recomendación C**)¹.

Bibliografía

1. Thwaites G, Fisher M, Hemingway C, Scott G, Solomon T, Innes J. British Infection Society for the diagnosis and treatment of tuberculosis of the central nervous system in adults and children. *J Infect.* 2009; 59: 167-87.
2. Török ME, Nghia HDT, Chau TTH, Mai NTH, Thwaites GE, Stepniewska K, et al. Validation of a diagnostic algorithm for adult tuberculous meningitis. *Am J Trop Med Hyg.* 2007; 77(3): 555-59.
3. Prasad K, Singh MB. Corticosteroids for managing tuberculous meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008;(1):CD002244.
4. Thwaites GE, Nguyen DB, Nguyen HD, Hoang TQ, Do TT, Nguyen TC, et al. Dexamethasone for the treatment of tuberculous meningitis in adolescents and adults. *N Engl J Med.* 2004; 351(17): 1741-51.
5. Török ME, Bang ND, Chau TTH, Yen NTB, Thwaites GE, Quy HT, et al. Dexamethasone and long-term outcome of tuberculous meningitis in vietnamese adults and adolescents. *PLoS ONE.* 2011; 6(12): e27821. doi:10.1371/journal.pone.0027821.

28

ENCEFALITIS HERPÉTICA



1. START

1.1. Inicio de tratamiento

Debe ser iniciado si los hallazgos de la PL y/o de la neuroimagen inicial sugieren encefalitis herpética, o durante las primeras 6 horas de valoración médica si los resultados no están disponibles, o el paciente se encuentra grave o empeorando (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

Si los hallazgos de la PL y/o neuroimagen iniciales son normales, pero persiste la sospecha clínica de encefalitis herpética, debe ser iniciado durante las primeras 6 horas, a la espera de nuevas pruebas complementarias (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

1.2. Fármacos de primera elección

El aciclovir intravenoso es el fármaco de elección en encefalitis herpética (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)¹⁻³.

El uso de corticoides de manera rutinaria en pacientes con encefalitis herpética está desaconsejado (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹.

1.3. Dosis y precauciones

La dosis de aciclovir intravenoso es 10 mg/kg/8 h (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)¹⁻³

La dosis de aciclovir debe ser ajustada a la función renal (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

1.4. Consideraciones especiales

En pacientes inmunodeprimidos el aciclovir intravenoso (10 mg/kg/8 h) debe mantenerse al menos 21 días y debe

pautarse posteriormente aciclovir oral hasta conseguir $CD4 > 200 \times 10^6 /l$ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

2. STOP

2.1. Monitorización del resultado

Una vez finalizado el tratamiento, debe repetirse la PL para confirmar la negatividad de la PCR para VHS (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**). En caso de que persista la positividad, debe mantenerse el aciclovir y repetirse la PCR semanalmente hasta conseguir la negatividad (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)¹.

2.2. Stop por fracaso terapéutico

La resistencia a aciclovir es infrecuente, especialmente en inmunocompetentes (< 1 %). Debe sospecharse en caso de evolución desfavorable y habiéndose descartado complicaciones más habituales (edema cerebral, crisis epilépticas). El tratamiento de elección en casos de resistencia a aciclovir es foscarnet intravenoso 60 mg/kg/8 h o 90 mg/kg/12 h. La dosis debe ajustarse en caso de insuficiencia renal (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁴.

2.3. Stop por respuesta terapéutica

En caso de buena evolución, el tratamiento se suspenderá una vez que se cumpla la duración recomendada (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹⁻³.

El aciclovir intravenoso se puede suspender antes de cumplir la pauta completa en individuos inmunocompetentes si (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹:

- ▶ Si se establece un diagnóstico alternativo.
- ▶ PCR de VHS es negativa en 2 ocasiones separadas por 24-48 h y la RM no es característica de encefalitis herpética.
- ▶ PCR de VHS negativa con más de 72 horas de evolución clínica, nivel de conciencia normal, RM normal realizada con más de 72 horas y leucocitos en LCR < 5/l.

2.4. Duración del tratamiento

Si se confirma la encefalitis herpética, el aciclovir intravenoso debe mantenerse durante 14-21 días en pacientes inmunocompetentes y al menos 21 días en inmunodeprimidos (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)^{1,4}.

2.5. Forma de suspensión

Tras finalizar la pauta de aciclovir intravenoso, en pacientes inmunocompetentes la terapia oral con valaciclovir durante 3 meses no ha demostrado beneficio (**nivel de evidencia I, grado de recomendación A**)⁵. En pacientes VIH el aciclovir oral debe pautarse tras finalizar el tratamiento intravenoso hasta conseguir $CD4 > 200 \times 10^6 / l$ (**nivel de evidencia II, grado de recomendación A**)¹.

3. TRAS EL STOP

3.1. Conducta en caso de recidiva

Aproximadamente un 25 % de los pacientes pueden presentar un empeoramiento o aparición de nuevos síntomas tras haber finalizado correctamente el tratamiento con aciclovir⁴. Aunque se ha descrito ocasionalmente la reactivación del virus (detectándose de nuevo PCR positiva en LCR), obteniendo buena respuesta con un segundo tratamiento con aciclovir (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación C**)⁶, la mayoría de los

casos son inmunomediados con PCR negativa⁷. Recientemente se ha establecido una clara relación entre la encefalitis herpética y la encefalitis autoinmune mediada por anticuerpos contra el receptor del N-metil-D-aspartato (NMDAR), llegándose a identificar en el 100 % de las “recidivas” de encefalitis herpéticas⁸. La encefalitis anti-NMDAR postherpética surge habitualmente en los primeros 2 meses tras el tratamiento de la infección por VHS. En niños menores de 4 años se presenta con coreoatetosis, bajo nivel de conciencia y crisis; en los niños mayores de 4 años y adultos, se manifiesta fundamentalmente como síntomas neuropsiquiátricos. Se recomienda la misma pauta de tratamiento (primera línea: *bolus* de metilprednisolona, inmunoglobulinas intravenosas, plasmaféresis o combinaciones de los anteriores; segunda línea: rituximab y/o ciclofosfamida) que la utilizada en las encefalitis anti-NMDAR no relacionadas con el VHS (**nivel de evidencia IV, grado de recomendación B**)⁸.

3.2. Recomendaciones de seguimiento del paciente

A pesar de un correcto tratamiento, la tasa de secuelas de la encefalitis herpética (principalmente cognitivo-conductuales) es elevada (hasta un 90 %), por lo que es preciso un adecuado seguimiento y tratamiento de las mismas⁴.

4. OTRAS ENCEFALITIS VÍRICAS

Aciclovir intravenoso (10-15 mg/kg/8 h) durante 14 días está recomendado como tratamiento de encefalitis por virus varicela-zóster, asociado o no a corticoides (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{1,2}.

La adición de corticoides (prednisona 1 mg/kg/día oral durante 3-5 días) se recomienda especialmente cuando existe vasculitis asociada (**nivel de evidencia II, grado de recomendación B**)^{1,2}.

No se recomienda ningún tratamiento específico en las meningoencefalitis por enterovirus; en casos graves pleconaril (si está disponible) o inmunoglobulinas intravenosas pueden ser consideradas (**nivel de evidencia III, grado de recomendación B**)¹.

Bibliografía

1. Solomon T, Michael BD, Smith PE, Snderson F, Davies NW, SHart IJ, et al. Management of suspected viral encephalitis in adults - Association of British Neurologist and British Infection Association National Guidelines. *J Infect.* 2012; 64: 347-73.
2. Steiner I, Budka H, Chaudhuri A, Koskiniemi M, Sainio K, Salonen O, et al. Viral meningoencephalitis: a review of diagnostic methods and guidelines for management. *Eur J Neurol.* 2010; 17: 999-1009.
3. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch K, Sejvar JJ, Marra CM, Roos KL, et al. The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2008; 47: 303-27.
4. Bradshaw MJ, Venkatesan A. Herpes simplex virus-1 encephalitis in adults: pathophysiology, diagnosis, and management. *Neurotherapeutics.* 2016; 1383: 493-508.
5. Gnann JW, Skoldenberg B, Hart J, Aurelius E, Schliamsner S, Studahl M, et al. Herpes simplex encephalitis: lack of clinical benefit of long-term valacyclovir therapy. *Clin Infect Dis.* 2015; 61: 683-91.
6. Ito Y, Kimura H, Yabuta Y, Ando Y, Murakami T, Shiomi M, et al. Exacerbation of herpes simplex encephalitis after successful treatment with acyclovir. *Clin Infect Dis.* 2000; 30(1): 185-7.
7. Sköldenberg B, Aurelius E, Hjalmarsson A, Sabri F, Forsgren M, Andersson B, et al. Incidence and pathogenesis of clinical relapse after herpes simplex encephalitis in adults. *J Neurol.* 2006; 253(2): 16370.
8. Armangue T, Spatola M, Vlagea A, Matozzi S, Cárceles-Cardón M, Martínez-Heras E, et al. Frequency, symptoms, risk factors, and outcomes of autoimmune encephalitis after herpes simplex encephalitis: a prospective observational study and retrospective analysis. *Lancet Neurol.* 2018; 17(9): 760-72.

